

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA  
PARACOCCIDIODOMICOSE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

PAULO MENDES PEÇANHA

VITÓRIA  
2012

PAULO MENDES PEÇANHA

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA  
PARACOCCIDIODOMICOSE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Profa. Dra. Mariceli Lamas de Araújo  
Co-orientador: Prof. Dr. Aloísio Falqueto

VITÓRIA  
2012

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

---

Peçanha, Paulo Mendes, 1950-

P364a Aspectos epidemiológicos e clínicos da  
paracoccidiodomicose no estado do Espírito Santo / Paulo  
Mendes Peçanha. – 2012.

104 f. : il.

Orientador: Mariceli Lamas de Araújo.

Coorientador: Aloísio Falqueto.

Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) –  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da  
Saúde.

1. Paracoccidiodomicose - Estudo de casos - Espírito Santo  
(Estado). 2. Epidemiologia - Espírito Santo (Estado). I. Araújo,  
Mariceli Lamas de. II. Falqueto, Aloísio. III. Universidade Federal  
do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 61

---



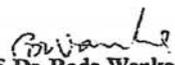
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

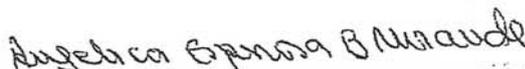
PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

O mestrando PAULO MENDES PEÇANHA apresentou a dissertação intitulada "Aspectos Epidemiológicos e Clínicos da Paracoccidioidomicose no Estado do Espírito Santo" em sessão pública, no dia 31 de agosto de 2012, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

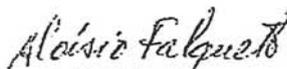
Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu (X) aprovar ( ) reprovando a dissertação para habilitar o médico PAULO MENDES PEÇANHA a obter o Grau de MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória-ES, 31 de agosto de 2012.

  
Prof. Dr. Bodo Wanke  
(Membro Externo)

  
Profa. Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda  
(Membro Interno)

  
Profa. Dra. Mariceli Lamas de Araújo  
(Orientadora)

  
Prof. Dr. Aloisio Falqueto  
(Co-orientador)

## DEDICATÓRIA

*À Angélica (esposa), Marcelo,  
Pedro e Paula (filhos) pelo  
incondicional apoio e participação na  
vida e na realização deste projeto.*

*Aos meus pais - Oséias e América (in  
memorian) - que sempre vibraram a cada  
etapa vencida pelos filhos*

## AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao **Prof. Dr. Délio Delmaestro**, companheiro e amigo por longos anos no acompanhamento desses pacientes. Sem o seu entusiasmo e disposição não existiria a documentação desta série de casos.*

## AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Aloísio Falqueto** pela orientação e apoio na realização dessa dissertação e por colocar à disposição todos os registros, pacientemente elaborados ao longo dos últimos anos atendendo aos pacientes com paracoccidiodomicose.

À **Prof<sup>a</sup>. Dra. Mariceli Lamas de Araújo** pelo estímulo na realização dessa dissertação e pela disposição em orientar e acompanhar, mesmo à distância, o trabalho realizado.

Ao **Prof. Dr. Bodo Wanke** pela participação na banca examinadora e pelo apoio com material bibliográfico para o preparo da dissertação.

Às Prof<sup>as</sup> do Programa de Pós Graduação em Doenças Infecciosas - **Dr<sup>a</sup> Angélica Espinosa Miranda e Dr<sup>a</sup> Rita Elizabeth Checon de Freitas**- pelo incentivo à realização do Mestrado e dessa dissertação como consequência.

Às **Dras. Maria Angélica Massaroni Peçanha e Edilaine Brandão Schmidt** pelo acompanhamento dos pacientes e caprichosos registros nos prontuários e protocolos, fundamentais para a realização dessa dissertação.

Ao **Dr. Carlos Urbano G. Ferreira Jr.**, amigo e companheiro, pelo estímulo à pesquisa e apoio no acompanhamento dos pacientes internados ao longo desses anos.

Ao **Dr. Raphael Zanotti**, médico residente, chegando à Infectologia, cuja disposição e dedicação, foram fundamentais para que o banco de dados da paracoccidiodomicose se tornasse realidade.

Aos **Internos e Residentes de Clínica Médica e Infectologia** pelos registros nas evoluções dos pacientes internados e ambulatoriais, sem os quais essa dissertação seria impossível.

Aos Internos do curso de Medicina- **Monique Coelho Dalapícola, Kattiane Kuster Tonoli, Bruna Silva Santos, Bárbara Christina Bonino, Brayam Martins Tomáz, Talita de Jesus Nascimento, Tassia Cani Bussular, Luciana Seidel de Crignes e**

**Karine Mara Leles do Amaral** que ao longo dos últimos meses se aplicaram no preenchimento dos protocolos, fundamentais nesse projeto.

Aos Internos **Felipe da Fonseca Potratz e Nilo Eduardo Delboni Nunes** incansáveis no cruzamento de dados que permitiram transformar em informações relevantes os números infundáveis das tabelas do banco de dados.

À Equipe do SAME representada por **Rosana Patrocínio Cabral, Júnio Gomes da Silva, Luis Eduardo da Silva e Washington Silva da Vitória** cujo empenho na localização dos prontuários foi fundamental na execução desse trabalho.

À **Equipe de Enfermagem da Clínica Médica 4º Andar e do Ambulatório de Doenças Infecciosas** pelo carinho e dedicação no cuidado aos pacientes portadores de paracoccidiodomicose.

À **Profª Drª Leila Massaroni** e ao **Prof. Marcelo Massaroni Peçanha** pela competência e habilidade na formatação dessa dissertação.

Aos Técnicos do Laboratório de Micologia, **José Mauro da Vitória e Simone Bravin Maifrede**, pelo apoio com os exames e na busca de resultados do presente e do passado.

Aos **Médicos colegas do Serviço de DIP** do HUCAM pelo apoio e encaminhamento de pacientes com paracoccidiodomicose.

Aos **Residentes e Médicos do Serviço de Diagnóstico por Imagem** pelo apoio na realização de exames e, em especial, **Drª Júliana Bayerl e Dr. André Oliveira** pelas imagens cedidas para essa dissertação.

Aos **funcionários do Laboratório de Análises Clínicas\*** pela atenção na realização dos exames dos pacientes com paracoccidiodomicose.

"O maior perigo que se corre em uma  
viagem, é ela não começar."  
Amyr Klink

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>19</b>
3.1. AGENTE ETIOLÓGICO.....	19
3.2. ECOLOGIA.....	21
3.3. EPIDEMIOLOGIA.....	24
<b>3.3.1. Incidência, prevalência e mortalidade.....</b>	<b>24</b>
<b>3.3.2. Faixa etária e distribuição entre gêneros .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3.3. Ocupação.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.4. Raça/Fatores Genéticos.....</b>	<b>28</b>
<b>3.3.5. Hábitos – Tabagismo/Etilismo.....</b>	<b>29</b>
<b>3.3.6. Estado Nutricional e Imunidade.....</b>	<b>29</b>
3.4. IMUNOPATOGENESE.....	29
3.5. ASPECTOS CLÍNICOS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE.....	32
<b>3.5.1. Paracoccidiodomicose Infecção .....</b>	<b>32</b>
<b>3.5.2. Paracoccidiodomicose doença.....</b>	<b>33</b>
<b>3.5.3. Características das lesões na Paracoccidiodomicose.....</b>	<b>35</b>
<b>3.5.4. Doenças associadas.....</b>	<b>42</b>
3.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	44
3.7. TRATAMENTO.....	48
<b>4. METODOLOGIA.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1. Localização do estudo.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2. Características do estudo – coleta de dados.....</b>	<b>52</b>
<b>4.3. Considerações éticas.....</b>	<b>54</b>
<b>4.4. Análise estatística.....</b>	<b>54</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>55</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>76</b>
<b>7. CONCLUSÕES.....</b>	<b>85</b>
<b>8. PERSPECTIVAS.....</b>	<b>86</b>
<b>9. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>87</b>
<b>10 ANEXOS.....</b>	<b>97</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Aspectos micológicos do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> .....	20
Figura 2- (A). Distribuição geográfica do <i>D. novemcinctus</i> (B). <i>D. novemcinctus</i> . (C). toca do tatu .....	22
Figura 3- Distribuição geográfica da paracoccidioidomicose na América Latina.....	25
Figura 4- Distribuição da mortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil.....	27
Figura 5- História natural da interação parasita-hospedeiro na paracoccidioidomicose.....	30
Figura 6- a Lesões cutâneas na forma aguda da paracoccidioidomicose, e b. líquido ascítico quiloso.....	63
Figura 7 a e b- Hiperpigmentação cutâneo-mucosa na insuficiência adrenal pela paracoccidioidomicose.....	64
Figura 8 a e b- Tomografia do sistema nervoso central mostrando lesão pela paracoccidioidomicose.....	65
Figura 9-. Lesão na mucosa oral (9a) e lesão genital (9b) por paracoccidioidomicose.....	66
Figura 10 a e b - Lesão articular e lesão óssea RNM pela paracoccidioidomicose.....	66
Figura 11 - Radiografia de tórax da forma crônica da paracoccidioidomicose.....	67
Figura 12 a e b- Tomografia computadorizada do tórax na forma crônica da paracoccidioidomicose.....	69
Figura 13 a e b- Tomografia computadorizada do crânio na forma crônica da paracoccidioidomicose.....	70
Figura 14 a e b- Tomografia computadorizada das adrenais forma crônica da paracoccidioidomicose.....	70

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação da PCM – Consenso em paracoccidiodomicose 2006.....	32
Tabela 2. Opções terapêuticas para tratamento da paracoccidiodomicose.....	49
Tabela 3. Distribuição dos pacientes segundo gênero.....	55
Tabela 4. Relação entre o número de casos e a procedência (distribuição por unidade da federação).....	56
Tabela 5. Distribuição por municípios dos pacientes com paracoccidiodomicose procedentes do Espírito Santo.....	58
Tabela 6. Número de casos em relação à apresentação clínica da paracoccidiodomicose.....	59
Tabela 7. Proporção entre os gêneros masculino e feminino (M/F) e forma de apresentação da paracoccidiodomicose.....	60
Tabela 8. Características epidemiológicas. Dados representados por número de casos de paracoccidiodomicose (%) para cada forma clínica.....	61
Tabela 9. Sinais e sintomas da doença relacionados a forma clínica.....	62
Tabela 10. Número de casos (%) associados à forma clínica da paracoccidiodomicose e achados radiográficos e tomográficos.....	68
Tabela 11. Presença de lesões (%) em tomografias de crânio e adrenal.....	69
Tabela 12. Métodos diagnósticos (%) utilizados para confirmação da paracoccidiodomicose.....	71
Tabela 13. Sorologia e distribuição por forma clínica associada ao número de casos observados.....	71
Tabela 14. Sorologia em pacientes com forma crônica. Distribuição por extensão de lesão.....	71
Tabela 15. Número de casos (%) de doenças associadas.....	72
Tabela 16. Número de casos (%), forma clinica e alterações no hemograma.....	73
Tabela 17. Número de casos e tipo de tratamento utilizado.....	74
Tabela 18. Número de casos (%), tempo de tratamento e evolução clínica.....	75

## LISTA DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1.</b> Distribuição por ocupação nos casos observados.....	56
<b>Gráfico 2 a.</b> Procedência dos casos de paracoccidiodomicose no ES conforme município, <b>b.</b> relação com relevo.....	57
<b>Gráfico 3.</b> Distribuição de casos e forma da doença por faixa etária.....	60

## LISTA DE ABREVIATURAS

CIE	Contra imunoeletroforese
DST	Doença sexualmente transmissível
EIA	Enzima imuno ensaio
ELISA	Ensaio imunoenzimático ligado a enzima
FC	Fixação de complemento
Gp 43	Glicoproteína de peso molecular de 43 KDaltons
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HLA	Antígeno de histocompatibilidade
IDD	Imuno difusão dupla
IFN	Interferon
IL	Interleucina
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PAS	Ácido periódico de Schiff
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PCM	Paracoccidiodomicose
PMN	Polimorfonucleares
RNM	Ressonância nuclear magnética
SNC	Sistema nervoso central
TARV	Terapêutica anti retroviral
TC	Tomografia computadorizada

## RESUMO

PEÇANHA, P. M. **Aspectos epidemiológicos e clínicos da paracoccidioidomicose no estado do Espírito Santo.** 2012. 104 f. Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) – Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Vitória, 2012.

Em série histórica de casos de Paracoccidioidomicose, foram analisados retrospectivamente os prontuários de 546 pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM) da Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, no período de 1978 a 2012. A idade dos pacientes variou de 7 a 83 anos, sendo 512 do gênero masculino e 34 do feminino, com proporção 15:1. Em relação à procedência, 81,34% eram do Espírito Santo (ES) e 18,66% procediam de outros estados, predominantemente de área rural, sendo 77,6% dos pacientes lavradores. O mapeamento da distribuição geográfica no ES revelou maior concentração de casos em municípios situados na faixa oeste, junto à divisa de Minas Gerais. Quanto à apresentação clínica, 60 (10,99%) pacientes eram da forma aguda/subaguda da doença, 485 (88,83%) da forma crônica e um paciente apresentou a forma subclínica. Os órgãos mais frequentemente acometidos foram os pulmões, mucosa de orofaringe, linfonodos, pele e laringe. Vários outros órgãos se mostraram comprometidos, com menor frequência. O diagnóstico foi firmado através de exame histopatológico em 252 (46,15%), exame direto em 168 (30,77%), exame direto e histopatológico em 111 (20,33%) e sorologia em 15 (2,75%) pacientes. As doenças infecciosas mais frequentemente associadas foram: Tuberculose, AIDS, Leishmaniose e as parasitoses intestinais. Os pacientes foram tratados com sulfonamidas ou azólicos nas formas leves e moderadas e anfotericina B nas formas graves. A duração do tratamento foi analisada em 366 pacientes, sendo que, somente 146 (40%) completaram o tempo mínimo previsto de 18 meses de medicação com sulfonamidas. As sequelas mais comuns foram lesões residuais pulmonares e cicatrizes em pele e mucosas. O número de casos desta série destaca o ES como importante área endêmica de Paracoccidioidomicose no Brasil e os resultados seguem os padrões clínicos e epidemiológicos demonstrados em outras séries.

Palavras Chave: Paracoccidioidomicose; série histórica; epidemiologia; clínica; Espírito Santo.

## ABSTRACT

PEÇANHA, P. M. **Epidemiological and clinical aspects of paracoccidioidomycosis in Espírito Santo state, Brazil.** 2012. 104 f. Dissertation (Master in Infectious Diseases) – Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Vitória, 2012.

In a serie of cases of paracoccidioidomycosis we retrospectively reviewed the records of 546 patients treated at the Hospital Universitario Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Federal University of Espírito Santo - UFES, from 1978 to 2012. The patients' ages ranged from 7 to 83 years, with 512 males and 34 females in a ratio of 15:1. Most of the patients( 81,34%) were from the state of Espírito Santo (ES), 18,66% came from other states, mainly from rural areas and 77,6% of them were farmers. The map of geographical distribution in ES showed higher concentration of cases in counties in the western border, along Minas Gerais state. Looking at the clinical features 60 (10.99%) patients presented the acute / subacute form of the disease, 485 (88.83%) the chronic form and one patient the subclinical form. The organs most often affected were the lungs, oropharyngeal mucosa, lymph nodes, skin and larynx. Several other organs were also affected less frequently. The diagnosis was established by histopathology in 252 (46.15%), direct examination in 168 (30.77%), direct examination and histopathology in 111 (20.33%) and serology in 15 (2.75%) patients. The infectious diseases more frequently associated were tuberculosis, AIDS, leishmaniasis and intestinal parasites. Patients were treated with sulfonamides, or azole in mild to moderate forms and amphotericin B in severe forms. The length of the treatment was analysed in 366 patients. Only 146 (40%) completed the minimum of 18 months needed when taking sulphonamides. The most common sequelae were residual pulmonary lesions and scars on skin and mucous membranes. The number of cases in this serie highlights the state of Espírito Santo as important endemic area of paracoccidioidomycosis in Brazil and the results follow the clinical and epidemiological patterns demonstrated in other series.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; serie of cases; epidemiology; clinical features; Espírito Santo state.

## 1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é a micose endêmica sistêmica mais frequente na América do Sul e no Brasil, mas o seu impacto na saúde pública não é conhecido por completo pela carência de informações precisas<sup>(92)</sup>. Uma das dificuldades reside no fato da PCM não ser doença de notificação compulsória no estado e no país. A prevalência da PCM varia entre países e dentro dos países, de uma região para outra<sup>(35)</sup>. O Brasil é o “coração da endemia” conforme Restrepo e Tobón<sup>(10)</sup>, com 80% dos casos relatados e o Sudeste é uma das regiões com maior prevalência da PCM no Brasil. Mesmo se situando nessa região o número de casos publicados no ES resumia-se aos 70 incluídos no estudo caso controle publicado por dos Santos et al. em 2003<sup>(43)</sup> demonstrando a associação do tabagismo e etilismo como fatores de risco para a Paracoccidioidomicose, dois relatos de casos, publicados por Deps et al.<sup>(107)</sup> e Chambô Filho et al.<sup>(108)</sup> além do tratamento de 4 pacientes com Anfotericina B coloidal publicado por Dietze et al. em 1999<sup>(106)</sup>. É importante citar ainda o estudo epidemiológico Paracoccidioidina, histoplasmina e PPD realizado por Rezende Vieira em 1978 já demonstrando a prevalência da PCM na região oeste do estado<sup>(109)</sup>. No entanto, o Espírito Santo se vê cercado por outras unidades da federação onde foram realizados trabalhos que geraram publicações com longas séries de casos, especialmente Rio de Janeiro e São Paulo<sup>(101,45,92,95)</sup>, sendo, inclusive, a taxa de mortalidade pela PCM no E. Santo citada como a maior da região Sudeste em estudo realizado por Coutinho et al. em 2002<sup>(36)</sup>. Esta série com 546 casos busca inserir o ES de forma mais concreta no mapa da PCM no Brasil, além de mostrar, dentro do estado, de quais municípios e regiões procedem os pacientes, contribuindo assim para o melhor conhecimento da doença no estado e no país.

## **2. OBJETIVOS**

### **GERAL:**

- Conhecer aspectos epidemiológicos e clínicos da PCM no estado do Espírito Santo (ES) a partir da análise dos casos atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM, hospital de referência para o diagnóstico e tratamento dessa patologia, no período de 1978 a 2012.

### **ESPECÍFICOS:**

- Conhecer as regiões de origem dos pacientes portadores de PCM, destacando os municípios de procedência com suas características climáticas, geográficas e principal atividade agrícola.
- Mapear a PCM no Espírito Santo.
- Identificar as formas clínicas prevalentes, as características da apresentação e doenças associadas à PCM no ES.
- Correlacionar formas clínicas com hábitos e fatores de risco associados à doença.
- Relacionar os métodos diagnósticos que mais contribuíram na definição dos casos.
- Correlacionar formas clínicas com positividade sorológica nos casos estudados.
- Avaliar a resposta terapêutica dos pacientes estudados.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1. AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da Paracoccidioidomicose (PCM) é o *Paracoccidioides brasiliensis*, relatado pela primeira vez em 1908 por Adolfo Lutz, que o reconheceu como causador de uma nova doença fúngica<sup>(1)</sup>. Taxonomicamente, ele é classificado na família *Onygenaceae* (ordem *Onygenales*, phylum *Ascomycota*), grupo comum à maioria dos agentes das micoses sistêmicas endêmicas: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*, além de *Histoplasma capsulatum* e *Lacazia loboi*<sup>(2,3,4)</sup>.

Estudos moleculares filogenéticos e filogeográficos indicam que vários membros da família *Onygenaceae* podem ter se originado nas Américas por volta de 3 a 20 milhões de anos atrás<sup>(2,5)</sup>, tendo evoluído em associação com hospedeiros mamíferos ao longo desses anos<sup>(3)</sup>. Estudos moleculares também mostraram que *P. brasiliensis* não é uma espécie única, mas, um complexo de pelo menos três espécies genéticas: S<sub>1</sub> e PS<sub>2</sub> encontradas no Brasil, Argentina, Uruguai, Peru, Paraguai e Venezuela e PS<sub>3</sub> restrita à Colômbia<sup>(4,6)</sup>. Posteriormente, estudos com amostras da região Centro-oeste brasileira e do Equador, observaram que um isolado denominado Pb01 não se agrupava em qualquer das espécies crípticas descritas anteriormente, constituindo-se, pelas divergências apresentadas, em nova espécie de *Paracoccidioides* denominada *P. lutzii* em homenagem a Adolfo Lutz que um século atrás havia descoberto o agente da PCM<sup>(4,7)</sup>. O impacto clínico e terapêutico dessa diversidade genotípica ainda está por ser definido, porém, a identificação da associação de cada espécie com padrões diferentes de manifestações clínicas, resposta terapêutica e perfil epidemiológico parece ser uma questão de tempo<sup>(2,3)</sup>.

Outra característica importante do *P. brasiliensis* é ser um fungo termodimórfico. Cultivado em temperatura ambiente (menor que 28° C), o *P. brasiliensis* produz colônias brancas, algodonosas, aderentes ao meio após 20 a 30 dias de incubação. À microscopia óptica evidencia-se a forma micelial como hifas filamentosas, septadas e finas capazes de formar diferentes tipos de conídios como clamidoconídios, conídios terminais e artroconídios, sendo esses últimos, com 4 a 5µ de diâmetro, os propágulos infectantes<sup>(2,8,9)</sup>. As hifas e conídios são uninucleados,

tendo a camada externa da parede celular composta basicamente por beta-1,3-glucana e a camada interna por quitina.

A forma de levedura é encontrada em cultivos incubados entre 28 e 37° C, como também em tecidos e fluidos humanos. As colônias crescem em 10 dias com coloração creme e aspecto cerebriforme<sup>(9,10)</sup>. A morfologia característica do *P. brasiliensis* é de uma célula mãe arredondada, multinucleada, com 5 a 30µ de diâmetro apresentando brotamentos simples ou múltiplos (blastoconídios), adquirindo a forma classicamente descrita como roda de leme quando com múltiplos brotamentos. Sua parede externa é rica em alfa-1,3-glucana e a interna é rica em quitina.

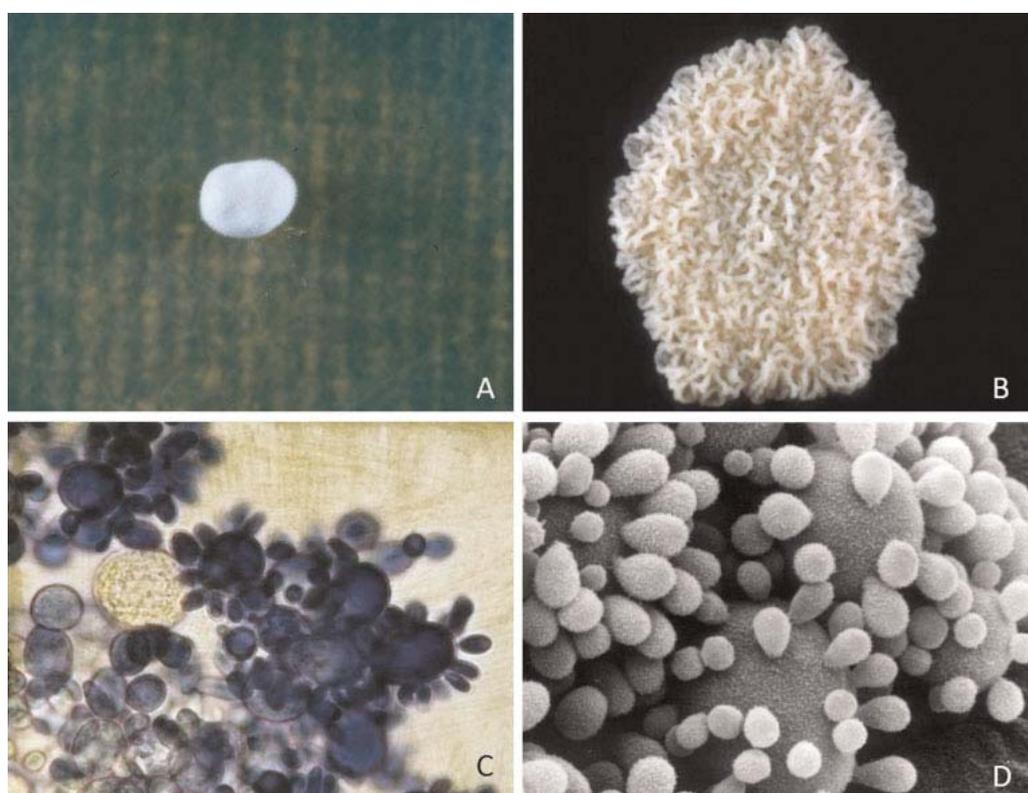


Figura 1 – Aspectos micológicos do *Paracoccidioides brasiliensis*. (A) Colônia na fase micelial - temperatura ambiente. (B) fase leveduriforme a 37°C. (C) Várias leveduras com múltiplos brotamentos em um aspirado de linfonodo corado por Grocott-Gomori. (D) microscopia eletrônica – leveduras lembrando “minas flutuantes”. (A), (B) e (C) adaptado de Colombo&Queiróz-Teles<sup>(8)</sup>.

O aspecto típico de birrefringência do *P. brasiliensis* à microscopia óptica se deve à refração da luz pela espessura da parede celular. A transformação de micélio em levedura é fundamental na patogenicidade do fungo. Este processo envolve mudanças na composição percentual de beta-1,3-glucana (micélio) e de alfa-1,5-

glucana (levedura), além de outras alterações na composição química da parede celular. O principal fator envolvido no dimorfismo é a temperatura, contribuindo, também, fatores como nutrientes e o ar. É de se destacar que cepas fúngicas incapazes de desenvolver a transição morfológica não são virulentas<sup>(2,8,10)</sup>.

O *P. brasiliensis* produz enzimas como urease, protease e fosfolipase, mas sua atividade metabólica é mais bem caracterizada pela produção de exoantígenos, dos quais a principal e mais específica é a glicoproteína com 43-KDa, a gp43, responsável pela adesão, invasão e patogenicidade do fungo<sup>(55, 81)</sup>. A nova espécie descrita como PbO1 (*P. lutzi*) não expressa a gp 43<sup>(4)</sup>.

### 3.2. ECOLOGIA

Embora o nicho ecológico do *P. brasiliensis* não esteja ainda exatamente determinado, existem evidências de que seu habitat seja o solo, proliferando em locais úmidos e ricos em proteínas, onde variações de temperatura sejam mínimas. Nesses locais o fungo cresce em sua fase micelial produzindo conídios que, sob a forma de aerossol, são inalados, alcançando os alvéolos pulmonares. Borelli, em 1972, sugeriu que o *nicho* do fungo deveria se localizar subterraneamente, em buracos em associação com roedores e tatus<sup>(11)</sup>. Trabalhos mais recentes demonstraram que o *P. brasiliensis* tem bom crescimento tanto em solos com textura argilosa ou arenosa, em condições de alta umidade e pouco crescimento em condições de baixa umidade. Nesses estudos foi também observado que o fungo é incapaz de crescer em alguns solos com elevados teores de alumínio trocável ( $H^+Al^-$ ), encontrados em áreas de baixo endemismo<sup>(4,12)</sup>.

O primeiro relato de isolamento do fungo de amostras do solo foi feito em 1962 e 1963 em Recife - Pernambuco, em uma fazenda de criação de gado, por Shome & Batista<sup>(13)</sup>. Em 1967 houve outro relato de isolamento do solo, na região de Chaco, Argentina, por Negroni<sup>(14)</sup>. Em 1971, na Venezuela, *P. brasiliensis* foi isolado de amostras de solo em uma plantação de café, por Albornoz<sup>(15)</sup>. Em 1989, novo isolado de amostras de fezes de pinguim coletadas na ilha King George's, na região Antártica, por Gezuele<sup>(16)</sup>. Em 1990, Ferreira et al. obtiveram o isolamento de *P. brasiliensis* de ração de cachorro, provavelmente em contato direto do alimento com o solo, em Uberlândia - MG<sup>(17)</sup>. Em 1998, Silva-Vergara et al. isolaram *P. brasiliensis* de amostra

de solo em plantação de café, no município de Ibiá - MG, região de onde procedia número significativo de pacientes com PCM. Os autores realizaram pesquisa exaustiva em um total de 760 amostras colhidas do solo, folhas de café, frutos e palha, havendo crescimento de uma amostra de solo<sup>(18)</sup>.

Outro dado que sugere a presença de *P. brasiliensis* no solo é a alta incidência deste fungo em tatus da espécie *Dasypus novemcinctus*, observada por vários autores<sup>(19,20,21)</sup>. Alguns tatus apresentavam sinais de doença evidenciada por granulomas e necrose em pulmão e baço associados à presença do fungo. O fato da distribuição territorial do *D. novemcinctus* se sobrepôr às áreas em que incide a PCM em humanos e este animal viver em íntimo contato com o solo, sem se afastar muito de sua toca, sugerem áreas de possíveis reservatórios do *P. brasiliensis* e, como consequência, local onde os pacientes teriam se infectado<sup>(20,22,23)</sup>.

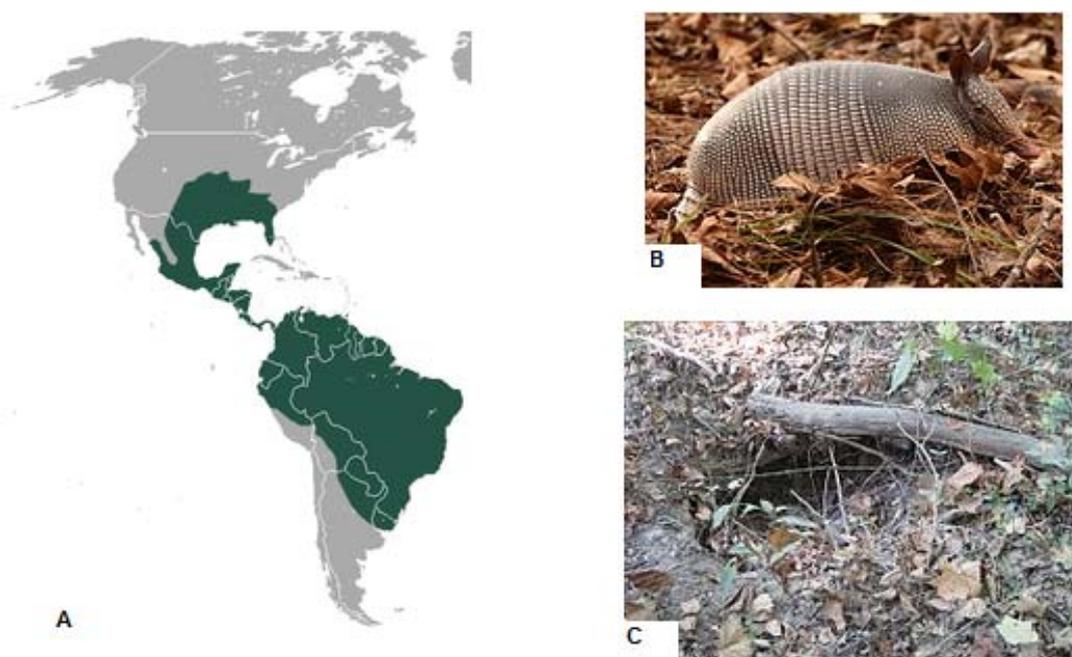


Figura 2 - (A). Distribuição geográfica do *D. novemcinctus*. (B). *D. novemcinctus*. (C) toca do tatu.

O hábito dos tatus de escavar túneis e habitar em tocas subterrâneas poderia contribuir para a dispersão dos propágulos do *P. brasiliensis* no ambiente<sup>(4,20)</sup>. Além da espécie *D. novemcinctus*, o fungo foi também isolado de outra espécie de tatu (*Cabassous centralis*) e de uma espécie de preguiça (*Choloepus didactylus*), ampliando o número de hospedeiros animais do *P. brasiliensis*<sup>(4,25)</sup>. Demonstrou-se, além disso, que animais de hábitos terrestres têm maior frequência de infecção que

os que vivem em árvores, reforçando o conceito de que o solo deve ser a principal fonte do fungo<sup>(26)</sup>.

Dois casos de PCM em cães foram relatados por Ricci et al.<sup>(27)</sup> e Farias et al.<sup>(28)</sup> em 2004 e 2005. Um dos animais foi tratado com cetoconazol com regressão das adenomegalias e cura aparente após acompanhamento de dois anos<sup>(27)</sup>. Inquéritos sobre a infecção em animais domésticos (cães, cavalos, bois, ovelhas) e silvestres, realizadas por meio da reação intradérmica (paracoccidioidina) ou sorologia já haviam evidenciado que a infecção é frequente e geralmente assintomática em várias espécies<sup>(26,29)</sup>.

Estudos sobre a ecologia do *P. brasiliensis* ganharam novas perspectivas nos últimos anos tanto pela descoberta dos hospedeiros naturais silvestres já descritos, como também pelo desenvolvimento da biologia molecular e aplicação de métodos de geoprocessamento nas pesquisas<sup>(4,30,31)</sup>. Empregando essas técnicas e associando fatores climáticos ao diagnóstico clínico da PCM aguda, Barrozo et al.<sup>(30)</sup> indicaram que o *P. brasiliensis* deve ocorrer preferencialmente em solos com bom índice pluviométrico e ótima permeabilidade associados a uma alta umidade relativa do ar. O volume hídrico no período de chuvas deve ser satisfatório e a temperatura variável entre 18 e 28° C, o que favoreceria a esporulação e dispersão do fungo. O conjunto dessas condições supostamente aumentaria o índice de infecção dos indivíduos na região endêmica de Botucatu-SP, onde esse estudo foi realizado<sup>(30)</sup>.

A detecção molecular de agentes fúngicos em amostras ambientais tornou-se uma ferramenta de grande importância no estudo de frequência, área de ocorrência e epidemiologia desses patógenos, já sendo técnica de referência para estudos da ecologia do *P. brasiliensis*, a cada ano aprimorada, tornando-se mais sensível e específica<sup>(33)</sup>. A principal técnica utilizada é a PCR (*Polymerase Chain Reaction*), na qual fragmentos do DNA fúngico previamente extraídos de amostras do solo são amplificados e identificados, podendo ser também sequenciados para comparação e identificação das espécies. Para *P. brasiliensis* uma boa técnica de detecção é o *Nested* PCR, no qual inicialmente são definidas e amplificadas regiões gênicas relativamente menos específicas, de maiores tamanhos e comuns a praticamente todos os fungos, e numa segunda reação procede-se a amplificação de uma região menor, específica da espécie de interesse<sup>(12,31)</sup>.

Essa metodologia foi empregada em amostras de solo retiradas de tocas de tatus em áreas com positividade para *P. brasiliensis* previamente comprovadas em animais, sendo confirmada a presença ambiental do fungo nos locais<sup>(31)</sup>. Nessa linha, trabalho extremamente interessante foi publicado em 2012, pelo grupo do professor Eduardo Bagagli em Botucatu (SP), em uma dissertação de mestrado sob sua orientação, com vistas à detecção do *P. brasiliensis* em aerossóis. Considerando que a PCM ocorra por inalação dos conídios produzidos pelo *Paracoccidioides* na sua fase saprofítica, o trabalho buscou coletar partículas de aerossol produzidas por um aparelho (*cyclone air sample* – CDC/USA) colocado na entrada de tocas de tatus na região endêmica de Botucatu. Estratégias para detecção do fungo incluíram: cultura, *Nested* PCR e avaliação de um tatu (*D. novemcinctus*) como controle positivo da área estudada. Embora o patógeno não tenha sido isolado em meio de cultura, ele foi detectado por *Nested* PCR, mostrando-se positivo também no animal controle, provando ser esta técnica o melhor método para detecção de *Paracoccidioides* no ambiente. Curiosamente, a sequência no isolado mostrou alta similaridade com o *P. lutzii* sugerindo que esta espécie pode não ser exclusiva do Centro-oeste brasileiro e Equador, como se propõe até o momento<sup>(4)</sup>.

Considerando-se as dificuldades de isolamento do *P. brasiliensis* de amostras do solo de áreas endêmicas exaustivamente estudadas pelos métodos convencionais, seja pelo crescimento lento do fungo em culturas, pela contaminação da amostra por outros microorganismos de crescimento mais rápido ou uso de agrotóxico com potencial antifúngico, esta nova metodologia parece ser um excelente caminho para que se avance no conhecimento do nicho ecológico do *Paracoccidioides* e sua forma de interação com os hospedeiros.

### **3.3. EPIDEMIOLOGIA**

#### **3.3.1. Incidência, prevalência e mortalidade**

Uma das características mais marcantes da PCM é sua distribuição geográfica<sup>(10)</sup>. A doença tem sido relatada somente na América Latina, do México (23° Norte) à Argentina (34° Sul), sendo a micose sistêmica mais importante da região. O Brasil aparece como o coração da endemia seguido à distância por Colômbia,

Venezuela, Equador e Argentina. A doença não foi relatada ainda no Chile e algumas ilhas do Caribe<sup>(10)</sup>. Estima-se que 10 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *P. brasiliensis* na América Latina. Desses, 1 a 2% desenvolverão a forma clínica da doença<sup>(2)</sup>.

A taxa de incidência anual no Brasil varia entre 3 a 4 novos casos por milhão até 1 a 3/100.000 habitantes em áreas de mais alto endemismo<sup>(34,35)</sup> e a taxa de mortalidade média é de 1,45/milhão de habitantes<sup>(36)</sup>. Em torno de 60 casos não autóctones foram descritos na América do Norte, Europa e Ásia; todos os pacientes tinham previamente morado em região endêmica<sup>(10)</sup>. A doença é distribuída de forma heterogênea na América Latina e por consequência no Brasil. Áreas de alta endemismo são localizadas próximas a outras com incidência muito baixa<sup>(35)</sup>.

No Brasil, as áreas de maior endemismo são as regiões Sudeste, Sul e Centro-oeste. A doença é menos frequente no Nordeste, em áreas de clima árido. Nos últimos anos, houve aumento do número de casos na região Norte e Maranhão, provavelmente relacionado ao desmatamento para abertura de novas fronteiras agrícolas.

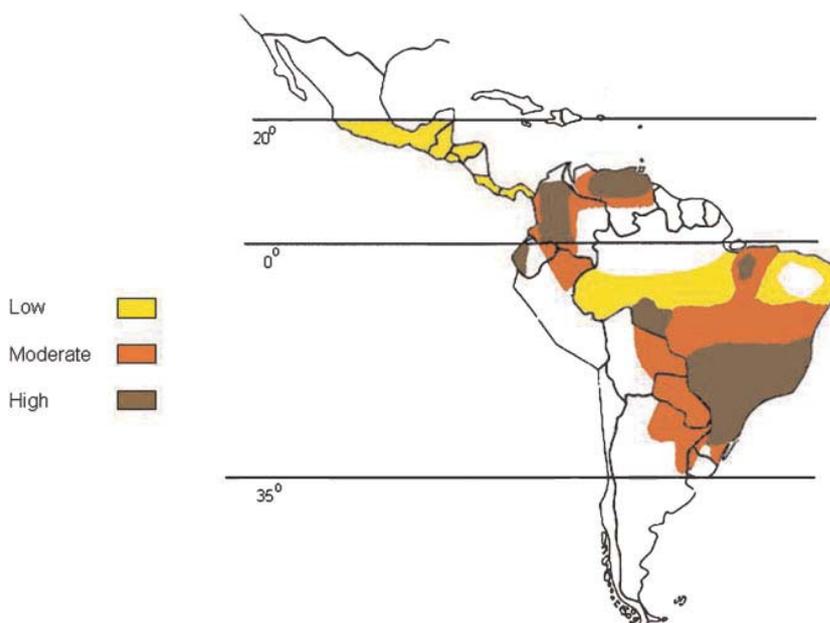


Figura 3 - Distribuição geográfica da paracoccidioidomicose na América Latina. (Adaptado de Colombo & Queiroz-Telles)<sup>(5)</sup>.

Testes cutâneos com Paracoccidioidina, reação intradérmica após injeção de 0,1 ml de antígeno do *P. brasiliensis*, indicam que a infecção seja adquirida nas duas

primeiras décadas de vida com pico na segunda década, não havendo diferenças de gênero<sup>(35)</sup>.

Em todas as casuísticas, observa-se que a grande maioria dos pacientes vive em área rural ou exerceu atividade agrícola nas primeiras décadas de vida tendo, possivelmente, adquirido a infecção nessa época, embora as manifestações clínicas surjam muitos anos depois, quando grande parte deles já se dedica a outras atividades<sup>(34)</sup>.

Estudos realizados por Pedrosa na região Sudeste, no estado do Rio de Janeiro, vizinho ao ES, mostraram taxa de positividade de até 60,6% ao teste de paracoccidioidina, em população rural<sup>(37)</sup> e Rios Gonçalves et al., comparando crianças de dois distritos com altitude variando de 380m, nível do rio Paraíba do Sul, a 900 m ao pé da Serra da Mantiqueira, mostraram que as taxas de positividade variaram de 25,2% a 73,4%<sup>(38)</sup>. Wanke, estudando população urbana no Rio de Janeiro, encontrou 15,6% de positividade<sup>105</sup>.

Outros inquéritos com paracoccidioidina mostraram prevalência próxima a 70% entre lavradores<sup>(9,10)</sup>. Com base nesses inquéritos realizados no Brasil, Colômbia e Venezuela, a taxa de infecção do *P. brasiliensis* é estimada em 10% da população nas áreas endêmicas<sup>(35)</sup>.

Com relação à mortalidade, um estudo marcante, em nível nacional, foi publicado por Coutinho et al. em 2002<sup>(36)</sup>. Analisando 3181 mortes por PCM, no período de 1980 a 1995, nos arquivos do Ministério da Saúde (Figura 4), foi constatado que a doença apresentava magnitude considerável com baixa visibilidade, constituindo-se na oitava causa de óbito por doenças infecciosas e parasitárias crônicas e recorrentes no Brasil, precedida por doença de Chagas, tuberculose, AIDS, malária, esquistossomose, sífilis e hanseníase. A PCM mostrava ainda a mais elevada taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas. Todos os estados brasileiros registraram óbitos pela doença e a taxa de mortalidade média foi de 1,45/1 milhão de habitantes. As regiões com maior média anual de óbitos foram em ordem decrescente: Sudeste (106,69 óbitos/ano), Sul (54,69 óbitos/ano), Centro-oeste (19,88 óbitos/ano), Norte (9,44 óbitos/ano) e Nordeste (8,13 óbitos/ano). Em valores absolutos o Sudeste notificou 1707 óbitos (53,66% do total), região Sul, 875 (27,51%)

e o Centro-oeste, 318 óbitos (10%). O Espírito Santo apresentou a maior taxa da região Sudeste: 2,79/ milhão comparado a 1,81 da região, superando São Paulo com 2,02, Minas Gerais com 1,66 e Rio de Janeiro com 1,28. Vale a pena destacar que apesar da alta taxa de mortalidade evidenciada para o estado do Espírito Santo nessa pesquisa, não se tinha até o momento qualquer publicação que registrasse o número de pacientes vivendo com a PCM no estado.

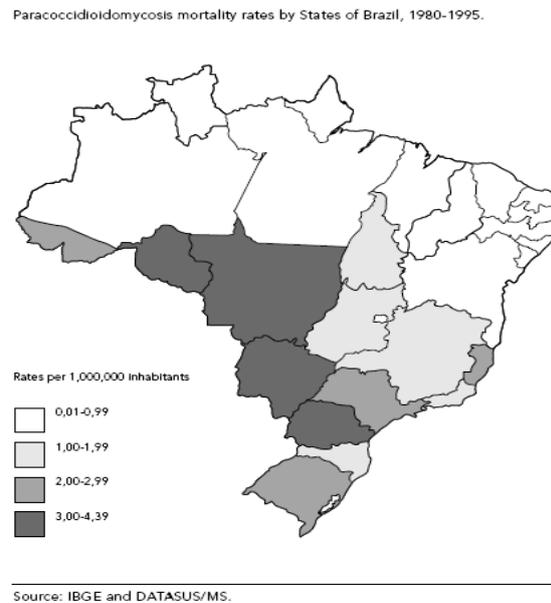


Figura 4 - Distribuição da mortalidade por paracoccidioidomycose no Brasil (Coutinho et al., 2002)<sup>(36)</sup>.

### 3.3.2. Faixa etária e distribuição entre gêneros

A infecção é prioritariamente adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com um pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade<sup>(34,35)</sup>. No entanto, a maior frequência da doença ativa e progressiva ocorre em adultos com 30 anos de idade ou mais<sup>(9,10,34,35,38)</sup>.

A PCM é incomum em crianças e adolescentes havendo, porém, grandes variações nesse comportamento entre regiões. Em diversas séries verificou-se que 10% dos casos ocorriam em menores de 20 anos e 90% em adultos<sup>(10)</sup>. A distribuição por gênero tem característica bem peculiar. Entre os adultos, os homens são mais acometidos que as mulheres na razão de 10 a 15 homens para cada mulher<sup>(34)</sup>. Na infância, mais precisamente no período pré-puberal, esta diferença de gênero não existe<sup>(9,10,38)</sup>. Esse comportamento da doença tem sido explicado pela ação inibitória

dos estrógenos sobre os conídios na transição da forma micelial para levedura, ponto crítico na patogênese da doença. Em trabalhos experimentais com camundongos, os machos infectados por conídios de *P. brasiliensis* desenvolveram forma progressiva disseminada da doença, enquanto as fêmeas controlaram a transição conídio-levedura e prontamente controlaram a infecção<sup>(39)</sup>.

### **3.3.3. Ocupação**

A PCM ocorre caracteristicamente em pessoas provenientes da zona rural, que trabalham ou trabalharam na lavoura ou em atividades relacionadas ao manejo do solo<sup>(34,35)</sup>, com marcada predominância entre trabalhadores rurais de baixa renda tendo características de doença ocupacional<sup>(18,36)</sup>.

No Uruguai, a doença é também considerada ocupacional, afetando principalmente madeireiros<sup>(35,40)</sup>. Outras atividades profissionais relacionadas com o solo, como terraplanagem, operação de máquinas agrícolas, jardinagem e serviços de pedreiro, também estão relacionadas à doença. As manifestações clínicas podem surgir, no entanto, anos após o contato com o solo, com os pacientes já residindo em centros urbanos e desenvolvendo outras atividades profissionais<sup>(34)</sup>.

### **3.3.4. Raça/Fatores Genéticos**

Todas as raças são susceptíveis, não havendo predileção evidente. Fatores genéticos associados aos antígenos de histocompatibilidade (HLA) podem estar associados à PCM. Os antígenos HLA-A9 e HLA-B13 foram mais frequentes entre pacientes com a doença, comparados aos controles saudáveis. Os antígenos HLA-A9 foram significativamente mais prevalentes entre pacientes com a forma pulmonar crônica, comparados àqueles com a forma disseminada<sup>(41)</sup>. Pesquisas mais recentes sugerem que a classe II allele DRB1\*11 esteja associada à doença crônica localizada, sugerindo ainda que sua presença possa conferir resistência contra disseminação do *P. brasiliensis*<sup>(10,42)</sup>.

### **3.3.5. Hábitos – Tabagismo/Etilismo**

A associação do tabagismo e do etilismo como fatores de risco para o desenvolvimento da forma crônica da PCM foi muito bem demonstrada em um estudo caso-controle realizado no ES por dos Santos et al., publicado em 2003<sup>(43)</sup>. Após comparação de 70 pacientes com a forma crônica da PCM com 180 pacientes no grupo controle, foi demonstrado que o risco de adoecimento foi 14 vezes maior entre tabagistas e 3,6 vezes maior entre indivíduos com ingestão de álcool maior que 50g/dia<sup>(43)</sup>. Além do aumento de risco evidente do tabaco para PCM, somam-se os efeitos patogênicos diretos do fumo nas vias respiratórias, agravando a evolução clínica e comprometendo o prognóstico dos pacientes. A associação com o alcoolismo já havia sido demonstrada em publicação anterior de Martinez et al.<sup>(44)</sup>.

### **3.3.6. Estado Nutricional e Imunidade**

Desnutrição é outro cofator importante para o desenvolvimento da doença já que ela atua diminuindo a resistência e a produção de interferon gama<sup>(53)</sup>. Contribui para o comprometimento do estado nutricional o frequente acometimento da mucosa oral nos pacientes com a forma crônica da doença, com evolução de meses até o diagnóstico e tratamento adequado<sup>(45)</sup>. Doenças que comprometem a resposta imune podem desencadear a reativação do *P. brasiliensis*. A coinfeção PCM-HIV tem sido relatada em 1 a 2% dos pacientes com PCM<sup>(46)</sup>. Pacientes portadores de neoplasias ou transplantados também podem reativar forma quiescente de PCM<sup>(47,48)</sup>.

## **3.4. IMUNOPATOGENESE**

A forma de apresentação da PCM é condicionada pela resposta imune do paciente. A grande maioria dos indivíduos expostos ao *P. brasiliensis* desenvolve uma infecção subclínica assintomática enquanto outros, em menor número, desenvolvem PCM mais ou menos exuberante. Muito provavelmente o homem é infectado acidentalmente, não havendo evidências até o momento de que o *P. brasiliensis* adquira qualquer vantagem em sua capacidade adaptativa ao infectar os hospedeiros mamíferos<sup>(49)</sup>. Cabe lembrar que a doença não se transmite de pessoa a pessoa.

A infecção humana ocorre após inalação dos conídios produzidos pela fase micelial do *P. brasiliensis*. Medindo em torno de 4 a 5µ de diâmetro, esses propágulos infectantes alcançam o alvéolo pulmonar onde são fagocitados por macrófagos alveolares e se transformam em leveduras, etapa fundamental na patogênese da doença, desencadeando uma infecção geralmente passageira e benigna, que resulta em cicatriz estéril ou foco quiescente. Mais raramente pode evoluir em semanas ou meses, como doença aguda/subaguda grave<sup>(2)</sup>.

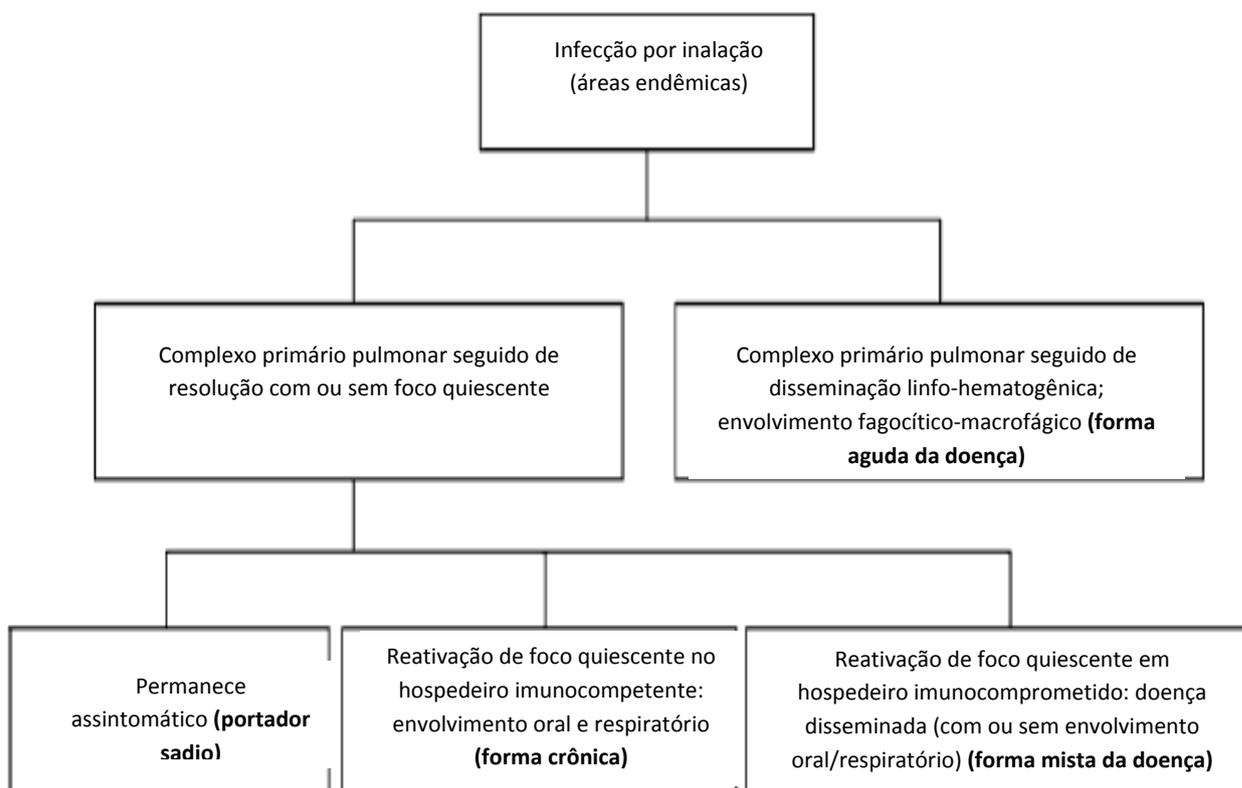


Figura 5. História natural da interação parasita-hospedeiro na paracoccidioidomicose (Benard, 2008)<sup>(49)</sup>.

Após alguns anos a doença pode reativar sob condições ainda não claramente definidas, mas, que estariam relacionadas aos fatores de risco previamente citados: imunossupressão ou doenças debilitantes, alcoolismo, tabagismo e desnutrição, essas últimas, condições muito comuns em pacientes da zona rural em regiões endêmicas<sup>(9,10,43,44)</sup>.

O sistema imune do hospedeiro influencia diretamente na apresentação clínica e gravidade da micose<sup>(10,49)</sup>. Depois de alcançados os alvéolos, os macrófagos e células dendríticas locais serão os primeiros a interagir com o fungo e sua capacidade de resposta seja fagocitando e destruindo o fungo, seja secretando citocinas, terá

papel crucial no desfecho do processo infeccioso. Neutrófilos, células *natural killer* (NK), também participam do combate inicial ao *P. brasiliensis*<sup>(10,52)</sup>.

A imunidade celular é fundamental na defesa do paciente. Ela se mostra deprimida com infecção mais grave. Pacientes com a forma aguda/subaguda apresentam depressão da resposta linfoproliferativa ao antígeno gp 43 e padrão de citocinas que corresponde a resposta imune Th<sub>2</sub>, qual seja: secreção baixa de interferon gama, altos níveis de interleucinas IL-4, IL-5, IL-10 e síntese de IL-12 deficiente, além de anticorpos específicos das subclasses IgE e IgG4 e eosinofilia em sangue periférico<sup>(10,49)</sup>. Pacientes com a doença unifocal apresentam resposta imune intermediária sendo a resposta linfoproliferativa mais forte que no padrão agudo/subagudo. Indivíduos infectados (paracoccidioidina positiva) procedentes de áreas endêmicas, sem manifestações clínicas da doença, exibem padrão imune Th<sub>1</sub><sup>(10)</sup>.

A formação de granulomas compactos é considerada a forma de defesa mais eficaz contra o *P. brasiliensis*<sup>(9,10,49,52)</sup>. O passo inicial para a gênese do granuloma é a fagocitose do fungo principalmente por macrófagos alveolares, que evoluem para células epitelióides e células gigantes. Agregam-se ainda linfócitos, eosinófilos e plasmócitos, podendo ter área de necrose central, pela pouca vascularização e baixa tensão de oxigênio. Há presença de edema e fibrina com formação de tecido de granulação em redor<sup>(53,54)</sup>.

Quando há predominância das citocinas do padrão Th1, os granulomas são compactos, com células epitelióides, tendência à destruição do fungo no interior dos macrófagos e ausência ou poucos fungos na lesão. A correspondência clínica é o paciente com doença localizada. Quando há predomínio das citocinas do padrão Th2 os granulomas tendem a ser frouxos, com os fungos se multiplicando no interior dos macrófagos e riqueza de fungos nas lesões. O paciente típico é aquele com a forma disseminada da doença e resposta celular inadequada<sup>(54,55,56)</sup>.

A imunidade humoral está intacta e até ativada na PCM<sup>(10)</sup>. Os anticorpos das subclasses IgG, IgA e IgE estão bastante elevados em pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM. Pacientes com a forma multifocal do adulto também podem

apresentar elevados títulos de anticorpos, mas, aqueles com doença localizada, unifocal, tem produção de anticorpos significativamente mais baixa<sup>(43,42)</sup>.

### 3.5. ASPECTOS CLÍNICOS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

As diversas classificações das formas clínicas da PCM tem se baseado em critérios diferentes como história natural da doença, topografia das lesões, gravidade da doença, resultado das reações sorológicas, entre outros. Utilizaremos neste trabalho a classificação do Consenso em Paracoccidioidomicose publicado em 2006<sup>(34)</sup> que por sua vez resultou de adaptação da classificação apresentada no Internacional Colloquium on Paracoccidioidomycosis realizado em fevereiro de 1986 em Medellin, Colômbia, que correlaciona dados clínicos à história natural da doença e tem a seguinte apresentação:

---

#### Classificação das formas clínicas da PCM

---

##### Paracoccidioidomicose infecção

##### Paracoccidioidomicose doença

Forma aguda/subaguda

Forma crônica: unifocal

multifocal

Forma residual ou sequelar

---

Tabela 1- Classificação da PCM – Consenso em paracoccidioidomicose - 2006<sup>(34)</sup>

#### 3.5.1. Paracoccidioidomicose Infecção

É definida como uma infecção assintomática causada pelo *P. brasiliensis* em indivíduos saudáveis que vivam em uma área endêmica e apresentem teste de paracoccidioidina positivo e corresponde à forma subclínica citada para outras micoses sistêmicas. Pode também ser evidenciada pelo encontro de lesões cicatriciais de PCM ou sorologia positiva em indivíduo assintomático, e desta forma foi citada de forma isolada<sup>(50)</sup> ou como parte de série de casos<sup>(35,51)</sup>. O achado de nódulos necróticos, encapsulados ou calcificados cujo exame histopatológico evidencie formas de *P. brasiliensis*, comprova a existência da PCM infecção. Poucos

achados dessa natureza têm sido relatados, a maioria relacionados com lesão pulmonar e encontrados por acaso em necrópsias<sup>(35)</sup>.

As lesões primárias por *P. brasiliensis* seriam pouco evidenciadas em radiografias porque raramente calcificam ou se apresentam como nódulos densos. Isso explicaria a raridade desses achados mesmo quando pesquisando pessoas com teste de paracoccidioidina positivo<sup>(35)</sup>.

### **3.5.2. Paracoccidioidomicose doença**

#### **Forma aguda/subaguda**

Esta forma em geral representa menos de 10% dos casos, tem período de latência curto (um a dois meses) e acomete principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens, com comprometimento sistêmico mais acentuado e curso mais severo que a forma crônica da doença<sup>(2,34,54)</sup>.

Em crianças em fase pré-puberal a distribuição é semelhante no gênero masculino e feminino. Caracteriza-se pelo comprometimento do sistema fagocítico macrofágico, com linfadenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia, além de febre, emagrecimento, manifestações digestivas, lesões cutâneas e osteoarticulares. Eventualmente acomete pacientes acima dos 30 anos de idade o que deve motivar investigação de imunossupressão associada<sup>(2)</sup>. O comprometimento pulmonar é menos frequente nesta forma da doença, sendo importante destacar que, pelo comprometimento sistêmico e de curso rápido, o diagnóstico precoce é fundamental para evitar desfecho fatal que pode chegar a até 30% dos casos<sup>(57,58)</sup>.

#### **Forma crônica da PCM**

Corresponde à grande maioria (90%) dos casos. Esta forma geralmente resulta da reativação de foco pulmonar latente formado durante a infecção primária, mas reinfecções podem também ocorrer<sup>(2,9)</sup>. A PCM crônica tem evolução geralmente arrastada, afetando principalmente adultos do sexo masculino entre 30 e 60 anos ou mulheres na pós-menopausa. Na maioria dos casos, os sintomas e sinais evoluem lentamente e grande parte dos pacientes somente procura assistência médica quando

disseminação sistêmica ou linfática já ocorreu. A mucosa oral, frequente local de manifestação, leva o paciente a procurar assistência médica ou odontológica<sup>(2,8)</sup>.

Os sintomas podem estar relacionados a um único órgão ou sistema (doença unifocal) ou vários órgãos (doença multifocal), podendo o fungo se disseminar a qualquer parte do organismo, tanto por via hematogênica quanto linfática o que torna a forma crônica da PCM uma doença extremamente pleomorfa. Os pulmões e a mucosa oral são os locais mais frequentemente acometidos, mas faringe, laringe (cordas vocais), pele, linfonodos e as glândulas adrenais são comprometidos com frequência. Menos frequentemente, lesões em SNC, órgãos genitais, ossos e articulações, entre outros, podem ser encontradas<sup>(57,59)</sup>.

Com a evolução do quadro, os pacientes vão apresentar indisposição para o trabalho, anorexia e emagrecimento, A febre é infrequente, mas, quando aparece pode estar associada à co-morbidades, especialmente infecções virais ou bacterianas<sup>(57)</sup>.

### **Forma residual ou sequelar**

PCM é um processo infeccioso granulomatoso que cura pós-tratamento causando graus variados de fibrose em pulmões e nos vários órgãos envolvidos. A fibrose pulmonar está associada com morbidade e mortalidade em pacientes com PCM mesmo após tratamento bem sucedido. Quase 60% dos pacientes vão apresentar sequela respiratória devido à fibrose pulmonar. Clinicamente vão cursar com dispnéia progressiva e até cor pulmonale, levando à incapacitação para o trabalho, que muitas vezes requer esforço físico intenso, especialmente no grupo de lavradores<sup>(2,63)</sup>.

Com relação às sequelas extra-pulmonares, são relatadas microstomia, disfonia e até mesmo afonia, estenose de glote ou de traquéia<sup>(57,63,9)</sup>. As adrenais podem mostrar sinais de insuficiência no diagnóstico ou com o tratamento, por lesões cicatriciais.

As duas sequelas mais comuns são insuficiência respiratória crônica e doença de Addison<sup>(57,64)</sup>.

### 3.5.3. Características das lesões na Paracoccidioidomicose

#### Pulmões

O comprometimento pulmonar está presente em até 90% dos pacientes<sup>(2,10,34)</sup>, podendo ser em até 25% dos pacientes o único órgão envolvido<sup>(34)</sup>.

A dispnéia é o sintoma mais frequente, apresentando caráter progressivo. Na doença inicial apenas aos grandes esforços, mas, com comprometimento mais severo é referida até mesmo no repouso. A tosse é observada em até 57% dos casos, sendo produtiva em 50% dos pacientes. Escarros hemoptóicos estão descritos em 11% dos casos<sup>(59)</sup>.

A doença pulmonar pode, no entanto, ser totalmente assintomática mesmo quando extensas lesões são reveladas em radiografias, caracterizando a dissociação clínico radiológica classicamente relacionada à doença<sup>(2,59)</sup>. A semiologia pulmonar costuma ser também muito pobre, com poucos achados na maioria dos pacientes, ainda que apresentem queixas respiratórias ou alterações radiológicas extensas<sup>(59)</sup>. A intensidade e severidade das lesões pulmonares no momento do diagnóstico, vão definir as possibilidades de futuras lesões residuais. Sequelas pulmonares na PCM são referidas em mais de 50% dos pacientes com doença avançada e podem comprometer de forma acentuada a função respiratória<sup>(2,57)</sup>.

A associação com o tabagismo, muito frequente nesses pacientes<sup>(43)</sup>, vai representar um fator agravante no comprometimento da função respiratória. Em radiografia de tórax, infiltrado retículo-nodular ou interstício-alveolar bilateral e simétrico, localizado com frequência no campo médio de ambos os pulmões (padrão em asa de borboleta) é fortemente sugestivo de PCM pulmonar<sup>(2,60)</sup>. Outros padrões de lesões, porém, podem estar presentes tais como: infiltrado micronodular difuso (miliar), padrão nodular pneumônico, cavitário ou fibrótico<sup>(2,61,62)</sup>. Quando presentes, lesões cavitárias devem ser diferenciadas da tuberculose e doenças pulmonares que cursam com cavitação.

A função respiratória mostra-se alterada na PCM. O padrão obstrutivo é o mais encontrado, seguindo-se o padrão misto e em alguns casos o restritivo<sup>(59)</sup>.

A tomografia computadorizada de alta resolução evidencia áreas de atenuação em vidro fosco, associadas a pequenos nódulos centrolobulares, nódulos cavitados, nódulos maiores, consolidações parenquimatosos, espessamento de parede brônquica e áreas de enfisema cicatricial, predominando na região média dos pulmões<sup>(2,60)</sup>.

Os achados tomográficos se correlacionam com os aspectos patológicos: áreas de atenuação em vidro fosco correspondem à inflamação ou fibrose dos septos alveolares. Condensações e nódulos maiores cavitados se correlacionam com exsudatos inflamatórios alveolares agudos com áreas de necrose e cavitação. Pequenos nódulos correspondem a granulomas<sup>(2,10, 60)</sup>.

### **Mucosa orofaríngea e laringe**

As lesões da mucosa orofaríngea podem iniciar lembrando gengivite inespecífica evoluem, porém, com comprometimento dos lábios, língua, mucosa jugal ou palato sob a forma de ulceração com fundo granuloso e pontilhado hemorrágico. Essas lesões foram descritas de forma sistematizada como estomatite moriforme (semelhante à amora) por Aguiar Pupo em 1936, recebendo o seu nome desde então<sup>(65)</sup>. As lesões são dolorosas à mastigação e deglutição, acompanhando-se de sialorréia e obrigando o paciente à ingestão de alimentação líquida, com comprometimento consequente do seu estado geral. Muitos pacientes referem amolecimento dos dentes que corresponde a lesões periodontais, frequentemente associadas à doença oral<sup>(2,59,66)</sup>. Em alguns casos a doença atinge as fossas nasais, orofaringe, hipofaringe e laringe levando a disfagia, disfonia, tosse e eventualmente dispnéia alta com cornagem<sup>(66)</sup>.

Pela frequência com que se manifestam, pelo fácil acesso possibilitando exame direto para pesquisa do fungo ou biopsia para exame histopatológico, as lesões orais oferecem com frequência o principal acesso ao diagnóstico da PCM<sup>(59,66)</sup>.

As amígdalas podem estar comprometidas de forma evidente ou oculta, se refletindo em adenite tonsilar, com extensão eventual a outras cadeias ganglionares cervicais<sup>(66)</sup>.

As lesões orais podem apresentar além das ulcerações com aspecto moriforme, lesões infiltrativas e vegetantes de difícil diagnóstico diferencial com as neoplasias de cavidade oral.

## **Pele**

A pele é alcançada pelo fungo por contiguidade, a partir de lesões mucosas ou ganglionares, ou por disseminação via hematogênica após comprometimento pulmonar<sup>(67)</sup>.

As lesões cutâneas são mais frequentes em face, podendo, porém se localizar em qualquer parte do corpo. Eventualmente surgem isoladas em plantas, palmas e genitais implicando em maior dificuldade no diagnóstico<sup>(59,67)</sup>.

O polimorfismo é uma de suas características, variando de cor, tamanho e aspecto. Apresentam-se como pápulas ou nódulos eritematosos que por vezes ulceram, tornando-se crostosos, ou ainda como abscessos, vegetações ou lesões verrucosas. O pontilhado hemorrágico, com aspecto moriforme, pode ser visto em algumas dessas lesões, sugerindo o diagnóstico<sup>(67)</sup>.

Os pacientes da forma crônica vão apresentar lesões pulmonares concomitantes, com frequência permitindo a associação diagnóstica.

Lesões acneiformes e papulosas múltiplas em face, tronco e membros, resultando da disseminação hematogênica, podem ser vistas em pacientes com a forma aguda/subaguda da doença. Seu fácil acesso para exame direto e biópsia, facilita o diagnóstico da PCM<sup>(59)</sup>.

## **Linfonodos**

O comprometimento de linfonodos foi relatado pela primeira vez por Lutz<sup>(1)</sup> na descrição original da doença em 1908. O paciente apresentava adenopatia submandibular com a presença do fungo em granuloma tuberculóide<sup>(1)</sup>. O *P. brasiliensis* alcança o gânglio por duas vias: a linfática, trazido pelos vasos que para ele drenam, a partir de lesões existentes nos territórios de drenagem, penetrando a

cápsula através do seio marginal ou sanguínea, por via arterial, penetrando o hilo provindo de lesões que podem estar à distância<sup>(68)</sup>.

A adenopatia pode se apresentar como a principal queixa dos pacientes, como visto na forma aguda e subaguda da PCM em crianças e jovens. Nesses casos as adenomegalias são generalizadas, vindo desde o segmento cefálico, submandibulares, cervicais anteriores e posteriores, passando por supraclaviculares, axilares e chegando aos inguinais, associadas geralmente a hepatoesplenomegalia<sup>(59)</sup>.

Pode ser também localizada em áreas de drenagem da lesão cutaneomucosa, o que é visto com frequência na forma crônica do adulto, com lesões de pele e mucosa orofaríngea, onde as cadeias ganglionares do segmento cefálico são as mais comprometidas. Os linfonodos são inicialmente endurecidos, mas, com o progredir da doença alguns evoluem com hiperemia, flutuação e fistulização espontânea, dando saída à secreção rica em fungos<sup>(68)</sup>.

O comprometimento linfático abdominal pode levar à formação de conglomerado de linfonodos constituindo massas palpáveis, associadas à obstrução intestinal e quadros de abdômen agudo inclusive.

Quando localizados no hilo hepático provocam icterícia obstrutiva, por compressão das vias biliares extra-hepáticas, reversível com tratamento adequado. O comprometimento linfático mesentérico pode levar à síndrome de má absorção por vezes acompanhada de ascite quilosa. No outro extremo, podemos encontrar as adenopatias subclínicas constituídas de pequenos linfonodos, aparentemente não comprometidos às vezes próximos às lesões cutâneas, outras vezes em cadeias distantes, aonde o fungo chega por via hematogênica<sup>(68)</sup>.

Em todas as situações a suspeição de adenomegalia associada à PCM pode ser fonte para confirmação diagnóstica seja por punção e exame direto, por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e estudo citológico ou por biópsia para estudo histopatológico. Na doença localizada encontramos os granulomas com poucas formas fúngicas em seu interior e, nas formas disseminadas, granulomas frouxos com abundante proliferação do *P. brasiliensis*<sup>(2)</sup>.

## **Adrenais**

O primeiro relato de comprometimento da adrenal por *P. brasiliensis* foi em 1914, como achado de necropsia, em paciente com doença disseminada<sup>(69)</sup>. O comprometimento frequente da glândula seria consequência da afinidade do fungo pelo córtex adrenal, em função da elevada concentração de corticóides, provocando imunossupressão local<sup>(70)</sup>. Os principais sintomas relacionados à insuficiência adrenal crônica no paciente com PCM são: indisposição, cansaço fácil, anorexia e emagrecimento, associados à diminuição da pressão arterial e hipotensão postural, hiperpigmentação da pele e mucosas. Níveis elevados de potássio e diminuídos de sódio, além de hipoglicemia e hemograma com eosinofilia podem ser observados em parte dos casos<sup>(9,59)</sup>.

A frequência de comprometimento das adrenais na PCM depende do critério usado para determinar as anormalidades. Em relatos de necrópsia, a invasão da adrenal chega a 85%. Utilizando testes de estímulo com ACTH, diminuição da reserva está presente em 44% dos pacientes. Em torno de 7% dos pacientes vão apresentar doença de Addison<sup>(10)</sup>. A tomografia computadorizada mostrou alteração em 40% dos pacientes estudados, havendo irregularidades de contorno, alterações de volume e densidade das glândulas<sup>(59)</sup>.

## **Sistema Nervoso Central**

O comprometimento do SNC na paracoccidioidomicose é sempre secundário a foco primário localizado em pulmão ou mucosa da orofaringe, por disseminação linfática ou hematogênica do *P. brasiliensis*<sup>(71)</sup>.

Geralmente faz parte de PCM disseminada/multifocal, mas, eventualmente pode se manifestar de forma isolada ou como manifestação clínica inicial da doença<sup>(29,59)</sup>. É provavelmente mais frequente que o relatado, em decorrência de quadros subclínicos, ausência de exame neurológico refinado de rotina ou pela não realização de investigação do SNC por tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM)<sup>(29)</sup>.

As lesões centrais da PCM podem ser tumorais ou meníngeas, esta última mais rara, tendo, quando ocorre, evolução crônica e localização preferencial nas meninges da base do encéfalo<sup>(71)</sup>.

As apresentações tumorais (paracoccidioidoma) podem ser únicas ou múltiplas, com localização em diferentes regiões justificando o polimorfismo clínico<sup>(59)</sup>. As manifestações clínicas predominantes são aquelas relacionadas à hipertensão intracraniana acompanhadas de sinais de localização sensitivos ou motores. Convulsões e edema de papila são frequentes<sup>(29,59)</sup>.

O comprometimento raquimedular pode ocorrer e o quadro clínico apresentado vai se correlacionar com a localização e gravidade da lesão. Mesmo nesses casos a análise isolada do líquido dificilmente define o diagnóstico<sup>(29)</sup>.

Os locais preferenciais da neuroparacoccidioidomicose são os hemisférios cerebrais, o cerebelo e menos frequentemente o tálamo e a medula espinhal<sup>(29)</sup>.

Estudos com tomografia computadorizada mostram lesões arredondadas, isoladas ou múltiplas, hipodensas, com halo de hipercaptação após injeção de contraste<sup>(29,59,72)</sup>. Há com frequência edema perifocal e efeito de massa<sup>(29,72)</sup>.

As alterações liquóricas são inespecíficas, com pleocitose leve ou moderada, à custa de mono ou polimorfonucleares e hiperproteínoorraquia. É excepcional o achado do fungo no LCR pelo exame direto ou cultura. Os anticorpos não são detectados nos exames de rotina, mas a pesquisa de antígenos específicos foi realizada utilizando ensaios imunoenzimáticos, com resultados promissores<sup>(57,73)</sup>.

### **Ossos e articulações**

O envolvimento osteo-articular na PCM é observado geralmente em pacientes com doença multifocal ou disseminada. Eventualmente se descreveu lesão isolada<sup>(59)</sup>. As lesões ósseas têm início na camada medular, atingindo, posteriormente, a cortical e o perióstio. Enquanto o comprometimento se restringe às partes ósseas o paciente não apresenta dor, quando ocorre o comprometimento articular os sinais flogísticos ficam evidentes, se acompanhando de dor, às vezes intensa, e impotência funcional.

As lesões articulares geralmente se dão por contiguidade, a partir de lesão prévia dos ossos adjacentes<sup>(74)</sup>.

A localização preferencial da PCM óssea é o tórax, no qual costelas, esterno e cintura escapular (clavícula e escápulas) são os mais acometidos. Os membros superiores vêm a seguir<sup>(59,71,74)</sup>.

O exame radiológico mostra lesões osteolíticas múltiplas com reação periosteal discreta e bordos nítidos. Eventualmente, evidencia-se “insuflação óssea”<sup>(71,74)</sup>.

O diagnóstico etiológico vai se firmar a partir de exame micológico de materiais obtidos por punção ou biópsia osteoarticular. Lesões de mucosa, pulmão ou outros órgãos, quando presentes, ajudam no diagnóstico da causa básica<sup>(74)</sup>.

### **Aparelho digestivo**

No aparelho digestivo, o comprometimento do esôfago e estômago, raramente ocorre.<sup>(59,118)</sup> O comprometimento intestinal, mais frequente na forma aguda/subaguda da PCM, tem como principais sintomas a dor abdominal tipo cólica e diarreia. Os pacientes podem apresentar massa palpável, decorrente do acometimento de linfonodos abdominais, que podem provocar compressão de vísceras ocas ou de vias biliares, eventualmente cursando com icterícia obstrutiva, suboclusão ou oclusão intestinal, e abdômen agudo cirúrgico consequente. As lesões intestinais acometem preferencialmente jejuno, íleo e cólon. Diarreia crônica é o padrão mais frequente, consequente a ulcerações na mucosa e comprometimento de malha linfática, podendo evoluir com síndrome disabsortiva, associando-se perda acentuada de proteína e gordura<sup>(59,118)</sup>.

### **Outros órgãos**

A PCM pode acometer virtualmente qualquer órgão, com lesões sintomáticas ou não<sup>(2)</sup>. No comprometimento ocular as lesões mais frequentes ocorrem em pálpebras e conjuntivas. Raros são os casos de uveíte anterior ou coroidite. A lesão inicial geralmente é uma pápula, que cresce e evolui com ulceração central às vezes mostrando pontilhado hemorrágico moriforme<sup>(59,75)</sup>. O fungo pode ser encontrado por raspado da lesão ou na secreção conjuntival<sup>(76)</sup>.

Quase sempre o acometimento do globo ocular e seus anexos se acompanham de lesões em outros órgãos na doença disseminada, no entanto, a lesão ocular pode ser a primeira manifestação da doença<sup>(76)</sup>.

O acometimento do aparelho genital (masculino, quase que exclusivamente) também ocorre, geralmente, em pacientes com doença multifocal ou disseminada<sup>(59,76,77)</sup>. Epidídimo, testículo e próstata são os órgãos comprometidos com mais frequência, porém, lesões ulceradas no pênis têm sido descritas, com diagnóstico diferencial difícil com doenças sexualmente transmissíveis<sup>(59,77)</sup>.

#### **3.5.4. Doenças associadas**

##### **HIV/AIDS**

A associação entre PCM e AIDS tem sido descrita com incidência estimada de 1 a 2%<sup>(46)</sup>. Quando associada ao HIV a maioria dos casos de PCM apresenta padrão clínico de doença disseminada, algumas vezes com características de ambas as formas: aguda/subaguda e crônica da PCM<sup>(2,49,57)</sup>. Os pacientes se apresentam com envolvimento do sistema fagocítico-linfocitário, cutâneo-mucoso e pulmonar concomitantemente, sugerindo uma terceira forma de apresentação, além da aguda e crônica, a forma mista<sup>(49,78,79)</sup>.

Ocorrem também diferenças na história natural da doença uma vez que, embora tenham a apresentação da doença aguda/subaguda, em muitos casos foi demonstrado que os pacientes se encontravam longe da área endêmica no momento da apresentação da doença<sup>(57,78,79)</sup>. A evolução clínica é variável, desde quadros febris arrastados até formas rapidamente progressivas.

O envolvimento pulmonar inclui tosse e dispnéia progressivas podendo evoluir para insuficiência respiratória franca. Em radiografia de tórax o infiltrado intersticial difuso bilateral torna difícil o diagnóstico diferencial com outras condições comuns aos pacientes com HIV como a pneumocistose. A pele está comprometida com frequência maior nos pacientes coinfectados HIV/PCM (48 a 82%)<sup>(78,79)</sup>. A face é a área mais frequentemente acometida. As lesões são polimórficas com pápulas, nódulos, placas,

tumores, úlceras além de lesões descamativas ou verrucosas. Elas resultam de disseminação hematogênica<sup>(57,78)</sup>.

Linfadenomegalias foram observadas em até 89% dos pacientes<sup>(78)</sup>; sendo hepatoesplenomegalia também frequente<sup>(57,79)</sup>.

A queda de CD<sub>4</sub> nos pacientes coinfectados PCM/HIV pode ser resultado não somente do avanço da AIDS, mas também pelo desequilíbrio imune causado pelo próprio *P. brasiliensis*<sup>(57,79)</sup>.

O diagnóstico poderá ser feito por exame direto das lesões de pele ou secreção ganglionar, como também estudo histopatológico. O fungo é geralmente abundante nas secreções ao exame direto e o exame histopatológico mostra granulomas frouxos, ricos em fungos<sup>(78,79)</sup>.

A sorologia tem valor relativo, prejudicada pela resposta imune comprometida. A pesquisa de antígenos circulantes e a reação em cadeia de polimerase (PCR) podem ser valiosas na co-infecção<sup>(78,79)</sup>.

## **Tuberculose**

A associação da PCM com a tuberculose tem sido relatada com frequência variável na literatura. Machado Filho & Miranda<sup>(101)</sup> encontraram 51/394 (12.94%). O Consenso em PCM<sup>(34)</sup> faz referência a 5 a 10% dos casos. Pela semelhança na evolução clínica arrastada e na imagem radiográfica pulmonar as duas patologias impõem, muitas vezes, grande dificuldade no diagnóstico diferencial, especialmente quando diante da forma crônica pulmonar isolada da PCM<sup>(2)</sup>. A busca do diagnóstico etiológico preciso é fundamental para se evitar agravamento das lesões e sequelas pulmonares severas comuns a ambas as doenças.

## **Neoplasias**

A associação entre as neoplasias e a PCM foi objeto de revisão extensa por Shikanai-Yasuda et al.<sup>(47)</sup>, que destacaram serem os carcinomas mais frequentes que as malignidades hematológicas e muitas vezes encontrados no mesmo local ou próximo às regiões comprometidas pela micose. A frequente associação do tabagismo como fator de risco na forma crônica da PCM e nos carcinomas, impõe

cuidado especial no diagnóstico diferencial de lesões na cavidade oral e vias respiratórias em geral.

### **Helmintíases**

Em todas as séries maiores<sup>(45,92,93)</sup> esta associação é destacada, evidenciando a exposição frequente aos parasitas intestinais a que a população comprometida pela PCM está submetida, em função das condições sócio-econômicas e de higiene em que vive. A estrogiloidíase aparece sempre com maior frequência, em decorrência de disfunções imunes provocadas pela PCM<sup>(110)</sup>.

### **Leishmaniose Tegumentar**

A associação das duas patologias está relacionada ao fato de ambas compartilharem a mesma área endêmica em várias regiões do país. Machado Filho & Miranda<sup>(101)</sup> encontraram 3 casos em 394 em série publicada no estado do Rio de Janeiro. Atenção especial deve ser dada ao diagnóstico diferencial entre as duas doenças, que muitas vezes apresentam lesões com aspecto clínico muito semelhante.

## **3.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

A suspeição do diagnóstico de PCM se dá a partir de dados clínicos e epidemiológicos, mas, a confirmação se faz basicamente pela demonstração do agente etiológico em exames a fresco, cultivo e preparados histopatológicos, que são considerados o padrão ouro na definição da doença<sup>(34)</sup>, sendo conhecidas como técnicas diretas do diagnóstico da PCM. As técnicas indiretas são representadas pela pesquisa de anticorpos e antígenos de *P. brasiliensis* no soro dos pacientes. A sorologia permite não apenas a confirmação diagnóstica como também o acompanhamento do tratamento com reações quantitativas<sup>(10,29)</sup>.

Os espécimes clínicos devem ser encaminhados para exame micológico. Mais comuns são escarro, lavado bronco-alveolar, secreção ou pus de linfonodos, exsudatos de lesões tegumentares, e tecido biopsiado de lesão. Punção-biópsia aspirativa por agulha fina, orientada para a lesão-alvo com auxílio da ultra-sonografia,

está indicada nos casos de acometimento de órgãos internos de difícil acesso e na ausência dos outros materiais acima citados<sup>(112)</sup>.

**Exame direto** - O exame microscópico direto de escarro, pus, raspado de lesões cutâneas ou mucosas e fragmentos de tecido, montados em lâmina com solução de KOH a 10% (potassa), é método rápido e barato, além de muito sensível e específico. Lavado brônquico, líquor, urina e homogeneizado de escarro devem ser previamente centrifugados, examinando-se o sedimento em potassa. Nestas preparações, *P. brasiliensis* é facilmente visualizado e identificado por sua morfologia peculiar o que o torna um exame simples e de extrema utilidade no diagnóstico<sup>(9)</sup>.

**Cultura** - O cultivo se faz pela semeadura em meio de ágar Sabouraud-glicose a 2% ou em meio seletivo com antibióticos e cicloheximida (actidiona) e incubar em temperatura ambiente (entre 20°C e 28°C). Em três a quatro semanas crescem colônias brancas, aveludadas, com curtas hifas hialinas aéreas; mais tarde estas colônias podem tornar-se elevadas e sulcadas. Microscopicamente o micélio é formado por um emaranhado de delicadas hifas hialinas septadas e ramificadas, com ocasionais clamidoconídios terminais ou intercalares de 5 a 20 µm de diâmetro, geralmente de aspecto incharacterístico. Para identificar estes cultivos é preciso demonstrar o dimorfismo, pela reversão da colônia filamentosa à fase leveduriforme, obtida em subcultivos em meio de ágar infuso de cérebro e coração (BHI) e incubação a 36°C. Em 5 a 10 dias surgem colônias de cor creme, aspecto cerebriforme, compostas de elementos arredondados multibrotantes idênticos às das formas parasitárias<sup>(9)</sup>.

**Histopatologia** - No exame histopatológico geralmente observam-se numerosos granulomas com células gigantes do tipo Langhans ou do tipo corpo estranho com a presença de elementos parasitários de diversos tamanhos no seu citoplasma e fora das células fagocitárias, com brotamentos simples ou múltiplos, que sugerem fortemente o agente etiológico *P. brasiliensis*, sendo fundamental a correlação com dados de outros exames (microscópico direto, cultura e imunodiagnóstico). As figuras de gemulação múltipla, em aspecto de roda de leme são consideradas patognomônicas<sup>(9,113,114)</sup>. Colorações como o PAS e, principalmente, impregnação argêntea (prata metenamina de Grocott), permitem evidenciar a morfologia do agente da PCM. Quando são identificadas formas pequenas do fungo, isoladas ou unibrotantes, estas podem confundir-se com *Histoplasma capsulatum* e outros fungos

que, ocasionalmente, também podem apresentar-se como formas pequenas e unibrotantes. Nestes casos, técnicas de imunohistoquímica podem discriminar o agente etiológico. Esta dúvida também pode ser dirimida através de cultivo do material, inoculação em animal sensível ou identificação de antígeno específico através de técnicas moleculares.

**Imunodiagnóstico e técnicas moleculares** – Baseia-se na identificação indireta da infecção pelo *P. brasiliensis*, através da detecção de antígenos ou anticorpos específicos em líquidos orgânicos, ou pela demonstração de reação de hipersensibilidade cutânea específica a antígenos do fungo. O diagnóstico sorológico torna-se mais importante em vigência de lesões de órgãos internos de difícil acesso à obtenção de espécime clínico para exame. Nestes casos, um teste positivo pode orientar uma intervenção para confirmação diagnóstica. Testes sorológicos são muito úteis para um diagnóstico precoce da PCM e, geralmente, estão direcionados para a detecção de anticorpos contra diferentes componentes do fungo.

Diversas preparações antigênicas, entre as quais os filtrados de cultura, extratos citoplasmáticos e antígenos derivados da parede celular têm sido úteis no imunodiagnóstico. Entretanto, algumas limitações, como a reatividade cruzada com outras micoses e dificuldades na padronização destes reagentes, são conhecidas com os testes sorológicos<sup>(115,119)</sup>. Entre todos os antígenos identificados destaca-se uma glicoproteína de 43 kDa, a Gp43, considerada imunodominante, uma vez que é reconhecida em soros de pacientes com as diferentes formas clínicas de PCM micologicamente comprovada, em vários imunoensaios<sup>(116,119)</sup>.

A pesquisa de anticorpos anti-*Pb* tem sido empregada com bastante sucesso no diagnóstico da PCM. Vários testes sorológicos como a imunodifusão dupla em gel de ágar (ID), imunoeletroforese, contra-imunoeletroforese, *immunoblotting* (IB) e ELISA, com diferentes formatos, têm sido utilizados para detecção de anticorpos anti-*Pb*, normalmente dos isótipos IgG, IgM e IgA. A ID é o teste mais utilizado na rotina, devido à simplicidade e facilidade de execução e à alta sensibilidade e especificidade<sup>(117)</sup>. A sorologia permite, através da titulação de anticorpos específicos, o acompanhamento do paciente sob tratamento, por meio do exame de amostras seriadas de soro. A sensibilidade e a especificidade de cada método estão na

dependência da técnica do teste empregado e do antígeno utilizado, variando entre 61 a 100% e 80 a 95%, respectivamente.

A pesquisa de anticorpos anti-*Pb* pelo teste de ID, utilizando antígeno bruto, apresenta aproximadamente 9,8% de resultados falso-negativos, sendo estes significativamente maiores na forma clínica tipo juvenil. Quando se associa uma técnica imunoenzimática ao teste de ID, como o *immunoblotting*, a sensibilidade pode chegar a 100%, o que indica a associação das mesmas nos casos de dúvida diagnóstica. A ID também é útil para o controle de cura na PCM, em combinação com os critérios clínico e micológico. Os títulos caem com a melhora clínica, tendendo à negatificação com a cura da micose, apesar de poder permanecer positivos por vários anos com títulos baixos até 1:2, sem caracterizar doença ativa. Mesmo sem medicação específica, os títulos podem continuar decrescendo, podendo chegar à negatificação. No entanto, a elevação de duas ou mais diluições sugere fortemente recrudescência da atividade da doença<sup>(120)</sup>.

A detecção de antígenos circulantes de *Pb* em fluidos corporais de pacientes com PCM propicia, teoricamente, o diagnóstico mais precoce e também pode ser um método mais efetivo que a detecção de anticorpos para diagnóstico e controle de atividade da doença, particularmente em pacientes com acometimento do sistema imune. Em 1989 foi demonstrado pela primeira vez que a glicoproteína de 43 kDa poderia ser detectada em soro de paciente com PCM<sup>(121)</sup>. Desde então, diversos estudos foram desenvolvidos para detecção de antigenemia e antigenúria, utilizadas no monitoramento da resposta terapêutica de pacientes com PCM. A gp43 está presente em amostras de soro e urina, obtidos durante tratamento específico desta micose, com reatividade diminuída durante a recuperação clínica e aumentada com a recidiva da doença<sup>(122,123,124)</sup>.

Finalmente, o sequenciamento do DNA da gp43<sup>(126)</sup> permitiu o desenvolvimento de técnicas de detecção de *Pb* em espécimes clínicos, através de métodos empregando *PCR* utilizando *primers* específicos<sup>(111,125)</sup>.

**Outros exames** - Incluem hemograma, que geralmente mostra discreta anemia e, com certa frequência, eosinofilia. Há uma inversão da relação albumina/globulina à custa do aumento da fração gama e, acompanhando a atividade da doença, aumento da velocidade de hemossedimentação e das mucoproteínas séricas.

### 3.7. TRATAMENTO

Uma das diferenças do *P.brasiliensis* com relação a outros fungos patogênicos é sua alta sensibilidade a drogas antifúngicas. Até mesmo as sulfonamidas são capazes de inibir o seu crescimento<sup>(2,9)</sup>. Na década de 1940 esses medicamentos foram introduzidos no tratamento da PCM e modificaram radicalmente o prognóstico da doença<sup>(9,84)</sup>. Estão atualmente disponíveis os sulfamídicos (cotrimoxazol - sulfametoxazol/trimetoprim, sulfametoxipiridazina, sulfadiazina), os derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), a anfotericina B desoxicolato e sob formulação lipídica e a terbinafina<sup>(2,8,29,84)</sup>.

Apesar da alta incidência e morbidade da PCM na América do Sul e no Brasil em particular, poucos estudos comparativos randomizados têm sido realizados para definir o tratamento ideal da doença. Os esquemas terapêuticos atuais se baseiam em opinião de especialistas, séries de casos publicados e resultados de ensaios clínicos não comparativos<sup>(84)</sup>. De acordo com o Consenso Brasileiro em PCM o Itraconazol é considerado a primeira opção terapêutica para as formas clínicas leves e moderadas da doença, por permitir resultado eficaz em menor período de tempo. No entanto, pelo fato do medicamento não estar disponível na rede pública da maioria dos estados a combinação sulfametoxazol-trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM<sup>(34)</sup>. O tempo de tratamento previsto com Itraconazol 200 mg/dia, em tomada única, é de 6 a 9 meses nas formas leves e 12 a 18 meses nas moderadas. Preconiza-se sulfametoxazol 800 a 1200 e trimetoprim 160 a 240 VO de 12/12 horas por 12 meses nas formas leves e 18 a 24 meses nas formas moderadas. Ver tabela anexa<sup>(34)</sup>.

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

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

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

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

Tabela 2- Opções terapêuticas para tratamento da PCM – Consenso em paracoccidiodomicose - 2006<sup>(34)</sup>

Nos pacientes com formas graves e disseminadas da doença uma formulação endovenosa de droga antifúngica deve ser utilizada. Anfotericina B desoxicolato ou uma formulação lipídica estão indicadas. Esta é a indicação também para intolerância ao esquema VO ou pacientes refratários. Para evitar recidivas, pacientes tratados com Anfotericina B devem receber terapia de manutenção por longo período com sulfonamidas ou itraconazol<sup>(34,84)</sup>. Entre os triazólicos de segunda geração voriconazol e posaconazol foram testados em pacientes com a forma crônica da PCM. Em um estudo piloto randomizado o voriconazol oral foi tão efetivo quanto o Itraconazol. Um benefício adicional é a boa penetração do voriconazol no SNC o que lhe confere indicação potencial em pacientes com neuroparacoccidiodomicose<sup>(2,85,86)</sup>. Com relação ao posaconazol, resultados preliminares sugerem ser droga efetiva para o tratamento tanto da forma subaguda quanto da forma crônica da PCM<sup>(2,87)</sup>.

Os pacientes devem ser mantidos sob medicação até resolução dos sinais e sintomas clínicos e negatificação ou estabilização em títulos baixos, dos exames sorológicos<sup>(2,59,84,88)</sup>.

Entre os desafios enfrentados para o tratamento adequado dos pacientes com PCM estão: o tempo prolongado da terapia medicamentosa, a alta frequência de recidivas e as sequelas, especialmente a fibrose pulmonar. Estudos em modelos experimentais da forma crônica pulmonar da PCM mostraram que o uso de pentoxifilina associada ao Itraconazol reduziria a evolução para fibrose. Isto pode ser uma interessante estratégia para os pacientes no futuro<sup>(2,89)</sup>. Outra nova proposta em estudo seria o uso de vacinas como adjuvantes na terapia antifúngica. O peptídeo P10, um derivado da gp 43 foi testado em modelos animais, mostrando proteção contra infecção intratecal em camundongos, além de induzir a produção de altos níveis de interferon gama e interleucina 12 e reduzir a infecção fúngica em animais imunodeprimidos<sup>(90)</sup>. Essa estratégia também deverá ser avaliada em humanos em ensaios futuros<sup>(2)</sup>.

O termo cura é difícil de ser aplicado aos portadores de PCM pela impossibilidade de erradicação do *P. brasiliensis* e risco potencial de recidiva. Usa-se então a expressão "cura clínica" ou "cura aparente"<sup>(59,84)</sup>. A terapêutica utilizada diminuiria a população fúngica no organismo possibilitando a recuperação da imunidade celular e o equilíbrio parasita-hospedeiro. Os pacientes devem ser acompanhados periodicamente após o tratamento com exame clínico e sorológico para antecipação de possíveis recidivas<sup>(34)</sup>.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1. Localização do estudo**

O Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM – UFES), também conhecido como Hospital das Clínicas, é um hospital público de cuidados terciários com 310 leitos, que oferece atendimento sob a forma de internação para casos complexos e atendimento ambulatorial como referência para várias especialidades e programas específicos. Atende a pacientes procedentes de todo o estado do Espírito Santo, leste de Minas Gerais e Sul da Bahia para os quais Vitória se constitui na referência mais próxima para tratamento de condições de saúde mais complexas. Na área de doenças infecciosas, o HUCAM se destaca no atendimento à AIDS, hepatites, tuberculose e doenças endêmicas como leishmaniose, paracoccidiodomicose (PCM), esporotricose, com ambulatorios de atendimento diário onde os pacientes têm acesso livre ou referenciado pelas Unidades de Saúde dos municípios de todo o estado e Unidade de Internação para pacientes mais graves.

O estado do Espírito Santo se situa na região Sudeste do Brasil fazendo divisa ao norte com a Bahia, a oeste com Minas Gerais e ao sul com o estado do Rio de Janeiro, toda extensão leste do estado é banhada pelo oceano Atlântico. Ocupa uma área de 46814,1 km<sup>2</sup>, sendo 40% do território em faixa de planície (planície litorânea), predominando no interior as serras (53% do território) com altitude média de 758m (600 a 700m). O clima é tropical litorâneo úmido. As chuvas concentram-se no verão. A temperatura média varia entre 22°C e 24°C e a pluviosidade entre 1000mm e 1500mm anuais. As zonas montanhosas são, em geral, cortadas por numerosos cursos d'água, que nascem na região devido aos altos índices de precipitação pluviométrica, esses rios cavam profundos vales criando um relevo único.

Segundo o senso demográfico de 2010 realizado pelo IBGE, o estado do Espírito Santo possui população de 3 512 672 habitantes (1,8% do Brasil), desses, 2 2 928 993 habitantes vivem na zona urbana e 583 679 na zona rural. Também pelo último senso do IBGE, a divisão por raças mostra pardos - 46,62%, brancos - 42,15% e pretos – 8,35%.

A agricultura é a terceira atividade econômica, responsável por 15% da receita e pela geração de 800 mil empregos no Espírito Santo. O principal produto é o café

(60% da renda da agricultura); são 576 mil hectares plantados e 360 mil postos de trabalho, sendo a atividade agrícola que mais emprega e cuja produção continua em crescimento. A agricultura familiar está presente em 80% das propriedades rurais do estado que é o 2<sup>o</sup> maior produtor de café do país<sup>127</sup>.

#### **4.2. Características do estudo**

Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo, tipo série de casos, em que foram analisados os dados de 546 pacientes que tiveram o diagnóstico de PCM aguda/subaguda ou crônica baseado na história, epidemiologia e clínica, com confirmação através da identificação do agente em espécimes clínicos, exames histopatológicos e sorológicos. Os pacientes foram atendidos no HUCAM no período de 34 anos (1978 a 2012).

##### Critério de exclusão

Foram relacionados 598 pacientes com diagnóstico de PCM no período (1978 - 2012). Em decorrência de mudanças no sistema de arquivo do Hospital na década de 90, foram excluídos 52 pacientes, com diagnóstico confirmado, por não terem sido encontrados os respectivos prontuários.

##### Coleta de dados.

Os dados foram colhidos do prontuário dos pacientes atendidos no período estudado, com preenchimento de protocolo próprio para a pesquisa (anexo1). Nos 15 anos iniciais os protocolos foram preenchidos durante a internação dos pacientes. Posteriormente, o registro do diagnóstico e número do prontuário dos pacientes foi feito no livro de internações do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HUCAM, e nos últimos anos a maioria dos pacientes foi atendida a nível ambulatorial, com diagnóstico e evolução clínica anotados no prontuário do hospital.

Foram analisados dados demográficos dos pacientes: idade, gênero, raça, profissão e principal cultivo, caso lavrador. A avaliação da procedência foi baseada nas informações sobre as primeiras duas décadas de vida dos pacientes, valorizando conceito estabelecido no Consenso brasileiro<sup>(34)</sup> de que esse é o período em que a infecção é adquirida.

Os municípios de origem dos pacientes procedentes do Espírito Santo foram registrados para definição das regiões com maior prevalência da PCM no estado. Os fatores de risco, tabagismo e etilismo foram obtidos dos prontuários dos pacientes.

A partir das informações sobre manifestações clínicas, radiológicas e de laboratório os casos foram definidos quanto à forma clínica, seguindo também a classificação proposta no Consenso brasileiro<sup>(34)</sup>.

O diagnóstico, nos casos incluídos, foi firmado pelo achado de estruturas compatíveis com *P. brasiliensis* em exame direto de secreções: raspado de lesão de pele ou mucosa, escarro, lavado broncoalveolar, punção de gânglio; biópsia com estudo histopatológico compatível com PCM e sorologia positiva para a doença. Vários pacientes apresentaram positividade em mais de um método diagnóstico.

A sorologia foi realizada no laboratório de Micologia do Centro de Ciências da Saúde – UFES. No período de 1978 a 1987 foi utilizada a técnica de precipitação. A seguir implantou-se a técnica de Imunodifusão Dupla (IDD), que vem sendo utilizada e aprimorada desde então.

O diagnóstico por imagem foi feito através de radiografia de tórax compatível com PCM, cujo resultado foi pesquisado em cada prontuário, classificando-se como lesão leve, moderada e grave, dependendo da extensão: leve - comprometimento menor que 1/3 dos pulmões; moderado - 1/3 a menos de 2/3 de ambos os pulmões (padrão clássico 1/3 médio, interstício-alveolar) e grave - lesões em 2/3 ou mais dos pulmões. Para tomografia computadorizada do tórax, com que passamos a contar nos últimos anos, utilizamos critério semelhante.

As lesões ósseas e de SNC foram analisadas nos primeiros 10 anos por cintilografia. Nos últimos anos foram realizadas tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética para diagnóstico de doença neurológica, como também para avaliação do comprometimento ósseo e de suprarrenais.

As doenças associadas foram pesquisadas nos prontuários, de onde também se extraíram os dados relativos a tratamento e evolução.

Todos os dados foram registrados no protocolo padronizado (anexo1), e inseridos a seguir no banco de dados que consolidou as informações.

### **4.3. Considerações éticas**

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFES em reunião do dia 15/12/2011 (anexo II).

O termo de privacidade e confidencialidade dos dados foi assinado pelos pesquisadores participantes da pesquisa em 20/12/2011 (anexo III).

Assinatura de termo de consentimento esclarecido pelos pacientes não foi considerada necessária, por ser o estudo retrospectivo, consultando prontuários, não sendo utilizada identificação pessoal dos pacientes.

### **4.4. Análise estatística**

Foi constituído um banco de dados com as características epidemiológicas e clínicas dos pacientes, utilizando-se o programa Epi Info TM, versão 7.0 (CDC, *Center for Diseases Control and Prevention*). A medida de associação utilizada foi o *Odds Ratio* (OR) e sua variabilidade foi avaliada por meio do intervalo de confiança de 95 % (IC 95%). Os testes estatísticos utilizados foram teste *t de Student* para comparação de médias e o teste do qui-quadrado para comparação de proporções. O nível de significância estatística considerado foi de 5 % ( $P < 0,05$ ). Foi realizada análise descritiva com cálculo de média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e proporção de casos para variáveis qualitativas.

## 5. RESULTADOS

Foram atendidos no HUCAM 598 pacientes com PCM, no período de 34 anos (1978 a 2012), sendo excluídos 52 (8,69%) pela perda dos respectivos prontuários. Foram estudados 546 pacientes, cuja idade variou dos 7 aos 83 anos, com média de 46,5. A distribuição dos pacientes, segundo gênero, ocorreu conforme mostrado na tabela 3. Dos 383 (70,14%) informados, 51% eram da raça branca, 39% pardos e 10% pretos.

Tabela 3. Distribuição dos pacientes com paracoccidiodomicose segundo gênero. HUCAM/UFES, 1978 - 2012

<b>Gênero</b>	
<b>Total</b>	546 (100%)
<b>Masculino</b>	512 (93,76%)
<b>Feminino</b>	34 (6,24%)
<b>Proporção Masc./Fem.</b>	15/1

Com relação à ocupação, a doença foi mais frequente em trabalhadores da área rural correspondendo a 420 pacientes, 77,6% da população estudada. Pedreiros formaram o segundo grupo com 5,6%, vindo a seguir serviços gerais com 4,4% incluindo jardinagem, vigilância e 1,9% eram motoristas, vários deles trabalhando com tratores e máquinas pesadas, mobilizando grandes volumes de terra em suas atividades diárias (Gráfico 1). De 130 pacientes lavradores aos quais foi perguntado qual a cultura com que trabalhavam, 124 (95,28%) incluíram o café entre esses produtos. Registramos ainda um médico, natural e procedente da zona rural, e sete estudantes entre os pacientes mais jovens. Não foi encontrada informação relativa à profissão de 46 (8,42%) pacientes.

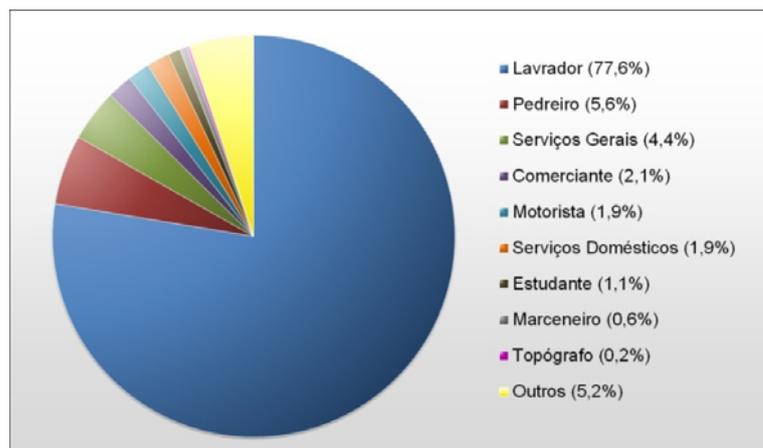


Gráfico 1. Distribuição por ocupação dos casos de paracoccidioidomicose observados. HUCAM/UFES, 1978 - 2012

Com relação à procedência, 81,34% dos pacientes eram do Espírito Santo, 10,62% de Minas Gerais e 5,50% da Bahia. Três pacientes eram do estado do Rio de Janeiro e um do estado de São Paulo (Tabela 4).

Tabela 4. Relação entre o número de casos de paracoccidioidomicose e a procedência (distribuição por unidade da federação). HUCAM/UFES – 1978 a 2012.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Espírito Santo (ES)</b>	444	81,34
<b>Minas Gerais (MG)</b>	58	10,62
<b>Bahia (BA)</b>	30	5,50
<b>Rio de Janeiro (RJ)</b>	3	0,54
<b>São Paulo (SP)</b>	1	0,18
<b>Outros</b>	5	0,91
<b>Não Informados</b>	5	0,91
<b>Total</b>	<b>546</b>	<b>100,00</b>

Quando analisados os pacientes procedentes do ES, os dez municípios do interior do estado que contribuíram com maior número de casos foram, em ordem decrescente, Colatina, Afonso Cláudio, Pancas, Itaguaçu, Alegre, Santa Tereza, Barra São Francisco, Alfredo Chaves, Linhares, Baixo Guandu. Os municípios que compõem a região metropolitana da Grande Vitória também contribuíram com pacientes: Viana, Fundão, Vila Velha, Serra, Cariacica, Guarapari e Vitória, conforme mostra a tabela 5. Destes, apenas a ilha de Vitória, é totalmente urbana. Os demais apresentam áreas urbanas circundadas por regiões rurais. Distribuindo-se esses

dados no mapa do ES (Gráfico 2a e b), fica evidenciado que os pacientes com PCM têm como principal procedência os municípios do interior do estado com relevo predominantemente montanhoso, clima tropical na baixada e tropical de altitude na região serrana, pluviosidade predominante no verão e que mantêm uma agricultura forte, baseada principalmente na produção de café. Numa faixa que vem desde Ecoporanga, no norte, até Alegre, no sul do estado, destaca-se de maneira nítida a procedência principal dos pacientes, com foco de concentração ainda mais intenso entre os municípios de Pancas e Afonso Cláudio.

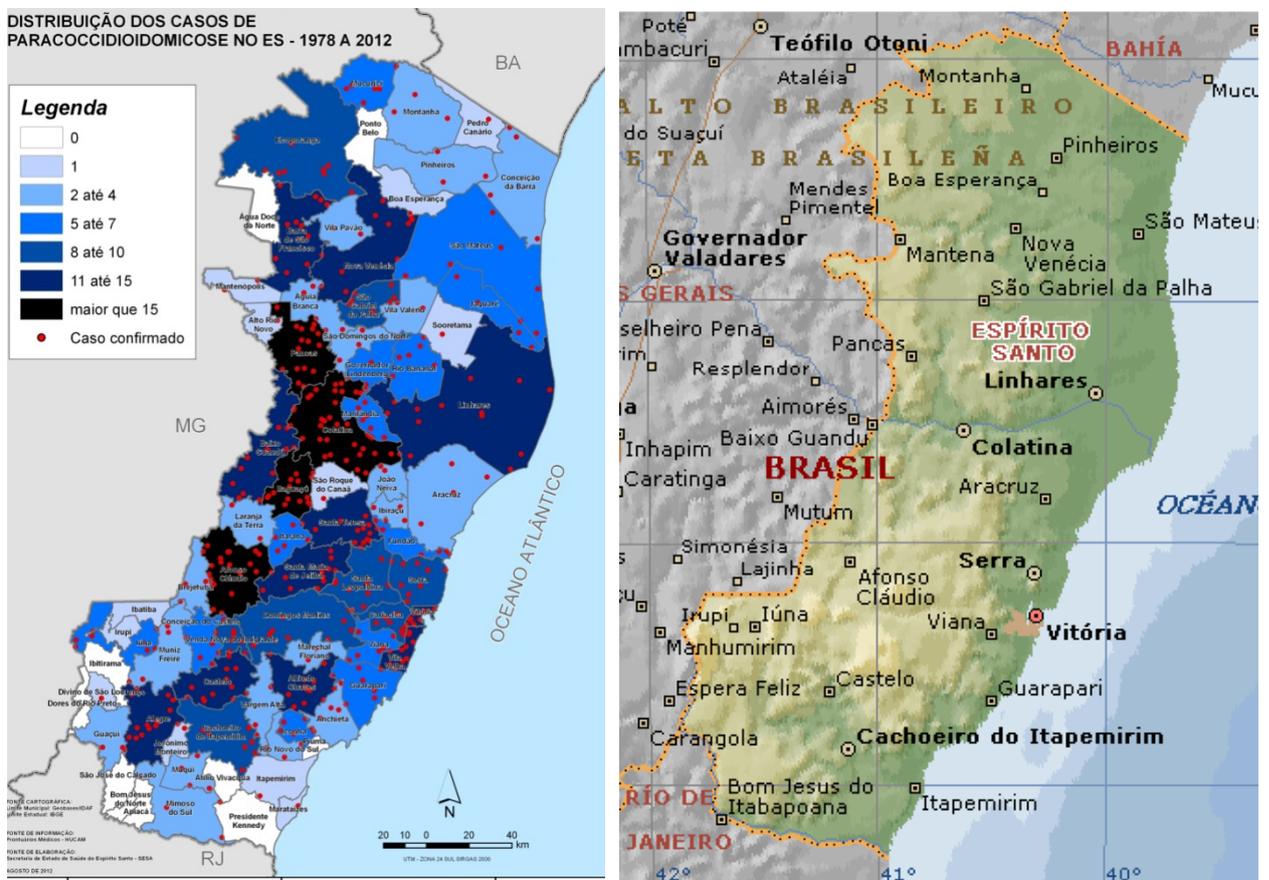


Gráfico 2 a. Procedência dos casos de paracoccidiodomycose no ES conforme município, b. relação com relevo. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

Tabela 5. Distribuição por municípios dos pacientes com paracoccidiodomicose procedentes do Espírito Santo. HUCAM/UFES-1978 a 2012.

<i>Município</i>	<i>N (%)</i>	<i>Município</i>	<i>N (%)</i>	<i>Município</i>	<i>N (%)</i>
<b>Colatina</b>	37 (8,35)	<b>Fundão</b>	7 (1,58)	<b>Pinheiros</b>	3 (0,68)
<b>Afonso Cláudio</b>	21 (4,74)	<b>Conceição do Castelo</b>	6 (1,35)	<b>Rio Novo do Sul</b>	3 (0,68)
<b>Pancas</b>	17 (3,84)	<b>Guarapari</b>	6 (1,35)	<b>São Domingos do Norte</b>	3 (0,68)
<b>Itaguaçu</b>	16 (3,61)	<b>Iconha</b>	6 (1,35)	<b>Brejetuba</b>	2 (0,45)
<b>Alegre</b>	15 (3,39)	<b>Íluna</b>	6 (1,35)	<b>João Neiva</b>	2 (0,45)
<b>Santa Teresa</b>	14 (3,16)	<b>Marilândia</b>	6 (1,35)	<b>Laranja da Terra</b>	2 (0,45)
<b>Alfredo Chaves</b>	13 (2,93)	<b>Mucurici</b>	6 (1,35)	<b>Marechal Floriano</b>	2 (0,45)
<b>Barra de São Francisco</b>	13 (2,93)	<b>Rio Bananal</b>	6 (1,35)	<b>Vargem Alta</b>	2 (0,45)
<b>Linhares</b>	13 (2,93)	<b>São Mateus</b>	6 (1,35)	<b>Vila Pavão</b>	2 (0,45)
<b>Vitória</b>	12 (2,71)	<b>Viana</b>	6 (1,35)	<b>Vila Valério</b>	2 (0,45)
<b>Baixo Guandu</b>	11 (2,48)	<b>Governador Lindenberg</b>	5 (1,13)	<b>Alto Rio Novo</b>	1 (0,23)
<b>Castelo</b>	11 (2,48)	<b>Itarana</b>	5 (1,13)	<b>Boa Esperança</b>	1 (0,23)
<b>Nova Venécia</b>	11 (2,48)	<b>Jaguaré</b>	5 (1,13)	<b>Divino de São Lourenço</b>	1 (0,23)
<b>Santa Maria de Jetibá</b>	11 (2,48)	<b>Águia Branca</b>	4 (0,90)	<b>Ibatiba</b>	1 (0,23)
<b>Vila Velha</b>	11 (2,48)	<b>Anchieta</b>	4 (0,90)	<b>Irupi</b>	1 (0,23)
<b>Domingos Martins</b>	10 (2,26)	<b>Aracruz</b>	4 (0,90)	<b>Itapemirim</b>	1 (0,23)
<b>Ecoporanga</b>	9 (2,03)	<b>Conceição da Barra</b>	4 (0,90)	<b>Jerônimo Monteiro</b>	1 (0,23)
<b>São Gabriel da Palha</b>	9 (2,03)	<b>Mimoso do Sul</b>	4 (0,90)	<b>Mantemópolis</b>	1 (0,23)
<b>Serra</b>	9 (2,03)	<b>Muniz Freire</b>	4 (0,90)	<b>Marataízes</b>	1 (0,23)
<b>Cachoeiro de Itapemirim</b>	8 (1,81)	<b>Muqui</b>	4 (0,90)	<b>Pedro Canário</b>	1 (0,23)
<b>Cariacica</b>	8 (1,81)	<b>Guaçuí</b>	3 (0,68)	<b>São Roque do Canaã</b>	1 (0,23)
<b>Santa Leopoldina</b>	8 (1,81)	<b>Ibiraçu</b>	3 (0,68)	<b>Sooretama</b>	1 (0,23)
<b>Venda Nova do Imigrante</b>	8 (1,81)	<b>Montanha</b>	3 (0,68)	<b>Não Informado</b>	1 (0,23)
				<b>Total</b>	444 (100)

Foi analisado também o número de pacientes com PCM diagnosticado por ano e verificamos que no período de 1980 a 1985 chegavam ao nosso Serviço, em média, 20 novos casos/ano e entre 2007 e 2012 recebemos 25 casos/ano, embora tenha havido redução de 20% na população rural do estado nesses 30 anos.

Avaliando-se a apresentação clínica da PCM, 60 pacientes (10,99%) apresentavam a forma aguda/subaguda da doença, 485 (88,83%) pacientes apresentavam a forma crônica e um paciente apresentou a forma subclínica da PCM conforme mostra a tabela 6.

Tabela 6. Número de casos em relação à apresentação clínica da paracoccidiodomicose . HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>Média de Idade</b>	<b>Desvio padrão</b>
<b>Forma clínica Crônica</b>	485	88,83	49,35	10,94
<b>Forma clínica Aguda/ Subaguda</b>	60	10,99	22,97	7,77
<b>Forma subclínica</b>	1	0,18	22	-
<b>Total</b>	546	100,00	46,40	13,50

Na forma aguda/subaguda a idade dos pacientes variou dos 7 aos 45 anos com média de 22,7 e predomínio na 2ª e 3ª décadas, sendo 78,3% dos pacientes do sexo masculino e 21,7% do feminino. A relação homem/mulher entre os pacientes maiores de 18 anos foi de 4,5:1. Destacando os pacientes com idade inferior aos 18 anos (16/60) teremos 8 pacientes do sexo masculino e 8 do sexo feminino, relação 1:1, portanto.

Na forma crônica a idade variou dos 20 aos 83 anos com média de 49,3 anos e predomínio na 4ª, 5ª e 6ª décadas. Neste grupo 95,67% dos pacientes eram do sexo masculino e 4,33% do sexo feminino e a relação homem mulher foi de 22:1, conforme observado na tabela 7 e gráfico 3.

Tabela 7. Proporção entre os gêneros masculino e feminino (M/F) e forma de apresentação da paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

	<b>Forma Crônica</b>	<b>Forma Aguda/ Subaguda acima de 18 anos</b>	<b>Forma Aguda/ Subaguda abaixo de 18 anos</b>	<b>Total</b>
<b>Gênero Total</b>	485 (100%)	44 (100%)	16 (100%)	545 (100%)
<b>Masculino</b>	464 (95,67%)	36 (81,81%)	08 (50%)	511 (93,76%)
<b>Feminino</b>	21 (4,33%)	08 (18,19%)	08 (50%)	34 (6,24%)
<b>Proporção M/F</b>	<b>22,1/1</b>	<b>4,5/1</b>	<b>1/1</b>	<b>15,0 / 1</b>

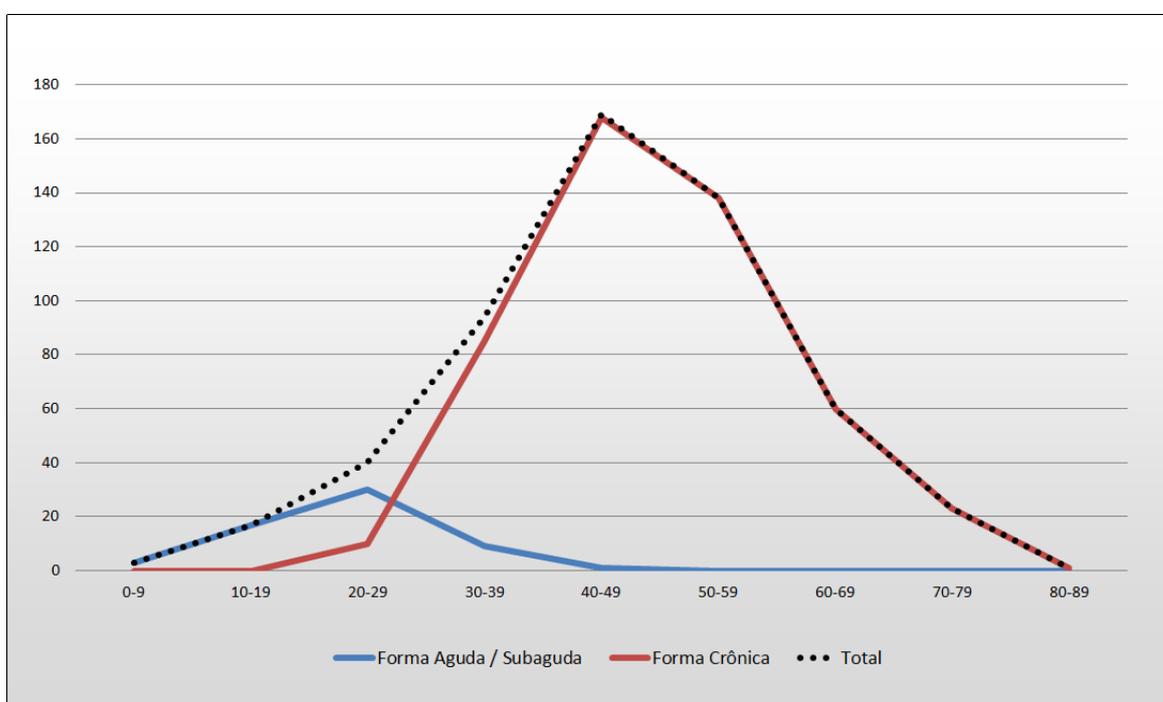


Gráfico 3. Distribuição de casos de paracoccidioidomicose e forma da doença por faixa etária. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

É importante destacar um paciente que se apresentou com a forma subclínica da PCM. Tratava-se de um jovem de 22 anos, natural e procedente da Serra (região metropolitana da grande Vitória), que trabalhou como ajudante de pedreiro dos 14 aos 18 anos. Aos 21 anos, em exame periódico da empresa onde trabalhava, foi detectada lesão nodular em 1/3 médio de pulmão esquerdo. Indicada cirurgia por suspeita de malignidade, ressecção do nódulo revelou inflamação crônica granulomatosa com necrose central e presença de estruturas leveduriformes

compatíveis com *P. brasiliensis*. Paciente manteve-se assintomático antes e depois da cirurgia, sem desenvolver novas lesões clínicas ou radiológicas.

Com relação aos fatores de risco, o tabagismo foi referido por 368 (91%) dos pacientes pesquisados e o etilismo por 342 (57%). O etilismo se associou como fator de risco na forma crônica da doença. Com relação ao tabagismo, embora haja uma proporção maior que o etilismo entre os pacientes da forma aguda/subaguda também foi significativa a relação deste fator com a forma crônica da doença (tabela 8).

Tabela 8. Características epidemiológicas da paracoccidiodomicose. Dados representados por número de casos (%) para cada forma clínica. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

	<b>Forma Crônica</b>	<b>Forma Aguda/ Subaguda</b>	<b>Total</b>	<b>OR (IC 95 %)</b>	<b>Valor-P</b>
<b>Etilismo Total</b>	306 (100%)	35 (100%)	341 (100%)	–	–
<b>Etilistas</b>	191 (62,42)	5 (14,29)	196 (57,48)	9,97 (3,76 – 26,41)	< 0,001
<b>Não etilistas</b>	115 (37,58)	30 (85,71)	145 (42,52)	0,10 (0,04 – 0,27)	
<b>Tabagismo Total</b>	330 (100%)	37 (100%)	367 (100%)	–	–
<b>Tabagistas</b>	318 (96,36)	16 (43,24)	334 (91,01)	34,78 (14,59 – 82,94)	< 0,001
<b>Não tabagistas</b>	12 (3,64)	21 (56,76)	33 (8,99)	0,03 (0,01 – 0,07)	

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes, associados às formas clínicas da PCM, podem ser encontrados na tabela 9. Observa-se que o grupo com a forma aguda/subaguda apresentou predomínio no comprometimento do sistema fagocítico - macrofágico, evidenciado pela presença de adenomegalias em todos os pacientes, generalizada em 91,67 % e localizada nos demais 8,33%, hepatomegalia em 46,67% e esplenomegalia em 41,67% dos casos. Lesões cutâneas foram descritas em 48,33% dos pacientes, tendo caráter pleomórfico e caracterizadas como lesões acneiformes, papulosas, tuberosas e túbero-ulcerosas (Fig. 6). Para todas essas manifestações foram encontrados valores estatisticamente significativos quando comparados com a forma crônica.

Tabela 9. Sinais e sintomas da paracoccidiodomicose relacionados à forma clínica. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

	<b>Forma Crônica</b>		<b>Forma Aguda / Subaguda</b>		<b>Total</b>		<b>Valor-P*</b>
	<b>N = 485</b>	<b>% = 100</b>	<b>N = 60</b>	<b>% = 100</b>	<b>N = 545</b>	<b>% = 100</b>	
<b>Pulmão</b>	441	90,93A	8	13,33B	449	82,39	< 0,001
<b>Mucosa orofaríngea</b>	366	75,46	9	15,00	375	68,81	< 0,001
<b>Tosse</b>	319	65,77	18	30,00	337	61,83	< 0,001
<b>Emagrecimento</b>	302	62,27	47	78,33	349	64,04	< 0,05
<b>Dispneia</b>	219	45,15	11	18,33	230	42,20	< 0,01
<b>Expectoração</b>	210	43,30	13	21,67	223	40,92	< 0,01
<b>Adenomegalia localizada</b>	147	30,31	5	8,33	152	27,89	< 0,001
<b>Adenomegalia generalizada</b>	42	8,66	55	91,67	97	17,80	< 0,001
<b>Febre</b>	132	27,22	40	66,67	172	31,56	< 0,001
<b>Pele</b>	130	26,80	29	48,33	159	29,17	< 0,001
<b>Disfonia</b>	116	23,92	1	1,67	117	21,47	< 0,001
<b>Laringe</b>	101	20,82	0	0	101	18,53	< 0,001
<b>Hemoptóicos</b>	67	13,81	1	1,67	68	12,48	< 0,005
<b>Anorexia</b>	65	13,40	20	33,33	85	15,60	< 0,001
<b>Adrenal</b>	26	5,36	1	1,67	27	4,95	0,34
<b>Sistema Nervoso Central</b>	22	4,54	2	3,33	24	4,40	1,00
<b>Hepatomegalia</b>	21	4,33	28	46,67	49	8,99	< 0,001
<b>Amígdalas</b>	12	2,47	0	0	12	2,20	0,38
<b>Genital</b>	8	1,65	1	1,67	9	1,65	1,00
<b>Pálpebra</b>	8	1,65	0	0	8	1,47	0,61
<b>Esplenomegalia</b>	6	1,24	25	41,67	31	5,69	< 0,001
<b>Osteoarticular</b>	4	0,82	3	5,00	7	1,28	< 0,05
<b>Icterícia*</b>	–	–	9	15,00	–	–	–
<b>Dor abdominal*</b>	–	–	24	40,00	–	–	–
<b>Massa abdominal*</b>	–	–	9	15,00	–	–	–

\* Apenas a forma clínica aguda/ subaguda foi registrada.



Figura 6 a. Lesões cutâneas forma aguda da paracoccidioidomicose e b. Líquido ascítico quiloso. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

Destacamos, ainda, a presença de dor abdominal em 24 (40,0%) desses pacientes, com massa palpável associada em 9 (15%) e diarreia com sangue em 4, evidenciando comprometimento intestinal pela PCM. Uma das pacientes apresentou síndrome disabsortiva grave e outro ascite quilosa (Fig. 6b) decorrentes do comprometimento linfático intestinal. Icterícia foi evidenciada em 9 (15%) dos pacientes, 3 com imagem demonstrando compressão de vias biliares extra-hepáticas. Em 4 pacientes a biópsia hepática foi positiva para *P. brasiliensis*. Como regra, os pacientes com a forma aguda/subaguda não apresentavam lesões pulmonares em radiografia (85%), em 3 deles, no entanto, foi evidenciado infiltrado pulmonar peri-hilar bilateral. Em 2 desses pacientes foi identificado o *P. brasiliensis* no escarro, caracterizando a porta de entrada do fungo.

Nos pacientes com a forma crônica da PCM os pulmões estavam comprometidos em 90,93% dos casos e a mucosa da orofaringe em 75,46 %, sendo essas as principais localizações apresentadas. Tosse foi referida por 65,77 %, com expectoração em 43,30% e hemoptóicos em 13,81%. Dispneia estava presente em 45,15 % dos casos e disfonia em 23,92% sendo documentada lesão de laringe em 20,82%. Para todas essas manifestações foram encontrados valores estatisticamente significativos em comparação com a forma aguda. Adenomegalia localizada, geralmente em área de drenagem, foi registrada em 30,31 % dos pacientes com a forma crônica e lesões de pele estavam presentes em 29% dos pacientes.

Comprometimento das adrenais, clínico ou por imagem, foi registrado em 27 (5,36%) dos casos. Em 18 (66 %) deles o achado foi através de tomografia computadorizada, realizada em pacientes com doença multifocal. As alterações clínicas foram desde astenia, emagrecimento e hiperpigmentação da pele (Fig. 7a e b) até hiperpotassemia severa (6,5 meq/l) associada a arritmia cardíaca abrindo o quadro de PCM em paciente internado em UTI. Alguns pacientes desenvolveram insuficiência adrenal durante o tratamento, provavelmente em decorrência de cicatrizes do processo de cura.



Figura 7 a e b. Hiperpigmentação cutâneo-mucosa na insuficiência adrenal pela paracoccidiodomicose. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

O comprometimento do SNC foi detectado em 24 (4,40%) pacientes, sendo 2 portadores da forma aguda/subaguda. Dois pacientes vieram da Neurocirurgia, operados para diagnóstico diferencial de tumor cerebral, com histopatológico mostrando lesão granulomatosa e presença de *P. brasiliensis*. Os demais tiveram diagnóstico clínico/imagem seja por cintilografia cerebral na década de 80 ou tomografia computadorizada nos anos subsequentes. As lesões foram mais frequentes em hemisférios cerebrais, únicas ou múltiplas com halo de hiper captação periférico e edema associado (Fig. 8). Um dos nossos pacientes apresentou lesão medular com paraplegia consequente, apesar do tratamento. Em todos os casos a doença foi multifocal e o diagnóstico foi confirmado pelo achado do *P. brasiliensis* em tegumento, pulmões ou gânglios.

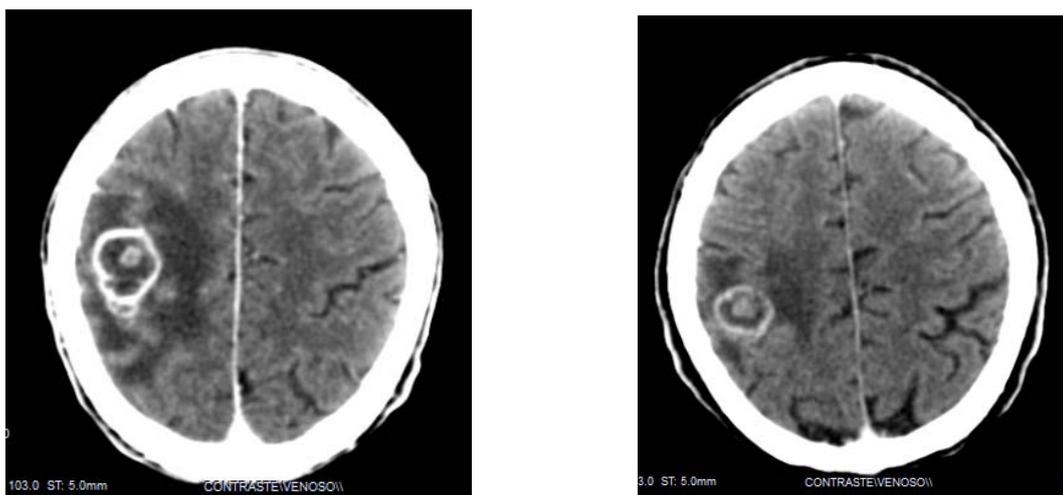


Figura 8 **a** e **b**. Tomografia do sistema nervoso central mostrando lesão pela paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

Localizações mais raras foram encontradas nessa série, e necessitam ser descritas. Lesões de amígdalas foram relatadas em 12 (2,47%) pacientes. As amígdalas se apresentam aumentadas de tamanho, com ulceração em sua superfície e aderências peritonsilares, acompanhando-se de adenite satélite, se apresentando isolada como amigdalite oculta ou concomitante a outras lesões em orofaringe. Lesão genital foi documentada em 9 (1,65%) pacientes, todos do sexo masculino, sendo um com PCM aguda/subaguda e 8 com a forma crônica do adulto, doença multifocal. Foram observadas lesões no prepúcio, glândula (Fig. 9b) e em saco escrotal evidenciando epididimite, às vezes com fistulização para pele e ulceração. Lesões palpebrais foram relatadas em 8 (1,47%) pacientes com a forma crônica, multifocal da PCM. O diagnóstico foi confirmado com biópsia da lesão em 7 casos. Em um paciente, além da ulceração palpebral era evidente a secreção conjuntival purulenta. Nesse material foi encontrado *P. brasiliensis*.



Figura 9a. Lesão mucosa oral por paracoccidioidomicose e 9b. lesão genital. HUCAM/UFES, M.,1978 a 2012.

O comprometimento osteoarticular ocorreu em 7 (1,28%) pacientes sendo 4 com a forma crônica e 3 com a forma aguda/subaguda da doença (estatisticamente significativo). Destacamos o caso de paciente jovem, do sexo feminino com lesão de clavícula associada à espondilite e de um paciente jovem do sexo masculino com a forma aguda da PCM, apresentando poliartrite generalizada com difícil diagnóstico diferencial com artrite reumatóide (Fig. 10)



Figura 10 a. Lesão articular pela paracoccidioidomicose e b. Lesão óssea RNM. HUCAM/UFES, 1978 a 2012.

Entre os sintomas gerais destacamos o emagrecimento, presente em 64,04% dos pacientes, a febre que acompanhou 66,67% agudos/subagudos e 27,22% crônicos (estatisticamente significativo) e a anorexia relatada em 15,57% de toda a população estudada.

**Diagnóstico por imagem** - Radiografia do tórax foi realizada em 488 (89,37%) pacientes e o comprometimento pulmonar classificado conforme a extensão das lesões encontradas. Consideramos lesões leves aquelas que comprometiam menos de 1/3 dos pulmões, moderadas as lesões bilaterais interstício - alveolares em 1/3 médio de ambos os pulmões e lesões graves aquelas que comprometiam 2/3 ou mais de ambos os pulmões (Tabela 10). Dos 488 pacientes com radiografias de tórax, 80 (16,39%) não apresentavam lesão, incluindo-se nesse grupo 36 pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM. Foram encontradas alterações radiológicas leves em 132 pacientes (27,05%), moderadas em 223 pacientes (45,7%) e alterações graves em 53 pacientes (10,86%). Todas as lesões observadas prevaleceram com valores significativos na forma crônica da doença (Tabela 10).

O padrão das lesões mostrou variações, conforme esperado na PCM, sendo encontradas lesões micronodulares, nodulares, interstício-alveolares, cavitárias e fibróticas. Houve predomínio do padrão interstício alveolar bilateral, em “asa de borboleta”, classicamente relatada na forma crônica da doença (Fig. 11). A forma pulmonar isolada foi vista em 55 pacientes (10,07%).



Figura 11. Radiografia de tórax forma crônica da paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

Realizaram tomografia computadorizada do tórax 67 pacientes. Em 5 deles (7,46%) não foram encontradas lesões, sendo 3 portadores da forma aguda/subaguda da PCM. Cursaram com lesões leves outros 6 (8,96%) pacientes, lesões moderadas 37 (55,22%) e lesões graves 19 (28,36%) pacientes. Todas as lesões observadas prevaleceram na forma crônica da doença (Tabela 8). Também nesses casos foram consideradas lesões leves as que comprometiam menos de 1/3 dos pulmões, moderadas com comprometimento de 1/3 a menos de 2/3 e graves 2/3 ou mais dos pulmões. O padrão mais frequente das lesões mostrou espessamento das paredes brônquicas e do interstício peribrônquico, opacidades centrolobulares, lesões nodulares de diferentes dimensões, eventualmente com escavação central e opacidade em vidro fosco, difusa ou localizada, às vezes circundada por área de consolidação, caracterizando o sinal do halo invertido. As lesões tiveram distribuição bilateral predominando em terço médio e inferior de ambos os pulmões (Fig.11).

Tabela 10. Número de casos (%) associados à forma clínica da paracoccidioidomicose e achados radiográficos e tomográficos. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<i>Forma Crônica</i>	<i>Forma Aguda / Subaguda</i>	<i>Total</i>
<b>Radiografia de Tórax</b>	<b>439 (100)</b>	<b>48 (100)</b>	<b>488 (100)</b>
<b>Lesão grave</b>	53 (12,07)	0 (0,00)	53 (10,86)
<b>Lesão moderada</b>	219 (49,89)	4 (8,33)	223 (45,70)
<b>Lesão leve</b>	123 (28,02)	8 (16,67)	132 (27,05)
<b>Sem lesão</b>	44 (10,02)	36 (75)	80 (16,39)
<b>Tomografia de Tórax</b>	<b>62 (100)</b>	<b>5 (100,)</b>	<b>68 (100)</b>
<b>Lesão grave</b>	19 (30,65)	0 (0,00)	19 (28,36)
<b>Lesão moderada</b>	36 (58,06)	1 (20,00)	37 (55,22)
<b>Lesão leve</b>	5 (8,06)	1 (20,00)	6 (8,96)
<b>Sem lesão</b>	2 (3,23)	3 (60,00)	5 (7,46)

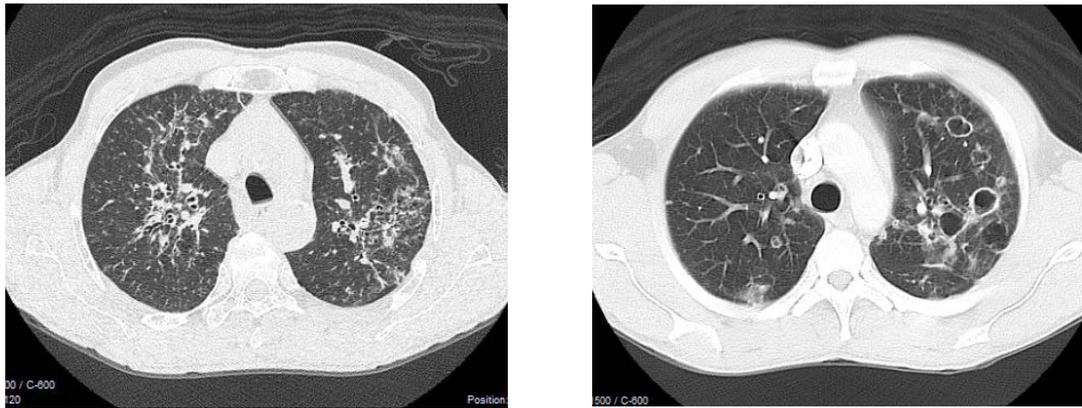


Figura 12 **a** e **b**. Tomografia computadorizada do tórax na forma crônica da paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

Os dados relacionados à tomografia computadorizada do crânio e das suprarrenais dos pacientes podem ser observados na tabela 11. Realizaram tomografia computadorizada do crânio 46 pacientes, que apresentavam alguma queixa neurológica. Foram encontradas lesões em 22 (47,83%) deles, com aspecto nodular, únicas ou múltiplas, de interior hipodenso e apresentando impregnação periférica e anelar pelo meio de contraste (Fig. 13 a e b).

Tabela 11. Presença de lesões (%) em tomografias de crânio e adrenal na paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Tomografia de Crânio - Total</b>	<b>46</b>	<b>100,00</b>
<b>Com lesão</b>	22	47,83
<b>Sem lesão</b>	24	52,17
<b>Tomografia de Adrenal - Total</b>	<b>36</b>	<b>100,00</b>
<b>Com lesão</b>	18	50,00
<b>Sem lesão</b>	18	50,00

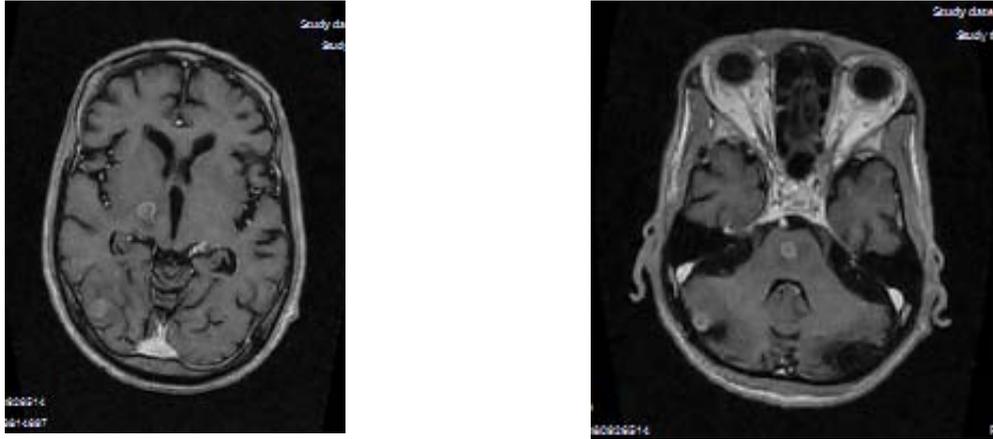


Figura 13 a e b. Tomografia computadorizada do crânio na forma crônica da paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

Estudo por tomografia computadorizada das suprarrenais foi realizado em 36 pacientes com doença multifocal, desses, 18 (50%) apresentavam lesões, caracterizadas pelo aumento do volume da glândula uni ou bilateral, com padrão não homogêneo, e impregnação pelo contraste predominantemente periférico (Fig. 14 a e b).

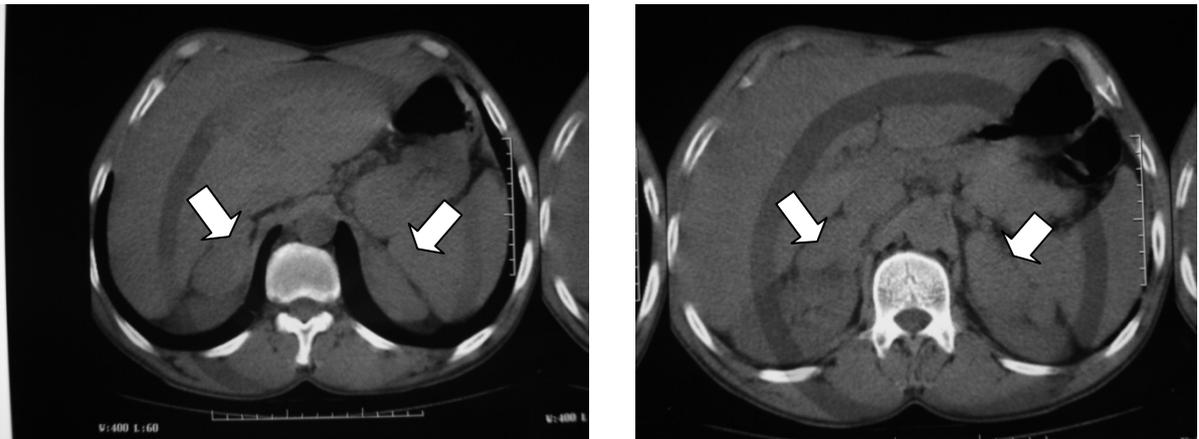


Figura 14 a e b. Tomografia computadorizada das adrenais na forma crônica da paracoccidioidomicose - HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

**Diagnóstico laboratorial** - O diagnóstico de PCM foi confirmado, nos pacientes desta série, através de exame microscópico direto, biópsia com histopatológico da lesão ou sorologia conforme demonstrado na tabela 12. O exame direto foi realizado em material proveniente de raspado de lesão de pele ou mucosa, escarro, lavado bronco alveolar e punção ou secreção ganglionar. A biópsia foi

realizada em pele, mucosa, gânglio, ou eventualmente outros materiais. É importante ressaltar que 111 (20,33%) pacientes realizaram os dois exames. A sorologia como exame confirmatório foi utilizada em 15 (2,75%) pacientes, associada ao quadro clínico e radiografia de tórax.

Tabela 12. Métodos diagnósticos (%) utilizados para confirmação da paracoccidiodomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Exame histopatológico</b>	252	46,15
<b>Exame microscópico direto</b>	168	30,77
<b>Exame microscópico direto + histopatológico</b>	111	20,33
<b>Sorologia</b>	15	2,75
<b>Total</b>	<b>546</b>	<b>100,00</b>

Testes sorológicos, no momento do diagnóstico, foram realizados em 420 pacientes e sua distribuição pode ser observada nas Tabelas 13 e 14. Não houve diferença significativa na positividade da sorologia entre a forma aguda/subaguda ou crônica. Também não foi encontrada diferença na positividade quando se comparou a forma crônica localizada em pele e mucosa aos casos com doença multifocal.

Tabela 13. Sorologia e distribuição por forma clínica associada ao número de casos de paracoccidiodomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<b>Forma Crônica</b>	<b>Forma Aguda / Subaguda</b>	<b>Total</b>	<b>Valor-P</b>
<b>Sorologia Total</b>	<b>375 (100%)</b>	<b>44 (100%)</b>	<b>419 (100%)</b>	
<b>Positiva</b>	272 (72,53%)	31 (70,45%)	303 (72,32%)	0,91
<b>Negativa</b>	103 (27,47%)	13 (29,55%)	116 (27,68%)	

Tabela 14. Sorologia em pacientes com forma crônica da paracoccidiodomicose. Distribuição por extensão de lesão. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<b>Forma crônica - pele ou mucosas isolada</b>	<b>Forma Crônica, multifocal</b>	<b>Total</b>	<b>Valor-P</b>
<b>Sorologia Total</b>	<b>30 (100%)</b>	<b>345 (100%)</b>	<b>375 (100%)</b>	–
<b>Positiva</b>	22 (73,33%)	250 (72,46%)	272 (72,53%)	0,91
<b>Negativa</b>	8 (26,67%)	95 (27,54%)	103 (27,47%)	

Doenças associadas à PCM foram observadas conforme a tabela abaixo (Tabela 15).

Tabela 15. Número de casos (%) de doenças associadas à paracoccidioidomicose. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<i>N</i>	%
<b>Tuberculose</b>	31	5,68
<b>Neoplasia</b>	14	2,56
<b>Leishmaniose</b>	10	1,83
<b>HIV</b>	9	1,65
<b>Verminoses</b>	148	27,11
<i>Estrongiloidíase</i>	55	10,07
<i>Ancilostomíase</i>	40	7,33
<i>Ascaridíase</i>	31	5,68
<i>Esquistossomose</i>	24	4,40

A Tuberculose ocorreu em 31 (5,68%) dos pacientes, sendo relatada antes, durante ou depois da PCM. Dificuldade maior se apresentou na concomitância das duas doenças, tanto para o diagnóstico, quanto para o tratamento. Um dos pacientes, nessa situação, evoluiu para o óbito no terceiro dia de internação.

Dos 9 pacientes com a associação PCM/AIDS, cinco apresentaram a forma aguda/subaguda e quatro a forma crônica, multifocal da PCM, com um dos pacientes apresentando lesão em SNC inclusive. A evolução tem sido melhor após a introdução da, terapêutica antirretroviral potente - TARV, sendo o tempo de tratamento da PCM, mais prolongado nos co-infectados.

Dos 14 pacientes com neoplasia, 4 apresentaram carcinomas concomitantes ao tratamento da PCM, com localização em cavidade oral, laringe ou esôfago, Todos compartilhavam, como fator de risco, o tabagismo. Em outro paciente foi diagnosticado linfoma não Hodgkin.

A Leishmaniose tegumentar ocorreu em 10 pacientes, refletindo o fato de ambas as doenças compartilharem a mesma área endêmica em algumas regiões do estado. Um complicador no diagnóstico foi a manifestação das duas doenças, lado a lado, na cavidade oral de um dos pacientes. Foram mais frequentes, no entanto, os

casos em que as doenças ocorreram em épocas diferentes na evolução dos pacientes.

As verminoses foram as doenças associadas com maior frequência, comprometendo 148 pacientes (27,11%). A estrogiloidíase contribuiu com 10,07% dos casos. Um dos nossos pacientes, portador de PCM/AIDS, apresentou forma gravíssima de estrogiloidíase disseminada. Alguns pacientes apresentaram poli-infestação helmíntica.

Nos prontuários pesquisados havia registro do hemograma de 406 (74,35%) pacientes (Tabela 16). Foi detectada anemia em 141 (34,73%) sendo 88,14% com PCM aguda/subaguda (estatisticamente significativo). A análise do leucograma mostrou eosinofilia em 13 (21,67%) desses pacientes.

Tabela 16. Número de casos (%) de paracoccidiodomicose, forma clínica e alterações no hemograma. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<i>Forma Crônica</i>	<i>Forma Aguda / Subaguda</i>	<i>Total</i>	<i>Valor-P</i>
<b>Anemia Total</b>	<b>347 (100)</b>	<b>59 (100)</b>	<b>406 (100)</b>	–
<b>Com anemia</b>	89 (25,65)	52 (88,14)	141 (34,73)	< 0,001
<b>Sem anemia</b>	258 (74,35)	7 (11,86)	265 (65,27)	< 0,001
<b>Eosinofilia Total</b>	–	<b>60 (100)</b>	–	–
<b>Com eosinofilia</b>	–	13 (21,67)	–	–
<b>Sem eosinofilia</b>	–	47 (78,33)	–	–

O tratamento dos pacientes seguiu orientação da literatura que prevê uso de sulfonamidas ou azólicos nas formas leves e moderadas e anfotericina B nas formas graves da PCM (Tabela 17). Assim 355 (66,3%) pacientes fizeram uso de sulfametoxazol+trimetoprim (cotrimoxazol), 97 (17,77%) usaram outras sulfonamidas (sulfametoxipiridazina em especial, na década de 80). Cetoconazol foi usado por 32 (6,0%) pacientes nas décadas de 80 e 90 e o itraconazol nos anos mais recentes por 39 (7,3%) pacientes, conforme observado na tabela 17. Em alguns pacientes, houve mudança de esquema durante o tratamento, em decorrência de intolerância ou eventos adversos.

Tabela 17. Número de casos de paracoccidioidomicose e tipo de tratamento utilizado. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<i>N</i>	%
<b>Sulfametoxazol + Trimetoprim</b>	355	65,02
<b>Outras sulfonamidas</b>	97	17,77
<b>Anfotericina B</b>	130	23,81
<b>Itraconazol</b>	39	7,14
<b>Cetoconazol</b>	32	5,86

A Anfotericina B foi utilizada em 130 (24,3%) pacientes, nos casos de PCM aguda/subaguda, em pacientes com forma crônica multifocal grave, na co-infecção PCM/HIV e em pacientes com intolerância ou resistência às sulfas e impossibilidade de uso de azólicos. Conforme preconizado, sulfamídicos ou azólicos foram utilizados como tratamento de manutenção nos meses subsequentes.

A duração do tratamento foi analisada em 366 (67,03%) pacientes (tabela 18) sendo maior que 18 meses em 146/366 (40%), entre 12 e 18 meses em 63 (17%), entre 6 e 12 meses em 59 (16%) e menor que 6 meses em 97 (26,5%). Não havia informação precisa em relação à duração do tratamento de 179 (33%) pacientes. O resultado registrado foi de regressão total das lesões em 57 (17,4%) pacientes, regressão parcial em 254 (77,4%) e sem regressão 17 (5,2%) pacientes num total de 328 pacientes analisados.

Tabela 18. Número de casos de paracoccidiodomicose (%), tempo de tratamento e evolução clínica. HUCAM/UFES, 1978 – 2012.

	<i>N</i>	%
<b>Tempo de Tratamento</b>	366	100,00
<b>Menor que 06 meses</b>	98	26,78
<b>06 a 12 meses</b>	59	16,12
<b>12 a 18 meses</b>	63	17,21
<b>Maior que 18 meses</b>	146	39,89
<b>Evolução Clínica</b>	329	100,00
<b>Regressão Total</b>	57	17,33
<b>Regressão Parcial</b>	255	77,51
<b>Sem regressão</b>	17	5,17

Houve recidiva em 79 (14,5%) pacientes e óbito confirmado em 22 pacientes (4,03%), sendo 20 (3,66 %) desses, sabidamente relacionados à PCM.

As sequelas mais comuns foram lesões residuais pulmonares, de intensidade variável, provocando desde leve dispnéia de esforço até insuficiência respiratória crônica, cicatrizes em mucosa e pele, incluindo microstomia severa, lesões de laringe levando a disфонia persistente ou até mesmo necessidade de traqueostomia definitiva (3 pacientes).

## 6. DISCUSSÃO

O presente estudo apresenta 546 casos de PCM diagnosticados no Espírito Santo no período de 1978 a 2012. Desses 444 (81,32%) eram procedentes do próprio estado e 102 (18,68%) pacientes provenientes de estados vizinhos, sendo 10,62% de Minas Gerais, que divide fronteira mais extensa com o ES, 5,49% do sul da Bahia, fronteira mais estreita e três pacientes do estado do Rio de Janeiro. Isso reflete, em primeiro lugar que a infecção respeita mais as condições de relevo, clima, atividades profissionais que esses pacientes compartilhavam, do que os limites geográficos entre os estados e em segundo lugar que os pacientes buscaram atendimento nos centros de referência mais próximos à sua residência, não necessariamente no seu estado de origem. Tanto é assim que 69 casos da série de Vale et al., correspondendo a 13,9 % dos 500 casos do estado do Rio de Janeiro, publicados em 1992<sup>(45)</sup>, eram pacientes do ES. Os pacientes procedentes do ES, na série atual, são principalmente dos municípios do interior do estado, com relevo que intercala vales e montanhas, com altitude entre 100 e 700m, clima tropical litorâneo úmido, chuvas concentrando-se no verão e que lembram as reserváreas descritas por Borelli e Restrepo “com clima quente e úmido, invernos curtos, secos e não extremamente frios, de verões chuvosos e com áreas de montanhas e vales, recortadas por rios, com altitudes entre 51 e 950m acima do nível do mar”<sup>(11,27)</sup>.

Em decorrência das referências já existentes à frequente associação da infecção por *P. brasiliensis* com trabalho em áreas de plantação de café<sup>(10,18,92)</sup> buscamos evidências dessa correlação na população estudada no ES. Um dado interessante foi levantado entre os próprios pacientes, com o relato de que 124/130 (95,3%) tinham o cultivo de café entre as suas atividades. Outro fato relevante é que o município de Colatina, de onde procedeu a maioria dos pacientes no estado, foi durante a década de 80 não só o principal produtor de café do estado, como o primeiro lugar em produção no Brasil. O terceiro aspecto é que o ES, ao contrário de outros estados do Brasil<sup>(91)</sup>, vem mantendo e até mesmo ampliando o plantio de café, a ponto de ser o segundo maior produtor nacional no momento. O cultivo do café constitui-se ainda na principal atividade agrícola do estado, responsável por 360.000 empregos por ano<sup>128</sup>. Por serem as propriedades em geral pequenas e as áreas montanhosas, o manejo permanece manual e o contato homem/solo continua intensivo. Isto justificaria a manutenção dos níveis da infecção pelo *P. brasiliensis* no

estado tanto que nos anos de 1980 a 1985 recebíamos 20 casos novos /ano, 1/3 do previsto para o estado na época e entre 2007 e 2012 estamos recebendo 25 casos novos/ano o que corresponderia a 1/3 a 1/4 dos casos esperados para uma região de alto endemismo, como é a região Sudeste, onde o ES está situado, com previsão de 70 a 105 casos /ano (2 a 3 casos por 100 mil habitantes/ano para população de 3,6 milhões de habitantes).

A idade dos pacientes variou de 7 a 83 anos com média de 46,5 sendo semelhante a outros grupos estudados<sup>(45, 92, 93)</sup>. A maioria dos pacientes eram homens adultos, trabalhadores na lavoura, tabagistas, que apresentaram a forma crônica da doença, também acompanhando a literatura e outras séries de casos<sup>(2, 34, 92,93)</sup>. A proporção homem: mulher de 15:1, está dentro do previsto no Consenso brasileiro (10 a 15 homens para cada mulher)<sup>(34)</sup> sendo, porém, mais baixa que os 16:1 relatados por Londero & Ramos no Rio Grande do Sul<sup>(94)</sup> e mais alta que os 6:1 registrados em São Paulo por Belissimo-Rodrigues et al.<sup>(92)</sup> e a proporção de 10:1 referida no Mato Grosso do Sul - MS por Paniago et al.<sup>(93)</sup>. Na forma aguda/subaguda essa proporção cai para 3.6:1, sendo de 1:1 nos pacientes abaixo de 18 anos, confirmando a proteção hormonal feminina após a puberdade, já documentada na literatura<sup>(39)</sup>.

Com relação à raça é sabido que a doença não apresenta sinal de predileção<sup>(34)</sup>. Verificamos, porém, que embora no ES, pelo último censo do IBGE (2010) a população parda (48,62%) seja maior que a branca (42,62%) e preta (8,35%), na nossa casuística os pacientes brancos foram mais frequentes (51%). Isso pode refletir os municípios de procedência desses pacientes, regiões do estado com predominância de imigração europeia e com agricultura tradicionalmente familiar.

O tabagismo, presente em 91% dos pacientes pesquisados, tem frequência próxima aos 90,3% encontrado por Paniago et al. no MS<sup>(93)</sup> e acima dos 87% relatados por Campos na série de casos do Hospital Universitário de Brasília<sup>(54)</sup> e dos 64.7% de Belissimo-Rodrigues et al.<sup>(92)</sup> em Ribeirão Preto. Entre os pacientes com a forma crônica da PCM o percentual encontrado na nossa casuística sobe para 96,36%, evidenciando a importância deste fator de risco na população por nós estudada e confirmando o trabalho realizado previamente por dos Santos et al. neste mesmo Serviço<sup>(43)</sup>. Etilismo foi relatado por 57% de 342 pacientes pesquisados. Números próximos (55,3%) foram encontrados em Brasília<sup>(54)</sup>, enquanto Paniago et

al., no MS<sup>(93)</sup>, registraram 68,3% e Belissimo-Rodrigues et al.<sup>(92)</sup>, em São Paulo, 37,2%. Além dos efeitos do álcool na resposta imune dos pacientes<sup>(44)</sup> nos chamou a atenção o prejuízo na adesão ao tratamento por parte dos pacientes alcoolistas.

Com relação às formas clínicas da doença, destacamos inicialmente a apresentação do paciente com PCM subclínica, forma pouca vezes relatada na literatura e especialmente referida por Wanke & Londero<sup>(35)</sup> em revisão sobre a epidemiologia e PCM infecção em 1994, na qual relataram o achado de lesão residual em 9 pacientes, sendo 7 autópsias (encontro acidental) e 8 deles apresentando nódulo pulmonar e um em adrenal. Não encontramos relato semelhante nas últimas séries publicadas<sup>(45, 54, 92, 93,95)</sup>. Atribui-se a raridade do achado de PCM na pesquisa cirúrgica de nódulos pulmonares suspeitos, à infrequente calcificação das lesões iniciais da PCM, como também, por raramente formar nódulos com aspecto denso em radiografia<sup>(35)</sup>.

A proporção de casos agudos/subagudos na nossa série (10,94%) ficou acima do referido no consenso e outras publicações<sup>(2,29,34,35)</sup>, mas abaixo do encontrado em séries recentes<sup>(54,92,93,95)</sup>. Os principais sinais e sintomas encontrados nessa forma de apresentação: adenomegalia generalizada (91,67%), emagrecimento (78,33%), febre (66,67%), hepatomegalia (51,67%), esplenomegalia (48,33%), tiveram frequência semelhante a outras séries<sup>(54, 93, 96,98)</sup> e dentro do previsto na literatura. As lesões cutâneas (48,33%) foram encontradas em nossa população com frequência maior que em outras séries: 35,4% no MS<sup>(93)</sup> e 36,84% em Brasília<sup>(54)</sup> e menor que os 63,1% relatados por Marques et al. em Botucatu-SP<sup>(97)</sup>. Resultando de disseminação hematogênica e com seu polimorfismo essas lesões despertaram alto grau de suspeição da doença e, pelo acesso mais fácil à biópsia, muito ajudaram no diagnóstico.

Os pacientes com a forma crônica da PCM corresponderam a 88,83 % e apresentaram predominância das lesões em pulmões (89,69%) e mucosa de orofaringe (75,46%) seguindo os padrões previstos na literatura<sup>(2,10)</sup>. Tosse foi referida por 65,77% dos pacientes, praticamente 2/3 dos crônicos, sendo produtiva em 43,3 % dos casos. Apresentaram escarros hemoptóicos 13,81% dos pacientes, o que ficou mais fácil de entender nos anos recentes, com a realização de tomografia computadorizada, que passou a evidenciar lesões cavitadas com mais frequência nos

pacientes estudados<sup>(2,80)</sup>. Dispneia foi relatada por 45,15 % dos pacientes. O percentual de pacientes com tosse e dispneia é um pouco inferior à série de Wanke & Lemle<sup>(99)</sup>, com 69% de tosse e 49% de dispneia e maior que o encontrado por Paniago et al.<sup>(93)</sup> 56,3% e 34,5% respectivamente e Restrepo et al.<sup>(100)</sup> com tosse em 58.9% e dispneia em 43,5%. Este último grupo apresentou, no entanto 15.3% de pacientes com hemoptóico, índice mais elevado que na nossa série. A presença de sintomas respiratórios em metade dos pacientes deveria permitir diagnóstico mais precoce, porém, a alta associação com o tabagismo (96% na forma crônica), desviando a explicação para os sintomas, a dificuldade de acesso à assistência médica e o baixo grau de suspeição por parte dos médicos com relação à PCM, contribuem para retardar o diagnóstico da doença. Lesão pulmonar isolada foi encontrada em 55 (10,07 %) dos pacientes. O diagnóstico diferencial com a tuberculose é crucial nesse grupo. Muitas vezes há retardo no diagnóstico de PCM, por se insistir com o diagnóstico e tratamento de tuberculose, mesmo com baciloscopia negativa, relevando-se a pesquisa de *P. brasiliensis*.

Adenomegalias estiveram presentes em 39,97 % dos casos na forma crônica e as lesões de pele vieram a seguir, descritas em 26,8% dos pacientes, frequência um pouco maior que o relatado nas séries de Paniago et al.<sup>(93)</sup> com 23,2% e Machado Filho & Miranda<sup>(101)</sup> com 22,8%%. A disfonia (23,92%) e o comprometimento de laringe (20,82%), por outro lado, tiveram frequência menor que o referido por Paniago et al. (31,4%) e por Machado Filho & Miranda (24.8%). O comprometimento de laringe, na nossa série, foi relatado exclusivamente nos pacientes com a forma crônica da PCM.

Lesões de adrenais foram observadas em 27 (4,95%) dos pacientes vindo, como citado na literatura, logo após trato respiratório, tegumento e linfonodos<sup>(57,72)</sup>. Os achados de alterações por tomografia computadorizada em 50% de 36 pacientes estudados estão um pouco acima do citado por Mendes<sup>(59)</sup>, mas aquém dos 85% referidos por Restrepo & Tobon em necropsias<sup>(10)</sup>. É de se prever, que quanto mais refinado for o método de imagem, mais lesões de suprarrenais serão encontradas<sup>(59)</sup>.

O comprometimento de SNC na PCM, também tido como raro, vem sendo descrito com maior frequência nos últimos anos em função dos novos métodos de diagnóstico por imagem: Tomografia computadorizada e ressonância nuclear

magnética. O percentual de casos em nossa série foi superior aos 3,8% encontrados por Francescone et al.<sup>(102)</sup> e menor que os 9.9 a 27% citados em outras séries<sup>(103)</sup>.

O número de pacientes com lesão genital que encontramos, no total de 9 (1,65%), se torna relevante em função da baixa incidência desse comprometimento. Revisão recente de literatura publicada por Marques et al. em 2012<sup>(77)</sup> contabiliza um total de 27 casos o que torna o nosso achado extremamente significativo.

Lesões palpebrais são raras na PCM<sup>(75,76)</sup> e geralmente estão associadas à doença sistêmica como nos nossos casos. O número de pacientes encontrados na nossa série justifica o destaque.

Encontramos ainda lesões osteo-articulares em 7 pacientes (1,28%) sendo 03 com doença aguda/subaguda e 04 com PCM crônica do adulto, frequência próxima aos 1,42% encontrados por Paniago et al.<sup>(93)</sup>. Há relato de achado mais frequente de lesões ósseas (até 20%), com pesquisa sistemática, especialmente nos pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM<sup>(96)</sup>. Os nossos casos acompanharam o padrão da literatura com lesões líticas em arcos costais, escápula e membros superiores<sup>(59,72)</sup>.

Dos 48 pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM da nossa série, que realizaram radiografia do tórax, 36/48 (75%) mostraram exame normal. Nos outros 25% foram encontradas alterações leves em 8 pacientes (16,67%) e lesões moderadas em 4 (8,33%). Pereira et al.<sup>(96)</sup> encontraram alargamento de mediastino em 37,5 % dos pacientes agudos, Paniago et al.<sup>(93)</sup> encontraram alterações pulmonares em 29% e Campos<sup>(54)</sup>, em 24% dos pacientes com forma aguda/subaguda, valores próximos aos encontrados na nossa série. Entre os pacientes com a forma crônica da doença apenas 10,0% (44/439) apresentaram radiografia de tórax normal. Lesões leves e moderadas foram registradas em 77.9% dos casos e lesões graves em 12,07%, em flagrante contraste com o encontrado nos pacientes agudos e acompanhando os relatos da literatura<sup>(2,99)</sup>. O padrão com infiltração mista intersticial e alveolar bilateral predominou nesse grupo e quanto maior se mostrou a extensão das lesões, maior a severidade do caso e maior a chance de sequelas<sup>(2)</sup>. É bem verdade que em alguns pacientes uma aparente benignidade clínica escondia extensas lesões radiológicas, caracterizando a dissociação clínico-radiológica bem descrita na forma crônica da PCM<sup>(59)</sup>.

A tomografia computadorizada foi realizada em um número significativamente menor de pacientes. Primeiro pelo fato de o equipamento estar disponível apenas nos últimos anos da nossa série e, em segundo lugar, por serem selecionados os pacientes a realizarem o exame em função do custo. Assim pacientes com lesões pulmonares mais extensas em radiografia realizaram tomografia computadorizada do tórax o que explica o maior percentual de lesões moderadas 55,22% e graves 28,36% que aqueles relatados em radiografias (moderadas 45,7% e graves 10,86%). Como em outros relatos de literatura as cavitações foram mais frequentes nos pacientes com imagem tomográfica<sup>(2,80)</sup>. As demais alterações encontradas seguiram o descrito em outros trabalhos<sup>(2,80)</sup>.

A confirmação do diagnóstico em nossa série foi através de exame microscópico direto ou histopatológico de biópsia em 97,25% dos casos, exames considerados padrão ouro no Consenso brasileiro<sup>(34)</sup>. Tivemos um número maior de biópsias por recebermos, como Serviço de referência, pacientes já submetidos a biópsia para diagnóstico diferencial de câncer de boca e laringe, principalmente, e que tiveram confirmado o diagnóstico de PCM. Diagnóstico por sorologia positiva, associada aos aspectos clínicos e radiológicos ocorreu em 15 pacientes 2,75% dos casos, número bastante inferior aos 20% registrados na série de Blotta et al.<sup>(95)</sup>.

Exames sorológicos foram realizados em 420 pacientes. Entre 1978 e 1987 foi utilizada a técnica de precipitação no Laboratório de Micologia da UFES. A partir de 1987 este laboratório vem trabalhando com a técnica de imunodifusão dupla. Dos 420 pacientes estudados, 303 (72,14%) apresentaram resultado positivo, dentro da faixa de sensibilidade de 65 a 95% prevista na literatura<sup>(34 80,104)</sup>. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a positividade encontrada nos pacientes das formas aguda/subaguda e crônica, como também na comparação das formas crônicas localizadas com multifocais. Temos verificado, porém, que com a realização da reação de imunodifusão dupla com titulação, disponibilizada nos últimos anos, existe diferença na magnitude dos títulos, para maior, nos pacientes com PCM aguda/subaguda e multifocal, conforme observado em outras publicações<sup>(34,93)</sup>.

Nos exames gerais a anemia foi significativamente mais frequente nos pacientes com a forma aguda/subaguda da PCM (88,14 %) conforme já relatado em outras séries<sup>(45,96)</sup>. Eosinofilia também foi frequente (21,6% dos pacientes) com

doença aguda/subaguda, também acompanhando a literatura<sup>(45,49,96)</sup>. Um desses pacientes apresentou eosinofilia superior a 50%.

O número de pacientes com tuberculose associada à PCM foi de 31, correspondendo a 5,68% dos casos, dentro da faixa prevista no consenso brasileiro que é de 5 a 10%<sup>(34)</sup>. Este valor está muito próximo dos 5,5% encontrados por Paniago et al<sup>(93)</sup>, porém abaixo do referido nas séries de Bellismo-Rodrigues et al.<sup>(92)</sup> e Machado Filho & Miranda<sup>(101)</sup>, com 8,3% e 12,94% respectivamente. Em nossa série, apesar da associação entre as duas doenças não estar nos níveis mais elevados, chamou-nos a atenção a frequência da confusão no diagnóstico, já referida na literatura<sup>(2,99)</sup>, retardando em muito o diagnóstico e tratamento da PCM.

A associação PCM/AIDS foi documentada em 9 pacientes, 1,6% dos casos, número próximo à prevalência estimada para a co-infecção no Brasil de 1,4%<sup>(105)</sup>, e abaixo do referido em outras séries<sup>(54,92,93)</sup>. A forma de apresentação seguiu o relatado na literatura<sup>(78,79)</sup>, como também a melhor evolução após a introdução da TARV, e a necessidade de terapêutica antifúngica por tempo mais prolongado<sup>(105)</sup>. Outro aspecto já descrito e que se confirmou nesta série, foi a baixa vocação oportunista da PCM em comparação com outras micoses sistêmicas como histoplasmose e criptococose, sem citar a candidíase, tão frequentemente associadas à AIDS<sup>(29,105)</sup>.

Neoplasias ocorreram associadas em 13 pacientes (2,4%). Revisão da literatura a respeito publicada por Shikanai-Yasuda et al.<sup>(47)</sup> mostra grande variação na frequência dessa associação, de 0,16 até 14,1%, com média de 3,96%. Evidentemente, a associação com carcinomas complicou em muito o tratamento desses pacientes. O paciente com câncer de esôfago faleceu, ainda durante a internação, por consequência da neoplasia. O tabagismo, com sua alta associação nos pacientes com a forma crônica da PCM, com certeza contribuiu para a frequência desta co-morbidade.

A leishmaniose tegumentar e a esquistossomose mansônica compartilham áreas endêmicas com a PCM no ES e isso explica a associação encontrada. A alta frequência das parasitoses intestinais (27,11% dos pacientes) reflete a condição socioeconômica e de higiene da população estudada, corroborando achados

semelhantes da literatura e de outras séries<sup>(34,45,92)</sup>. A estrongiloidíase prevalece entre todas, refletindo, também, alterações na resposta imune dos pacientes, conforme relatado por outros autores<sup>(45,92,93)</sup>.

O tratamento dos pacientes seguiu orientação clássica da literatura, que prevê uso de sulfonamidas ou azólicos nas formas leves e moderadas e anfotericina B nas formas graves da PCM<sup>(34,45,84)</sup>. No grupo de pacientes em que se acompanhou o tratamento<sup>(3,55)</sup>, a maioria (66,3%) utilizou sulfametoxazol+trimetoprim, pela comodidade das duas tomadas diárias, boa tolerância e pelo fato de estar disponível gratuitamente na rede pública de saúde. Outras sulfonamidas foram utilizadas por mais 19% dos pacientes elevando a 85% o uso de sulfa nessa série. Itraconazol e cetoconazol foram utilizados por outros 13,3% dos pacientes. Apesar das vantagens dos azólicos em número de tomadas diárias e tempo de tratamento mais curto<sup>(2,84)</sup>, o acesso foi dificultado pela falta de disponibilidade na rede pública e impossibilidade de compra por parte dos pacientes. A anfotericina B foi utilizada em 130 pacientes, não sendo dispensada, porém, a manutenção com sulfa ou azólico nos meses subsequentes. Foi utilizada a formulação desoxicolato em 80% dos pacientes sob regime de internação ou hospital-dia. Nos últimos 2 anos foi disponibilizada a formulação lipídica pelo Ministério da Saúde, o que tem facilitado a aplicação, por apresentar menos efeitos colaterais e necessitar menor tempo para alcançar dose total de 50mg/kg peso. Isso melhorou os resultados nos 20% dos pacientes tratados nesse período. O grande desafio no tratamento dos nossos pacientes, no entanto, foi completar o longo período terapêutico proposto.

Foi analisado o tratamento de 366 (67,03%) pacientes. Desses 57% tomaram medicação por mais de 12 meses e 77,68% por 6 meses ou mais incluindo os que usaram anfotericina B e azólicos. Obtivemos regressão total das lesões em 17,4% e regressão parcial em 77,4%, considerando como parcial qualquer relato de lesão residual pulmonar. Ficou evidente na nossa população que o tempo prolongado do tratamento favoreceu o abandono, conforme observado também em outras séries<sup>(45,93)</sup>. Isso torna interessante propostas de utilização de azólicos, especificamente o itraconazol como primeira escolha, possibilitando redução do tempo de tratamento para até nove meses<sup>(34,84)</sup>, nas formas leves da PCM.

As sequelas mais importantes foram relacionadas à função respiratória, sendo responsáveis pelo maior potencial de morbidade entre os pacientes estudados. O percentual de recidivas (14,5%) e óbitos (4,08 %) em nosso estudo ficou abaixo do relatado na literatura<sup>(45,93)</sup>, mas temos que reconhecer a deficiência no registro desses dados em nossa série.

Fatores de limitação deste trabalho, próprios dos estudos retrospectivos, foram a perda de prontuários por mudança no sistema de arquivos do Hospital (52 pacientes), a falta de registro uniforme dos dados, especialmente com relação à evolução clínica e tratamento dos pacientes, impedindo conclusões mais precisas sobre resposta terapêutica e letalidade atribuída à doença, além da utilização de diferentes testes sorológicos ao longo da série histórica, influenciando negativamente nos resultados, por terem sido utilizadas técnicas com menor sensibilidade e especificidade nos primeiros 10 anos do estudo.

Nada disso invalida a constatação, pelo número de pacientes incluídos, da importância da PCM no estado do ES. A caracterização das formas de apresentação mais frequentes e, sobretudo, o mapeamento da procedência dos pacientes, permitirão ações mais específicas no controle da doença no estado. O achado de formas raras de apresentação da PCM uma vez publicados, representará acréscimo relevante à literatura existente.

## 7. CONCLUSÕES

1- O número de casos de paracoccidiodomicose (PCM) atendidos no HUCAM-UFES no período estudado, demonstra que o Espírito Santo é importante área endêmica da doença no Brasil.

2- Os municípios com maior prevalência da doença são do interior e se concentram na faixa oeste do estado, sendo Colatina, Afonso Cláudio, Pancas e Itaguaçu as quatro principais áreas de procedência, todas com tradição na produção de café.

3- A apresentação clínica mais frequente foi a forma crônica da doença em 88,83% dos pacientes, predominando no sexo masculino, adultos a partir da quarta década de vida, lavradores. Os principais órgãos comprometidos foram os pulmões e a mucosa da orofaringe.

4- A forma aguda/subaguda foi menos frequente (10,99%), a proporção masculino:feminino (4,5:1), menor que na forma crônica, os pacientes mais jovens apresentando comprometimento importante do sistema fagocítico-macrofágico, representado por adenomegalia, hepato e esplenomegalia.

5- Um dos pacientes estudados apresentou a forma subclínica da PCM.

6- As doenças infecciosas mais frequentemente associadas foram as parasitoses intestinais, tuberculose, leishmaniose tegumentar e a AIDS.

7- O tabagismo e o etilismo estiveram frequentemente associados à forma crônica da PCM nesta série.

8- A visualização do agente através do exame microscópico direto e histopatológico, padrão ouro para o diagnóstico da PCM, confirmou o diagnóstico em 97,25% dos pacientes estudados.

9- O método sorológico mais utilizado foi a imunodifusão dupla (IDD), não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa na positividade, quando comparadas as formas aguda/subaguda e crônica da PCM, como também na comparação da forma crônica localizada com doença multifocal.

10- A opção terapêutica mais empregada foi sulfametoxazol + trimetoprim, com boa resposta clínica, mas baixa adesão pelo tempo mínimo previsto de 18 meses.

## **8- PERSPECTIVAS**

- 1- A análise da população com PCM atendida no HUCAM no período de 1978 a 2012, pelo número significativo de casos, aponta para a necessidade de maior atenção para com a doença no ES, tanto no que se refere à assistência quanto à pesquisa. O fluxo mantido de pacientes possibilita vislumbrar oportunidades para estudos prospectivos que permitirão a busca de respostas para questões ainda em aberto na epidemiologia, diagnóstico e tratamento da PCM. A descrição de casos com apresentações mais raras da doença (SNC, pálpebra, genital, etc.) abre perspectiva para publicações que de imediato se somarão à literatura existente.
- 2- O mapeamento da PCM no ES permite conhecer os municípios com maior prevalência da doença que devem demandar maior atenção nas ações estratégicas de saúde para o controle eficaz da PCM, possibilitando, inclusive, a implantação de vigilância epidemiológica dirigida a essas regiões.
- 3- . A estruturação de serviços em pontos estratégicos, com treinamento de profissionais médicos, enfermeiros e técnicos de laboratório permitirá realizar diagnóstico mais precoce e tratamento adequado, com acompanhamento mais próximo à residência dos pacientes. A associação com Serviços de diagnóstico e tratamento de tuberculose já existentes, facilitará a implementação dessa proposta.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localizada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das hypho-blastomycoses americanas. Bras-Méd 1908; 22:121-4.
2. Queiroz-Telles F, Escuissato DL. Pulmonary Paracoccidioidomycosis. Semi Respir Crit Care Med 2011; 32:764-774.
3. Bagagli E, Theodoro DC, Bosco SME, Mc Ewen JG. *Paracoccidioides brasiliensis*: phylogenetic and ecological aspects. Mycopathologia 2008; 165(4-5): 197-207.
4. Arantes TD. Detecção de *Paracoccidioides sp.* em amostras ambientais aerossóis (dissertação). Botucatu: Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2012
5. Bagagli E, Bosco SMG, Theodoro RC, Franco M. Phylogenetic and evolutionary aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a long coexistence with animal host that explain several biological features of the pathogen. Infect Genet Evol 2006; 6(5): 344-351.
6. Matute DR, et al. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. Mol Biol Evol 2006;23:65-73.
7. Teixeira MM et al. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. Mol Phylog Evol 2009; 52(2): 273-83.
8. Colombo A, Queiroz-Telles F. Paracoccidioidomycosis. In: Mandell GD, Kauffmam CA Eds. Atlas of Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Current Medicine; 2007:53-70.
9. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, et al. Paracoccidioidomycose, In: Lacaz CS, Porto, Martins JEC et al, Eds. Tratado de Micologia Médica Lacaz. 9<sup>a</sup> Ed. São Paulo: Servier; 2002: 639-729.
10. Restrepo A, Tobon AM. *Paracoccidioides brasiliensis*. In Mandell GD, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed; Philadelphia: 2010: 3357-3363.
11. Borelli D. Some ecological aspects of paracoccidioidomycosis. BAHO Sci. Publ 1972; 254:59.
12. Terçarioli GR et al. Ecological study of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil: growth ability, conidia production and molecular detection. BMC Microbiology. [online][2007]; 7:92.

13. Shome SK, Batista AC. Occurrence of *Paracoccidioides brasiliensis* in the soil of Recife (Brazil). Rev Fac Med Uni Ceará 1963; 3: 90-94.
14. Negroni P. Aislamiento del *Paracoccidioides brasiliensis* de una muestra de tierra del Chaco Argentino. Bol Acad Med Buenos Aires 1967;45:513-516.
15. Albornoz MB. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. Sabouraudia 1971;9:248-253.
16. Gezuele E. Aislamiento de *Paracoccidioides sp.* de heces de penguinino de La Antártida. In: San-Blas G, ed. Proceedings IV Encuentro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis. Caracas, Venezuela: Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Abstract B<sub>2</sub>. 1989.
17. Ferreira MS, Freitas LH, Lacaz CS et al. Isolation and characterization of *Paracoccidioides brasiliensis* strain from a dog food probably contaminated with soil in Uberlândia, Brasil. J Med Vet Mycol 1990;282:53-256.
18. Silva-Vergara ML et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, State of Minas Gerais, Brazil. Med Mycol 1998;36:37-42.
19. Naiff RD, Ferreira LCL, Barrett TV, Naiff MF, Arias JR. Paracoccidioidomicose euzoótica em tatus (*Dasybus novemcinctus*) no estado do Pará. Rev Inst Med Trop São Paulo 1986;28:19-27.
20. Bagagli E et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasybus novemcinctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg 1998;58:505-512
21. Silva-Vergara ML et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasybus novemcinctus*) in an area where the fungus was recently isolated from soil. Med Mycol 2000;38:193-199.
22. Restrepo A. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Franco M, Lacaz CS, Del Negro G, Restrepo-Moreno A eds. Paracoccidioidomycosis, Boca Raton, FL : CRC Press. 1994:121-130.
23. Franco M, Bagagli E, Scapolio S, Lacaz CS. A critical analysis of isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from soil. Med Mycol 2000;38(3):185-92.
24. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? Med Mycol 2001;39(3)233-41.
25. Trejo-Chávez A et al. Disseminated paracoccidioidomycosis in a Southern two-toed sloth (*Choloepus didactylus*). Journ Comp Pathol 2011;144:231-234.
26. Costa EO et al. Delayed hypersensitivity test with paracoccidioidin in captive Latin American wild mammals. J Med Vet Mycol 1995;33:39-42.
27. Ricci G et al. Canine paracoccidioidomycosis. Med Mycol 2004; 42:379-83.

28. Farias MR et al. Canine paracoccidioidomycosis: case report of generalized lymphadenitis. *Rev Inst Med Trop* 2005; 47 (14): 64.
29. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological, clinical and treatment update. *An Bras Dermatol* 2003; 78 (2): 135-150.
30. Barrozo LV et al. Climate and acute/subacute paracoccidioidomycosis in a hiperendemic area in Brazil. *Intern Journ of Epidemiol* 2009.
31. Theodoro RC et al. Molecular detection of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil. *Med Mycol* 2005; 43 (8):725-9.
32. Barrozo LV et al. First descriptions of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climate anomaly . *Neglect Trop Diseases* 2010.
33. Bagagli E, Marques SA. Micologia médica molecular: impacto na epidemiologia e ecologia dos fungos. In: *Compêndio de micologia Medica ed Guanabara Koogan Rio de Janeiro* 2010;2:123:137.
34. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Brasileira Med Trop.* 2006; 39:297-310.
35. Wanke B, Londero AT. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del-negro G, eds. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton,FL: CRC Press; 1994:109-117.
36. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad Saúde Pública* 2002; 18:1441-1454.
37. Pedrosa PN. Paracoccidioidomycose, inquérito intradérmico com Paracoccidioidina em zona rural do estado do Rio de Janeiro [Tese]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1976.
38. Rios Gonçalves AJ, Londero AT, Terra GMF et al. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geografic distribution and the study of a “reservarea”. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1998; 40:11-13.
39. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogen inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immune* 1984; 46 (2): 346-353.
40. Conti-Diaz IA, Calegari LF. Paracoccidioidomycosis in Uruguay: su estado e problematica atuais. *Bol of Sanit Panam* 1979;86:219.
41. Goldani LZ, Monteiro CM, Donadi EA, Martinez R, Voltarelli SC, HLA Antigens in Brazilian patients with paracoccidioidomycosis. *Micopathologia* 1991;114(2):89-91.

42. Sadahiro A, Roque AC, Shikanai YMA. Generic human leukocyte antigen class II (DRB1 and QB1) alleles in patients with paracoccidioidomycosis. *Med Mycol* 2007;45:35-40.
43. dos Santos WA, da Silva BM, Passos ED, Zandonadi E, Falqueto A. Association between smoking and paracoccidioidomycosis: a case-control study in the state of Espírito Santo, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2003;19(1):245-253.
44. Martinez R, Moya MJ. The relationship between paracoccidioidomycosis and alcoholism. *Rev Saúde Pública* 1992;26(1):12-6.
45. Valle ACF, Wanke B, Wanke NCF, Peixoto TC, Perez M. Tratamento da paracoccidioidomicose, estudo retrospectivo de 500 casos I. Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. *An Bras Dermatol* 1992;67:251-254.
46. Morejón KML, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with Human Immunodeficiency virus: a case control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80(3):359-366.
47. Shikanai-Yasuda MA, Conceição YN, Kono A, Rivitti E, Campos AF, Campos V. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Micopathologia* 2008;165(4-5):303-312.
48. Zavascki AP, Biernardt JC, Severo LC. Paracoccidioidomycosis in organ transplant: case report. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 2004;46(5):279-281.
49. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Micopathologia* 2008;165:209-221.
50. Conti-Dias IA, Calegari L, Pereyra MP, Casseroni S, Fernandez JJ, Scorza L. Paracoccidioid infection in the wife of patient with paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia* 1979;17:139
51. Maluf MLF et al. Prevalência de paracoccidioidomicose infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 2003;36(1):11-16.
52. Mendes-Giannini MJ, Monteiro da Silva JL, de Fátima da Silva J, et al. Interactions of *Paracoccidioides brasiliensis* with host cells: recent advances. *Micopathologia* 2008; 164:237-218.
53. Franco MF. Opening conference: the evolution of research in paracoccidioidomycosis. In: IX International meeting on paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2005; 38:2.
54. Campos MVS. Estudo de pacientes com paracoccidioidomicose e a co-infecção paracoccidioidomicose HIV/AIDS, assistidos no Hospital Universitário de Brasília entre 1984 e 2005 [dissertação]. Brasília DF: Núcleo de Medicina Tropical, Universidade de Brasília; 2006.

55. Maldonado Lira B. Immune response in paracoccidioidomycosis. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 2003;36 (1):11-16.
56. Unterkircher CS et al. Natural antibodies in paracoccidioidomycosis. *Brasilian journal of microbiology* 2004;35:59-63\
57. Nucci M, Colombo AL, Queiroz-Telles F. Paracoccidioidomycosis. *Current Approaches to Prophylaxis and Clinical Management* 2009;3:15-20
58. Travassos LR, Taborda CP, Colombo AL. Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:251-262
59. Mendes RP. Paracoccidioidomicose - quadro clínico. In Veronesi-Focaccia *Tratado de Infectologia 4ª Ed São Paulo: Atheneu;2009:1525-1531*
60. Funari M, Kawasane J, Shikanai-Yasuda MA et al. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. *AJR Am J roentgenol* 1999;173(1):59-64.
61. Magalhães AEA. Lesões pulmonares. Aspectos radiológicos. In: *Paracoccidioidomicose - Blastomicose Sul-americana*. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM eds. Sarvier-EDUSP. São Paulo:1982;171-178.
62. Freitas RML, Prado R, Prado FLS, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 2010;43(6):631-656.
63. Tobon AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after intraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):898-904.
64. Ramos-e-Silva M, Saraiva LE. Paracoccidioidomycosis. *Dermatol Clin* 2008;26:257-269.
65. Motta LC, Pupo JA. Granulomatose paracoccidióica ("Blastomicose brasileira") I. Estudo anátomo-clínico das lesões cutâneas II. Estudo clínico das blastomicoses tegumentares. *An Fac Med S Paulo* 1936;12:407-426.
66. Paiva LJ, Nova R. Lesões orofaringolaringeas. In *Paracoccidioidomicose-Blastomicose Sul-americana*. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM Eds. Sarvier-EDUSP. São Paulo.1982;157-160.
67. Castro AAM, Rivitti EA, Castro RM. Lesões cutâneas. In *Paracoccidioidomicose. Blastomicose Sul-americana*. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM Eds. Sarvier-EDUSP. São Paulo. 1982; 149-155.
68. Padilha-Gonçalves A. Lymph node involvement. In Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno, Del Negro, editors. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton,FL: CRCPress; 1994: 313-320.

69. Vianna, GO. Doença de Posadas-Wernicke nas lesões apendiculares. Arch Bras Med 1914;4:446-474.
70. Tendrich M, De Luca V, Tourinho EK, Wanke B, Luber J, Buescu A, et al. Computed tomography and ultrasonography of the adrenal glands in paracoccidioidomycosis. Comparison with cortisol and aldosterone responses to ACTH stimulation. Am J Trop Med Hyg 1991;44(1):83-92.
71. Nóbrega JPS, Mattosinho-França LC, Spina-França Netto A. Neuroparacoccidioidomicose. In: Paracoccidioidomicose - Blastomicose Sul-americana. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM eds. Sarvier EDUSP. São Paulo:1982;221-227.
72. Costa MAB, Carvalho TC, Araújo Junior CR, et al. Manifestações extrapulmonares da Paracoccidioidomicose. Radiol Bras 2005;38(1)45-52.
73. da Silva SH, Colombo AL, Blotta MH, et al. Diagnosis of neuroparacoccidioidomycosis by detection of circulating antigen and antibody in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 2005;43:4680-4683.
74. Baranski MC, Fontoura da Silva A, Rodrigues D. Lesões ósseas e articulares. In: Paracoccidioidomicose - Blastomicose Sul-americana. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM Eds. Sarvier EDUSP. São Paulo:1982;211-219.
75. Rocha GJNM, Nossa LMB, Pinto MR, Marback RL. Paracoccidioidomycose palpebral: relato de 3 casos. Arq Bras Oftalmol 2002;65:575-8.
76. Del Negro G. Outras lesões. Formas de ocorrência rara e associação com outros processos. In: Paracoccidioidomicose - Blastomicose Sul-americana. Del Negro G; Lacaz CS, Fiorillo AM Eds. Sarvier EDUSP. São Paulo:1982;229-243.
77. Marques AS, Camargo RMP, Marques MEA et al. Paracoccidioidomycosis of external genitália: report of six new cases and review of literature. An Bras Dermatol 2012;87(2):235-40
78. Borges AS. Paracoccidioidomicose e a Infecção pelo HIV. In: Veronesi - Focaccia Tratado de Infectologia 4ª Ed. São Paulo: Atheneu; 2009:1532-1533.
79. Benard G, Duarte AJS. Paracoccidioidomycosis: A model for Evaluation of the Effects of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Natural History of Endemic Tropical Diseases. Clin Infect Dis 2000;31(4):1032-1039
80. Mendes-Gianinni MJS, Del Negro GMD, Gonçalves EG. Diagnóstico laboratorial e radiológico. In Veronesi - Focaccia Tratado de Infectologia 4ª Ed São Paulo: Atheneu; 2009:1533-1539.
81. Puccia R, Schenkman S, Gorin PAJ, Travassos LR. Exocellular components of *Paracoccidioides brasiliensis*: identification of a specific antigen. Infect Immun 1986;53:199-06.

82. Del Negro GMB, Pereira CN, Andrade HF, et al. Evaluation of tests for antibody response in the follow up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. *J Med Microbiol* 2000;49:37-46.
83. San-Blas G, Nino Vega G, Barreto L, et al. Primers for clinical detection of *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 2005;43:4255-4257.
84. Queiroz Telles F. Terapêutica. In Veronesi - Focaccia Tratado de Infectologia 4<sup>a</sup> Ed. São Paulo, Atheneu;2009:1539-1545.
85. Queiroz Telles F, Goldani LZ, Schlam HT, Goodrich JM, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda MA. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis* 2007;45(11):1462-1469.
86. Lutzar I, Roffeys, Troke P. Voriconazole concentration in cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2003;37(5):728-732.
87. Tobon AM, Agudelo CA, Restrepo A. Posaconazole for the treatment of paracoccidioidomycosis: first clinical results. *Biomedica* 2008;26(suppl1):205.
88. Tobon AM, Agudelo CA, Osorio ML, et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;37(7):898-904.
89. Naranjo TW, Lupera DE, Dias-Granados LR, Duque JJ, Restrepo AM, Cano LE. Combined itraconazole-pentoxifyline treatment promptly reduces lung fibrosis induced by chronic pulmonary paracoccidioidomycosis in mice. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24(1):81-91.
90. Marques AF, da Silva MB, Juliano MA, Travassos LR, Taborda CP. Peptide immunization as an adjuvant to chemotherapy in mice challenged intratracheally with virulent yeast cells of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(8):2814-2819.
91. Queiroz-Telles F. Influence of alternating coffee and sugar cane agriculture in the incidence of paracoccidioidomycosis in Brasil. *Biomédica*, 2008;78 (suppl 1):129.
92. Bellissimo-Rodrigues F, Machado PL, Martinez R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1000 cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brasil. *Am Trop Med Hyg* 2011;85(3):546-550.
93. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 2003;36(4):455-459.

94. Londero AT, Ramos Cecy D. Paracoccidioidomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do estado do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1990;16(3):129-132.
95. Blotta MHSI, Mamoni RL, Olliveira SJ et al. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brasil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:390-394.
96. Pereira RM, Bucarechi F, Barison E et al. Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. *Rev Inst Med Trop S. Paulo* 2004;46(3):127-131.
97. Marques SA, Camargo RMP, Cortez DB et al. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *An Bras Dermatol* 2007;82(4):411-417.
98. Fonseca ERS, Pardal PO, Severo LC. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém do Pará. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 1999;32(1):31-33.
99. Bethlem NM, Lemle A, Bethlem E, Wanke B. Paracoccidioidomycosis. *Seminars in respiratory medicine* 1991;12(2):81-97.
100. Restrepo A, Robledo M, Gutierrez F et al. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). A study of 39 cases observed in Medellin, Colombia. *Am J Trop Med Hyg* 1970;19:68-76.
101. Machado Filho J, Miranda JL: Considerações relativas à blastomicose sulamericana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. *O Hospital (Rio)* 1961;60:375-412.
102. Franscesconi F et al. Long term outcome of neuroparacoccidioidomycosis treatment. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 2011;44(1):22-25.
103. Pedroso VSP et al. Paracoccidioidomycosis compromising the central nervous system: a systematic review of the literature. *Rev Soc Brasileira Med Trop* 2009; 42(6):691-697.
104. Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathology* 2008;165:289-302.
105. Wanke B, Paracoccidioidomicose, Inquérito Intradérmico com Paracoccidioidina em Zona urbana do Município do Rio de Janeiro, M.Sc. thesis, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1976.
106. Dietze R, Fowler Jr VG, Stein TS, Peçanha PM, Corey GR. Failure of Amphotericin B colloidal dispersal in the treatment of paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60(5):833-839.

107. Deps PD, Neves MB, Pinto Neto LFS. Paracoccidioidomycosis: an unusual presentation with a rapid progression. Rev Soc Brasileira Med Trop 2004;37(5):425-426.
108. Chambô F<sup>o</sup> A, Borges FL, Cintra CC, Martins NR. Mastite por paracoccidioidomicose. Rev Bras Gin Obst 2000;22(9):593-596.
109. Resende Vieira NF. Contribuição para o estudo da Paracoccidioidomicose no estado do Espírito Santo. Provas intradérmicas à paracoccidiodina, histoplasmina e PPD (dissertação). Belo Horizonte: Curso de Pós Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Minas Gerais, 1979.
110. Boia MN. Estudo da associação da paracoccidioidomicose à estrongiloidíase. Rio de Janeiro. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro,RJ, 1996.
111. Semighini CP, de Camargo ZP, Puccia R, Goldman MH, Goldman GH. Molecular identification of *Paracoccidioides brasiliensis* by 5' nuclease assay. Diagn Microb Infect Dis. 2002 Dec;44(4):383-6.
112. Wanke B, Valle ACF, Zancopé-Oliveira RM, Costa RLB Paracoccidioidomicose. In: Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 1<sup>a</sup>. Ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan S.A., 2005, v.II, p. 1193-1206.
113. Montenegro MRG, Franco M. Pathology. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo MA, Del Negro G. Eds. Paracoccidioidomycosis, Boca Raton: CRC Press. 1994: 131-150.
114. Wanke B, Londero A. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. 9 ed. London: Eduard Arnold Ltd. 1998,p. 395-407.
115. Cano LE, Restrepo A. Predictive value of serologic tests in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidioidomycosis. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1987;29(5):276-283
116. Puccia R, Travassos LR. 43-kilodalton glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, and Jorge Lobo's disease. J Clin Microbiol 1991;29:1610-5.
117. Mendes-Giannini MJS, Del GM, Siqueira AM. Serodiagnosis. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo A , Del Negro G, editors. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1994, p. 345-63.

118. Fiorillo AM, Martinez R, Moraes CR. Lesões do aparelho digestivo. In: Paracoccidiodomicose- Blastomicose Sul-americana. Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM Eds. Sarvier-EDUSP. São Paulo. 1982; 179-193.
119. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. Clin Microbiol Rev 2002; 15(3): 465- 484.
120. Valle ACF, Costa RLB, Monteiro PCF, Von Helder J, Muniz MM, Zancopé-Oliveira RM. Interpretation and clinical correlation of serological tests in paracoccidiodomycosis. Medical Mycology 39:373-377, 2001.
121. Mendes-Giannini MJS, Bueno JP, Shikanai-Yasuda MA, Ferreira AW, Masuda A. Detection of the antigen 43.000-molecular weight glycoprotein in sera of patients with paracoccidiodomycosis. J Clin Microbiol. 1989; 27:2842-5.
122. Salina MA, Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Barraviera B, Mendes-Giannini MJ. Detection of circulating *Paracoccidioides brasiliensis* antigen in urine of paracoccidiodomycosis patients before and during treatment. J Clin Microbiol 1998;36:1723-8.
123. Gómez. BL, Figueroa JI, Hamilton AJ et al. Antigenemia in patients with paracoccidiodomycosis: Detection of the 87-kilodalton determinant during and after antifungal therapy. J Clin Microbiol, 1998; 36:3309-3316.
124. Marques da Silva SH. Detecção de antígenos circulantes (gp43 e gp70) em líquidos biológicos de pacientes com paracoccidiodomicose com finalidade diagnóstica e de monitoramento (dissertation). Ph.D. Thesis. Federal University of São Paulo, Brazil:2004. 148p.
125. Bialek R, Ibricevic A, Fothergill A, Begerow D. Small subunit ribosomal DNA sequence shows *Paracoccidioides brasiliensis* closely related to *Blastomyces dermatitidis*. J Clin Microbiol 2000;38:3190-3.
126. Cisalpino PS, Puccia R, Yamauchi LM, Cano MI, da Silveira JF, Travassos LR. Cloning, characterization and epitope expression of the major diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. J. Biol. Chem 1996 feb 23; 271(8): 4553-60.
127. Ferrão RG, Ferrão MAG, Fonseca AFA, Lani JA, Ferrão LFV. A cafeicultura no Estado do Espírito Santo: tecnologias e desafios. In Tomas MA et al. Eds. Tecnologias para sustentabilidade da cafeicultura. Alegre, ES: CAUFES, 2011. Cap 1.

## **10. ANEXOS**

# **ANEXO 1**

# PROTOCOLO DE PESQUISA: PARACOCCIDIOIDOMICOSE ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

## Identificação:

Nome do paciente: \_\_\_\_\_

Número do prontuário: \_\_\_\_\_

Endereço e telefone do paciente: \_\_\_\_\_

## 1- Informações demográficas/epidemiológicas

1.1 Data do Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_ (DD/MM/YYYY)

1.2 Sexo:  Masculino  Feminino

1.3 Raça:  Branco  Negro  Pardo  Asiático  Índio  Outro  Desconhecido

1.4 Atividades profissionais:

Agricultura:  Café  Milho  Feijão  Arroz  Verduras  Cana de açúcar  Banana  
 Gado  Outros

Pedreiro  Carpinteiro  Carvoaria  Pedreiras (granito)  Roçados  Granja de aves

1.5 Local de nascimento: \_\_\_\_\_

1.6 Residências anteriores (tempo de residência)

\_\_\_\_\_

1.7 Residência atual: (tempo de moradia) \_\_\_\_\_

## 2- Fatores de Risco

### 2.1- Tabagismo:

- Fumo:  Sim  Não  Ex- fumante ( mais de 5 anos sem fumar)

- Tempo de tabagismo (anos) \_\_\_\_\_

- Idade em que começou a fumar: \_\_\_\_\_

- Se ex-fumante, há quanto tempo \_\_\_\_\_

- Tipo de fumo:  cigarro de palha  cigarro industrializado  ambos  outros

- Quantidade cigarros/dia: palha \_\_\_\_\_

Industrializado \_\_\_\_\_

### 2.2- Álcool

-Tipo de bebida (descrever) \_\_\_\_\_

- Frequencia de ingesta:  diariamente  fins de semana  socialmente

- Quantidade (descrever) \_\_\_\_\_

- Tempo de consumo: \_\_\_\_\_

- Idade em que começou a beber: \_\_\_\_\_

- Se parou de beber, há quanto tempo: \_\_\_\_\_

## 3-Informações clínicas:

3.1 Forma clínica:  Aguda/ Subaguda  Crônica adulto

3.2Se Crônica: unifocal (somente pulmonar)  cutâneo-mucosa-

multifocal:  pulmão  mucosa oral  mucosa nasal  tecido cutâneo

glândula adrenal  Laringe  Gânglios linfáticos(Quais cadeias acometidas?) \_\_\_\_\_

Outros: \_\_\_\_\_

3.3 Sinais e sintomas:  tosse  expectoração  emagrecimento  anorexia  febre  
 disfonia  dispnéia  adenomegalia Outros   
Especificar: \_\_\_\_\_

#### 4-Diagnóstico – Data \_\_/\_\_/\_\_

##### 4.1- Diagnóstico Micológico - Data \_\_/\_\_/\_\_

4.1.1- O diagnóstico foi feito através de: Exame direto  Sim  
4.1.2- Material clínico analisado:  escarro  lavado broncoalveolar  biópsia  punção de gânglio  
 raspado de lesão mucosa  raspado lesão pele  
 Outro - Especificar: \_\_\_\_\_

##### 4.2-Diagnóstico sorológico:

4.2.1- Resultado mais recente da imunodifusão: positivo  negativo  não realizada   
4.2.2- Informe datas e resultados anteriores de imunodifusão:

Data _____	Resultado : _____

##### 4.3. Diagnóstico histopatológico:

4.3.1-  Sim  Não  
4.3.2- Se sim, informe localização:  pele  gânglio  pulmão  mucosa oral  mucosa nasal  fígado  
SNC  Outros \_\_\_\_\_

##### 4.4 Diagnóstico por imagem:

3.4.1-  RX  US  Tomografia  Ressonância  Desconhecido  
3.4.2- RX de tórax:  presença de lesão  Ausência de lesão  Desconhecido  
3.4.3- Se presença de lesão:  nodular  infiltrativa  fibrótica  cavitária  desconhecido  
Localização lesão:  unilateral  bilateral  porção central do pulmão  porção baixa  ápice  
3.4.4- Outras informações relevantes: \_\_\_\_\_  
3.4.5- Tomografia computadorizada (descrever)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3.4.6- Ressonância Magnética (descrever)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

## 5- Doenças associadas:

- 5.1- Verminose?  Sim  Não  desconhecido
- 5.2- Tuberculose?  Sim  Não  desconhecido
- 5.3- HIV/ AIDS?  Sim  Não  desconhecido  
Se sim, contagem de CD4 na ocasião do diagnóstico: \_\_\_\_\_ Carga Viral \_\_\_\_\_  
 Não registrado
- 5.4- Transplante?  Sim  Não  desconhecido
- 5.5- Câncer?  Sim  Não  desconhecido
- 5.6- Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)?  Sim  Não  desconhecido
- 5.7- Doença autoimune?  Sim  Não  desconhecido  
Se sim, qual? \_\_\_\_\_
- 5.8- Doença Hepática:  Sim  Não  Não registrado  
Se sim, tem cirrose?  Sim  Não  Não registrado
- 5.9- Diabetes Mellitus:  Sim  Não  Não registrado  
Se sim, é tratado com insulina?  Sim  Não  Não registrado
- 5.10- Insuficiência Renal:  Sim  Não  Não registrado  
Se sim, o paciente estava em diálise  Sim  Não  Não registrado

## 6- Exames Laboratoriais

- Hemograma:

Htc. \_\_\_\_\_

Hb. \_\_\_\_\_

L.T. \_\_\_\_\_

Diferencial- \_\_\_\_\_

VHS \_\_\_\_\_

Creatinina \_\_\_\_\_

Glicemia \_\_\_\_\_

Na \_\_\_\_\_

K \_\_\_\_\_

Dosagem cortisol \_\_\_\_\_

Outros \_\_\_\_\_

## 7- Tratamento

Código	Data do início (DD/MM/YYYY)	Data da última dose (DD/MM/YYYY)	Dose total Anfo B

Código	droga:
01	Anfotericina B desoxicolato
02	Anfotericina B lipossomal/lipídica
03	Itraconazol
04	Bactrim (trimetropim/sulfametoxazol)
05	Outro: especificar _____

Tratamento regular (mínimo 12 meses)

Tempo total (descrever) \_\_\_\_\_

Tratamento irregular (interrupção mais de 30 dias)

Retratamento

Abandono

## 8- Evolução clínica:

8.1 Lesão pele/mucosa: regressão total  regressão parcial  sem regressão

8.2 Lesões ganglionares: regressão total  regressão parcial  sem regressão

8.3 Lesões pulmonares: regressão total  regressão parcial  sem regressão

8.4 Lesões viscerais (outras) especificar: \_\_\_\_\_  
regressão total  regressão parcial  sem regressão

## 9- Óbito

Relacionado a PCM

Não relacionado a PCM

## **ANEXO 2**



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 15 de dezembro de 2011.

De: Prof. Dr. Adauto Emmerich Oliveira  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. (a) Mariceli Lamas Araújo  
Pesquisador (a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado "**Aspectos epidemiológicos e clínicos da Paracoccidiodomicose no estado do Espírito Santo.**"

Senhor (a) Pesquisador (a),

Informamos a Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa nº. 307/11 intitulado "**Aspectos epidemiológicos e clínicos da Paracoccidiodomicose no estado do Espírito Santo.**" e o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**, cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião Ordinária realizada em 14 de dezembro de 2011.

Lembramos que, cabe ao pesquisador responsável elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,

Coordenador do  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP/UFES

*Adauto Emmerich Oliveira*

Av. Marechal Campos, 1468 – Maruípe – Vitória – ES – CEP 29.040-091.  
Telefax: (27) 3335 7211

## **ANEXO 3**

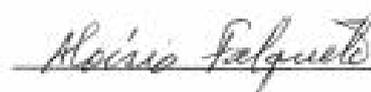
TERMO DE PRIVACIDADE E CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Declaramos para os devidos fins, que todos os dados coletados para a pesquisa "Aspectos epidemiológicos e clínicos da paracoccidiodomicose no ES" serão utilizados com compromisso de privacidade e confidencialidade por parte dos pesquisadores participantes do projeto.

Vitória, 20/12/2011



Profa. Dra. Mariceli Araújo Ribeiro



Prof. Dr. Aloísio Falqueto



Prof. Paulo Mendes Penha

