

CARLA SAKUMA DE OLIVEIRA BREDT

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS
DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NA REGIÃO OESTE
DO PARANÁ - BRASIL**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicina, pelo Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof.Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

CURITIBA-PR

2004

Ficha Catalográfica:

Bredt, Carla Sakuma de Oliveira

Avaliação epidemiológica e clínica da Paracoccidiodomicose na região Oeste do Paraná-Brasil / Carla Sakuma de Oliveira Bredt- Curitiba-PR, UFPR, 2004, 123 fls; 14 il.

Orientador: Prof. Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, Área de concentração: Infecções Sistêmicas, Setor de Ciências da Saúde, 2004.

1.Paracoccidiodomicose 2.Aspectos clínicos. 3. Aspectos epidemiológicos. 4. Região Oeste do Paraná. 5. Infecções.

I. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná.



Ministério da Educação
Universidade Federal do Paraná
Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna - Mestrado/Doutorado

PARECER

Aos três dias do mês de dezembro do ano de dois mil e quatro, a banca examinadora, constituída pelos Professores Dra. Eleusis Ronconi de Nazareno, Dr. Péricles Delfino Almeida Duarte e Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho, exarou o presente parecer sobre a Dissertação elaborada por Carla Sakuma de Oliveira Bredt, do Programa de Pós-Graduação em Medicina – Mestrado da Universidade Federal do Paraná, intitulada: **“ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NA REGIÃO OESTE DO PARANÁ - BRASIL”**.

A Banca Examinadora considerou que Carla Sakuma de Oliveira Bredt apresentou trabalho adequado para **Dissertação de Mestrado** e o defendeu com segurança e propriedade nas arguições que lhe foram feitas, atribuindo-lhe: Conceito “A”, correspondente ao Grau “10,0”, sendo pois unanimemente recomendado a Universidade Federal do Paraná que lhe seja concedido o título de **Mestre em Medicina/Ciências da Saúde** e a publicação da Dissertação em veículo de divulgação conveniente, depois de incorporadas as sugestões apresentadas no decurso das arguições.

Curitiba, 03 de dezembro de 2004.


Dra. Eleusis Ronconi de Nazareno


Dr. Péricles Delfino Almeida Duarte


Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho

Aos que passam pela nossa vida...

Cada um que passa pela nossa vida passa sozinho...

Porque cada pessoa é única para nós, e nenhuma substitui a outra.

Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho mas não vai só...

Levam um pouco de nós mesmos e nos deixam um pouco de si mesmos...

Há os que levam muito, mas não há os que não levam nada.

Há os que deixam muito, mas não há os que não deixam nada...

Esta é a mais bela realidade da vida...

A prova tremenda de que cada um é importante e que ninguém se aproxima do outro por acaso...

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais: Dr. Silvio, meu grande mestre; e Dra. Zenyr pelo exemplo de força, que completam neste ano 35 anos de incentivo e dedicação à Medicina;

À minha filha, Luiza Yumi, hoje com 6 anos, pelo simples fato de existir e ser a prova de que um filho é capaz de incentivar uma grande realização.

Ao meu esposo, Gerson, pela compreensão e paciência em todas as horas em que estive ausente, dedicando-me para esta dissertação. Obrigada por me fazer acreditar que sou capaz.

Aos meus sogros, Gerson e Felicidade, pelo apoio incondicional durante todos estes meses.

Aos meus alunos da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), especialmente a 3ª. Turma - formandos de 2004, que deram início a minha carreira acadêmica, pelo incentivo desta titulação; fontes permanentes de estímulo para o contínuo aperfeiçoamento.

A DEUS, por ter-me feito compreender que a busca do conhecimento é gratificante.

AGRADECIMENTOS

Um árduo trabalho como este não se faz solitariamente. Muitos foram os que ao longo destes dezoito meses colaboraram, e muito, para que estas páginas fossem escritas.

Aos meus pacientes, por terem acreditado em meu trabalho e em minha competência profissional, pela compreensão na minha ausência, pela motivação e por dividirem alegrias e frustrações ao longo de seus tratamentos.

Ao estimado orientador Professor Dr. Flávio de Queiroz Telles Filho, pela paciência com os meus erros, pela amizade, orientação, ensinamentos e pelo simples fato de ter acreditado que eu seria capaz de realizar um grande empreendimento como este.

À Professora Eleusis Ronconi de Nazareno, pela dedicação durante todo o processo de execução deste trabalho, desde quando ele era apenas um projeto;

Aos colegas patologistas, dos laboratórios APC e ANATOM de Cascavel, especialmente a Dra. Maria Betânia Nomelini, Dr. Carlos Floriano de Moraes e Dr. Alexandre Galvão Bueno, pela colaboração na realização das lâminas que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

À equipe do Laboratório de Microbiologia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná, especialmente a Dra. Solange Yuko Inokuma, pela realização das sorologias deste estudo;

Aos demais professores do Departamento de Clínica Médica da Universidade Estadual do Oeste do Paraná, que compartilharam comigo desta grande empreitada e compreenderam minha ausência nestes dois anos de afastamento parcial da Universidade.

À valorosa equipe do CEDIP (Centro Especializado em Doenças Infecciosas e Parasitárias) pelo apoio, incentivo e colaboração nas horas mais difíceis do dia a dia.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo, muito obrigada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
LISTA DE GRÁFICOS.....	xiv
LISTA DE TABELAS.....	xv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	02
2.1.HISTÓRICO.....	02
2.2. EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA PCM.....	06
2.3. CARACTERÍSTICAS DO FUNGO.....	09
2.3.1. Conceito de reservárea.....	09
2.3.2. O fungo: <i>P. brasiliensis</i>	09
2.3.3. Posição sistemática.....	11
2.4.PATOGENIA.....	12
2.4.1. História natural da PCM.....	12
2.4.2.A PCM como doença de notificação compulsória.....	14
2.4.3. Associação com tabagismo e etilismo.....	14
2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	15
2.5.1.Pulmões.....	16
2.5.2.Mucosa oral.....	17
2.5.3.Pele.....	18
2.5.4.Linfonodos.....	18
2.5.5.Adrenais.....	19
2.5.6.Sistema nervoso central.....	19
2.5.7. Outras.....	19
2.6. DIAGNÓSTICO.....	20
2.6.1. Sorologias.....	20
2.6.2. Microscopia.....	21

2.6.3.Exame micológico direto e cultura.....	21
2.6.4.Antigenemia.....	22
2.6.5. Teste cutâneo.....	23
2.7.DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	23
2.8.EVOLUÇÃO E PROGNÓSTICO.....	24
2.9.TRATAMENTO.....	24
3 A PCM NO ESTADO DO PARANÁ.....	28
3.1. REVISÃO DA PCM NO PARANÁ.....	28
3.2. TERRITÓRIO PARANAENSE.....	31
3.2.1.Características Fisiográficas e Geopolíticas do Estado do Paraná.....	31
3.2.2.Dinâmica Populacional.....	37
3.2.3.Economia do PR.....	38
4 OBJETIVOS.....	40
4.1.OBJETIVO GERAL.....	40
4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	40
5 MATERIAL E MÉTODOS.....	41
5.1. LEVANTAMENTO DE DADOS.....	41
5.2.SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	41
5.3. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	41
5.4. DESENHO DO ESTUDO.....	41
5.5.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	42
5.6.CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DA PCM.....	42
5.6.1.Clínicos.....	42
5.6.2.Epidemiológicos.....	45
5.6.3.Laboratoriais.....	46
5.6.3.1.Histopatológico.....	46
5.6.3.2.Sorológicos.....	46
5.6.3.3.VHS.....	46
5.6.3.4.Eletroforese de proteínas.....	47
5.6.3.5.Radiológicos.....	48
5.7. RESULTADOS DA ANÁLISE DA CASUÍSTICA.....	48
6 RESULTADOS e DISCUSSÃO.....	50

6.1. CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS.....	50
6.1.1. Sexo, idade e cor.....	50
6.1.2. Características específicas do sexo feminino.....	52
6.1.3. Critério cor /origem étnica.....	53
6.1.4. Ocupação profissional e sexo.....	53
6.1.5. Distribuição geográfica.....	55
6.2. INCIDÊNCIA.....	57
6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	58
6.3.1. Tempo entre início do sintoma e a busca por atendimento médico.....	58
6.3.2. Queixa principal.....	59
6.4. FORMAS CLÍNICAS DA PCM NESTA CASUÍSTICA.....	60
6.4.1. Topografia da doença.....	60
6.4.2. Distribuição das formas clínicas.....	60
6.4.3. Distribuição das formas clínicas por faixa etária.....	62
6.4.4. Prevalência de co-infecções.....	63
6.5. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS.....	63
6.6. RESPOSTA CLÍNICA E LABORATORIAL DOS PACIENTES AO TRATAMENTO INSTITUÍDO.....	65
6.7. HÁBITOS DE VIDA.....	67
6.7.1. Hábito de fumar.....	67
6.7.2. Hábito de ingerir bebidas alcoólicas.....	68
6.7.3. Influência do hábito de fumar e hábito de ingerir bebidas alcoólicas sobre as formas crônicas da PCM.....	70
6.8. Resposta ao tratamento.....	72
6.8.1. Pacientes que tiveram altas.....	73
6.9. TRATAMENTO UTILIZADO.....	73
6.9.1. Frequência de pacientes que receberam tratamento anterior para PCM.....	73
6.9.2. Esquemas terapêuticos utilizados anteriormente.....	73
6.9.3. Esquemas utilizados pelos pacientes que tiveram altas e comparação com a duração do tratamento.....	74
6.10. CASOS ILUSTRATIVOS.....	75
6.10.1. PCM em criança.....	75

6.10.2 PCM do trato genital feminino.....	80
6.10.3. PCM e co-infecção com SIDA.....	86
7 CONCLUSÕES.....	92
8 SUGESTÕES.....	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	94
ANEXOS.....	
Anexo I-Instrumento de coleta de dados.....	111
Anexo II-Ficha de Notificação de casos novos de PCM no Estado do PR.....	117
Anexo III-Aprovação do projeto no Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.....	118
Anexo IV-Termo de Consentimento livre e esclarecido.....	119
Anexo V- População por faixa etária ano 2003- ordem alfabética de municípios da 10ª. Regional de Saúde do Paraná.....	121
Apêndices.....	122

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

β -estradiol	beta- estradiol
Cfb	C=clima subtropical úmido (mesotérmico), f= chuvas o ano todo, b= verão brando e inverno rigoroso.
EDTA	
ELISA-c	<i>enzyme- linked immunosorbent assay</i>
Fig.	Figura
g	grama
HAART	terapia anti-retroviral altamente eficaz
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HE	hematoxilina eosina
IDD	imunodifusão dupla
IgE	Imunoglobulina E
IV	intravenoso
NR	não reagente
O°	graus centígrados
PAS	ácido peróxido de Shiff
PCM	paracoccidiodomicose
<u><i>P.brasiliensis</i></u>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SESA	Secretaria Estadual de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
UEL	Universidade Estadual de Londrina
UEM	Universidade Estadual de Maringá
UFPR	Universidade Federal do Paraná
UNIOESTE	Universidade Estadual do Oeste do Paraná
VO	via oral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Mapa do Brasil destacando as regiões endêmicas.....	04
Figura 2	Distribuição geográfica da PCM na América Latina.....	07
Figura 3	Localização geográfica do Estado do Paraná no Brasil.....	32
Figura 4	Localização geográfica do Estado do Paraná na América Latina.....	33
Figura 5	Clima do Paraná.....	34
Figura 6	Representação esquemática das 5 zonas naturais do Paraná.....	35
Figura 7	Hidrografia do Paraná.....	37
Figura 8	Mapa da microrregião de Cascavel.....	39
Figura 9	Lesão em mucosa oral de aspecto moriforme.....	81
Figura 10	Lesão granulomatosa sangrante em colo de útero.....	82
Figura 11	Corte histológico de mucosa de colo uterino evidenciando estruturas sugestivas de <i>P. brasiliensis</i>	82
Figura 12A	Lâmina demonstrando PCM em material de biópsia de colo uterino- coloração Grocott.....	83
Figura 12 B	Lâmina demonstrando PCM em material de biópsia de colo uterino- coloração PAS.....	83
Figura 14	Lâmina demonstrando PCM em linfonodo retroperitoneal.....	87
Figura 15	Radiografia de tórax demonstrando lesões granulomatosas da PCM.....	88

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Distribuição dos casos por faixa etária.....	51
Gráfico 2.	Naturalidade dos pacientes.....	56
Gráfico 3.	Freqüência da queixa principal dos pacientes no momento da consulta com o especialista.....	59
Gráfico 4.	Distribuição dos critérios diagnósticos utilizados exclusivamente ou em associação para diagnóstico atual de PCM.....	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Tratamento da PCM	26
Tabela 2.	Classificação das formas agudas da PCM segundo a gravidade da PCM.....	44
Tabela 3.	Classificação das formas crônicas da PCM segundo a gravidade.....	44
Tabela 4.	Distribuição dos casos por faixa etária e sexo.....	50
Tabela 5.	Características Gerais da PCM em mulheres.....	52
Tabela 6.	Distribuição da ocupação profissional.....	54
Tabela 7.	Incidência de PCM na população da 10 ^a . Regional de Saúde do Estado do Paraná.....	58
Tabela 8.	Tempo entre início dos sintomas e a busca por atendimento médico distribuído por quartis.....	58
Tabela 9.	Distribuição dos casos por topografia de acometimento da PCM	61
Tabela 10.	Frequência da forma clínica da PCM.....	62
Tabela 11.	Frequência da forma clínica segundo idade dos pacientes..	62
Tabela 12.	Dosagem de eletroforese de proteínas e suas frações.....	65
Tabela 13.	Distribuição dos pacientes conforme avaliação sorológica...	66
Tabela 14.	Comparação entre valores do VHS no início e final do acompanhamento laboratorial.....	66
Tabela 15.	Frequência do tabagismo distribuído por tipo	

	de cigarro consumido.....	68
Tabela 16.	Freqüência do etilismo e preferência por tipo de bebida consumida.....	69
Tabela 17.	Relação entre tabagismo e as formas crônicas.....	70
Tabela 18.	Relação entre etilismo e as formas crônicas.....	71
Tabela 19.	Distribuição da situação clínica atual dos pacientes.....	72
Tabela 20.	Avaliação clínica dos pacientes que tiveram altas.....	73
Tabela 21.	Distribuição dos 19 pacientes que realizaram tratamento anterior conforme medicamento utilizado.....	74

RESUMO

Foram descritos os aspectos epidemiológicos e clínicos da paracoccidiodomicose (PCM) na região oeste do Paraná. Foram avaliados aspectos epidemiológicos como incidência da PCM na região, características populacionais como idade, sexo, profissão e antecedentes de migrações para avaliar o provável local da exposição ao fungo. Aspectos clínicos como prevalência das diferentes formas clínicas, topografias acometidas pela doença, critérios de avaliação de melhora e cura da doença, bem como a resposta ao tratamento instituído incluindo uma simples comparação com relação à duração do tratamento entre os pacientes que receberam Sulfametoxazol+trimetoprim *versus* Itraconazol. Para tanto, os pacientes foram avaliados prospectivamente no ambulatório de Infectologia Geral do Centro Especializado em Doenças Infecciosas e Parasitárias, em Cascavel-PR durante o período compreendido entre dezembro de 2002 e janeiro de 2004. A PCM, na região oeste do Paraná, apresenta características clínicas e epidemiológicas bastante semelhantes com as descrições já anteriormente relatadas em nível regional e nacional. A doença foi mais prevalente no sexo masculino entre 40-50 anos de idade, a grande maioria dos pacientes apresentava epidemiologia de contato com o meio rural. A forma clínica mais prevalente foi a forma crônica leve. O hábito da ingestão alcoólica esteve fortemente associado com formas graves da doença, e o uso de Itraconazol abreviou o tempo de tratamento em quase sete meses.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose; *Paracoccidioides brasiliensis*; Aspectos Epidemiológicos e Clínicos.

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM), antigamente conhecida como "Blastomicose Sul-Americana", é uma micose sistêmica autóctone da América Latina, sendo o Brasil o país com o maior registro de casos. Sabe-se que algumas regiões do Brasil são consideradas endêmicas para a PCM, são elas: Rio Grande do Sul, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Goiás. A PCM é considerada mais prevalente na população proveniente de zona rural, acomete mais indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 30 a 60 anos.

Sendo uma micose sistêmica, e podendo acometer qualquer órgão ou sistema, a PCM apresenta importante relevância clínica e epidemiológica. No Estado do Paraná têm sido registrados casos em todas as regiões, exceto na planície litorânea. O Estado do Paraná tornou a PCM doença de notificação compulsória a partir de julho de 2002 e somente através das ficha de notificação é que tem sido possível o estudo da PCM no Estado.

Entre as doenças infecciosas que compõem o vasto quadro nosológico da população rural brasileira, destaca-se a PCM pela sua morbidade. Embora de evolução lenta na grande maioria dos casos, sua importância em saúde pública está ligada aos custos sociais e econômicos, resultados não apenas da doença em atividade, que ocorre em indivíduos em sua fase laborativa, como também das freqüentes seqüelas, causa comum de incapacidade definitiva para o trabalho.

Destaca-se a importância médica, social e econômica da implementação do diagnóstico e do tratamento precoces desta doença, a ser realizado, preferencialmente, com estrutura técnica e de pessoal local, com menor custo e maior efetividade resultantes do melhor conhecimento das peculiaridades da doença em cada região.

Sinonímia: Blastomicose Sul-Americana, Blastomicose brasileira, Doença de Lutz-Splendore-Almeida.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

Desde o início do século passado houve relatos de casos clínicos publicados. Lutz em 1908 descreveu 2 pacientes com lesões mucocutâneas com morfologia peculiar à microscopia e em seguida inoculou a amostra obtida em cobaias, reproduzindo a natureza dimórfica do fungo. Este autor denominou a doença recém descoberta por hifoblastomicose pseudococcidióidica, reconhecendo que era diferente da coccidioidomicose, causada pelo fungo *Coccidioidis immitis*. Apesar disto, a PCM foi ainda por muitos anos confundida com a coccidioidomicose (LONDERO, 1986). Em 1930, Almeida, em estudo comparativo, demonstrou claramente a diferença entre estas duas micoses e criou o binômio *Paracoccidioides brasiliensis*, em substituição às doze denominações anteriormente dadas ao fungo. Após 1908 várias publicações relataram as manifestações clínicas polimórficas e os aspectos patológicos da paracoccidioidomicose. Salienta-se o caráter progressivo da doença, onde se sobressaem as descrições de manifestações mucocutâneas e dos linfáticos superficiais. Observa-se a maior ocorrência em indivíduos adultos procedentes de zonas rurais e como conseqüência de seus hábitos peculiares, sendo induzido que a doença ocorria por inoculação do *P. brasiliensis* na pele ou nas mucosas, de onde se disseminaria por via linfática. Porém, em 1911, foi descrita infecção em criança e na seqüência um caso de forma mucocutânea, tendo sido o fungo isolado no sangue (LONDERO, 1986). Em 1936, Motta e Pupo definiram quatro categorias para a paracoccidioidomicose: tegumentares (mucocutânea), linfáticas, viscerais e mistas. Em 1941, Almeida e Lacaz introduziram a prova intradérmica polivalente denominada de "paracoccidioidina", porém até então não havia sido utilizada no conhecimento da prevalência da doença (ALMEIDA e LACAZ, 1941). Até 1946, poucas foram as publicações sobre o envolvimento pulmonar desta micose. Naquele ano, Fialho descreveu as lesões paracoccidióidicas do pulmão e verificou a existência de pequenas lesões regressivas (FIALHO, 1946). Em 1919 Habersfeld descreveu um caso de PCM no pulmão, destacando a facilidade de diagnóstico através do exame microscópico do escarro (HABERFELD, 1919). Até esta época, o

diagnóstico da doença era realizado apenas com a verificação do fungo ao exame microscópico e no seu isolamento através de cultivo. Foi Bogliolo que esclareceu o ciclo tecidual do fungo e recomendou o uso de colorações com a prata para o reconhecimento do fungo em cortes histológicos (BOGLIOLO, 1946). As reações de fixação de complemento e de precipitação, descritas por Moses em 1916, ainda não constituíam auxílio diagnóstico (MOSES, 1916) e Negroni, em 1931, demonstrou a conversão da fase filamentosa para a fase leveduriforme nos cultivos do fungo (NEGRONI, 1931). Somente em 1949, LACAZ comprovou a possibilidade de crescimento do fungo em substratos vegetais (LACAZ, 1949). Na seqüência, Lima fez duas importantes contribuições, relatando sobre as manifestações pulmonares e viscerais da PCM (LIMA, 1952). Três anos após, Fava-Netto desenvolveu um antígeno polissacarídeo específico, mostrando que a infecção subclínica é menos freqüente e que a doença é mais comum do que se imaginava (FAVA-NETTO, 1955) e no ano seguinte, Lacaz publicou uma revisão sobre os conhecimentos da micose e do fungo (LACAZ, 1956).

Em 1971, houve o ***I Simpósio Panamericano de Paracoccidioidomicose*** realizado na Colômbia, donde vários pesquisadores chegaram ao consenso geral que:

- 1) A micose é adquirida por **inalação** de elementos infectantes do *P. brasiliensis* e, conseqüentemente, a primeira lesão são pulmonares;
- 2) O pulmão é o órgão mais freqüentemente acometido;
- 3) Existem lesões pulmonares que regredem espontaneamente;
- 4) A patogenia da PCM é semelhante às demais micoses sistêmicas.

A partir de 1971, vários artigos sobre a patogenia da infecção paracoccidióidica foram publicados. Inquéritos de intradermorreação com paracoccidioidina realizados em amostras populacionais demonstraram que, em áreas endêmicas, a infecção pelo *P. brasiliensis* ocorre em crianças a partir dos 5 anos ou em jovens, com um pico entre 15 e 19 anos (ALBORNOZ, 1971; PEDROSA, 1976; WANKE, 1976).

De acordo com Barbosa, em 1972, algumas áreas brasileiras foram consideradas endêmicas para a PCM como os estados do Rio Grande do Sul, Paraná, São Paulo,

Minas Gerais, Rio de Janeiro e Goiás. Foram consideradas zonas de média incidência os estados do Nordeste, e zonas de pequena incidência as demais regiões do Brasil (Figura 1).



Figura 1. Mapa do Brasil destacando as regiões endêmicas para PCM (SP, RJ, MG, PR, RS, GO, MS).

Ainda em 1972, Lacaz referiu que fatores de ordem geográfica, somados a outros de ordem social, cultural e humana, contribuíam para a configuração dos quadros nosológicos e epidemiológicos de doenças transmissíveis, os quais, no Brasil, assumem importância pela elevada incidência. Em 1984 Biagioni e cols, publicaram um estudo comprovando a correlação entre anticorpos classe - específicos e as formas clínicas da doença (BIAGIONI, 1984). Dois anos após, Londero publicou uma importante revisão sobre a patogenia, formas clínicas, manifestações clínicas e tratamento da PCM (LONDERO, 1986).

Uma nova classificação sobre as formas clínicas da doença foi proposta em 1987, após o II Encontro sobre Paracoccidiodomicose, na cidade de Botucatu-SP.

Neste encontro os especialistas propuseram a classificação da PCM em três formas clínicas básicas : PCM - infecção, PCM - doença (aguda ou crônica) e forma residual (FRANCO, 1987). Anticorpos específicos no soro, na urina e em secreções de pacientes com PCM, pelo método de imunofluorescência indireta, demonstrando atividade do sistema imune secretor na PCM, com a produção de imunoglobulinas anti-*P. brasiliensis* em superfície mucosa foram pela primeira vez relatados (MARTINEZ, 1989). No mesmo ano, a presença de complexos imunes em soros de pacientes com PCM sugeriu a ocorrência de antígenos circulantes de *P. brasiliensis* através de imunoensaio (SILVA, 1989), e aspectos de desequilíbrio no sistema imunológico de pacientes com PCM, demonstrados pela elevação de IgE que diminuía ao longo do tratamento (MENDES, 1989). A participação do TNF na resposta imune ao *P. brasiliensis* e a possibilidade da utilização da dosagem desta citocina no seguimento de doentes com PCM também foi relatada, já que se evidenciou que os pacientes com doença em atividade apresentavam níveis séricos elevados de TNF (MENDES e cols, 1989). A detecção de anticorpos séricos específicos, utilizada como recurso no diagnóstico da PCM, foi evidenciada através da presença de exoantígenos de *P. brasiliensis* e resposta sorológica nas diferentes formas clínicas da doença (FREITAS DA SILVA e cols, 1994). Em 1998, uma publicação constando uma série de casos de PCM em mulheres, comprovava o papel dos hormônios femininos contra a invasão tecidual pelo *P. brasiliensis*, justificando a ampla predominância de PCM no sexo masculino após a puberdade (SEVERO e cols, 1998). O vínculo epidemiológico entre o *P. brasiliensis* e plantações de café também foi exaustivamente investigado e confirmado por Silva-Vergara (SILVA-VERGARA, 1988). A partir de 1999, vários estudos demonstraram o acometimento em crianças, demonstrando aspectos clínicos e epidemiológicos da doença. Em uma casuísta em especial, realizada no Rio de Janeiro, estudaram-se casos de 42 crianças entre 3 a 14 anos, e relatou-se uma relação do sexo masculino /feminino de 2:1, sendo o sistema ganglionar acometido em 95% dos casos, e manifestações digestivas, com adenopatia intra-abdominal, em 74%. Dentre as alterações pulmonares, 50% das crianças apresentavam radiografias alteradas.

A caracterização do Rio de Janeiro como "reservárea" também foi comprovada nesta época com estudos utilizando a paracoccidioidina intra-dérmica (FLORIM-

TERRA e cols, 1999). Nesta época, no Paraná, estudos comparativos entre Cotrimoxazol e Itraconazol na terapêutica da PCM comprovavam a eficácia e eficiência utilizando o Itraconazol (QUEIROZ-TELLES,1999). Em 2002 foi publicado um estudo sobre a letalidade da PCM no Brasil. Destacou-se como oitava causa de morte por doença crônica ou repetitiva. Também apresentou a mais alta taxa de letalidade entre as micoses sistêmicas. O Sul, com a maior taxa regional, e o Sudeste, apresentavam tendência à queda. A densidade geral de óbitos foi de 3,73 óbitos /10.000 km². A doença prevaleceu como endemia nas áreas não metropolitanas. Concluiu-se que esta alta taxa de letalidade deve ser considerada como indicador para definir a doença como importante agravo de saúde do Brasil (COUTINHO e cols, 2002).

Uma casuística de 21 casos foi publicada na Argentina, destacando as manifestações orais da doença. Lesões em gengiva foram relatadas em 76% dos casos, 95% dos casos eram do sexo masculino e 76% eram trabalhadores da agricultura (GODOY, 2003). Como diversas enfermidades infecciosas, também a PCM beneficiou-se nos anos recentes do constante avanço da ciência, em particular da biologia molecular. Desde o isolamento do fungo a partir de vísceras de tatu, em 1986 e 1989, somente em 2002 foi relatado o primeiro caso de PCM doença em cão, de vida estritamente urbana, no qual o diagnóstico foi confirmado através da exereze de gânglio (BAGAGLI,1998). Em 2003, Marques publica uma importante revisão da literatura sobre paracoccidioidomicose, relatando aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos (MARQUES ,2003).

2.2.EPIDEMIOLOGIA E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA PCM

A PCM constitui infecção e doença regionais da zona neotropical, que ocorre endemicamente nos países da América Latina, desde o México, ao norte, até a Argentina, ao sul. Mackinnon situa a área endêmica dentro de uma zona úmida da América Latina, que vai desde a parte central do México, do paralelo 20 ° Norte, até a confluência dos rios Paraná e Uruguai, a 34,5 ° de latitude Sul (MACKINNON,1972) . Figura 2.

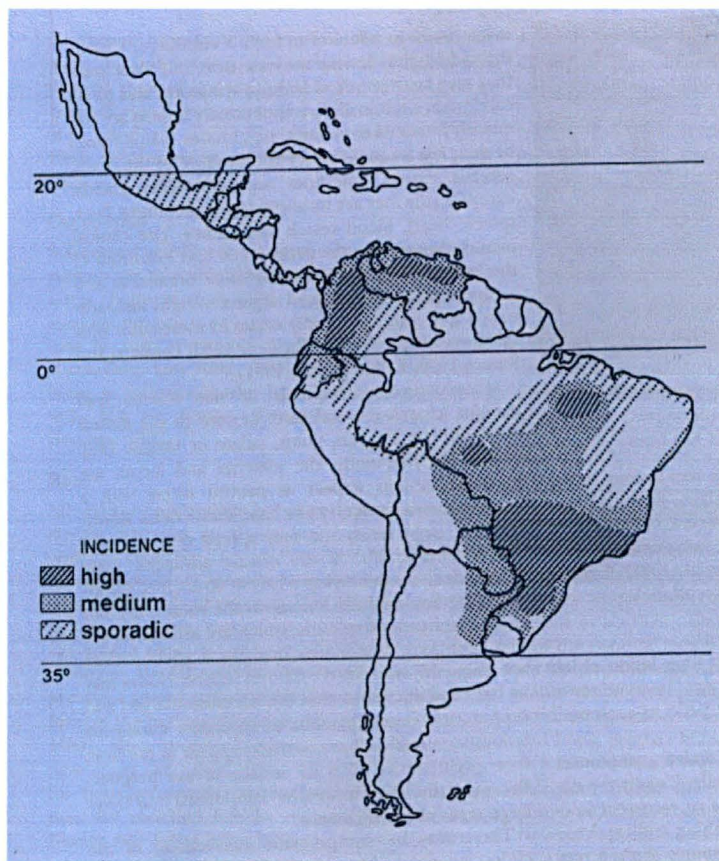


Figura 2. Distribuição geográfica da PCM na América Latina.

Sua distribuição nesse território não é uniforme, localizando-se as áreas mais endêmicas no Brasil, Venezuela e Colômbia, onde ocorreu a grande parte dos casos conhecidos. Por outro lado não há casos conhecidos no Chile, Guiana, Guiana Francesa, Suriname, Nicarágua, Belize e em várias ilhas do Caribe (WANKE, 1994). Alguns casos foram relatados fora da América Latina, particularmente na América do Norte, Europa e Ásia, porém todos os pacientes em passado remoto haviam residido em áreas endêmicas da América Latina (MANNNS, 1996). A PCM limita-se, portanto, à zona neotropical, sendo que no Continente sulamericano o Brasil é o país mais atingido, provavelmente por sua extensão territorial e ampla área rural. O Brasil é considerado o “coração” da área endêmica (BRUMMER, 1993). No Brasil, sua incidência é maior nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (QUEIROZ-TELLES, 1986; VERAS, 1995). Dentre os estados com maior número de casos estão São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Mato

Grosso do Sul. A doença é menos freqüente no Norte e Nordeste do país, provavelmente pela característica do clima mais árido (WANKE, 1994).

A incidência de PCM tem sido estimada a partir de casuísticas publicadas. Estimou-se a incidência da doença entre 1 e 3 casos por 100.000 habitantes nas áreas endêmicas da América Latina (WANKE, 1994). A extensão da PCM - infecção foi constatada através de inquéritos epidemiológicos populacionais, com aplicações intradérmicas de antígeno polissacarídico com teste positivo, variando de 2 a 60%, verificando-se maior reatividade em áreas sabidamente endêmicas e na população rural.

Os índices destes estudos proporcionam evidência indireta de que o *P. brasiliensis* causa infecção em milhões de pessoas, sendo que a grande maioria delas não desenvolve doença (RESTREPO - MORENO, 1990). A PCM - infecção ocorre precocemente em áreas endêmicas, observando-se taxas elevadas de reatividade cutânea a paracoccidioidina a partir da segunda década de vida. Até a puberdade, a incidência da doença é igual para ambos os sexos, e na idade adulta, mais de 80% dos pacientes são do sexo masculino (LONDERO, 1987). A PCM doença tem sido observada em todas as faixas etárias, a partir dos três anos de vida, com acentuada predominância entre 30 e 50 anos. Homens são mais freqüentemente acometidos comparando-se às mulheres em uma proporção de 15:1 (RESTREPO, 1997). A diferença de incidência por sexo é atribuída a fatores hormonais. As mulheres adultas estão protegidas pela ação estrogênica (CLEMONS, 1990). O *P. brasiliensis* possui receptores B-estradiol em sua membrana citoplasmática impedindo a transformação da fase filamentosa em fase leveduriforme (RESTREPO, 1994). A distribuição por sexo depende da forma clínica da doença e varia de 10 a 70 homens para 1 mulher, na PCM crônica do adulto a 1 masculino para 1 feminino na forma aguda da doença, que é basicamente infanto-juvenil (WANKE, 1994; FRANCO, 1987).

Não há predisposição racial, mas acredita-se que é possível que fatores genéticos associados aos antígenos de histocompatibilidade (HLA) facilitem o aparecimento da doença (GOLDANI, 1991). A distribuição ocupacional revela uma predileção pelos trabalhadores rurais (BRUMMER, 1993).

Alcoolismo e tabagismo também têm sido relatados como fatores predisponentes importantes (MARTINEZ, 1992, VALLE, 1995).

A PCM não apresenta característica oportunística como a histoplasmose e a criptococose, que acometem indivíduos imunocomprometidos, sendo assim, pouco tem sido relatada em pacientes portadores de neoplasias, doenças auto-imunes ou portadores de Aids (BERNARD, 2000).

2.3- CARACTERÍSTICAS DO FUNGO

2.3.1. Conceito de reservárea:

O fungo foi isolado da terra, concluindo que o mesmo tenha vida saprobiótica no solo rico em detritos orgânicos e úmido ou na superfície de vegetais. As condições ecológicas favorecedoras do crescimento fúngico e da transmissão da infecção foram estabelecidas a partir das características fisiográficas e do clima das regiões onde foi encontrado o microrganismo ou onde ocorreram casos autóctones de PCM-doença. Algumas regiões conhecidas como reserváreas, o clima é temperado ou quente (média de 10 a 28 ° C), úmido e a pluviosidade anual é de 500mm a 3500mm, com verões chuvosos e invernos secos. São áreas com altitude entre 50 a 1700 m, solo ácido, presença de rios abundantes, florestas tropicais e subtropicais ou de transição para o cerrado (RESTREPO,1994). O *P. brasiliensis* também foi isolado em solo de plantação de café, sendo que esta cultura é praticada em várias áreas consideradas endêmicas para a doença (ALBORNOZ, 1971; COIMBRA, 1994 e SILVA-VERGARA, 1997).

2.3.2. O fungo: *P. brasiliensis*:

Paracoccidioides brasiliensis é o único agente da paracoccidioidomicose; fungo dimórfico, crescendo na fase miceliar (fase M) a temperaturas abaixo de 30°C e na fase leveduriforme (fase L), como células globosas com múltiplos brotamentos, em tecidos ou à temperatura de 37°C em meios enriquecidos *in vitro*. A primeira denominação do fungo deve-se a Alphonso Splendore, que em 1912, após estudos micológicos, enquadrou-o no gênero *Zymonema*, criando a espécie *brasiliensis*

(SPLENDORE, 1912). Em 1930, Floriano Paulo de Almeida, estudando comparativamente as formas parasitárias do *P. brasiliensis* e do *Coccidioidis immitis*, notou que o primeiro apresentava exo-esporulação múltipla e, o segundo apresentava endo-esporulação que caracterizava a esférula na coccidioidomicose. Baseando-se nestas observações, Almeida revalidou a espécie criada por Splendore e criou novo gênero em micologia, recebendo o fungo a denominação binominal que permanece até hoje: *Paracoccidioides brasiliensis*. Embora Lutz tenha referido a natureza dimórfica do fungo ao diferenciar o aspecto filamentosos obtido em cultivos à temperatura ambiente dos aspectos observados em vida parasitária, foi em 1931, que Negroni demonstrou "in vitro" a transição micélio-levedura (NEGRONI, 1931). Acredita-se que o *P. brasiliensis* exista saprobicamente na natureza sob a forma micelial e que esta seja a forma infectante para o homem (RESTREPO A, 1984). O isolamento do fungo em amostras de solo na Argentina, obtido por Negroni e, na Venezuela por Albornoz, aliado ao encontro de tatus naturalmente infectados na Amazônia brasileira, indica que o solo constitui-se na principal fonte de infecção do *P. brasiliensis* (NEGRONI, 1966, ALBORNOZ, 1972;, GAGAGLI, 1998). Nos tecidos infectados, nas secreções e no pus das lesões, são encontradas leveduras arredondadas, cuja parede celular é espessa e refringente, o diâmetro é variável, em geral com 5 a 30µm, mostrando-se isoladas ou em pequenos agrupamentos de células. Podem apresentar brotamentos únicos ou múltiplos, com 2 a 10µm de diâmetro, que se dispõem em torno da levedura-mãe, a qual se unem por estreitas pontes celulares. Esta exoesporulação múltipla propicia a observação microscópica, imagens típicas do fungo em vida parasitária, das quais tem valor diagnóstico especial a formação semelhante à roda de leme de navio. O fungo apresenta estruturas filamentosas contendo propágulos infectantes denominados conídeos, que, depois de inalados, transformam-se em leveduras que constituirão sua forma parasitária nos tecidos do hospedeiro (NEGRONI, 1994). No meio de cultura, as leveduras formam colônias de cor creme e aspecto cerebriforme. O micélio é formado de hifas septadas, com clamidoconídios terminais ou intercalados, o aspecto macroscópico é de colônia cotonosa constituída de filamentos curtos de cor branca. O crescimento do micélio é lento, surgindo colônias após duas a quatro semanas de semeadura. Sua viabilidade é longa em temperaturas amenas, e em

certas condições de cultura produz pequenos conídios, elementos de resistência e propagação da espécie. Estas características sugerem que o micélio seja a forma de vida saprobiótica do fungo na natureza (RESTREPO, 1985). O *P. brasiliensis* tem a parede celular composta internamente por quitina e externamente por glicopeptídeos e polissacarídeos. A forma de crescimento do fungo depende da proporção relativa destes últimos componentes e do seu arranjo espacial, particularmente a presença de alfa-glucana na levedura e de beta-glucana na levedura no micélio. O *P. brasiliensis* produz enzimas como urease e proteases, mas a sua atividade bioquímica é fraca nos testes habituais de identificação de leveduras. Sua atividade metabólica é melhor caracterizada pela liberação, em meio de cultura líquido, de produtos conhecidos como exoantígenos, dos quais tem maior especificidade uma glicoproteína com 43kDa (gp43) (RESTREPO & MORENO, 1990). Sabe-se que tatus são naturalmente infectados por este fungo em algumas regiões endêmicas. Os únicos isolamentos do fungo na natureza, obtidos da terra de áreas endêmicas e em vísceras de tatu (*Dasypus novemcinctus*), sugerem ser o solo o mais provável habitat natural do agente da PCM (FERREIRA et al, 1990). As características geoclimáticas ambientais existentes nas regiões de maior incidência da PCM indicam que as condições ideais para existência saprobiótica do *P. brasiliensis* são as áreas de solos ácidos, localizadas entre 300 e 1.200 m de altitude, com índice pluviométrico entre 500 a 2.500 mm anuais e sujeitas a variações de temperatura de 10 a 28 °C (BORELLI, 1964).

2.3.3. Posição Sistemática

Reino: *Fungi*

Divisão: Eumycota

Subdivisão: Deuteromycotina

Classe: Hyphomycetes

Ordem: Moniliales

Família: Moniliaceae

Gênero: *Paracoccidioides*

Espécie: *brasiliensis*

2.4. PATOGENIA

A infecção paracoccidióidica ocorre geralmente na infância ou adolescência e sua evolução dependerá, inicialmente, da virulência do agente, a seguir, da quantidade de conídios inalados e, principalmente, da integridade dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Sendo assim, o contato inicial do hospedeiro com o fungo poderá evoluir para uma infecção subclínica ou assintomática detectada apenas por teste intradérmico com paracoccidioidina. Até o momento não foi comprovada a transmissão inter-humana da PCM.

2.4.1. História natural da doença

A PCM é uma micose sistêmica com tendência a disseminação e envolvimento de qualquer órgão ou sistema. Vários estudos suportam a via inalatória como a principal porta de entrada do fungo no hospedeiro humano. Na maioria dos casos, a infecção ocorre em indivíduos jovens. Após a inalação de propágulos infectantes (conídios), ocorre a formação do complexo primário pulmonar com provável disseminação linfática e ou hematogênica do fungo para focos metastáticos em outros órgãos (LONDERO, 1990).

A progressão da infecção pulmonar acontece a partir da formação de um complexo primário pulmonar, que persiste ao longo da vida como um nódulo fibrótico contendo elementos fúngicos viáveis. As manifestações clínicas da PCM resultam da incapacidade de contenção da infecção ou em manter o equilíbrio entre parasita e hospedeiro. A forma crônica, mais freqüente em adultos do sexo masculino, resulta de reativação de formas latentes do fungo existentes em lesões nódulo-fibróticas (complexo primário pulmonar) ou de reinfeção (MENDES, 1992).

Acredita-se que a forma aguda ou infanto-juvenil da PCM deva-se a incompetência dos mecanismos de defesa do hospedeiro não conseguindo conter a disseminação do agente logo após a infecção inicial. Entre esta deficiência, somam-se outros fatores como um grande inóculo e provavelmente à maior virulência da amostra infectante do *P. brasiliensis*, que acomete indivíduos jovens de ambos os sexos (NEGRONI, 1994). Menos freqüentemente, a doença pode advir da evolução

direta de foco infeccioso primário ou mesmo de re-exposição à nova carga de inóculo em zona endêmica.

A doença apresenta vários períodos de latência, os quais são demonstrados por casos não autóctones relatados fora de áreas endêmicas, alguns pacientes desenvolvendo doença até 30 anos após terem deixado a área endêmica (BRUMMER, 1993). Existe uma suspeita de que o fungo possa ficar latente em lesões residuais de linfonodos (MARTINEZ, 1992). A latência pode ser o motivo pelo qual surtos não foram descritos até momento e pode ser variável de indivíduo para indivíduo (RESTREPO A, 1994).

Além de forma localizada primária ou secundária, apresenta-se clinicamente sob duas formas panorâmicas. A primeira delas é a forma disseminada crônica, própria de indivíduos que provavelmente ao longo do tempo, desde a primeira década de vida, sofreram micro-infecções por cepas pouco virulentas e/ou com inóculos pequenos, ou talvez por fungos saprobióticas com similaridade patogênica com o *P. brasiliensis*, tendo assim adquirido alguma imunidade contra esta espécie de fungo. Esses indivíduos são quase sempre infectados por via inalatória, do que decorre o comprometimento pulmonar inicial, assintomático na maioria das vezes; habitualmente, o agente infeccioso estende-se a linfonodos e tegumento (mucosa oral e pele), verificando-se evolução crônica, recidivante, ora com maior, ora com menor gravidade. Assim, a cronificação ocorre a partir da terceira ou quarta década de vida, quando comumente a doença é diagnosticada, até a idade de 60 anos ou mais quando os pacientes são tratados adequadamente (BARBOSA, 1991).

A outra forma clínica, aguda ou sub-aguda, acomete principalmente indivíduos sem imunidade prévia, exteriorizando-se com manifestações agudas e subagudas disseminadas acometendo indivíduos jovens (até a segunda década de vida). Esta forma disseminada da doença associa-se a extenso comprometimento do sistema linfático (poupando pulmões e vísceras) e manifesta-se com comprometimento de órgãos intra-abdominais: linfonodos, intestinos, baço, fígado e vias biliares (NEGRONI, 1994).

2.4.2. A PCM como doença de notificação compulsória

O termo paracoccidioidomicose foi adotado oficialmente a partir de 1971 sendo a infecção fúngica sistêmica de maior prevalência na América Latina. Embora não seja doença de notificação compulsória, as diversas casuísticas publicadas indicam ser a PCM a micose sistêmica de maior incidência no Brasil, por sua gravidade, constitui-se em uma das mais significativas entidades mórbidas de nossa patologia rural, contribuindo para o agravamento do quadro sócio-econômico, tanto pelo tempo prolongado da terapêutica necessária, quanto pelo prejuízo temporário ou permanente das atividades profissionais dos indivíduos acometidos (QUEIROZ-TELLES, 1986). Com o intuito de conhecer os aspectos clínicos, epidemiológicos e terapêuticos da PCM no Estado do Paraná, a Secretaria Estadual de Saúde tornou, a partir de julho de 2002, que a PCM fosse acrescentada às doenças de notificação compulsória (SESA, 2002) (ANEXO II).

2.4.3. Associação com tabagismo e etilismo:

Foi descrito que a PCM afeta predominantemente trabalhadores rurais da América Latina, com hábito de ingestão de bebida alcoólica com regularidade, sendo o etilismo considerado possível fator predisponente da micose por ter sido encontrado em mais de 50% dos pacientes em uma casuística em São Paulo-Brasil (COLOMBO, 1988). Em razão de coexistirem nas áreas endêmicas da PCM, sugeriu-se que alcoolismo e desnutrição estariam envolvidos na patogenia da doença (FRANCO, 1987, MARTINEZ, 1992). O etilismo parece ter maior importância na patogenia da forma crônica da micose, onde os doentes consomem mais álcool e por tempo mais prolongado comparados aos pacientes com formas agudas da doença. O álcool reduz a função muco-ciliar e a produção de surfactante podendo lesar a mucosa das vias respiratórias (MARTINEZ, 1992). Outro estudo caso-controle realizado no Estado do Espírito Santo concluiu que o tabagismo também constitui fator de risco para o desenvolvimento da PCM e que o alcoolismo atuaria como um co-fator, associado ao tabagismo (SANTOS, 2003).

2.5. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

De acordo com a localização das manifestações clínicas e fatores imunopatológicos, a PCM tem sido classificada em dois tipos: forma crônica e forma aguda/subaguda (juvenil grave). A maioria dos casos da forma juvenil ocorre em crianças na puberdade, e é caracterizado por evolução aguda e envolvimento do sistema reticuloendotelial (baço, fígado, linfonodos, medula óssea) (LACAZ, 1991). A função imunológica celular está gravemente deprimida, e na ausência de terapêutica específica, a letalidade é alta (MOTA, 1965). Esta é a forma mais grave da doença e apresenta o pior prognóstico (LONDERO, 1986). O contato inicial do hospedeiro com o fungo costuma evoluir para uma infecção subclínica ou assintomática (PCM infecção). Atualmente é aceito que a maioria das infecções são subclínicas, sendo o teste cutâneo reator a única evidência de infecção (FRANCO, 1993). A forma aguda ou subaguda da doença é vista em crianças de ambos os sexos ou em adultos abaixo de 30 anos, sendo conhecida como forma "tipo juvenil", representando menos de 10% da casuística geral desta micose, e suas manifestações são decorrentes do rápido e progressivo envolvimento de órgãos do sistema mononuclear fagocitário. O principal aspecto clínico é representado por adenomegalia difusa superficial e profunda, hepatoesplenomegalia e eventual disfunção da medula óssea. Lesões de pele e lesões osteolíticas também podem ser observadas. Febre e emagrecimento acompanham o quadro e em poucas semanas há sério comprometimento do estado geral do paciente. Embora o *P. brasiliensis* tenha a capacidade de se tornar latente por longos períodos, se a imunidade do hospedeiro torna-se deprimida ou este adquire uma doença de base debilitante, o fungo se multiplica e a micose se manifesta (LONDERO, 1986). As defesas imunes do hospedeiro estão diretamente relacionadas às formas clínicas e a severidade da micose (FRANCO, 1987). A imunidade celular tem um papel importante, está geralmente diminuída no pico da infecção, e a imunidade humoral, por outro lado, está intacta. A dicotomia entre a resposta humoral e celular sugerem que a via TH2 é a via da resposta imune (BERNARD, 1997). Uma possível relação entre imunidade celular e níveis alterados de CD₄-CD₈ tem sido demonstrado em pacientes com formas juvenis da micose e tem sido fortemente sugerido na forma crônica da PCM.

(BERNARD, 1997, MUSATTI, 1986). A capacidade dos linfócitos produzirem citocinas regulatórias está comprometida, entretanto, a micose não se comporta como infecção oportunista mesmo nos pacientes com Aids (TOBON, 1998 e MARQUES, 1994).

A PCM é uma doença polimórfica, geralmente severa e progressiva, embora alguns casos de doença auto-limitada tenham sido relatados. Em pacientes jovens, a doença é aguda ou subaguda e apresenta prognóstico grave. Em adultos, o curso é crônico e a evolução é melhor quando terapia adequada é administrada. Os pulmões são o sítio primário da infecção, mas os sintomas do paciente podem não refletir este fato. Na forma juvenil, por exemplo, onde o sistema fagocítico mononuclear é o órgão alvo, o comprometimento pulmonar é mínimo. A PCM crônica do adulto é a forma de apresentação mais freqüente, ocorre principalmente no sexo masculino e caracteriza-se por uma evolução de vários meses onde predominam adinamia, emagrecimento, lesões tegumentares e às vezes, linfonodomegalia. A presença de febre é irregular e em geral pouco intensa. Na forma adulta, muitos pacientes apresentam comprometimento respiratório como única manifestação da doença. As manifestações clínicas ocorrem de maneira insidiosa com tosse seca, posteriormente produtiva, e dispnéia aos esforços. Os sintomas são acompanhados de sinais inespecíficos como fraqueza e perda de peso. Geralmente, mais de uma queixa está presente no momento da primeira consulta (VALLE, 1995).

2.5.1. Pulmões:

Os achados auscultatórios são mínimos em comparação aos achados radiológicos. Nas formas ativas, as radiografias revelam nodulações ou infiltrados nodulares confluentes ou lesões condensadas, muito freqüentemente bilaterais e simétricas. Os métodos de diagnóstico por imagem têm contribuído substancialmente na detecção dos sítios comprometidos em vigência de disseminação hematogênica da PCM. A lesão pulmonar apresenta aspecto de real interesse devido à sua freqüente manifestação. Entretanto, o processo inicial poderá ser frustrado, não atingindo níveis que permitam evidência radiográfica em cerca de 15 a 20% dos casos. Atualmente, a tomografia computadorizada de tórax propicia a

definição de novos padrões de comprometimento pulmonar, aumentando significativamente a identificação destas lesões (CRUZ, 1989). Não existe padrão radiológico específico da doença. A lesão mais freqüentemente encontrada caracteriza-se por infiltrado retículo-nodular bilateral, simétrico, envolvendo o terço médio de ambos os pulmões.

Várias alterações radiológicas são descritas, podendo ser exclusivas ou em combinação, são elas: infiltrado reticular fino, reticular grosseiro (fibroso), linfonodular, nodular, micronodular, pseudopneumônica, retículo-nodular, retículo-cavitária, retículo-micromiliar, retículo pseudopneumônica, retículo pseudopneumônica cavitária, retículo linfonodular e até calcificações (CRUZ, 1989).

Em resumo, muitas alterações ocorrem nas porções central e basal dos pulmões, os ápices geralmente estão livres. Cavidades são freqüentes, porém adenopatia hilar é menos comum. Nos casos de longa duração, fibroses, bolhas e áreas enfisematosas são muito comuns. Hipertrofia ventricular está presente em alguns pacientes e é a seqüela mais comum (LONDERO, 1986). A tomografia de alta resolução e o mapeamento com gálio também contribuem revelando a presença de lesões radiológicas clinicamente não suspeitadas (MARTINEZ, 1988).

2.5.2. Mucosa oral

As lesões da mucosa oral, faringe e laringe são muito comuns e, com freqüência, causa de consulta ao dentista ou ao clínico geral (MARTINS, 2003). Estas lesões resultam de disseminação hematogênica a partir de um foco primário pulmonar.

Na boca, nota-se estomatite moriforme (exulceração com pontilhado finamente hemorrágico, aspecto que se assemelha ao da amora), geralmente acompanhada de sialorréia, sangramento, abaulamento dentário e dor.

Lesões do palato mole e faringe causam odinofagia que levam baixa ingestão alimentar, emagrecimento e piora do estado geral. Lesões dolorosas, infiltradas e ulceradas são observadas regularmente na boca, lábios, gengivas, língua e palato e com menos freqüência no nariz, laringe e faringe. O comprometimento de cordas vocais apresenta-se como disfonia ou afonia (QUEIROZ-TELLES, 1986). Estas lesões têm aparência granulomatosa e podem produzir edema na área afetada.

Sensação de queimação acompanha as lesões cicatriciais (SPOSTO, 1993; MONTENEGRO, 1994; VALLE, 1995).

Como a PCM costuma ocorrer em indivíduos etilistas, tabagistas, apresentando desnutrição e/ou algum grau de imunossupressão, com perfil epidemiológico semelhante ao dos pacientes que desenvolvem carcinoma epidermóide bucal, a PCM deve ser considerada como diagnóstico diferencial de carcinoma epidermóide em regiões endêmicas da América Latina (MENEZES-GARCIA, 2002).

2.5.3. Pele

As lesões cutâneas também resultam de disseminação hematogênica do fungo e geralmente correlacionam-se com maior gravidade do processo infeccioso. São de aparência variável e tendem a aparecer em orifícios naturais como boca, nariz e ânus. Muito comumente, as lesões são ectiformes, ulceradas, crostosas, umbilicadas, ulcerocrostosas, verruciformes, nodulares, abscedadas e podendo infiltrar os tecidos subcutâneos. Geralmente são granulomatosas. Às vezes lesões de pulmões, pele e mucosas coexistem no mesmo paciente (LONDERO, 1986). Diante deste polimorfismo de lesões cutâneas, exige-se um diagnóstico diferencial com vários outros processos de natureza infecciosa ou não, determinantes de lesões cutâneas.

2.5.4. Linfonodos

A adenopatia pode ser sub-clínica, regional ou generalizada, com amolecimento e fistulização, à semelhança da tuberculose ganglionar. Linfonodos de cadeia cervical, axilar, mesentérica, mediastinal são freqüentemente envolvidos e podem tornar-se aumentados. Fístulas com drenagem cutânea podem se formar (BRUMMER, 1993, MONTENEGRO, 1994).

Complicações decorrentes de adenomegalia em cavidades podem causar icterícia obstrutiva ou até mesmo síndrome de compressão de veia cava superior. Diarréia e hipoproteinemia podem ocorrer por envolvimento de vasos linfáticos intestinais com prejuízo da drenagem da linfa e conseqüente má absorção intestinal (QUEIROZ-TELLES, 1986).

2.5.5. Adrenais

As glândulas adrenais estão comprometidas em 44-80% dos casos segundo estudos em necropsias (LEAL e cols, 2003). A relação entre fatores patogênicos da PCM e hormônios adrenocorticais ainda não foi explorada. Em estudos recentes, tem-se documentado que membros das famílias de citocinas influenciam a atividade secretória do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Durante a inflamação, citocinas estimulam este eixo através de ações direta e indireta no sistema nervoso central, hipófise e glândulas adrenais, as quais, geralmente, inibem ou modulam a inflamação através de efeitos imunossupressivos dos glicocorticóides (LEAL e cols, 2003). Diminuição da função adrenal ou síndrome adissoniana podem ocorrer. As glândulas adrenais estão hipertrofiadas e mostram lesões nodulares (MOREIRA, 1992). A Síndrome de Addison é uma complicação comum e o comprometimento das supra-renais pode ser o único indicador da doença. A função adrenal deve, portanto, ser investigada nos quadros crônicos e a PCM deve sempre ser lembrada quando existe doença de Addison em paciente procedente de região endêmica (ALEVRITIS, 2003).

2.5.6. Sistema nervoso central

O quadro clínico é polimorfo e varia de acordo com o tipo de lesão produzida pelo fungo: granuloma paracoccidioidico, meningite, meningoencefalite. A localização meníngea do *P. brasiliensis* leva a uma inflamação crônica (meningite crônica) granulomatosa, predominantemente basal, que lembra em muitos aspectos a tuberculose. Algumas vezes há comprometimento de vasos sanguíneos cerebrais levando à endarterite supurativa com conseqüentes lesões isquêmicas no parênquima cerebral. No encéfalo, lesões necróticas circundadas por reação glial e granulomas epiteliais contendo parasitas foram observados. Proliferação colágena concêntrica pode conferir aspecto pseudotumoral à lesão. Comprometimento da medula espinhal também foi descrito (MOURA, 1994).

2.5.7. Outras

Granulomas paracoccidióidicos podem ser vistos em quase todos os órgãos, particularmente nas formas disseminadas, miliares, desta doença. Baço, fígado, trato

gastrointestinal, sistema vascular, ossos, sistema nervoso central e trato genital masculino e feminino estão ocasionalmente envolvidos (LAMBERTUCCI, 2002). Em alguns destes órgãos, a repercussão pode ser severa, como ocorre nos intestinos e linfonodos mesentéricos, cujas lesões podem levar a uma síndrome de má absorção, lesões pseudotumorais que possuem centro necrótico e uma cápsula fibrótica circunjacente, podendo simular neoplasias (MACEDO, 2003).

2.6. DIAGNÓSTICO:

Considerando a multiplicidade de apresentações clínicas desta micose, vários exames podem ser necessários para o completo estadiamento do envolvimento da doença. Juntamente com os dados clínico-epidemiológicos e de radiologia pulmonar, a demonstração do agente é obrigatória para a confirmação diagnóstica. As células leveduriformes multigemulantes podem ser facilmente identificadas em diversos tipos de materiais clínicos através de exame micológico direto ou exame histopatológico.

2.6.1. Sorologias

Uma grande variedade de antígenos e testes sorológicos tem sido empregada para auxiliar no diagnóstico (CAMARGO, 2003). Filtrado de cultura da fase leveduriforme é mais comumente usado no teste de imunodifusão em gel de ágar ou na contra-imunoeletroforese. A sensibilidade destas reações varia em torno de 80 a 95%. Em imunodifusão dupla podem ser detectados até 3 sistemas precipitantes, sendo mais comum o aparecimento da chamada banda 1 (próxima ao orifício do antígeno). Esta banda parece ser idêntica ao antígeno E₂ e mais recentemente foi descrita como gp43. Sorologias para detecção de anticorpos são úteis não apenas para diagnóstico, mas também para seguimento clínico. O método mais fácil, o de imunodifusão em gel demonstra circulação de anticorpos em 95% dos casos. Os métodos imunológicos são mais utilizados (imunodifusão dupla, contra-imunoeletroforese ou fixação de complemento) são mais utilizados para acompanhamento terapêutico, no entanto, em situações nas quais não se pode obter espécime adequado para a demonstração do fungo, os testes sorológicos tem

seu valor (FRANCO, 1987). A sorologia realizada pela técnica de fixação de complemento, ao contrário do realizado através de imunodifusão, apresenta reações cruzadas com *H. capsulatum* (BRUMMER, 1993; MENDES-GIANINI, 1994, DEL NEGRO, 1991). Testes mais sensíveis têm sido empregados, sendo os mais usados os testes ELISA e imunoblot. Através desta metodologia, podem-se detectar mais precocemente anticorpos específicos anti- *P. brasiliensis*. Titulações quantitativas realizadas tanto pelos testes de imunodifusão dupla, contraímunoeletroforese, ELISA ou fixação do complemento são utilizados para monitorizar recidivas.

2.6.2. Microscopia

O exame microscópico das lesões revela reação exsudativa, microabscessos de neutrófilos e granuloma de células gigantes ou tuberculóide, com parasitas no seu interior (LACAZ, 1994). A biópsia geralmente é diagnóstica. A coloração de Gomori é recomendada. A reação histológica corresponde a um granuloma micótico misto com neutrófilos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas. A criptoesporulação é um achado característico: os fungos aparecem com aspecto de roda de leme, em virtude da gemulação múltipla e simultânea. Indivíduos que apresentam teste positivo à injeção de paracoccidioidina apresentam quadro histopatológico com granulomas bem constituídos e poucos parasitas. O exame histopatológico, indicado particularmente naqueles pacientes com lesões exclusivamente viscerais, permite a identificação dessa infecção seja por meio da coloração pelo HE ou por colorações específicas para fungos como PAS e Grocott.

2.6.3. Exame micológico direto e cultura

O achado e o isolamento do fungo são feitos por exame direto e cultura. O exame direto de secreção purulenta, a fresco ou com coloração específica (Giemsa, coloração pela prata, PAS) revela estruturas arredondadas com típica membrana de duplo contorno, gemulação única ou múltipla, formando a clássica "roda de leme". A cultura apresenta o inconveniente da demora do resultado que é em torno de 6 semanas (LACAZ, 1994). Cardoso e cols, indicam que a citologia exfoliativa deve ser usada como rotina em lesões suspeitas de PCM bucal. Sugerem que, se o exame citológico das lesões bucais for positivo, não há necessidade de biópsia, pois

referem uma especificidade de 91,7% e acurácia de 75% (CARDOSO, 2001). Para o isolamento deste fungo, vários meios são disponíveis, sendo recomendado o uso de meios contendo cicloheximida ou ágar-extrato de levedura com cloranfenicol (50 a 100 mg/l) e cicloheximida. O material é semeado em tubos e incubado a 25 a 30 °C. A esta temperatura, o fungo cresce na fase micelial lentamente, aparecendo colônias brancas ou amarronzadas, cotonosas ou glabrasas em 15 a 20 dias. Ao microscópio, podem-se visualizar hifas hialinas septadas, com clamidoconídeos intercalares ou terminais, conídeos podem ausentes ou raros; quando presentes, os microconídeos aparecem lateralmente, ao longo das hifas, e artroconídeos retangulares podem também ser produzidos. Para o diagnóstico definitivo, recomenda-se conversão da cultura da fase M (micelial) para L (leveduriforme). Para tanto, pode-se usar o ágar BHI, ágar SABHI, meio de Kelley com hemoglobina ou ágar Fava Neto, incubando-se a 35-37 °C. A colônia nesta fase apresenta-se com aspecto cerebriforme, enrugada, friável, branca a bege. Ao microscópio, células multibritantes são observadas, similares às de tecido. Outro método para identificação rápida da fase micelial é verificar a presença do exoantígeno característico – frações 1,2,3 - (MENDES-GIANINI, 1996). A pesquisa direta do agente em material clarificado com digestores é método de alta eficácia e baixo custo no diagnóstico desta micose, sendo útil a pesquisa de fungo em escarro, raspado de lesões de pele, mucosas ou secreção de gânglios. Utiliza-se com maior frequência exame a fresco destes fluidos com potassa (KOH) e tinta Quink permanente. Para melhor visualização das estruturas leveduriformes e multibrotantes sugestivas de *P. brasiliensis*. A cultura deve sempre ser solicitada, embora o crescimento lento do fungo possa demorar até 30 dias ou mais. Sua positividade depende da esterilidade do material biológico coletado, sendo mais baixa em escarro e alta em secreções de abscessos fechados ou em fragmentos de tecidos (MENDES-GIANINI, 1996)

2.6.4. Antigenemia

Formas graves da PCM são acompanhadas de envolvimento imunológico intenso caracterizado por depressão de resposta imune mediada celularmente e por altos níveis de anticorpos no soro sem função protetora. Sugere-se que antígenos do

P. brasiliensis são liberados na circulação durante a fase ativa da doença possam estar envolvidos na gênese das alterações de resposta imune (ALMEIDA, 2003). Antigenemia de pacientes portadores de PCM utilizando enzima-linked immunosorbent assay (ELISA-c) foi capaz de detectar 6 ng de antígenos por ml de sangue, sendo que se obteve 27 de 88 das amostras testadas apresentaram resultados positivos, com maior positividade sendo detectadas em pacientes com formas agudas da doença. Reações falso-positivas também foram observadas em pacientes com histoplasmose, aspergilose e criptococose (FREITAS DA SILVA, 1992). Recentemente, observou-se que a queda dos níveis circulantes de gp43 estão relacionados com a redução de anticorpos anti gp43 ao longo do tratamento (MARQUES da SILVA, 2004).

2.6.5. Teste cutâneo

Teste cutâneo com Paracoccidioidina não é útil para diagnóstico, porque muitos casos em atividade apresentam-se não reatores (35-50%) no momento do diagnóstico. Entretanto, durante o curso do tratamento, alguns casos tornam-se reatores e isto pode ser visto como bom prognóstico. Reações cruzadas com histoplasmose são esperadas, embora o uso de gp 43 parece ser mais específico (SARAIVA, 1998). A resposta positiva ao teste é idêntica entre os sexos. Estima-se que 10% das populações do Brasil, Colômbia e Venezuela sejam infectadas (MENDES-GIANINI, 1996)

2.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

O polimorfismo da apresentação clínica da PCM permite que esta doença seja incluída no diagnóstico diferencial de várias condições clínicas, de causa infecciosa ou não. Entre elas, as mais freqüentes são: tuberculose e outras micobactérias, leishmaniose tegumentar, formas linfocutâneas e verruciformes da esporotricose, histoplasmose, neoplasias de pele ou mucosa, cromoblastomicose, lobomicose (doença de Jorge Lobo), treponematoses, hanseníase, doenças linfoproliferativas, calazar, coccidioidomicose, sarcoidose, histiocitose e

pneumoconioses. A tuberculose pode co-existir em até 15-20% dos casos (VALLE, 1995; MONTENEGRO, 1994; LONDERO, 1990 e SPOSTO, 1993)

2.8. EVOLUÇÃO e PROGNÓSTICO:

A PCM não tratada pode ser uma doença muito agressiva. A forma adulta é destrutiva e a forma juvenil é fatal. Um dos grandes problemas dos clínicos na PCM é o estabelecimento de critérios de cura. O uso de testes sorológicos sensíveis, combinado com exame micológico negativo e melhora clínica, pode ser útil, visto que a detecção de antígeno e de anticorpos específicos na circulação são os primeiros sinais de recaídas.

2.9. TRATAMENTO

O tratamento da PCM deve compreender medidas gerais e combate à tríade desnutrição - depressão imunológica - infecção. Já está bem comprovado que a desnutrição compromete a resposta imune, favorecendo a instalação de doenças infecciosas, inclusive as causadas por fungos (MENDES, 1992). O manejo terapêutico da PCM deve obrigatoriamente compreender além da utilização de drogas antifúngicas, o emprego de medidas que melhorem as condições gerais do paciente; a exemplo de suporte adequado às complicações e seqüelas da doença, combate a co-infecções bacterianas e enteroparasitoses associadas, aporte nutricional adequado e restrição ao alcoolismo e tabagismo, hábitos estes muito freqüentes entre os pacientes (QUEIROZ-TELLES e cols, 1998). As sulfonamidas e a anfotericina B são as principais drogas utilizadas no tratamento das infecções pelo *P. brasiliensis*. Entretanto, as recidivas são relativamente freqüentes (20 a 30%) e os efeitos colaterais são importantes (LORTHOLARY, 1999). Durante muitos anos, a anfotericina B foi a droga de escolha para quase todas as infecções sistêmicas (COMO, 1994). A 5-fluocitosina, introduzida em 1972, foi usada basicamente em regime de terapia combinada, por seu alto poder de induzir resistência. Em 1981, o cetoconazol, um imidazólico de amplo espectro foi licenciado nos EUA para uso sistêmico. Este agente é efetivo contra algumas infecções fúngicas anteriormente

tratadas com anfotericina B, mas apresenta baixa eficácia em pacientes imunossuprimidos. Com o uso do cetoconazol a melhora ocorre em 85 a 95% dos casos e as recidivas observadas apenas em 10%, após 5 anos de acompanhamento (COMO,1994). Os triazólicos lançados a partir de 1992 apresentam maior eficácia terapêutica contra uma grande variedade de infecções fúngicas sistêmicas, além de apresentarem menos toxicidade que o cetoconazol . As principais vantagens do itraconazol sobre o cetoconazol incluem maior atividade incluindo a penetração no sistema nervoso central, e menor toxicidade (PEREIRA, 2003). De forma geral, os esquemas terapêuticos da PCM compreendem duas fases: ataque e manutenção. O esquema de ataque objetiva o controle clínico imediato de sinais e sintomas da doença, bem como reduzir a carga parasitária no sentido de permitir a recuperação da imunidade celular do hospedeiro, passo fundamental para o sucesso da terapêutica. O esquema de manutenção segue-se por tempo prolongado, até obtenção de critérios de cura, no sentido de reduzir o risco de recidiva da doença. O emprego de trimetoprim/sulfametoxazol apresenta uma eficácia entre 70-85% dos casos tratados, entretanto o longo período de tratamento para obtenção de eficácia terapêutica, acarreta em diminuição da aderência ao esquema por parte dos pacientes. A anfotericina B é hoje pouco utilizada nesta micose em decorrência de sua toxicidade e obrigatoriedade de sua administração parenteral, sendo reservada para a fase de ataque de formas muito graves da doença. O itraconazol apresenta grande atividade antifúngica contra o *P. brasiliensis*. Sua eficácia e tolerabilidade demonstradas em diversos ensaios clínicos realizados sugerem que esta substância seja, na atualidade, uma excelente opção terapêutica para a maioria dos pacientes portadores de PCM, já que não tem sido relacionado com hepatite medicamentosa grave ou depressão de síntese de hormônios adrenais, mesmo quando utilizado em altas doses e por tempo prolongado (QUEIROZ-TELLES, 1998).

O tratamento da PCM no Estado do Paraná, proposto pela Secretaria de Saúde no Protocolo de Paracoccidioidomicose em 2002 é o seguinte:

Tabela 1. Protocolo de Tratamento da PCM - Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Paraná.

DROGA	ATAQUE DOSE e DURAÇÃO	MANUTENÇÃO DOSE e DURAÇÃO
Itraconazol	200 mg/dia 3 meses	100 mg/dia Variável* (em média mais 4 meses, média 7 meses)
Sulfametoxazol/tri metoprim	Adultos: Trimetoprim 160 mg/ Sulfametoxazol 800mg Crianças: Trimetoprim 6mg/kg / Sulfametoxazol 30 mg/kg (V.O. ou E.V. de 8/8 horas) por 1 mês.	Adultos: trimetoprim 160 mg/ Sulfametoxazol 800mg Crianças: Trimetoprim 6mg/kg / Sulfametoxazol 30 mg/kg (V.O. ou E.V. de 12/12 horas). Variável.
Cetoconazol	400 mg/dia por 6 meses	200 mg/dia. Variável*
Anfotericina B	1,5 g – 2 g (dose total) 1 a 3 meses	-----

* A duração do tratamento de manutenção depende da evolução clínica, radiológica e sorológica.

Uma vez que a terapêutica da PCM sempre envolve esquemas de longa duração, é necessário acompanhamento periódico dos pacientes em regime ambulatorial para avaliação da eficácia e tolerabilidade do tratamento. A realização de hemograma e exames da função hepática e renal são desejáveis para detecção de efeitos de toxicidade relacionados ao uso prolongado de antifúngicos.

São considerados critérios de cura:

- 1) **Clínico:** regressão dos sinais e sintomas da doença, incluindo a cicatrização das lesões tegumentares, involução das linfadenopatias e estabilização do peso corporal. É freqüente a persistência de uma sintomatologia residual, decorrente das seqüelas fibróticas da PCM, especialmente respiratórias, linfático-abdominais, cutâneas, adrenais e neurológicas.
- 2) **Radiológico:** estabilização do padrão das imagens radiológicas em radiografias realizadas durante o tratamento.

- 3) **Imunológico:** negatização dos títulos de imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores baixos (até 1:2), observada em três amostras de soro coletadas com intervalo de dois meses (QUEIROZ-TELLES,1996).

Em resumo, a terapêutica da PCM dispõe de arsenal clássico e variado, de fármacos considerados eficazes, mas com limitações de toxicidade, de interação medicamentosa e principalmente de custo. Especificamente, a combinação de Sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de ataque de 2400 a 3200mg/dia, o itraconazol na dose de ataque de 200 mg/dia tem demonstrado resultados promissores para o tratamento desta micose, desde que adequados à política de custos compatíveis com a realidade dos serviços públicos de saúde e da clientela alvo (MARQUES, 2003).

3 A PCM NO ESTADO DO PARANÁ

3.1. REVISÃO DA PCM NO PARANÁ

Desde 1944, relatado por Simas, a PCM tem sido descrita no Paraná em alguns pacientes ou série de casos. Os primeiros pacientes descritos foram uma adolescente de 14 anos, com procedência de Pirai e o segundo caso foi de um lavrador de 44 anos proveniente da cidade de Morretes, ambos apresentavam lesões da mucosa oral (SIMAS, 1944). Cinco anos após, o cultivo do *P. brasiliensis* também foi realizado no estado do Paraná, por Medina e Bodziak do Instituto de Biologia e Pesquisas Tecnológicas. As amostras cultivadas eram procedentes de várias regiões do estado concluindo que o fungo crescia melhor em solos com pH entre 6,0 e 7,8 (MEDINA, 1949).

Miranda, em 1950, descreve um caso da Clínica Dermatológica e Sifilográfica da Faculdade de Medicina do Paraná, em um indivíduo de 57 anos com lesões nos lábios e na língua, procedente de Laranjeiras do Sul. Posteriormente, um trabalho realizado no Rio de Janeiro com 120 recrutas do Paraná e 103 de Santa Catarina, revelou uma positividade de reação a paracoccidioidina nos recrutas do Paraná de 3,3% (OLIVEIRA, 1955). Hack e cols. relataram três casos de associação de tuberculose com PCM, representando uma associação de 12% nos seus casos de necropsia (HACK, 1958). Costa e cols. descreveram um caso de tratamento cirúrgico de estenose de traquéia em paciente com comprometimento linfático e tráqueo-brônquico-pulmonar em paciente procedente de Campo Mourão (COSTA e cols, 1959).

O primeiro caso de comprometimento do SNC isoladamente no Paraná foi descrito. Tratava-se de paciente de 33 anos procedente de Santa Catarina e residindo no Paraná (SILVA, 1976).

Baranski e cols. relataram dois casos de icterícia obstrutiva devido à compressão do ducto colédoco por linfonodos comprometidos pelo *P. brasiliensis* (BARANSKI e cols, 1965).

Mota, em tese de livre docência, descreve pela primeira vez aspectos sobre a epidemiologia da PCM no Estado do Paraná, baseado em material de estudo

constante de 57 pacientes (MOTA, 1965). Em seguida, o autor descreve a reação à paracoccidioidina em 20,5% em militares e de 3,7% em crianças (MOTA, 1969). Na seqüência, Maranhão e cols. estudaram as alterações eletrocardiográficas determinadas em pacientes que recebiam Anfotericina B para tratamento de PCM, descrevendo que as alterações mais comumente encontradas são alterações no segmento ST e da onda T, muito semelhantes àquelas encontradas nos quadro de hipopotassemia (MARANHÃO, 1972).

Baranski e cols. relataram dois casos de comprometimento ano-retal da PCM em pacientes adultos do sexo masculino procedentes da região setentrional cafeeira do Estado do Paraná (BARANSKI, 1974).

Mocellin e cols estudaram as lesões otorrinolaringológicas em 26 pacientes com PCM, sendo 19 do HC-UFPR e 7 da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, concluindo que a doença apresenta proporção maior em indivíduos do sexo masculino (83,1%) e no grupo etário com mais de 40 anos de idade (MOCELLIN, 1975).

Lesões ósseas e articulares da PCM no Paraná foram descritas em 1976 também por Silva, em tese de livre docência da UFPR (SILVA, 1976). Um grande estudo retrospectivo de 821 casos de pacientes internados, abrangendo um período de 22 anos revelou que 80,9% dos casos eram procedentes de diferentes regiões do estado, a proporção de homens para mulheres era de 10:1 casos, a grande maioria dos pacientes situava-se entre a faixa etária de 40-49 anos. A forma clínica mais prevalente foi a disseminada em 84,7% dos casos (QUEIROZ-TELLES, 1974). Na seqüência, Hildebrand e cols. publicaram uma revisão sobre os aspectos clínicos e laboratoriais em 25 casos de PCM em crianças, concluíram que a PCM na criança apresenta-se de forma polimórfica e não havia características particulares que permitissem o diagnóstico facilmente nos casos estudados (HILDEBRAND, 1987).

A susceptibilidade para o desenvolvimento da doença também fora estudado com relação à presença de HLA-A e HLA-B, suportando a hipótese de que fatores genéticos representam um papel importante na patogenia da infecção. O risco de desenvolver PCM é de 3-4 vezes maior com indivíduos que apresentam HLA-B40 (LACERDA, 1988).

Em 1988, Teive e cols, descreveram um caso de granuloma paracoccidióidico simulando tumor de fossa posterior. Tratava-se de um homem de 39 anos que fora admitido com quadro de cefaléia e tremor da mão direita há 3 meses, apresentava dismetria e disdiadococinesia, além de quadro pulmonar concomitante. Após craniotomia confirmou-se histologicamente a etiologia de PCM (TEIVE, 1991). Também em 1991, começaram as primeiras publicações sobre tratamento da PCM com derivados imidazólicos. O itraconazol mostrou-se eficaz nos casos tratados nas doses de 200 mg/ dia por 3 meses, seguidos de 100mg/ dia até a remissão dos sintomas (QUEIROZ-TELLES, 1991). Outra série de casos de publicados demonstrou o comprometimento do SNC. Tratava-se de 9 casos também da Universidade Federal do Paraná, sendo a média de idade de 49 anos, 8 do sexo masculino e 1 do sexo feminino, todos os pacientes eram provenientes de zonas rurais. Todos os pacientes foram tratados com Sulfametoxazol-Trimetoprim e evoluíram satisfatoriamente (ALMEIDA, 1992).

Em 1999, o Serviço de Infectologia da Universidade Federal do Paraná e Assessoria de Planejamento do Hospital de Clínicas da UFPR, realizou um estudo comparando o custo-benefício entre Cotrimoxazol e Itraconazol na terapêutica da PCM. O cálculo foi realizado pelo método de custeio por absorção, sendo a estimativa dos mesmos custos projetados para pacientes atendidos em serviços privados. Consideraram-se também custos relacionados a transporte, alimentação e perda do dia de trabalho, além do valor dos fármacos. Concluiu-se que a menor duração do tratamento com Itraconazol acarreta menos abandonos de tratamento e mais economia, sugerindo que o Itraconazol deveria ser a droga gratuitamente distribuída para tratamento da PCM na rede pública (QUEIROZ-TELLES, 1999).

Em 2002, descreveu-se um estudo clínico e epidemiológico de 35 casos de PCM no Hospital de Clínicas da UFPR, concluindo que os homens lavradores continuam sendo a população mais acometida e que a prevalência da forma crônica da doença aponta para a necessidade de políticas e programas preventivos e de diagnóstico precoce, na tentativa de diminuir a morbimortalidade representada por disseminação e seqüelas desta doença (TELLES, 2002). Nesta mesma época, Bredt e cols, descreveram um caso comprometimento do SNC por PCM na Região Oeste do Paraná (BREDDT, 2002). Ainda neste ano, a Secretaria Estadual de Saúde do

Estado do Paraná, em conjunto com o Serviço de Infectologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, publica o Protocolo de Atendimento da PCM no Estado. De forma bastante clara e simples, faz referência a ecoepidemiologia, manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento da PCM no estado. Referencia aos serviços de saúde como devem ser feitos os testes diagnósticos e os níveis de competência com suas respectivas ações. Torna-se, a partir deste momento, a PCM doença de notificação compulsória no Estado do Paraná (SESA, 2002).

Em 2003, Maluf e cols. publicaram um estudo sobre a prevalência da PCM - infecção na região Noroeste do Paraná, determinada através de teste sorológico em doadores de sangue. Encontraram 27% de soros com níveis de anticorpos acima do valor de corte. Esta porcentagem variou entre os municípios amostrados: Campo Mourão, Maringá, Cianorte e Umuarama. Concluíram que a Região Noroeste do Paraná é região endêmica para PCM (MALUF, 2003). Um caso de PCM envolvendo trato genital feminino, diagnóstico inicialmente feito através de exame citopatológico de colo de útero e posteriormente através de colposcopia com biopsia foi relatado na região oeste do Paraná. Na evolução, observou-se que se tratava de um caso com comprometimento de mucosa oral associado (BREDT, 2003). Aspectos epidemiológicos e clínicos da PCM na 10ª. Regional de Saúde do Paraná, dados parciais deste estudo, também foram publicados em 2003, inicialmente através de observações pessoais e posteriormente através das fichas de notificação compulsória (BREDT, 2003).

A mais recente publicação alertava para o diagnóstico diferencial da PCM frente a casos de lesões expansivas de SNC e meningoencefalite (ALMEIDA, 2004).

3.2.TERRITÓRIO PARANAENSE

3.2.1.Características Fisiográficas e Geopolíticas do Estado do Paraná

O Estado do Paraná apresenta uma superfície de 199.554 km², o que equivale a 2,3% da superfície do Brasil. Situa-se na Região Sul do Brasil, limita-se ao Norte com o Estado de São Paulo, a Leste com o oceano Atlântico, ao Sul com o

Estado de Santa Catarina, a sudoeste com a República Argentina, a Oeste com a República do Paraguai e a Noroeste com o Estado de Mato Grosso do Sul. Figura 3.



Figura 3. Localização geográfica do Estado do Paraná no Brasil.

Suas coordenadas geográficas são: Ao extremo norte, $22^{\circ}30'$, Ao extremo Leste, $25^{\circ}19'$, Ao extremo Sul, $26^{\circ}43'$, e Ao extremo Oeste, $22^{\circ}27'$, que correspondem aos municípios de Jardim Olímpia, Guaraqueçaba, General Osório e Foz do Iguaçu, respectivamente. Aos $23^{\circ}27'$ de latitude Sul, o Paraná é cortado, em sua região Norte, pelo Trópico de Capricórnio. Pelo fato de estar no limite entre a Região Sudeste e Sul do país, o território paranaense configura-se como um espaço de contatos e transições em termos físicos e naturais (CAETANO e cols, 2003) Figura 4.



Figura 4. Localização geográfica do Estado do Paraná na América Latina.

Embora predomine sobre o Estado o clima subtropical, sendo atravessado pelo Trópico de Capricórnio, o Paraná apresenta diferenciações climáticas resultantes de sua conformação topográfica. Três tipos de clima são identificados no Paraná, que são definidos principalmente pela localização do Estado, as temperaturas e os ciclos de chuva. No litoral há predomínio de clima tropical superúmido, sem estação seca. Nas regiões norte, oeste e sudoeste predomina clima subtropical úmido mesotérmico, com verões quentes, sem estação seca, com poucas geadas. A temperatura média do Estado é de $18,5^{\circ}\text{C}$. O clima em Cascavel é temperado e úmido, com uma temperatura média de 21°C (BELTRAME, 1998).

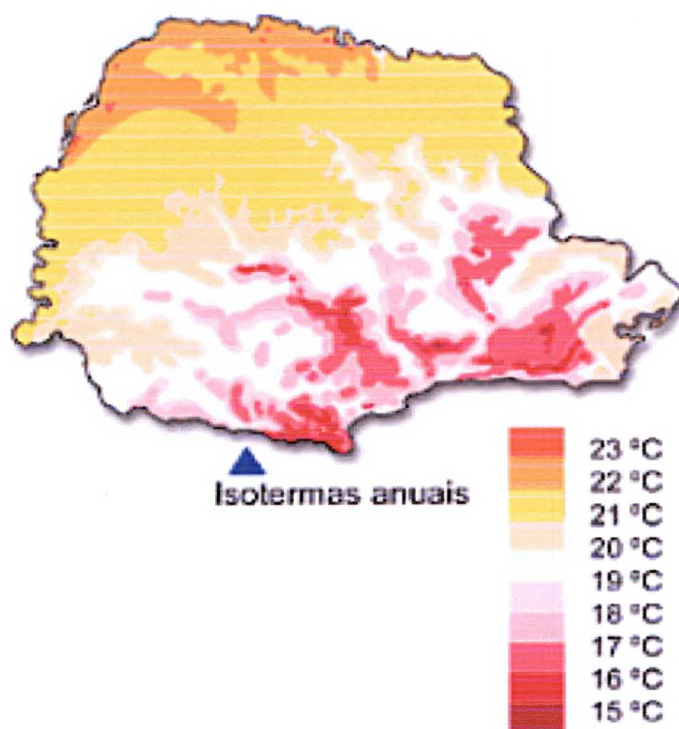


Figura 5. Clima do Paraná.

A umidade média relativa do ar é de 75% e ventos com velocidade média entre 33 km/h e 46 km/h. A vegetação predominante no Paraná é caracterizada pela Mata das Araucárias, ou Mata dos Pinhais, situada nas regiões de planalto, e pela Mata Atlântica, disposta na Serra do Mar. Há também a ocorrência de floresta tropical ao oeste do Estado e dos mangues ao leste, na faixa litorânea (CAETANO e cols, 2003).

Há diversas ocorrências de tipos de solo e de cobertura vegetal, possuindo também diferenciada formação geológica e conformação geomorfológica. O relevo apresenta três aspectos fundamentais: 1- As altitudes mais elevadas situam-se ao longo da Serra do Mar. 2- Da Serra do Mar as altitudes diminuem no sentido do Leste para Oeste e do Sudeste para o Noroeste. 3- A maior parte de seu território, porém está situado entre 300 e 600 metros de altitude (PALHARES, 2004).

A partir da Serra do Mar, o declive do terreno em direção a Oeste e ao Rio Paraná caracteriza-se pela existência de 3 planaltos, separados por dois conjuntos de escarpas. Sob este aspecto, o território paranaense pode ser dividido em 5 zonas de paisagens naturais. São elas: o Litoral, a Serra do Mar e os Três Planaltos (Figura 6).

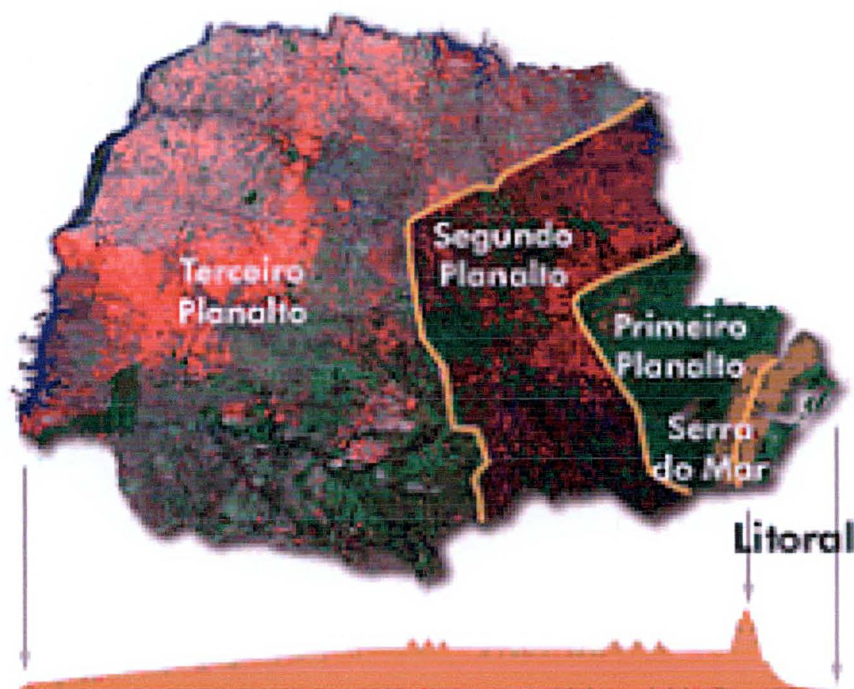


Figura 6: Representação esquemática das 5 zonas naturais do Paraná.

O litoral paranaense é formado por planícies de aluvião. A Serra do Mar é uma formação de rochas cristalinas. No Primeiro Planalto, onde está Curitiba, capital do Estado, predominam as formações cristalinas. O Primeiro Planalto é continuação da vertente ocidental da Serra do Mar e pode ser dividido em 3 subzonas delimitadas pelos divisores de água dos rios Iguaçu e Ribeira. As temperaturas médias anuais oscilam entre 16 e 18 °C e seu clima é do tipo Cfb-subtropical úmido mesotérmico, predominando os verões frescos, invernos com ocorrência de geadas frequentes e intensas e sem estações secas.

No Segundo Planalto, predominam as formações sedimentares, folhetos, arenitos da região dos Campos Gerais. Apresenta-se como um patamar

intermediário na sucessão dos grandes planaltos do Paraná. Alcança altitudes de 1.000 a 1.200m, inclina-se suavemente para oeste a altitudes de 700 a 800m. Seu relevo pode ser dividido em 2 grandes zonas: a leste, a escarpa denominada Serrinha, com altitudes mais elevadas e vales mais fechados, e a oeste, a erosão fluvial entalhou vales mais amplos, originando um relevo mais suave constituído por mesetas, morros e platôs. O clima também é do tipo Cfb, com índices médios de umidade relativa do ar entre 80 a 85%. A porção sul do segundo planalto possui características térmicas semelhantes às do primeiro planalto, ao norte, as médias anuais são mais elevadas.

O Terceiro Planalto, onde Cascavel se encontra, é a maior das regiões naturais. Apresenta-se como um grande plano inclinado para oeste, passando da altitude de 1.150m correspondente à Serra da Boa Esperança, na borda do Segundo Planalto, até 300 m no vale do rio Paraná. A maior parte de seu território situa-se entre as altitudes de 300 e 600 m. O aspecto dominante é de uma série de patamares formados pela sucessão de derrames de rocha basáltica ocorridos na época de sua formação geológica. As formações geológicas basálticas dão origem a rochas vulcânicas e aos solos de rochas sedimentares. O clima, do tipo Cfb, apresenta variações regionais, com temperatura média de 15°C ao Sul, elevando-se para 22° C ao Norte (BELTRAME, 1998).

Em função de sua geomorfologia, distribui-se no Paraná dois conjuntos de bacias hidrográficas diferenciadas pela direção do curso dos seus rios que é determinado pelo grande divisor de águas, a Serra do Mar. O Paraná é subdividido em duas bacias de desaguamento. Os rios pertencem ao grande sistema do Rio Paraná. Os principais rios da bacia hidrográfica do Paraná são o Paranapanema, o Piquiri e o Iguaçu que formam um complexo hidrográfico com enorme potencial hidrelétrico, contribuindo com 25% da geração de eletricidade no país. Entende-se por região oeste do Paraná o território compreendido entre os rios Guarani, Iguaçu, Paraná e Piquiri (WACHOWICZ, 2000). Figura 7.



Figura 7. Bacia hidrográfica do Paraná.

Observa-se que o Estado do Paraná, especialmente a região oeste, apresenta características fisiográficas compatíveis com o conceito de reservárea.

3.2.2. Dinâmica Populacional

Em 2000, a população do Estado, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE), era de 9.706.000 habitantes. A capital do Estado é Curitiba. Semelhante aos moldes do processo de ocupação territorial brasileira, a conquista do espaço territorial paranaense no século XVI iniciou-se pelo litoral e seguiu para o interior. Sucessivamente foram ocupados os três planaltos. De maneira geral, a criação dos municípios ocorreu do Leste para Oeste. A partir da metade do século passado, o ciclo econômico da cultura do café expandiu-se do Estado de São Paulo para toda a região norte do Paraná, característica do Terceiro planalto, com a fertilidade do solo associada às condições climáticas favoráveis (PALHARES, 2004).

O território de Cascavel foi caminho para a migração de indígenas e depois para tropeiros, ervateiros paraguaios e argentinos. A presença em território

paranaense de grupos étnicos tão numerosos e das mais diversas procedências, deu ao Estado uma característica toda especial. Provavelmente o Paraná seja o maior "laboratório étnico" do Brasil (WACHOWICZ, 1995). O ciclo da madeira (anos 30 a 40) atraiu grande número de famílias do sul do país, a maioria descendente de italianos, alemães e poloneses. Essas populações migrantes são integrantes da chamada frente de colonização sulista, procedente do Rio Grande do Sul e Santa Catarina (CAETANO, 2003). A migração intensiva ocorreu a partir de 1950, dedicando-se os colonos ao corte da madeira, lavouras e agropecuária. Recentemente, ocorreu a ocupação das regiões Sudoeste e Oeste do estado, na porção meridional do Terceiro Planalto de forma mais intensa. Diante da disponibilidade de solos férteis expandiu-se a fronteira agrícola (BELTRAME, 1998).

A população do Paraná encontra-se, sobretudo concentrada nas regiões urbanas, áreas que abrigam a parcela de 73,36% do total populacional, enquanto as regiões rurais abrigam 26,64 % da população. A densidade populacional do Estado é de 45 habitantes/ km². Cascavel situa-se na região do extremo oeste do estado do Paraná. Limita-se ao norte com as cidades de Toledo, Tupãssi, Cafelândia e Braganey; ao Sul com Boa Vista da Aparecida e Três Barras do Paraná, ao Leste com Campo Bonito e Catanduvás e a Oeste com Toledo, Lindoeste e Santa Tereza do Oeste. A população de Cascavel é de 250.000 habitantes, sendo 92% urbana e 8% rural (BELTRAME, 1998).

3.2.3. Economia do PR

O Paraná ainda é um estado de economia predominantemente agrícola, apesar de franco processo de industrialização em algumas áreas. A intensa atividade de agricultura é decorrente da boa fertilidade natural dos solos, a maioria distribuída pelo Terceiro Planalto possibilitando elevados índices de produtividade. A maior parte das terras é mecanizada (FERREIRA, 1999).

Cascavel polariza a região Oeste do Paraná, com 51 municípios, responsável por 1/3 das safras agrícolas do estado. Entre os principais produtos estão soja (anualmente 2 milhões de toneladas), milho (600 mil toneladas), trigo, arroz, algodão e feijão. Também é expressivo a produção de aves, suínos e bovinos e há grande diversificação das atividades rurais (LAZIER, 2003). O município foi criado em 14 de

novembro de 1952. Segundo a lenda, o nome Cascavel surgiu da existência de um ninho de cobras encontrado por tropeiros em um ponto de pernoite. A cidade é um pólo geopolítico, pois abriga um dos principais entroncamentos rodoferroviários do estado, formado por rodovias federais (BR 277 e 467) e estaduais que ligam regiões brasileiras ao Extremo-Sul do país ao Paraguai e Argentina. Os 399 municípios do Paraná estão agrupados em 39 microrregiões, que quase sempre são compostos por municípios com características semelhantes. O município de Cascavel é a cidade pólo da microrregião de Cascavel (FERREIRA, 1999). Figura 8.

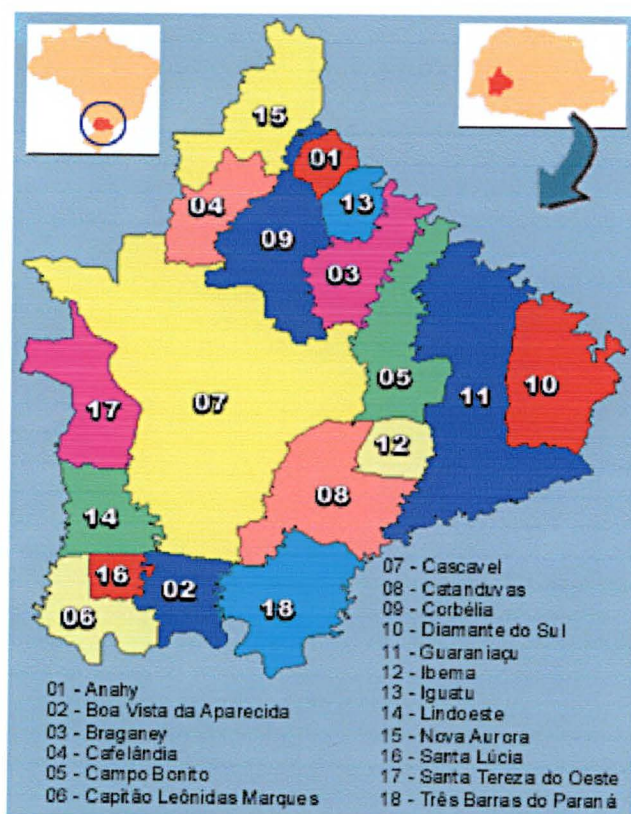


Figura 8. Mapa da microrregião de Cascavel.

4 OBJETIVOS

Os objetivos norteadores deste estudo foram:

4.1. OBJETIVO GERAL:

Descrever, analisar e ilustrar as características clínicas e epidemiológicas da PCM na região de Cascavel – PR

4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO:

Analisar esquemas terapêuticos e evolução clínica e laboratorial dos pacientes.

5 MATERIAL E MÉTODOS:

5.1.LEVANTAMENTO DE DADOS:

Foram estudados 79 pacientes atendidos no período de um ano, compreendido de dezembro de 2002 e janeiro de 2004. Os pacientes foram atendidos no Ambulatório de Infectologia Geral do Centro Especializado em Doenças Infecciosas e Parasitárias de Cascavel-PR. Para participar do estudo, todos os pacientes foram informados sobre os diversos procedimentos a serem realizados e o tipo de tratamento a receber. Em todos os pacientes foram pesquisados dados de anamnese com história clínica e epidemiológica sobre a doença atual e exame físico completo. As informações obtidas na primeira consulta e demais retornos foram registradas em fichas de protocolo individual – instrumento de coleta de dados (anexo I).

5.2. SUBMISSÃO AO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA:

O projeto de pesquisa deste estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Anexo III).

5.3.TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Todos os pacientes assinaram termo de consentimento específico, estando cientes do presente projeto de pesquisa (Anexo IV).

5.4. DESENHO DO ESTUDO:

Os pacientes foram analisados em estudo descritivo de análise de casos com seguimento prospectivo de 1 ano e a coleta de dados fez-se através de prontuários médicos com instrumento de coleta de dados (Anexo I) e das fichas de notificação padronizadas pela Secretaria Estadual de Saúde (Anexo II).

5.5. OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO UTILIZADOS FORAM:

Todos os casos encaminhados dos municípios pertencentes à 10ª. Regional de Saúde do Paraná com diagnóstico confirmado de PCM foram incluídos através dos seguintes critérios:

- Diagnóstico clínico e epidemiológico compatível com PCM;
- Pelo menos um exame complementar com diagnóstico definitivo de PCM;
- Apto a fazer acompanhamento ambulatorial por um período mínimo de 1 ano.

5.6. CRITÉRIOS PARA DIAGNÓSTICO DE PCM:

Para confirmar o diagnóstico do PCM e classificá-la em grau de acometimento foram utilizados os seguintes critérios:

5.6.1. Clínicos:

Foram avaliados os seguintes dados:

a) Queixa principal no momento da primeira consulta: definido como sendo o motivo pela busca do atendimento médico com o médico especialista.

b) Evolução clínica: a evolução clínica do paciente ao longo das consultas médicas foi mensurada especificamente com os seguintes critérios:

- Tempo de melhora das lesões de mucosa oral: definido como sendo o tempo decorrido em meses para a observação clínica de melhora do aspecto das lesões de mucosa oral (sialorréia, sangramentos, dor local), sendo estes sintomas graduados em cada consulta como 0= ausente; 1= leve, 2= moderado e 3= grave.

- História e quantificação da perda de peso (kg): definido como sendo a presença ou não de diferença de peso entre o peso habitual do paciente e a medida em quilos no dia da primeira consulta.

- Tempo de melhora das lesões radiológicas: definido como sendo a observação através de exames radiológicos subseqüentes, melhora das imagens observadas, graduada como 0= ausente, 1= leve, 2= moderado e 3= grave.

- Quantidade de sítios acometidos: definido como sendo acometimento de sítio ou órgão exclusivo (ex: somente pulmonar); ou associação de sítios (ex: pulmonar + mucosa).

d) História de tratamento anterior: definida como sendo referido pelo paciente a ingestão de medicamentos específicos para o tratamento da PCM no passado, o tipo de medicação utilizada, a freqüência e duração do tratamento.

e) Tratamento utilizado: definido como sendo o tratamento instituído pelo serviço de referência para o paciente, a duração do mesmo e a comparação do tempo de tratamento entre pacientes tratados com esquemas diferentes.

f) Classificação da forma clínica: Muitas classificações têm sido propostas para a PCM ao longo dos anos, porém nenhuma obteve aceitação universal. Estas classificações levam em consideração diversos critérios como: topografia das lesões, história natural da doença ou apresentação clínica da doença. Neste estudo, optou-se por adotar os critérios clínicos de Mendes, nos quais consideram-se basicamente dois tipos de formas clínicas, a aguda/subaguda e a crônica com relação ao tempo de evolução da doença e idade dos indivíduos acometidos (MENDES, 1996).

Aguda/ Subaguda: até 90 dias de evolução, acometendo crianças, adolescentes ou adultos jovens com importante envolvimento linfático.

Crônica: evolução acima de 90 dias, acomete principalmente adultos, geralmente com envolvimento pulmonar e tegumentar.

As formas clínicas adotadas nesta casuística também seguindo os critérios de Mendes são classificadas quanto à gravidade, levando-se em consideração dados clínicos e laboratoriais, inicialmente das formas agudas seguida das formas crônicas.

As formas agudas/ subagudas são classificadas quanto à gravidade entre moderada e grave e a forma crônica entre leve, moderada e grave. (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Classificação das formas agudas da PCM segundo a gravidade.

<i>Parâmetros</i>	<i>MODERADA</i> <i>(todos os parâmetros)</i>	<i>GRAVE</i> <i>(2 ou mais parâmetros)</i>
Tipo de linfadenopatia	Inflamatório não-supurativo	Tumoral ou supurativo
Hepatomegalia e/ ou esplenomegalia	Ausente ou presente (leve)	Presente (intensa)
Comprometimento do estado geral ou nutritivo	Ausente ou presente(leve)	Presente (intenso)
Comprometimento de outros órgãos	Ausente	Presente
Reação intradérmica à paracoccidioidina	Positiva	Negativa
Título de anticorpos séricos em imunodifusão	Baixo ou moderado	Elevado

Tabela 3. Classificação das formas crônicas de PCM segundo a gravidade:

<i>Parâmetros</i>	<i>LEVE</i> <i>(todos os parâmetros)</i>	<i>GRAVE</i> <i>(3 ou mais parâmetros)</i>
Comprometimento pulmonar e/ ou tegumentar	Ausente ou presente (leve)	Presente (intenso)
Tipo de linfadenopatia	Inflamatório não-supurativo	Tumoral ou supurativo (qualquer localização)
Comprometimento do estado geral ou nutritivo	Ausente ou presente (leve)	Intenso
Comprometimento clínico de outros órgãos	Ausente	Presente (Ex.:supra-renais,SNC,aparelho digestivo, ossos)
Reação intradérmica à paracoccidioidina	Forte	Leve ou negativa
Títulos de anticorpos séricos em imunodifusão	Baixo	Elevado

5.6.2. Epidemiológicos:

Sabe-se que a PCM acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, entre faixa etária de 40 a 60 anos, com procedência de áreas rurais, local provável da exposição ao fungo (LACAZ, 1994); sendo assim, foram coletados dados epidemiológicos que justificassem esta exposição prévia. Foram eles:

- Idade: definida como idade no momento da primeira consulta mensurada em anos completos.

- Sexo: feminino ou masculino.

- Cor/ origem étnica: definida como sendo a origem étnica referida pelo paciente (branca, negra, parda e índio).

- Ocupação: definida como sendo atividade laborativa atual ou precedente que o paciente tenha desenvolvido ao longo de sua vida profissional.

- Procedência atual: definida como sendo local de moradia atual, dividida entre procedência atual rural ou urbana.

- Contato anterior com meio rural: definido como sendo qualquer contato prévio com meio rural, seja por motivo de residência ou trabalho, mesmo que eventual.

- Hábito de fumar: definido como hábito de fumar cigarros sejam eles industrializados (papel) ou artesanal (palheiro), mensurado a quantidade ingerida por dia e o tempo do hábito em anos e considerando que para cada cigarro de palha fumado = 3 cigarros de papel (RIGATTO, 1991).

- Hábito de ingerir bebidas alcólicas: definido como hábito de ingerir bebidas alcólicas sejam elas destiladas (pinga) ou fermentadas (cerveja, vinho), mensurado o hábito de ingestão por semana.

5.6.3. Laboratoriais:

5.6.3.1. Histopatológicos:

Os cortes histológicos inicialmente corados a hematoxilina eosina e na seqüência realizou-se a coloração de Gomori-Grocott (sulfato de metenamida) e PAS.

5.6.3.2. Sorológicos:

Foi utilizado antígeno de *Paracoccidioides brasiliensis* para realização de teste sorológico pelo método de imunodifusão dupla com as seguintes características do produto: exoantígeno bruto de filtrado de cultura da fase leveduriforme do *P. brasiliensis*, tendo como principal constituinte a glicoproteína de peso molecular 43 kDa (gp43). Este teste é baseado nos princípios da imunodifusão dupla que detectam a reação antígeno e anticorpo através da formação de um precipitado. Em uma lâmina de vidro são colocados o antígeno de *P. brasiliensis* (no orifício central) e soros (em orifícios radialmente dispostos) que se difundem um ao encontro do outro. Linhas de precipitação se formam e podem ser visualizadas pela coloração de azul de *Comassie* (corante para proteínas). A grande maioria das sorologias foi realizada no laboratório de microbiologia do Hospital Universitário do Oeste do Paraná e a evolução sorológica foi definida como sendo a diminuição ou negatificação dos exames sorológicos realizados ao longo do acompanhamento.

5.6.3.3. VHS

As provas de atividade inflamatória são exames freqüentemente utilizados na prática médica para auxiliar o diagnóstico e seguimento de afecções inflamatórias, infecciosas e neoplásicas. Diversas provas laboratoriais podem ser utilizadas com essa finalidade: o VHS (velocidade de hemossedimentação), proteína C reativa (PCR), alfa 1 glicoproteína ácida, seromucóides, fibrinogênio e haptoglobina (MARQUES FILHO, 2004). Neste estudo, utilizamos como parâmetro de resposta ao tratamento os valores medidos do VHS na primeira hora, no início do tratamento e

aos seis meses de tratamento. Optou-se pela escolha do VHS devido à facilidade de realização do mesmo e baixo custo. Entende-se por VHS, a medida, sob condições padronizadas, da taxa de sedimentação dos eritrócitos em sangue não coagulado. Utilizaram-se amostras não coaguladas com EDTA. Segundo as recomendações do Conselho Internacional para padronização em hematologia (ICSH), os valores de referência para VHS devem ser calculados nacional e regionalmente, uma vez que o teste pode ser influenciado por condições locais (ICSH, 1973).

5.6.3.4. Eletroforese de proteínas:

O plasma humano contém mais de 500 proteínas identificáveis. Entre essas, estão presentes proteínas carreadoras, anticorpos, enzimas, inibidores enzimáticos, fatores da coagulação e proteínas com outras funções. A avaliação das concentrações de proteínas séricas e as proporções das diferentes frações de proteína têm considerável valor no diagnóstico em desordens agudas e crônicas. A eletroforese de proteínas (EFP) no soro é uma técnica simples para separar as proteínas do soro. É o teste de triagem mais utilizado para investigação de anormalidades das proteínas séricas. Em condições normais, são separadas cinco bandas do soro: albumina, alfa-1, alfa-2, beta e gamaglobulinas. Eventualmente, pode ser observada a presença da pré-albumina. O reconhecimento de paraproteínas, normalmente encontradas nas gamopatias benignas ou malignas é o uso diagnóstico mais importante para a EFP. Quando alteradas, as bandas apresentam-se com padrões conhecidos para importantes patologias. Do ponto de vista inflamatório, é de grande valor aumentado a alfa-2- globulina, que aumenta na doença reumática e é última a se normalizar, sofrendo pouca influência dos medicamentos. As gamaglobulinas aumentam discretamente nos processos inflamatórios crônicos, ao lado da diminuição constante de albumina, encontramos aumento preferencial das gamaglobulinas.

Albumina

É a proteína mais abundante no plasma, respondendo por cerca de 60% da concentração total de proteínas. É sintetizada exclusivamente pelo fígado, aparecendo primeiro no citoplasma dos hepatócitos como um precursor chamado pró-albumina. Possui um papel muito importante em diversas funções do organismo,

como o transporte de diferentes substâncias e em especial a manutenção da pressão oncótica. A pré-albumina por apresentar uma meia-vida muito curta e ser bastante sensível às variações do aporte alimentar e ao estado funcional hepático, é considerada um bom marcador do estado nutricional.

Gamaglobulinas

Composta pelas imunoglobulinas, predominantemente pela IgG. As imunoglobulinas A, M, D, E e proteína C reativa encontram-se na área de junção beta-gama. A ausência ou a diminuição da banda gama indica imunodeficiências congênitas ou adquiridas. O aumento dessa banda sugere o aumento policlonal das gamaglobulinas associadas a doenças inflamatórias crônicas, reações imunes, doenças hepáticas ou neoplasias disseminadas. Bandas oligoclonais podem eventualmente ser observadas em infecções virais crônicas, em algumas infecções bacterianas como as pneumonias por pneumococos e as hepatites crônicas ativas. Tuberculose, sarcoidose, linfogranuloma venéreo e sífilis terciária são doenças crônicas que levam ao aumento dessa banda.

5.6.3.3. Radiológicos:

Foram obtidas imagens radiológicas simples de todos os pacientes deste estudo para diagnosticar comprometimento pulmonar concomitante ou para acompanhamento evolutivo das imagens radiológicas. As radiografias foram realizadas em serviços credenciados pelo sistema único de saúde e os laudos foram emitidos por radiologistas conveniados.

5.7. RESULTADOS DA ANÁLISE DESTE ESTUDO:

Os resultados foram tabulados em banco de dados do SPSS (versão 8.0 for Windows) e EPI-INFO (versão 6.0) e foram calculados as frequências, médias, medianas, desvios padrão e foi feita a análise de significância estatística com o limite de $t \leq 0,05$ (Teste *T* Student). Foi feita a análise do cruzamento de variáveis *chi*-quadrado (YATES) e o limite de significância foi considerado quando $p \leq 0,05$.

Algumas taxas para análise de frequência de incidência e letalidade foram calculadas através das seguintes fórmulas (PEREIRA, 2001):

a) A incidência da PCM foi calculada através da seguinte fórmula:

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{Número de "casos novos" em 2003}}{\text{Número de pessoas expostas em 2003}} \times 10^n = 100.000$$

b) A letalidade desta casuística foi calculada com a seguinte fórmula:

$$\text{Coeficiente de letalidade} = \frac{\text{Número de óbitos por PCM}}{\text{Número de casos de PCM}} \times 100$$

6 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Durante o período compreendido entre dezembro de 2002 e janeiro de 2004 foram avaliados 81 pacientes, porém dois foram excluídos por mudança de diagnóstico ao longo da investigação, restando 79 pacientes.

6.1. CARACTERÍSTICAS POPULACIONAIS

6.1.1. Sexo, idade e cor

Dos 79 pacientes estudados, 66 (83,5%) eram do sexo masculino e 13 (16,4%) do sexo feminino incluindo uma criança de 8 anos. As idades variaram de 8 a 87 anos, com uma média de idade de 50,55 anos e mediana de 48 anos. Tabela 4.

Tabela 4- Distribuição dos casos por sexo e faixa etária

<i>Idade (anos)</i>	<i>Feminino</i>	<i>%</i>	<i>Masculino</i>	<i>%</i>	<i>Total</i>	<i>% do Total</i>
0-10	1	7,7			1	1,3
11-20						
21-30			2	3,0	2	2,5
31-40	2	15,3	10	15,1	12	15,1
41-50	6	46,1	22	33,3	28	35,4
51-60	2	15,4	17	25,7	19	24,0
61-70	1	7,7	10	15,1	11	13,9
71-80	1	7,7	4	6,0	5	6,3
81-90			1	1,5	1	1,2
Total	13	16,4	66	83,6	79	100

As manifestações clínicas são mais freqüentemente observadas em homens que em mulheres. Oitenta a noventa por cento dos doentes adultos são do sexo masculino. Esta proporção diminui em pacientes com menos de 30 anos de idade e em crianças, ambos os sexos são igualmente acometidos (WANKE ,1994).

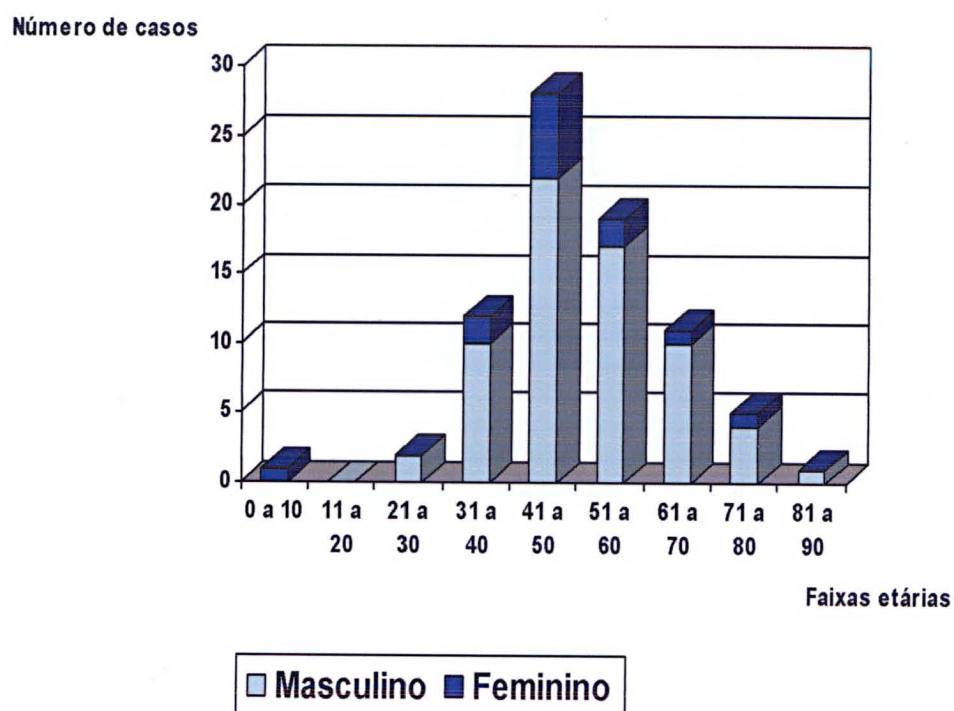
Com relação aos dados encontrados, concordantes com diversas publicações nacionais, a literatura paranaense também demonstra que a maior parte dos casos ocorre em indivíduos do sexo masculino e com média de idade entre 30 e 50 anos (CHOMA e BARROS, 1988; TELLES, 2002). Esta freqüência diminui

consideravelmente em pacientes com 50 anos ou mais e abruptamente em pacientes com menos de 29 anos. Encontramos apenas um caso em criança e já é sabido desta menor frequência em crianças com menos de 10 anos (WANKE , 1994).

Em relação à faixa etária (Gráfico 1), observa-se que a maior concentração de casos no sexo feminino (46%) encontra-se na faixa entre 41 a 50 anos. No sexo masculino, também há predominância nesta faixa etária (33,3%), seguido da faixa etária de 50 a 60 anos (25,7%).

A distribuição foi de 5:1 casos masculino / feminino.

Gráfico 1 . Distribuição dos casos por sexo em cada faixa etária



6.1.2. Características específicas no sexo feminino

Houve 13 casos de PCM em mulheres com uma proporção de casos entre homens e mulheres de 5:1, proporção esta semelhante à outra casuística paranaense 6:1 (CHOMA e BARROS, 1988).

Alguns dados ginecológicos e antecedentes pessoais foram pesquisados. Dos 13 casos estudados, observamos que 6 pacientes (46,1%) poderiam não apresentar a proteção estrogênica por fatores associados (puerpério, histerectomia, menopausa e um caso de criança). Apenas 5 das 13 mulheres (38,4%) tinham menstruação regular ou níveis de estrogênio normal. Se descontarmos as outras seis mulheres e o caso da criança, a proporção nesta casuística sobe para 13,2 : 1 (proporção entre os casos masculino para cada caso feminino), concordante com outras publicações paranaense e nacional respectivamente (SILVA, 1971; LONDERO, 1986). Tabela 5.

Tabela 5. Características gerais da PCM nas 13 mulheres do estudo.

<i>Paciente</i>	<i>Idade</i>	<i>Sítios de Acometimento</i>	<i>Sorologia</i>	<i>Fatores Predisponentes</i>
			<i>IDD</i>	
1	35	pulmonar	1:2	Puérpera 5 meses
14	56	pulmonar	1:16	Menopausa
16	46	mucosa oral	1:16	-
19	47	pulmonar e laringe	NR	Menstruação regular
22	46	ganglionar	1:32	Histerectomizada, Hepatite B crônica
27	77	mucosa oral pulmonar	NR	Menopausa, hipotireoidismo e desnutrição
30	41	mucosa oral	NR	Menstruação regular
34	8	óssea	NR	Criança
51	66	mucosa, pulmonar	NR	Menopausa, HAS, artrite reumatóide (uso de corticóide)
57	31	colo do útero, mucosa oral	1:4	Estrogênio normal
63	41	mucosa oral	1:16	Menstruação regular
65	58	mucosa, pulmonar	1:8	Menopausa, dislipidemia
68	41	mucosa, pulmonar	1:4	Menstruação regular

IDD: Imunodifusão dupla. HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. NR: não reagente.

6.1.3. Critério cor/ origem étnica:

Analisando o critério cor /origem étnica, observou-se que 91,1% dos pacientes com PCM eram brancos, seguido de pardos (5%), negros (2,5%) e indígena (1,2%). Este predomínio de casos na raça branca pode provavelmente ser devido às características populacionais do Estado do Paraná, formada dor caucasianos (BARROS e CHOMMA, 1988). FRESCA e cols. em 2002 descrevem que o contingente populacional migrado para o estado do Paraná é de 49,2% de poloneses, 14,1% de ucranianos, 13,3% de alemães seguido de 8,9 % de italianos, colaborando com 85,5% do total (FRESCA, 2002). Após a abolição da escravidão, houve uma substituição da mão-de-obra escrava pela mão-de-obra imigrante. Os imigrantes colaboraram muito para o desenvolvimento do Estado do Paraná, principalmente porque trouxeram para a nossa terra técnicas inovadoras de agricultura e de pecuária (LAZIER, 2003). Segundo Palheta-Neto em 2003, todas as raças parecem ser igualmente susceptíveis à doença, porém já foi observado que moradores não - autóctones de áreas endêmicas geralmente apresentam formas mais graves da doença (WANKE , 1994).

6.1.4. Ocupação profissional e sexo

Na grande maioria, a profissão atual exercida das pacientes do sexo feminino é a atividade doméstica habitual em 84,6%. Entre o sexo masculino, a atividade agrícola foi a mais prevalente (46,9%). Observou-se que 68 (87%) de todos os pacientes, já trabalharam em atividade agrícola no passado. Tabela 6.

Tabela 6. Distribuição da ocupação profissional.

	Profissão atual	Profissão anterior em atividade agrícola
Do lar	12 (15,3%)	11 (14,1%)
Atividade agrícola	31 (39,7%)	28 (35,9%)
Desempregado/aposentado	20 (25,6)	15 (83,3%)
Autônomo	8 (10,2%)	5 (6,4%)
Empregado	5 (6,4%)	9 (1,5%)
Estudante	1 (1,3%)	0
Auxiliar Serviços Gerais	1 (1,3%)	0
Total	78 (100%)	68 (87%)

A PCM ocorre mais freqüentemente em pacientes com atividades relacionadas ao solo, desta forma, os trabalhadores rurais constituem o principal grupo acometido pela PCM, pois a doença ocorre predominantemente em regiões de climas úmidos, com alto índice pluviométrico e temperatura variando de 11 a 30°C, já descritas anteriormente como reserváreas. Não ocorre em regiões de clima muito quente e úmido como a Bacia Amazônica (RESTREPO, 1985; RESTREPO-MORENO, 1990 e GAVAZZONI-DIAS, 2000). Sabe-se também que existe correlação entre o crescimento em atmosferas micro-aeróbicas e a patogenicidade da amostra. A taxa de crescimento do *P. brasiliensis* em atmosferas micro-aeróbicas correlaciona-se fortemente com a sua patogenicidade (SANO e cols, 1991). Desta forma, a região oeste do Estado do Paraná apresenta condições climáticas favoráveis ao fungo.

Pouco se sabe sobre fatores relacionados à virulência, dados experimentais sugerem que existe virulência nos isolados e que a virulência está influenciada pela passagem *in vitro* e armazenamento dos isolados. A influência de cepas virulentas na relação hospedeiro-parasita está demonstrada por diferenças nos padrões de formação do granuloma e nos órgãos envolvidos em infecções experimentais induzidos por diferentes cepas. Montenegro e Franco demonstraram que a prevalência de formas clínicas e freqüência de órgãos envolvidos também são diferentes em áreas endêmicas (MONTENEGRO, 1994).

A doença ocorre cerca de nove vezes mais em homens que em mulheres e atribui-se a esta diferença, a maior dedicação das mulheres às atividades domésticas enquanto os homens executam mais atividades de contato com o solo. Outra justificativa é a proteção hormonal feminina que age impedindo a progressão de infecção para doença, inibindo ou dificultando a adaptação do fungo no organismo do hospedeiro. Estes aspectos também justificam o fato de não se observar predileção por sexo nos casos de PCM em criança (PALHETA-NETO e cols, 2003). Nesta casuística encontramos também um predomínio de casos no sexo masculino e os casos que ocorreram no sexo feminino apresentaram problemas hormonais que podem justificar a proporção de casos feminino/ masculino. Embora a PCM seja de 13 a 87 vezes mais freqüente em homens que em mulheres, o contato com o fungo presume-se ser o mesmo em ambos os sexos. Também se verificou que os hormônios femininos (estrogênios), inibem *in vitro* a transformação da fase filamentosa do fungo para fase leveduriforme, sendo esta considerada a principal razão para justificar a baixa incidência da PCM em mulheres adultas (RESTREPO, 1994 e ALMEID, 2002).

6.1.5. Distribuição geográfica

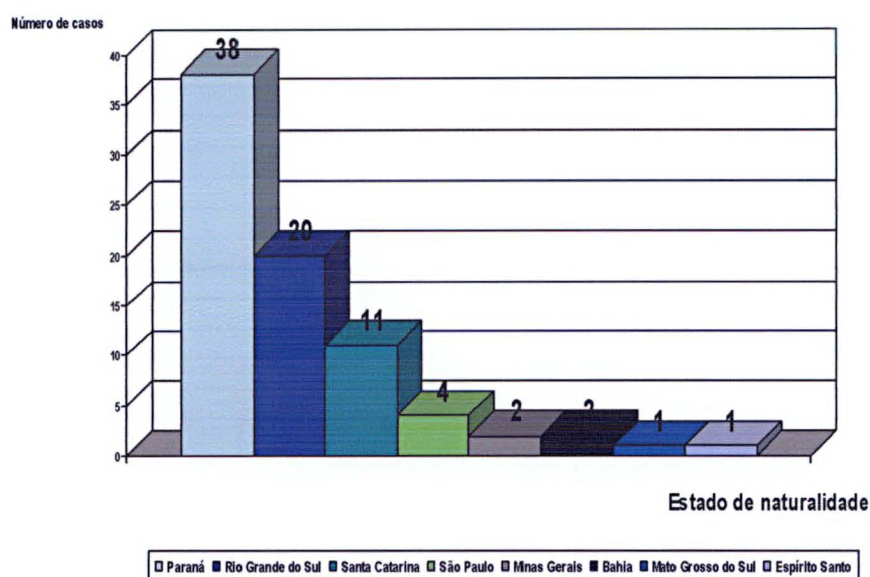
Verificou-se que com relação à naturalidade, 37 (46,8%) dos pacientes eram naturais do Estado do Paraná, e 42 (54%) naturais de outros Estados, porém, destes, 27 pacientes (64,2%) eram naturais de estados também considerados endêmicos para a PCM (SP, RJ, MG, RS, GO e MS), os demais eram naturais dos estados de Santa Catarina (11), Bahia (2), Espírito Santo (1) e não identificado (1). Esta situação pode refletir o perfil migratório da população da região, explicada pela frente sulista de colonização ocupando a região oeste do Paraná, porém vale ressaltar que não foi estudada a trajetória migratória dos pacientes, embora se saiba que provavelmente os pacientes viviam nesta região há muito tempo, pois os ciclos migratórios se encerraram há mais de 20 anos. (PALHARES, 2004).

Dentre as cidades do Estado de Santa Catarina, onde 11 dos pacientes desta casuística haviam nascido, destacam-se as cidades de: Joaçaba (2), Maravilha (1), Campo Erê (1), Pinhalzinho (1), Concórdia (1), Braço do Norte (1), Orleães(1), Barra Nova (1), Itaió (1), Caiçara(1), sendo as 5 primeiras (54%) localizadas na região

oeste do Estado de Santa Catarina, com características geoclimáticas bastante parecidas com a região oeste do Estado do Paraná (FRESCA e cols, 2002).

Como a PCM tem um período de incubação desconhecido, podendo ser bastante prolongado (BRUMMER, 1993), e sabendo que se adquire a infecção por inalação do *P. brasiliensis*, conhecer a naturalidade dos pacientes desta casuística é importante para verificarmos o provável local onde ocorreu a infecção. (Gráfico 2).

Gráfico 2. Naturalidade dos 78 pacientes estudados.



Sessenta e nove pacientes (87,3%) eram naturais dos estados do PR, RS e SC, confirmando a frente sulista de colonização. Trinta e oito pacientes (48%) eram naturais do PR e através destes resultados sugere-se que estes casos sejam autóctones do Estado.

Embora o processo de industrialização no Brasil tenha acelerado o desenvolvimento e migração para área urbana, o contato com o solo, identificado como contato prévio com meio rural (ter residido ou trabalhado em área com predominância de atividades agrícolas), foi referido por 78 pacientes (98,73%) e mesmo a procedência atual (local de residência atual) dos pacientes desta casuística concentra-se mais na zona rural (62,1%), corroborando com os dados epidemiológicos já reportados anteriormente (LACAZ, 1994).

6.2. INCIDÊNCIA

A observação da frequência de doenças sob forma de incidência ou prevalência informa a magnitude e a importância dos danos à saúde da população. A escolha entre o emprego da incidência ou da prevalência depende da situação em foco e de questões operacionais. As afecções de evolução rápida são, em geral, indicadas através de incidência que dá uma idéia do fluxo de surgimento da mesma. Em danos de natureza mais prolongada, a prevalência pode ser útil para identificar a quantidade de doentes em determinados momentos ou períodos. Neste estudo, utilizou-se os dados de população por faixa etária dos municípios pertencentes à 10ª. Regional de Saúde do Estado do Paraná, sendo o total da população 485.078 habitantes (Anexo V).

A análise de prevalência e incidência possibilita o conhecimento da situação da PCM no Estado do Paraná, e conseqüentemente subsidia esforços quanto ao direcionamento adequado de ações, no que tange à reorganização dos serviços, à implantação de novos programas, ao cancelamento de atividades ou mudanças orçamentárias. Para conhecer a incidência da PCM neste estudo, delimitou-se os casos novos com surgimento ao longo do ano de 2003. Calculou-se também a incidência por faixa etária com o intuito de identificar as faixas etárias de maior risco e observou-se que a incidência é alta nesta região nas faixas etárias mais tardias, de 41 a 50 anos, 51 a 60 anos e também de 71-80 anos (Tabela 7). Sabe-se através de inquéritos epidemiológicos que a infecção no Brasil ocorre em faixas etárias bem precoces, desde crianças, adolescentes e principalmente adultos jovens, com positividade à paracoccidiodina em 12,1 a 32,5% e 27 a 62,6% respectivamente (WANKE e LONDERO, 1994).

A incidência da PCM neste estudo foi de 16,2/100.000 habitantes, sendo que a literatura referencia uma incidência estimada de 1-3 casos /100.000 habitantes (WANKE, 1994). Tabela 7.

A incidência da PCM no Estado do Paraná, no ano de 2003 foi de 8,6/100.000 habitantes, porém não se pode saber a incidência real já que os casos antigos também foram notificados como casos novos e não temos certeza de que todos os casos foram realmente notificados.

Tabela 7. Incidência da PCM na população da 10ª. Regional de Saúde do Estado do Paraná no ano de 2003.

Faixa etária (anos)	Número de casos em 2003	População exposta em 2003	Incidência (x 100.000 hab)
0-10	1	96.534	1.0
11-20	-	99.271	0
21-30	2	83.961	2.4
31-40	12	77.290	15.5
41-50	28	55.989	50.0
51-60	19	35.997	52.8
61-70	11	22.116	49.8
71-80	5	10.550	47.4
>81	1	3370	29.7
Total	79	485.078	16,2

6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

6.3.1. Tempo entre início do sintoma e a busca por atendimento médico

O tempo entre o início do sintoma, motivo da busca do atendimento médico, e a consulta com o especialista variou de 1 mês a 12 anos, com uma mediana de 5 meses. Distribuindo este tempo por "quartis", no qual o primeiro quartil corresponde aos 25 primeiros casos, o segundo quartil aos 25 casos subseqüentes e assim por diante, observa-se que pouco mais da metade dos pacientes apresentou sintoma e buscou por atendimento médico até 5 meses. Tabela 8.

Tabela 8. Tempo entre início dos sintomas e a busca por atendimento médico

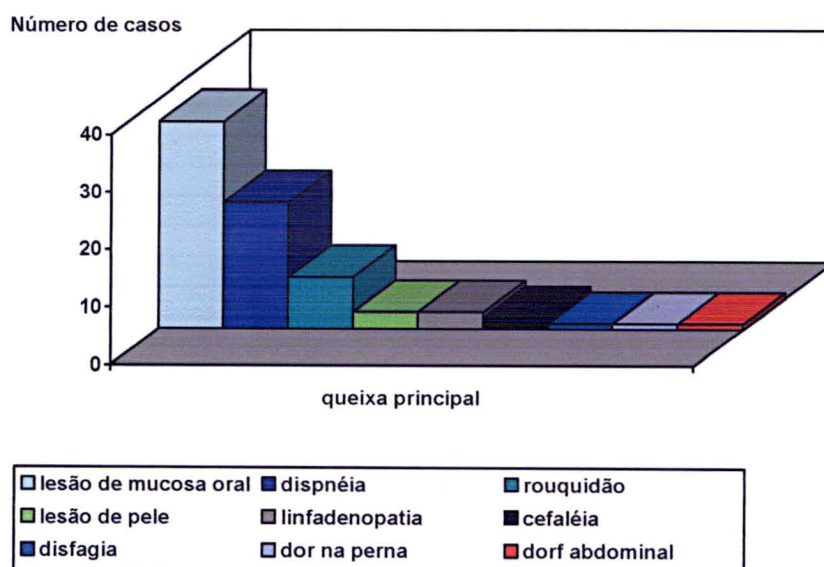
Meses	N °.de pacientes	%	Quartil
Até 3	13	16,8	25
Até 5	26	33,7	50
Até 12	15	19,4	75
Até 276	23	29,8	100
	77	100	

Levando-se em consideração o atual sistema público de saúde, este tempo não foi muito longo se computarmos que o paciente inicialmente buscou por atendimento na Unidade Básica de Saúde para posteriormente ser encaminhado ao especialista, procedimento comum das cidades do interior do estado, porém considerado um tempo prolongado para as formas graves da doença.

6.3.2. Queixa principal:

O motivo da consulta com o especialista, o sintoma de lesão em mucosa oral foi o mais freqüente (45,6%) seguido de dispnéia (29,1%) e rouquidão (11,4%). (Gráfico 3).

Gráfico 3. Freqüência da queixa principal dos pacientes à consulta com o especialista



As lesões de mucosa oral possuem muitos diagnósticos diferenciais, sendo freqüentemente confundidos com lesões neoplásicas, sendo que em alguns casos o diagnóstico definitivo de PCM é determinado somente após a segunda biopsia, substituindo o equivocado diagnóstico inicial de carcinoma (PALHETA-NETO e cols, 2003).

Dos 36 pacientes deste estudo apresentavam como queixa principal a lesão de mucosa oral, 16 deles (44,5%) haviam sido encaminhados por serviços de oncologia regionais, onde o paciente havia buscado por atendimento médico com suspeita de lesão neoplásica em mucosa oral. Ressalva se faz para o diagnóstico diferencial nesta casuística, em que dois pacientes foram excluídos por mudança de diagnóstico, um deles com histoplasmose e o outro com linfoma, sendo os achados histopatológicos da histoplasmose bastante diferentes da PCM.

As manifestações clínicas são bastante variadas, contemplando desde doença localizada até quadros sistêmicos multifocais. A PCM pode acometer praticamente todos os órgãos e tecidos, com predileção pelos pulmões e linfonodos e não é infreqüente o acometimento de mais de um sítio ao mesmo tempo (LACAZ, 1991).

6.4. FORMAS CLÍNICAS DA PCM NESTE ESTUDO

6.4.1. Topografia da doença

Os 79 casos foram divididos em 15 categorias de classificação, por sítio acometido isoladamente ou em associação. As topografias mais prevalentes neste estudo foram a mucosa e pulmonar concomitantes com 27 casos (34,2%), 17 pulmonar exclusivamente (21,5%), seguido de 16 mucoso exclusivamente (20,2%). Tabela 9.

Tabela 9. Distribuição dos casos por topografia de acometimento da PCM

Sítio (s) acometido(s)	Nº. de pacientes	%
Pulmonar + mucosa	27	34,2
Pulmonar	17	21,5
Mucosa	16	20,2
Pulmonar + laringe	4	5,0
Ganglionar	2	2,5
Tegumentar	2	2,5
Pulmonar + SNC	2	2,5
Mucosa + tegumentar	2	2,5
Óssea	1	1,26
Laringe	1	1,26
Pulmonar + tegumentar	1	1,26
Pulmonar + ganglionar	1	1,26
Pulmonar + laringe + mucosa	1	1,26
Mucosa + ganglionar	1	1,26
Genital feminino + mucosa	1	1,26
Total	79	100

6.4.2. Distribuição das formas clínicas

As formas clínicas foram distribuídas em aguda /subaguda e crônica, e a forma crônica predominou com 97,5% dos casos (Tabela 10).

A forma crônica foi subdividida conforme a gravidade em forma leve com 37,9% dos casos, forma grave, com 34,1%, e forma moderada com 25,3%. Pela maior prevalência da forma leve, justifica-se o tempo médio de 5 meses do aparecimento dos sintomas à busca por atendimento médico.

Tabela 10. Frequência da forma clínica da PCM.

Forma Clínica (Nº. de pacientes)	Leve		Moderada		Grave		Total	
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	N	%
Subaguda	0				2	6,9	2	6,9
Crônica	30	38,9	20	25,9	27	35	77	99,8
Total	30		20		29		79	100

6.4.3. Distribuição das formas clínicas por faixa etária:

O predomínio da forma crônica leve ocorreu em quase todas as faixas etárias.

Tabela 11.

No grupo com menos de 30 anos houve 2 casos, sendo um homem de 24 anos, natural do Paraná, que atualmente residia e trabalhava em zona urbana, porém com residência prévia, dos 13 aos 21 anos em zona rural no Estado de Rondônia – RO, e uma menina de 8 anos, que apresentou-se na forma clínica subaguda grave, com comprometimento ósseo (caso ilustrativo 1).

Tabela 11. Frequência da forma clínica segundo a idade dos pacientes

Idade	Subaguda Moderada	Subaguda Grave	Crônica Leve	Crônica Moderada	Crônica Grave
0-10		1			
11 – 20					
21-30			1		
31-40		1	5	3	2
41-50			10	7	11
51-60			5	3	11
61-70			6	3	2
71-80			2	4	1
81 a 90			1		
Total (%)		2 (2,5%)	30(37,9%)	20(25,3%)	27(34,1%)

A maioria dos casos encontra-se sob a forma crônica geralmente a partir da quarta década, acometendo principalmente os pulmões, mucosa oral, trato respiratório superior e pele. Predomina de forma importante no sexo masculino, suspeitando-se que, além de fatores hormonais (YASUDA & RESTREPO, 1994), participem no desenvolvimento da doença, fatores de risco externos, agindo diretamente sobre o trato respiratório ou atuando na imunidade mediada por células (SANTOS, 2003).

A forma crônica, em casuística de 35 pacientes do Hospital de Clínicas da UFPR, também havia predominado em 97% dos casos e ressaltava-se a importância e necessidade de políticas e programas preventivos aliados ao diagnóstico e tratamento precoces da PCM no estado (TELLES e cols, 2002).

Devido a elevada incidência da PCM no Estado, através de ações interdisciplinares de saúde pública entre SESA, UFPR, UEM, UEL e UNIOESTE elaborou-se e implantou-se um protocolo a nível estadual para descentralizar o diagnóstico e tratamento dos casos, facilitando o acesso dos pacientes aos serviços especializados e conseqüentemente garantindo-lhes uma recuperação mais precoce.

6.4.4. Prevalência de co-infecções:

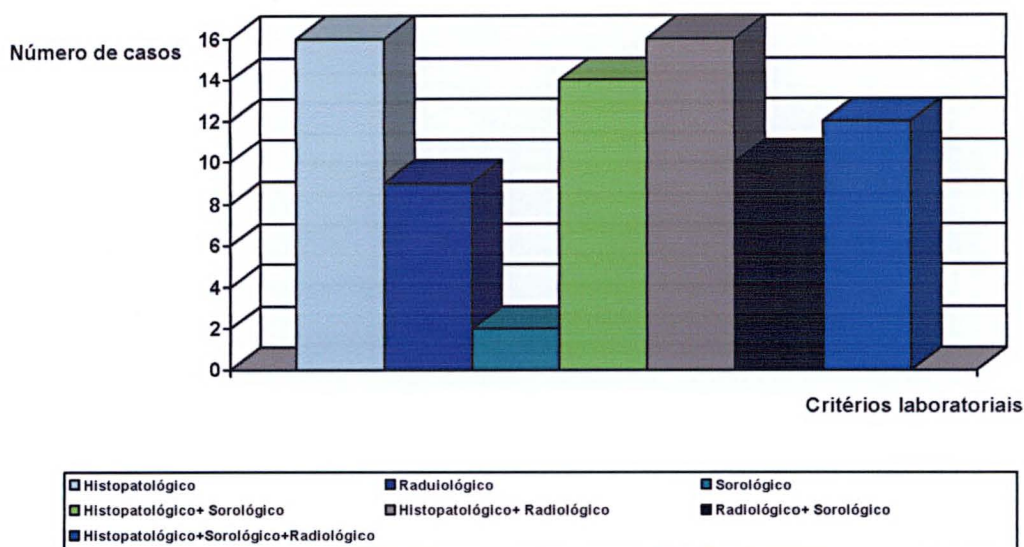
A única co-infecção observada foi um caso de forma subaguda grave que ocorreu em paciente com Aids (caso ilustrativo 3).

Co-infecções com outras doenças consideradas oportunistas, como a candidíase e a tuberculose tem sido relatadas em até 37% dos casos (ABERG, 2003). Nesta casuística, não houve casos de co-infecção com candidíase ou tuberculose.

6.5. Características laboratoriais:

Neste estudo, o exame histopatológico foi o mais utilizado em 58 pacientes (73,4%), seguido de exame radiológico em 47 pacientes (62%), e por fim, exame sorológico, em 39 pacientes (49,4%). Apenas 9 casos tiveram diagnóstico atual com o Rx exclusivamente perfazendo um total de 11,4%, porém apresentavam diagnóstico histopatológico prévio confirmando PCM. Gráfico 4.

Gráfico 4. Distribuição dos critérios diagnósticos utilizados exclusivamente ou em combinação para o diagnóstico atual de PCM nesta casuística.



Neste estudo, apenas 49,3% dos casos apresentaram sorologia reagentes no início da doença, porém a técnica empregada não foi a mesma em todos os pacientes justificando-se assim a baixa positividade. Estudos prévios demonstram sensibilidade de 77%, 83% e 95% para as técnicas de imunodifusão com filtrado de cultura, imunodifusão com filtrado de cultura sonificado e imunofluorescência, respectivamente, sendo que quando comparada à sensibilidade entre as técnicas empregadas não se encontra diferença estatística significativa (SOUZA e cols, 2000).

A freqüência de resultados positivos na detecção de anticorpos em pacientes com PCM é elevada, podendo mesmo chegar a 100% dos casos, na dependência do tipo de prova sorológica utilizada e estágio da doença. Quanto à especificidade, depende também da técnica empregada, mas em geral é elevada (FRANCO, 1994). A técnica por imunodifusão é o teste mais freqüentemente empregado para diagnóstico e acompanhamento pós-terapêutico de pacientes com PCM. Este teste apresenta-se altamente específico (100%), porém a sensibilidade é de 90%, levando a resultados falsos negativos (NEVES e cols, 2003).

Estudos anteriores têm demonstrado características comportamentais de doenças sistêmicas, como a hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. Marcondes e cols, encontraram redução de valores antropométricos e da prega cutânea tricóptica associado a hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia em pacientes com PCM

(MARCONDES, 1991). A eletroforese de proteínas foi dosada em 24 pacientes apenas, por ser um exame de maior complexidade e não estar sendo disponibilizado pelo SUS no município no momento da coleta de dados. Observou-se tendência à hipoalbuminemia com média e mediana bem próximos ao limite inferior (3,91 e 3,9 g/dl) e tendência à hipergamaglobulinemia com média e mediana próximas ao limite superior da normalidade (1,42 e 1,37 g /dl), provavelmente devido ao número pequeno da amostra. Tabela 12.

Tabela 12. Dosagem de eletroforese de proteínas e suas frações

	Valores normais	Média	Mediana	Valor mínimo	Valor máximo
Proteínas totais	6-8 g/dl	7,38	7,3	6,3	9,1
Relação A/G	2	1,17	1,15	0,51	1,6
Albumina	3,8-5,2g/dl	3,91	3,9	3,05	4,98
α 1	0,1-0,4g/dl	0,26	0,22	0,18	0,53
α 2	0,6-1g/dl	0,89	0,89	0,59	1,20
β	0,6-1,3g/dl	0,82	0,84	0,46	1,03
γ	0,7-1,5g/dl	1,42	1,37	0,84	3,39

6.6. Resposta clínica e laboratorial dos pacientes ao tratamento instituído:

O seguimento ambulatorial de pacientes portadores de doenças crônicas é bastante difícil, principalmente pela distância da zona rural aos centros médicos de acompanhamento. Os pacientes deste estudo foram avaliados clinicamente e através de exames complementares que subsidiaram a evolução clínica e laboratorial.

Com relação à estabilização clínica, foi observado que aos 3 meses, 47 pacientes haviam apresentado estabilização do quadro clínico, referindo melhora clínica em 59,5%. A cessação da perda de peso foi um dos parâmetros utilizados para avaliar estabilização clínica, uma vez que foi observada uma perda ponderal média de 6,7 kg desde o início dos sintomas, variando de 1 a 22 quilos. A melhora da lesão em mucosa oral, também foi avaliada como parâmetro de melhora clínica. O tempo de evolução foi mensurado em meses, com uma média de 2 meses para se observar regressão completa da lesão, variando de 1 a 11 meses.

A alteração radiológica mais freqüente foi o infiltrado retículo nodular bilateral simétrico, envolvendo o terço médio de ambos os pulmões, descrita em 83,9 % dos laudos radiológicos emitidos.

A melhora radiológica foi observada com um tempo médio de 6,2 meses, e foi observado que apesar do tratamento, 7 pacientes apresentaram seqüela radiológica (8,8%). A sorologia foi observada como parâmetro de acompanhamento dos pacientes e os resultados são apresentados na tabela 13.

Tabela 13. Distribuição dos pacientes conforme avaliação sorológica.

Situação sorológica	Nº. de pacientes	%
Com regressão	28	35,4
Não reagente no início	20	25,3
Não realizado exames de acompanhamento	31	39,2
Total	79	100

Observou-se melhora sorológica em 35,4% dos pacientes, porém ressaltam-se os motivos técnicos já anteriormente relatados.

Ainda como parâmetro laboratorial de melhora estudou-se o comportamento do VHS, que apresentava uma média inicial de 27,95 mm e apresentou redução de quase 4 vezes seu valor ao final do acompanhamento. (Tabela 14).

Tabela 14. Comparação entre valores do VHS no início de final do acompanhamento laboratorial

	VHS início (mm)	VHS final (mm)
Média	27,9	7,6
Mediana	20,5	4,5
Valo Mínimo	1	1
Valor Máximo	93	34

Sabe-se que não existe até o momento uma definição das melhores ou mais adequadas provas de atividade inflamatória, sendo que seus resultados devem ser interpretados à luz do contexto clínico muito bem avaliado, pois isoladamente não têm nenhum valor (MARQUES- FILHO, 2004). Mesmo assim, a taxa de velocidade de hemossedimentação, atualmente conhecida como “tempo de velocidade de hemossedimentação”, permanece como sendo o teste laboratorial mais utilizado para o monitoramento do curso das infecções, doenças inflamatórias e também de alguns tipos de câncer (MARQUES -FILHO, 2004).

6.7. Hábitos de vida

Alguns hábitos de vida como o hábito de tabagismo e hábito de ingerir bebidas alcoólicas já foram relatados como sendo “fatores de risco” para o desenvolvimento de PCM – doença (SANTOS, 2003 e MARTINEZ, 1992). O tabagismo apresentou-se em 90,3% e o etilismo em 68,3% em uma casuística no Estado do Mato Grosso do Sul. A prevalência extremamente elevada, muito superior à da população geral, sugere que sejam fatores de risco importantes, envolvidos no próprio desencadeamento da doença (PANIAGO e cols, 2003).

6.7.1. Hábito de fumar

Encontramos nesta casuística um total de 53 pacientes tabagistas (67%), sendo 44 homens (83%) e 9 mulheres (17%). A média de cigarros consumida por dia foi de 11,8 cigarros de papel e o tempo médio do hábito de fumar foi de 31,7 anos.

Há evidências que o tabaco afeta a imunidade humoral e a mediada por células, sendo fator de risco para doenças pulmonares, bacterianas e virais (INCA,1997). Segundo estatísticas da Organização Mundial de Saúde, existe 1,1 bilhão de fumantes no mundo, representando 1/3 da população mundial acima de 15 anos. No Brasil, são 30 milhões de fumantes (COSTA E SILVA, 2000).

Em estudo de caso-controle, foi comprovado que o tabagismo é um fator de risco para o adoecimento de PCM, sendo que a chance de adoecer entre os fumantes foi de 14 vezes maior comparado aos controles. Também se observou que o hábito de fumar por mais de 20 anos e o consumo de cigarro industrial apresentou significância em análise de regressão logística, assim como se comprovou que os

doentes que fumavam 20 cigarros ou mais por dia adoeciam em média 8 anos antes que os demais (SANTOS, 2003).

Na tabela 15 estão demonstrados as freqüências do hábito de fumar por tipo de cigarro utilizado, sendo o cigarro de papel utilizado com maior freqüência (58,4%), seguido da associação entre cigarros de papel e cigarro de palha em 12 pacientes (22,6%) e por fim o cigarro de palha exclusivamente em 10 pacientes (18,8%).

Tabela 15. Freqüência do tipo de tabagismo distribuída por tipo de cigarro consumido

Tipo de cigarro	Nº.de fumantes	%
Papel	31	58,4
Papel+ cigarro de palha	12	22,6
Cigarro de palha	10	18,8
Total	53	100

O hábito de fumar entre as mulheres deste estudo também merece consideração, pois provavelmente contribuiu para o adoecimento. Observou-se que nove das treze mulheres (69%) eram tabagistas e oito delas (88,8%) fumavam exclusivamente cigarros de papel com uma média de 8,3 cigarros/dia.

A epidemia tabágica é um fenômeno do século XX, embora fumar, no mundo civilizado tenha começado com a transladação do tabaco da América para Europa pelos marinheiros de Colombo, o tabagismo é um fenômeno que só passou a crescer em escala epidêmica na virada do século, primeiro entre os homens e, quarenta anos depois, entre as mulheres (RIGATTO, 1998).

6.7.2. Hábito de ingerir bebidas alcoólicas

Neste estudo, o hábito de ingerir bebidas alcoólicas foi relatado por 15 pacientes (18,9%), sendo todos do sexo masculino. Dez pacientes (66%) tinham o hábito de beber de 2 a 4 vezes por semana; e os demais (33%) de 5 a 7 vezes por semana. A preferência do tipo de bebida utilizada está demonstrada na tabela 16.

Tabela 16. Frequência de hábito de beber e preferência por tipo de bebida

Tipo de bebida	Número de pacientes	%
Aguardente de cana	6	40
Cerveja	2	13,3
Aguardente de cana + cerveja	7	46,6
Total	15	100

Segundo Martinez, parece que o etilismo tem maior importância na patogenia da forma crônica desta micose, cujos doentes consomem mais álcool e por tempo mais prolongado do que os pacientes com a forma aguda, justificando que o álcool reduz a função mucociliar e a produção de surfactante podendo lesar a mucosa das vias respiratórias ao ser transformado em acetaldeído pela flora bacteriana superficial e que tais efeitos contribuem para a grande frequência de lesão pulmonar e das vias respiratórias superiores na forma crônica da PCM. Referia também que o tratamento desses doentes poderia estar sendo prejudicado pelo etilismo, a julgar pela tendência de reativação observada entre os etilistas e referendava a predisposição de alcoolistas adquirirem micoses profundas como a candidíase, criptococose, esporotricose e aspergilose (MARTINEZ, 1992).

O uso de bebidas alcoólicas é tão antigo quanto a própria humanidade. O alcoolismo é um problema médico e social grave que atinge 15% da população brasileira, de acordo com levantamentos realizados pelo Grupo Interdisciplinar de Estudos de álcool e Drogas. Estima-se que cerca de 10% das mulheres e 20% dos homens façam uso abusivo de álcool e também é sabido que o etilismo causa desnutrição e reduz a defesa imunológica do organismo, principalmente dos doentes com doença hepática alcoólica (JOHNSON, 1986).

6.7.3. Influência do hábito de fumar e hábito de ingerir bebidas alcoólicas sobre as formas crônicas da PCM

Desde 1992, alcoolismo e tabagismo têm sido relatados como sendo fatores predisponentes importantes (MARTINEZ, 1992 e VALLE, 1995). Diante destas considerações sobre tabagismo e etilismo, procurou-se avaliar a influência destes na doença, especialmente se apresentavam relação com a gravidade das formas clínicas, e observamos que dos 30 pacientes com a forma grave da PCM, 20 (37,7%) eram tabagistas, 10 eram etilistas (60%) e 10 (66,6%) eram tabagistas e etilistas. Tabela 17.

Tabela 17. Relação entre tabagismo e as formas crônicas

Forma clínica	Tabagista N	%	Não tabagista N	%	Chi- quadrado	p
Leve	20	37,7	9	37,7	0,23	0,89
Moderada	13	24,5	7	29,1		
Grave	20	37,7	8	33,3		
Leve	20	37,7	9	16,9	0,05	0,81
Moderada+ grave	33	62,2	15	28,3		
Leve+ Moderada	33	62,2	16	30,1	0,01	0,91
Grave	20	37,7	8	33,3		

Quando se efetua o cruzamento entre a forma clínica da doença e o hábito de fumar para avaliar a influência do tabagismo sobre as formas clínicas, observa-se que não há diferença estatística significativa em nenhuma das situações de cruzamento (tabagismo x três formas clínicas separadamente nem em combinações: Moderada + grave ou leve + moderada), sendo assim, conclui-se que uma vez que os pacientes já têm a doença, o hábito de fumar não se relaciona com a gravidade das formas clínicas apresentadas. Considerando que se computou apenas indivíduos já doentes, não se pode afirmar que existe associação entre o tabagismo e risco de desenvolver a doença grave. Entretanto, sabe-se que o tabagismo atua negativamente sobre as funções respiratórias do pulmão (ventilação e perfusão)

dificultando a entrada e saída de ar nos pulmões, prejudicando as trocas alvéolo-capilares inicialmente através da broncoconstrição e posteriormente através irritação brônquica exteriorizada através da hiperprodução de muco; e em termos de resistência à infecções, o fumante mostra vulnerabilidade muito aumentada devendo ser considerado como um imunodeprimido (RIGATTO, 1998).

Porém quando se efetua o cruzamento entre a variável/ forma clínica e hábito de ingerir bebidas alcoólicas para avaliar a influência do etilismo sobre as formas clínicas, observa-se que existem diferenças estatisticamente significativas em todas as situações (forma leve, moderada e grave separadamente, forma leve e forma moderada e grave juntas e forma leve e moderada juntas e forma grave). Tabela 18.

Tabela 18. Relação entre etilismo e as formas crônicas

Forma clínica	Etilistas N	%	Não etilistas N	%	Chi- quadrado	p
Leve	1	6,6	26	41,9	7.96	0.02
Moderada	4	26,6	16	25,8		
Grave	10	71,4	20	32,2		
Leve	1	6,6	26	41,9	5.14	0.02
Moderada+ grave	14	93	36	58		
Leve+ Moderada	5	33,3	42	57,7	4.65	0.03
Grave	10	71,4	20	32,2		

Sendo assim, apesar de menos prevalente neste estudo, a presença do etilismo entre os doentes está associada às formas mais graves da doença.

O hábito de ingerir bebidas alcoólicas vem sendo considerado como possível fator predisponente da PCM desde 1992, por apresentar-se em mais de 50% dos pacientes em uma casuística em São Paulo, sugerindo-se que o alcoolismo e desnutrição estariam envolvidos na patogenia dessa doença. O álcool é uma substância bastante energética, porém não armazenável. O etilista possui suas necessidades energéticas supridas e desta forma não se alimenta adequadamente.

A diminuição da oferta de substâncias como proteínas, açúcares, gorduras, vitaminas e minerais utilizadas constantemente na reconstrução dos tecidos, não

interrompe o processo de destruição natural das células que estão sendo substituídas constantemente, assim o etilista passa por um processo de consumpção levando à desnutrição (JOHNSON, 1986). Em estudo de caso-controle, os pacientes etilistas apresentavam 3,6 vezes mais chances de adoecer de PCM entre os que ingeriam > 50 g/ dia de álcool (SANTOS, 2003).

6.8. RESPOSTA AO TRATAMENTO

A situação clínica dos 79 pacientes estudados, dividida entre altas, abandono do tratamento óbitos e pacientes que continuam em tratamento, está demonstrada na Tabela 19.

Tabela 19. Distribuição da situação clínica atual dos 79 pacientes

Resposta ao tratamento	Quantidade de pacientes	%
Alta	22	27,8
Em tratamento	31	39,2
Abandono	20	25,3
Óbito	6	7,5
Total	79	100

Nesta tabela, observa-se que houve 6 óbitos neste estudo, sendo 5 (83,3%) atribuídos à PCM como causa básica ou causa antecedente de PCM que produziram a causa básica registrada ou mencionada na primeira linha da declaração de óbito.

A letalidade encontrada foi de 6,3%. Em estudo nacional sobre a letalidade da PCM, a mesma foi considerada como oitava causa de morte por doença crônica com a mais alta taxa de letalidade dentre as micoses sistêmicas (COUTINHO e cols, 2002).

Quase 1/4 dos pacientes abandonou o acompanhamento ambulatorial (20 pacientes), e com relação ao abandono, foi observado que 70% pacientes (14

pacientes) dos que haviam abandonado residiam em zona rural, apesar de ter sido realizado busca ativa destes casos sem sucesso.

6.8.1. Pacientes que tiveram altas

Dos 22 pacientes que tiveram altas, observou-se recuperação completa ou melhora importante do quadro clínico inicial em 90% (20 pacientes). Tabela 20.

Tabela 20. Avaliação clínica dos pacientes que tiveram altas.

	Quantidade de pacientes	%
Recuperação completa	6	27,3
Melhora importante	14	63,6
Melhora relativa	2	9,1
Total	22	100

6.9. TRATAMENTO UTILIZADO

6.9.1. Frequência de pacientes que haviam recebido tratamento anterior para PCM

Tratamento prévio para a PCM foi referido por 19 pacientes (24%), sendo que 12 (63%) referiram tratamento por um tempo inferior a 6 meses ou uso de medicamento de forma irregular (até esporádica), sendo o tempo insuficiente o provável motivo pela recidiva da doença.

6.9.2. Esquemas terapêuticos utilizados anteriormente

Dentre os 19 pacientes que relataram tratamento prévio para PCM, os medicamentos utilizados estão demonstrados na tabela 21. Há muitos anos a associação de sulfametoxazol-trimetoprim tem sido utilizada para pacientes com formas leves com indicação de tratamento ambulatorial, deixando de ser utilizada com a vinda dos derivados imidazólicos. A anfotericina B, além dos seus efeitos colaterais mais tóxicos, reserva-se para casos de maior gravidade em pacientes hospitalizados (LORTHOLARY, 1999).

Tabela 21. Distribuição dos 19 pacientes que realizaram tratamento anterior conforme medicamento utilizado.

Medicamento(s) utilizado(s)	Nº. de pacientes	%
Sulfadiazina + Cetoconazol	1	5,3
Sulfametoxazol+trimetoprim	6	31,6
Itraconazol	2	10,5
Cetoconazol	4	21,0
Sulfametoxazol+trimetoprim + Cetoconazol	2	10,5
Anfotericina B	1	5,3
Não lembrava	3	15,8
Total	19	100

A terapêutica da PCM é sempre realizada com antifúngicos sistêmicos. O primeiro medicamento eficaz utilizado foram às sulfas, em 1940 (BARBOSA,1973). Independente do medicamento utilizado para o tratamento da PCM, há necessidade de um tratamento bastante prolongado, o que dificulta a adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Muitos pacientes apresentam melhora clínica significativa já nos primeiros meses de tratamento e este fato conseqüentemente favorece o abandono (MARTINS e cols, 2003).

6.9.3. Esquemas utilizados pelos pacientes que tiveram altas e comparação com a duração do tratamento

Para tratamento dos pacientes com PCM, os esquemas recomendados pela Secretaria Estadual de Saúde foram adotados, porém devido atraso na dispensação de itraconazol pela coordenação estadual do programa foi necessário a substituição do itraconazol por sulfametoxazol-trimetoprim nos dois primeiros meses de tratamento, esquema este até então não descrito na literatura.

Dos 22 pacientes que tiveram alta até o fechamento dos dados deste estudo, a média de tratamento do grupo de pacientes que recebeu sulfametoxazol-trimetoprim exclusivamente foi de 18,53 meses e do grupo de pacientes que fez

tratamento com sulfametoxazol+trimetoprim + itraconazol foi de 11,71 meses com um $p \leq 0,001$.

Apesar do uso de sulfametoxazol-trimetoprim para tratamento da PCM reunir características ideais como boa penetração no sistema nervoso central, poucos efeitos colaterais, apresentação da droga oral, intramuscular e endovenosa, baixo custo além de distribuição gratuita pelo Sistema Único de Saúde (TELLES, 1991); estudos de farmacoeconomia utilizando itraconazol onde considerou-se não somente custos como também tolerabilidade e eficácia já haviam sido descritos e recomendava-se a utilização do Itraconazol para tratamento da PCM como primeira escolha (QUEIROZ-TELLES, 1999).

Este esquema de associação de sulfametoxazol-ptrimetoprim (2 meses) seguido de itraconazol, apesar de inovador, mostrou-se benéfico e estatisticamente significativo quando consideramos a variável duração do tratamento. Encurtou-se o tratamento em quase 7 meses, fato este considerado importante em termos de saúde pública, onde devem ser computados não somente os custos diretos do tratamento (medicação) como também os custos indiretos (quantidade de visitas médicas, exames laboratoriais, faltas ao trabalho...).

6.10. CASOS ILUSTRATIVOS

6.10.1 PCM em criança – Relato de caso

Paciente do sexo feminino, 8 anos, estudante, apresentava queixa de “dor na perna esquerda” acompanhada de impotência funcional há dois meses. A mãe referia que a criança era previamente hígida e não fazia uso de nenhum tipo de medicamento. De antecedentes epidemiológicos, esta criança era natural de Santa Tereza (PR), cidade próxima à Cascavel (30 km) e referia sempre ter residido em zona rural (Santa Tereza-PR). Apresentava carteira de vacinação em dia. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, afebril, medidas pondero-estaturais compatíveis para a idade. Ausência de visceromegalias ou linfadenopatia periférica. Solicitado radiografia do membro inferior esquerdo o qual evidenciou lesão osteolítica em articulação coxo-femoral, sendo então indicado uma biópsia a fim de elucidar a etiologia. O resultado histopatológico da biópsia óssea foi osteomielite crônica paracoccidiodomicótica. Solicitado radiografia de tórax que foi normal e

sorologia para PCM reagente 1:4 (IDD). Esta criança recebeu tratamento com itraconazol durante 6 meses com melhora importante do quadro clínico e sorológico sem complicações ou efeitos colaterais relacionados à medicação administrada. Recebeu alta após 6 meses de tratamento e não apresentava seqüelas osteo-articulares nem recidiva da doença até o presente momento.

DISCUSSÃO:

Em 1971, Campbell predisse que à medida que o homem avançasse, desbravando o solo, em regiões onde o fungo é endêmico, a PCM constituiria uma ameaça cada vez maior. O primeiro caso de PCM em criança foi descrito por Montenegro em 1911 e setenta e seis anos após, ainda pouco se sabe sobre os mecanismos que rompem o equilíbrio entre parasita e hospedeiro levando a exteriorização da doença na criança (HILDEBRAND, 1987).

Clinicamente, a PCM em crianças tem sido relatada em ambas as formas, disseminada e localizada. Diferentemente do adulto, no qual o comprometimento pulmonar é comum, a maioria das crianças com PCM apresenta envolvimento do sistema retículo-endotelial, caracterizado por uma síndrome linfoproliferativa febril e crianças maiores de 10 anos apresentam maior tendência ao comprometimento tegumentar e ósseo comparado às crianças menores de dez anos e ainda, crianças menores apresentam maior envolvimento do baço (PEREIRA e cols, 2004). O envolvimento pulmonar é raro e muitas vezes não é visível nas radiografias simples de pulmão, porém em casuística argentina comprovou-se a presença de fungos no escarro (RESTREPO e cols, 1989; CASTRO, 1976). Presume-se que a diversidade dos quadros clínicos tenha relação com estágios de desenvolvimento do hospedeiro (LONDERO e cols, 1987).

A forma clínica subaguda grave, definida como tendo evolução até 90 dias, foi observada apenas neste caso, a única criança deste estudo, corroborando que a doença seja autóctone, diferente dos casos em adultos, nos quais a grande maioria dos pacientes havia migrado de outros estados, local provável da exposição ao fungo.

Também foi referido que a PCM na forma aguda ou juvenil representa apenas 3 a 5% de todos os casos da doença (CUNHA e cols, 1994) e que a letalidade é de 7,7% baseada em estudos retrospectivos (LONDERO, 1986).

Através de inquéritos epidemiológicos com paracoccidiodina em áreas endêmicas, sabe-se que a infecção é adquirida na infância, podendo em algumas regiões atingir o pico entre 15-19 anos e o estudo da PCM infantil é de grande interesse epidemiológico, principalmente quando se pretende delinear uma área endêmica, pois a criança apresenta menor probabilidade de deslocamentos migratórios regionais, conseqüentemente as regiões de maior incidência da doença apresentarão casos em crianças concluindo a endemicidade na região (HILDEBRAND, 1987). Crianças pequenas geralmente brincam nas proximidades de suas casas, dentro de uma área limitada; sendo assim, servem de pistas para delimitar áreas onde o *P. brasiliensis* sobrevive na natureza - reserváreas (RIOS GONÇALVES e cols, 1998); como o caso desta criança, natural desta região e sem história de migrações.

Recentemente, uma publicação sobre a prevalência da PCM na Amazônia evidenciou uma positividade de 4,6% de reatividade à paracoccidiodina, estudo realizado em 298 crianças assintomáticas no Estado do Mato Grosso do Sul (KALMAR e cols, 2004), corroborando com a endemicidade da região.

Uma outra publicação relatando 3 casos de PCM em crianças com comprometimento ósseo em 1994, demonstrava alterações osteolíticas predominantemente em ossos longos e em um desses casos havia lesões no crânio semelhante à histiocitose (CUNHA, 1994). Os ossos longos também foram relatados com maior freqüência em casuística de 9 pacientes sobre PCM óssea em Campinas, SP (AMSTALDEN, 1996). Interessante neste caso, foi o comprometimento exclusivamente ósseo e sem evidência de comprometimento do sistema retículo-endotelial, provavelmente indicando uma forma de PCM de pólo hiperérgico. Outra consideração deve ser feita a este respeito, o fenômeno conhecido como "*locus minoris resistentiae*", o qual pode explicar sua patogênese através de uma forma localizada, no qual o fungo circulando no sangue se alojaria em um local previamente traumatizado (ROSÁRIO FILHO e cols, 1985).

Uma casuística de 30 pacientes demonstrava uma relação de 2:1 feminino/masculino e adenopatia superficial foi o achado mais freqüente (FLORIM e cols, 1994). Em 1999 uma casuística de 102 crianças com PCM em Belém do Pará (PA), com idade entre 3 e 13 anos revelava uma relação de 8:1 predominando no sexo feminino sendo a grande maioria das crianças naturais do Estado do Pará, concluindo a Bacia Amazônica como importante área endêmica para PCM (FONSECA, 1999).

Em 1998 foi publicado o primeiro caso autóctone de PCM aguda/subaguda no Rio Grande do Sul, tratava-se de uma criança que internou com história de 6 meses de linfadenopatia e o diagnóstico foi feito através da biópsia do gânglio (COLARES e cols, 1998).

Casos em crianças menores de 7 anos são raros e o único caso de criança publicado com menos de 3 anos teve evolução fatal e o diagnóstico foi realizado pela autópsia revelando presença de lesões granulomatosas na pele, língua, vários linfonodos, fígado, baço e medula óssea . Trata-se do caso mais jovem de PCM reportado na literatura consultada. A criança apresentou quadro de choque séptico associado à síndrome linfoproliferativa, com história de febre, adinamia e perda de peso, mesmo instituído terapêutica com sulfametoxazol-trimetoprim baseado em biópsia ganglionar revelando o diagnóstico de PCM (PEREIRA,2004). Outro caso de maior gravidade e evolução fatal já havia sido relatado em 1988, trata-se de uma estudante de 15 anos de idade procedente do Maranhão que internou com quadro de febre, artrite e lesões de pele granulomatosas. Apresentava lesões com padrão osteolítico em ambas as clavículas, úmero, radio, ulna, fêmur, tíbia e fíbula e lesões com padrão fibrótico residual nos pulmões. Este caso em particular, merece as seguintes considerações: esta paciente apresentou hemocultura positiva para *P. brasiliensis* e negativa para bactérias, evidenciando a etiologia fúngica da septicemia; foi o primeiro caso publicado de PCM produzindo choque séptico e como as lesões ósseas eram inúmeras e graves, concluiu-se a disseminação hematogênica da doença (AZULAY e cols, 1988). A verificação do *P. brasiliensis* no sangue circulante e na medula óssea demonstra que há paracoccidiodemia, conseqüentemente o fungo pode se localizar em qualquer órgão (LONDERO e cols, 1987). A cintilografia foi defendida como sendo exame de eleição para avaliação e

acompanhamento do sistema osteoarticular em pacientes com PCM, pela precocidade com que se altera, pela capacidade de avaliar todo o esqueleto em um só exame, por não ser invasivo, por apresentar raras contra-indicações e também por ser útil no acompanhamento e controle após o tratamento, visto que há normalização do mesmo (MORIGUCHI e cols, 2001).

Osteomielite por PCM em indivíduo de 20 anos, do sexo masculino, indicando comprometimento sistêmico da doença foi publicado com a ressalva do comprometimento de osso do pé (LAMBERTUCCI, 2002) e casuísticas anteriores também comprovavam os achados de que na forma juvenil, está presente o pólo TH₂ da PCM, caracterizado pela produção de IL-4, IL-5 e IL-10. Estes mediadores associados à diminuição de IFN- γ e proliferação de linfócitos resultam em resposta da imunidade celular deprimida e com manifestações severas da doença (OLIVEIRA, 2002).

Estudos prévios de PCM em criança demonstram eficácia e segurança do tratamento com Anfotericina B (CUNHA, 1994, HILDEBRAND, 1987) e com sulfametoxazol-trimetoprim (ROSÁRIO-FILHO e cols, 1985). Diante de quadro clínico localizado, optou-se por tratamento ambulatorial com Itraconazol, o qual mostrou-se seguro e efetivo no tratamento.

Publicações anteriores já demonstravam uma prevalência de 4% em crianças na região Sul (FONSECA, 1999).

Uma revisão da literatura paranaense publicada em 1987 descreve casuística de 25 crianças com diagnóstico de PCM do Hospital de Clínicas da UFPR e permitiu identificar que a PCM acomete indivíduos de áreas rurais; predomina no sexo masculino, na faixa etária de 10 a 14 anos; apresenta-se como doença sistêmica (comprometimento linfático, osteoarticular e visceral) e que a forma pulmonar era rara na criança. Nesta mesma casuística, a relação foi de 1,2 masculino/ feminino na faixa etária de 0 a 10 anos e de 2,5 para faixa etária de 10 a 14 anos, mostrando pouca diferença de acometimento na faixa etária mais elevada reforçando a teoria de proteção hormonal, pois a diferença da incidência por sexo é diretamente proporcional à maturação hormonal da criança (HILDEBRAND e cols., 1987).

Achados laboratoriais mais freqüentemente relatados em crianças como

anemia, eosinofilia, hipergamaglobulinemia e aumento da fosfatase alcalina e do VHS (LONDERO, 1997) não foram observados nesta criança.

6.10.2 PCM do trato genital feminino - Relato de caso

Paciente do sexo feminino, com 31 anos, parda, doméstica, previamente hígida, natural de Iporã (PR) e procedente de Corbélia (PR). Esta paciente deu entrada no serviço com queixa de dor em baixo ventre há pouco mais de um ano. Referia dispareunia e sangramento vaginal durante as relações sexuais. Havia realizado um exame citopatológico de colo de útero e relatava ser normal. Negava febre, presença de adenomegalias, alterações respiratórias ou gastro-intestinais. De aspectos epidemiológicos, a paciente referia ser tabagista de cigarro de papel desde os doze anos de idade (7-8 cigarros/dia). Ao exame físico, evidenciou-se lesão de aspecto moriforme em mucosa oral sob a prótese dentária (figura 9), pulmões e abdome sem particularidades. Ao exame ginecológico foi observada lesão de aspecto granulomatosa em colo uterino (figura 10). Coletado exame citopatológico com técnica de *Papanicolaou* (figura 11). Na seqüência, a paciente foi submetida a colposcopia sendo realizado biópsia (figura 12 A e B). Apresentava radiografia de tórax normal e sorologia para PCM 1:4 (IDD). Ausência de anemia ao hemograma, VHS de 20 mm, dosagem hormonal : estradiol =50,3, FSH=0,36 e progesterona 52 (dosagens normais para idade e compatível com uso de anticoncepcional hormonal). Recebeu tratamento inicialmente com sulfametoxazol-trimetoprim por 2 meses, seguido de 9 meses de Itraconazol, com regressão completa da lesão em mucosa de colo uterino, atualmente apresenta lesão residual em mucosa oral e negatificação da sorologia em 3 amostras.



Figura 9. Lesão de aspecto moriforme em mucosa oral.

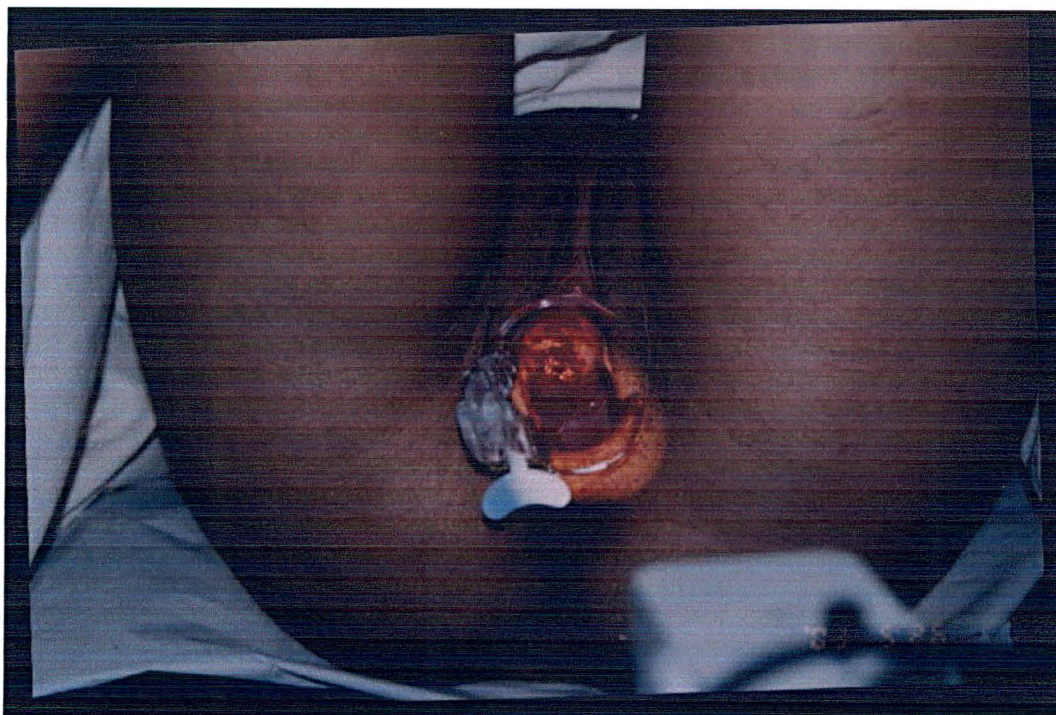


Figura 10. Lesão granulomatosa sangrante em colo de útero.

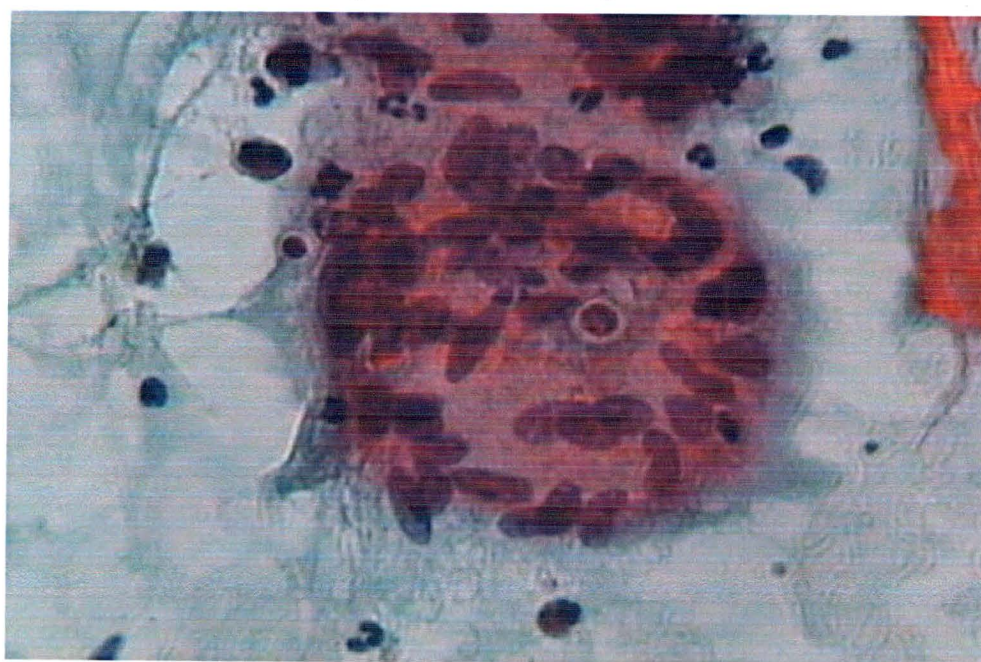


Figura 11. Corte histológico de mucosa de colo uterino evidenciando estruturas sugestivas de *P. brasiliensis*.

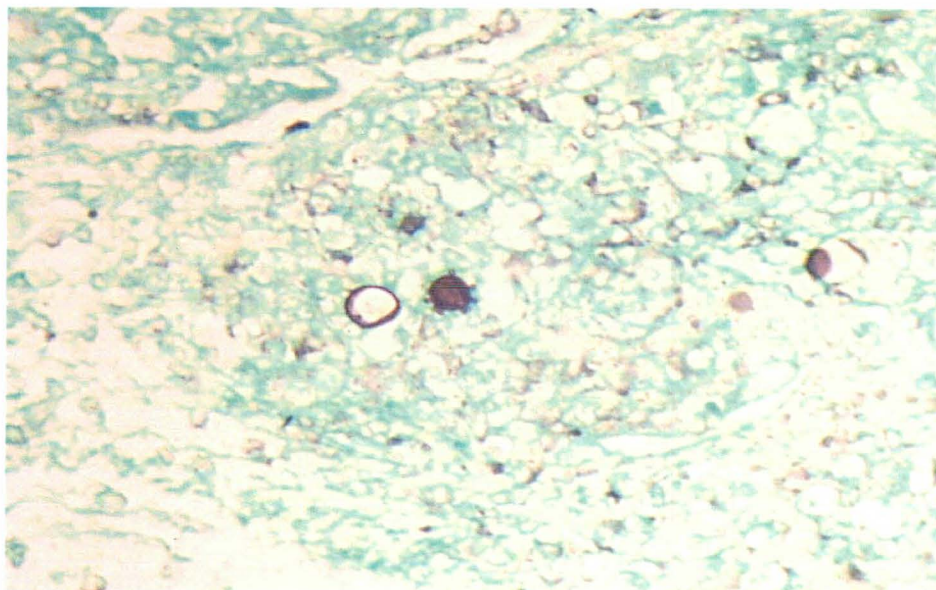


Figura 12 A). Corte histológico de colo de útero, coloração de Gomori-Grocott, evidenciando formações granulomatosas com células gigantes multinucleadas, contendo microorganismos de tamanho variado, apresentando espessa cápsula refringente, diagnóstico histológico de Paracoccidioidomicose uterina.

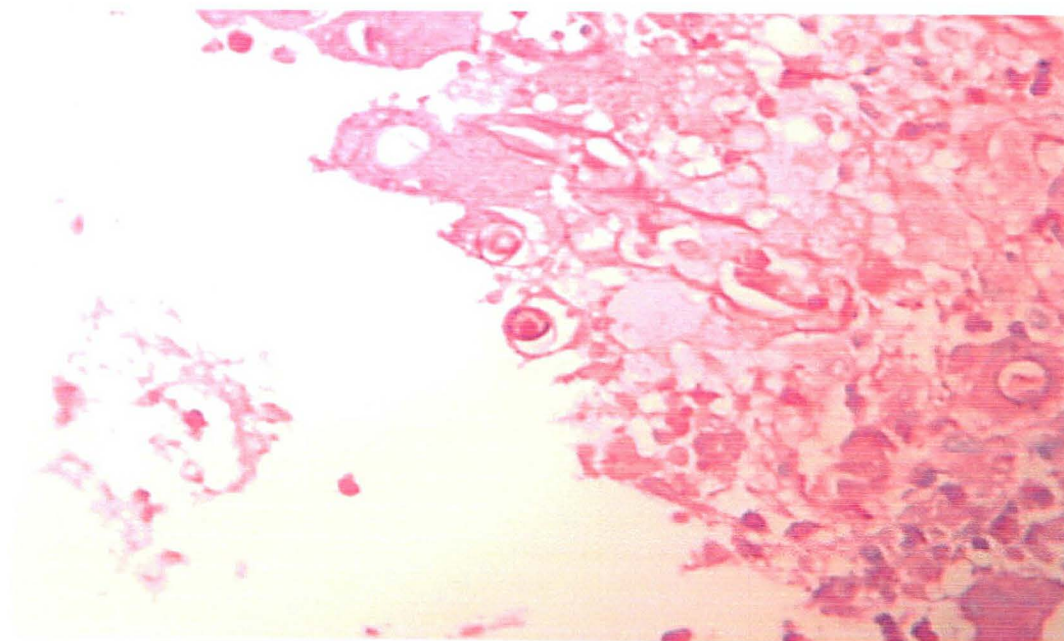


Figura 12 B). Corte histológico de colo de útero, coloração de PAS, verifica-se formações granulomatosas com células gigantes multinucleadas, contendo microorganismos de tamanho variado, apresentando espessa cápsula refringente, diagnóstico histológico de Paracoccidioidomicose uterina.

DISCUSSÃO

As lesões de mucosa oral são os sítios mais freqüentemente acometidos das lesões extrapulmonares da PCM. Podem ser a primeira manifestação clínica da doença e se caracterizam por apresentarem-se como úlceras superficiais eritematosas, microgranulomatosas, que sangram com facilidade e que apresentam exsudato branco amarelado (DELGADO, 1997). Neste caso, a paciente apresentava queixa abdominal e ao exame físico segmentar evidenciou-se lesão de aspecto moriforme em mucosa oral sob a prótese dentária.

O comprometimento de órgãos genitais femininos é raro. O trato genital masculino também foi alvo de algumas séries de casos, porém com maior freqüência comparado ao trato genital feminino (MENDES, 1992; TOMIMORI YAMASHITA, 1997 e SEVERO, 2000). Uma série de 11 casos de PCM de trato genital masculino foi publicada apontando que o trato genital pode estar envolvido nas formas crônicas da doença. Esta casuística, realizada no Estado do Rio Grande do Sul, área endêmica para PCM, demonstrou envolvimento em próstata, testículos, bolsa escrotal, pênis e epidídimo (SEVERO e cols, 2000).

Encontramos descrição de apenas três casos na literatura de comprometimento do trato genital feminino até o momento. O primeiro referia-se de uma paciente de 57 anos procedente do interior do Estado de São Paulo, que se queixava também de dor abdominal há 10 anos. Havia tratado de "colite" por dez anos e somente diagnosticou-se PCM através de laparotomia exploradora de uma massa abdominal que evidenciou nódulos peritoniais não caseosos e 500 ml de líquido amarelo citrino na cavidade abdominal. Realizou-se ooforectomia à direita e biópsia de nódulo peritonal sendo o exame histopatológico confirmatório de PCM de ovário e peritônio. Esta paciente também apresentava epidemiologia de contato com meio rural, pois havia morado e trabalhado em lavoura e apresentava nódulo pulmonar residual em região hilar direita (CAMPOS e cols, 1986). Esta paciente encontrava-se na menopausa, não apresentando o efeito protetor hormonal, diferentemente da nossa paciente que menstruava regularmente e apresentava dosagens hormonais normais e também não apresentava alterações radiológicas. O estrógeno estimularia as atividades linfocítica e macrófaga propiciando melhor

capacidade de defesa à doença segundo demonstraram alguns experimentos (MUCHMORE e cols, 1974 e RESTREPO, 1997). O segundo caso, publicado em 1987, relatou o caso de uma mulher com 47 anos que apresentava lesão ulcerada em região genital (colo do útero, vagina e vulva) simulando carcinoma invasivo, porém não fazia referência a parte hormonal (GUARIZO e cols, 1987). E o terceiro caso, tratava-se de mulher de 27 anos, que descrevia PCM limitada a cérvix uterino. Havia comparecido para consulta ginecológica de rotina seis semanas após o parto para coleta de exame cervical de rotina (*Papanicolaou*) revelando a presença de múltiplas formas do fungo em diferentes estágios de desenvolvimento com características em “roda de leme de navio” e não apresentava sinais ou sintomas sistêmicos da doença, sendo então optada pela não realização de tratamento antifúngico específico (SHEYN e cols, 2001).

Outra série de casos, agora em 23 pacientes do sexo feminino, demonstrou PCM em pulmões, mucosa oral, esôfago, linfonodos, laringe, lábios, pele, traquéia, e mama, sendo que a maioria dos casos ocorreu em pacientes em menopausa, confirmando o efeito protetor dos hormônios femininos contra a invasão tecidual pelo *P. brasiliensis*. Das 23 mulheres, 82,6 apresentavam sinais e sintomas compatíveis com menopausa (SEVERO, 1998).

Casos em mulheres, de forma localizada ou disseminada tem sido eventualmente relatadas na literatura (VISO e cols, 1999; TEIXEIRA e cols, 2000, CHAMBÔ-FULHO, 2000), inclusive um caso de mastite por PCM em mulher de 72 anos que internou com quadro de abscesso de 4 cm de diâmetro em quadrante inferior externo da mama esquerda acompanhada de tosse não-produtiva de evolução crônica, com início após histerectomia (CHAMBÔ-FILHO e cols, 2000) . Esta paciente apresentava lesões granulomatosas difusas na face, orelha e membros superiores concomitante ao processo infeccioso da mama. A forma mais típica de reação inflamatória à presença do *P. brasiliensis* é o granuloma epitelióide, que se forma em torno das leveduras e é constituído por células gigantes e células epitelióides. A mastite por PCM é uma patologia infreqüente com raros casos publicados na literatura. Esta paciente recebeu tratamento com Sulfametoxazol-trimetoprim com regressão completa da lesão já nos dois primeiros meses de tratamento.

Admitiu-se que seria importante a descrição do caso desta paciente de nossa casuística visto a raridade do acometimento da PCM no trato genital feminino.

6.10.3. PCM e co-infecção com AIDS – Relato de caso

Paciente do sexo masculino, 51 anos, segurança, natural de Ecoporanga (ES) e procedente de Cascavel (PR). De antecedentes epidemiológicos relevantes, o paciente referiu sempre ter trabalhado e residido em zona rural e relatava ser tabagista. Foi internado no Hospital Universitário do Oeste do Paraná com quadro de síndrome consumptiva com história de fraqueza generalizada acompanhada de emagrecimento de 12 kg nos últimos 5 meses. O paciente foi internado inicialmente com suspeita clínica de neoplasia. Ao exame físico apresentava-se lúcido, orientado, eupnéico, emagrecido e hipocorado. Pulmões e cardiovascular sem particularidades. À palpação abdominal apresentava massa abdominal em região de mesogátrio. Solicitado tomografia abdominal que evidenciou lesão tumoral localizada em retroperitônio sugestiva de linfoma. O paciente foi submetido a laparotomia exploradora sendo realizadas biópsia excisional de linfonodos retroperitoneais e biópsia incisional de serosa de íleo e coleta de líquido peritoneal para análise laboratorial. O resultado histopatológico evidenciou linfadenite crônica granulomatosa e processo inflamatório crônico granulomatoso no íleo com fungos compatíveis com *Paracoccidioides brasiliensis* (Figura 13).

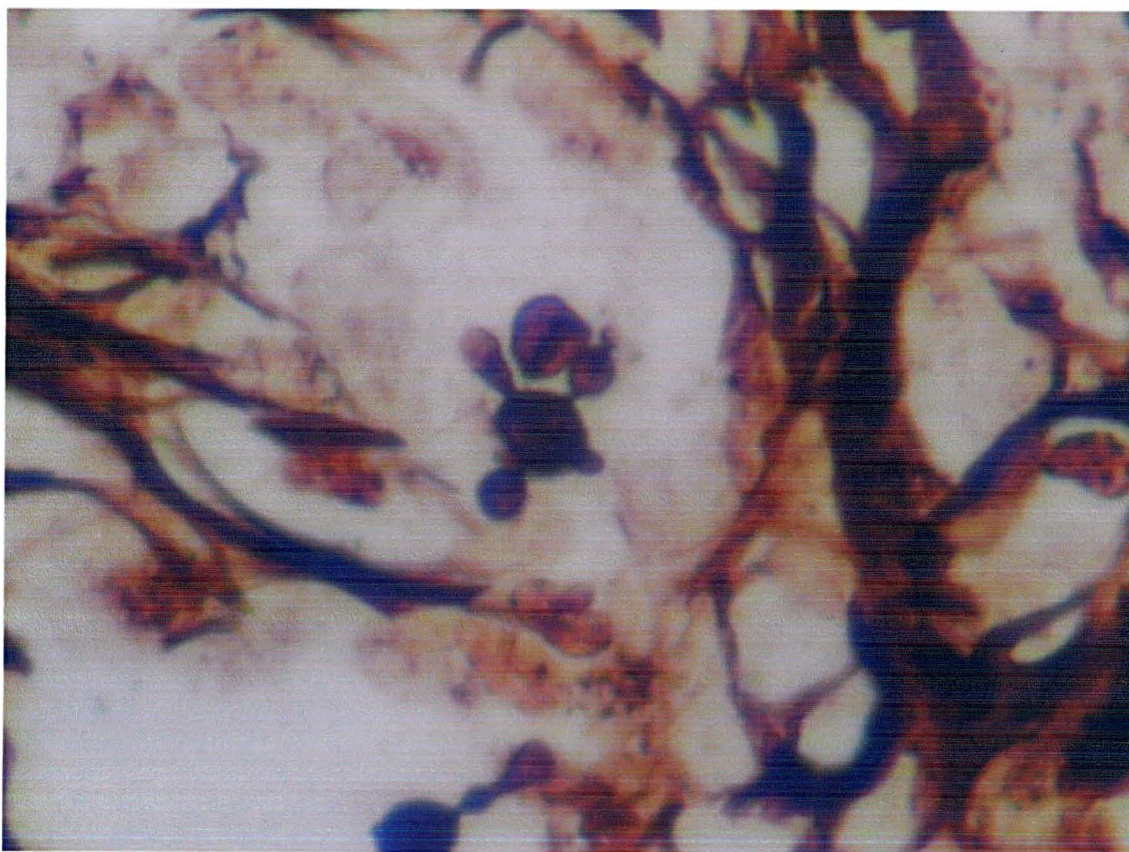


Figura 13. Corte histológico de linfonodo retroperitoneal com linfadenite crônica granulomatosa com *P. brasiliensis* com gemulação múltipla. Coloração Grocott x400.

A pesquisa de células malignas foi negativa nas amostras. Durante a internação foi solicitado anti-HIV com resultado reagente confirmado por duas técnicas distintas. Neste momento apresentava imunodepressão celular moderada, com contagem de linfócitos CD₄ de 379 células/ mm³ e carga viral de 336.000 cópias/ ml. A forma de aquisição do HIV foi a heterossexual desprotegida. A sorologia para PCM era reagente 1:4 (IDD) e apresentava infiltrado pulmonar extenso na radiografia de tórax (Figura 15).

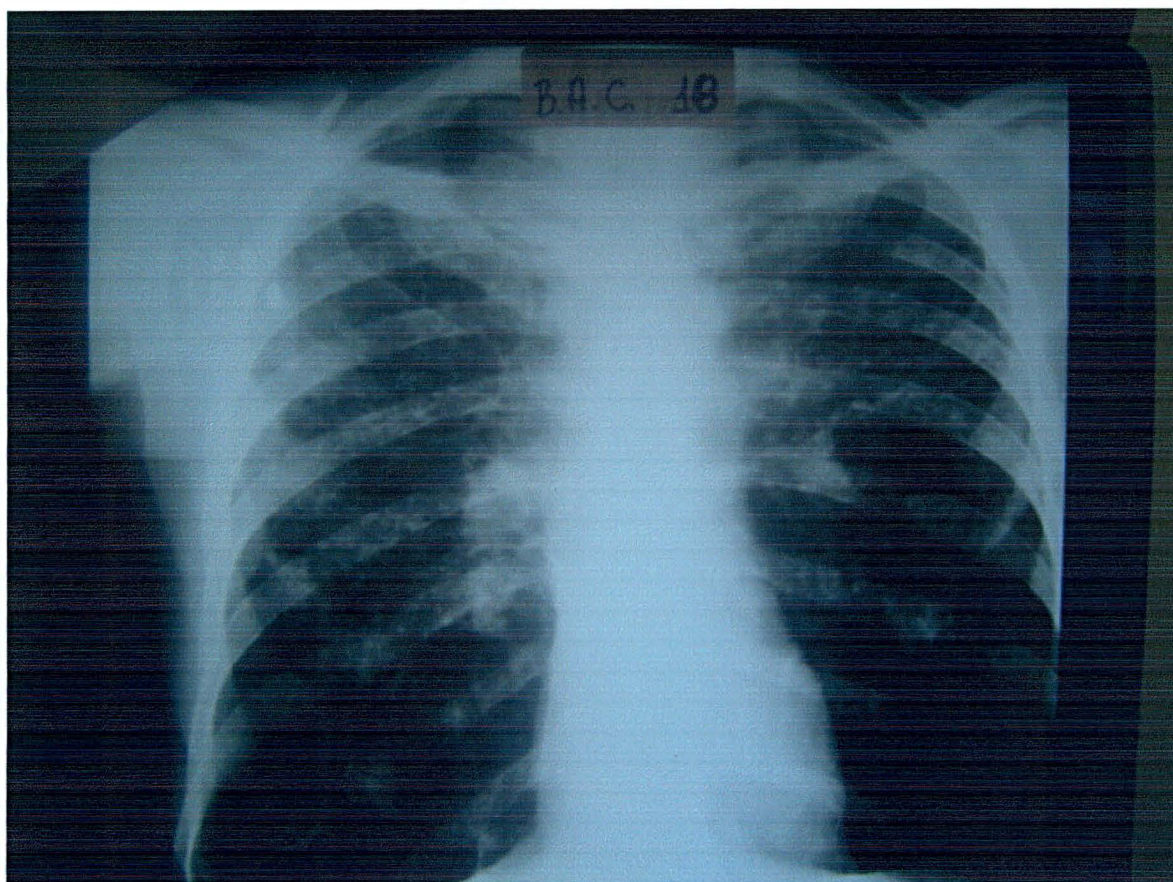


Figura 15. Paciente 72. Radiografia de tórax do paciente evidenciando lesões opacificações em ambos os pulmões.

Foi instituído tratamento específico com os seguintes antiretrovirais: Zidovudina, Lamivudina e Efavirenz. O tratamento da PCM foi realizado com Itraconazol 200 mg/ dia durante três meses, seguido de nove meses de 100 mg/dia. Evoluiu com recuperação imunológica aumentando o CD4 para 581 céls/mm³ com carga viral indetectável e posteriormente para 1054 céls/mm³ também com carga viral indetectável (10 meses após a instituição da terapia antiretroviral). A sorologia negativou-se em cinco meses.

DISCUSSÃO:

A pandemia de AIDS tem afetado todos os países, ao contrário da PCM que continua sendo endêmica em determinadas regiões. O número estimado de pacientes vivendo com HIV/Aids na América Latina é o mesmo dos indivíduos infectados nos Estados Unidos. Os primeiros cinco casos relatados de PCM em pacientes com AIDS ocorreram entre 1989 e 1995, a incidência estimada de

associação AIDS-PCM era de 0,09% a 1.65% (PEDRO e cols, 1989; BERNARD e cols, 1990). Casos de PCM em indivíduos imunodeprimidos já haviam sido relatados na literatura com os pacientes transplantados e pacientes em uso de corticoterapia crônica (LACAZ e cols, 1990 e MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994). A imunidade celular é o maior mecanismo de defesa contra infecções fúngicas. Pelo fato de interferir diretamente na imunidade celular, a infecção pelo vírus HIV fez com que indivíduos com micoses sistêmicas constituíssem um problema crescente, tanto na incidência quanto na gravidade (MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994). A PCM em pacientes com AIDS, ao contrário do que se imaginava no início da epidemia da AIDS, não é tão freqüente e não se apresenta como infecção oportunista como outras infecções fúngicas, provavelmente pelo uso crônico e contínuo de sulfametoxazol-trimetoprim como profilaxia de pneumonia por *P. carinii*, a qual é recomendada em todos os pacientes com AIDS com $CD_4 < 200$ células/mm³ (MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994). Considerando as características atuais da epidemia de AIDS, como ruralização e interiorização, um maior número de casos de co-infecção de AIDS-PCM é esperado (MARQUES e cols, 1995 e NOBRE e cols, 2003). Relatos de casos com comprometimento disseminado têm sido publicados, inclusive um caso em gestante de 25 anos com PCM de SNC e ocular que havia sido encaminhada com suspeita de toxoplasmose. Apesar da resposta clínica parcial a Sulfadiazina, a qual havia sido instituída pela suspeita de toxoplasmose, os achados histopatológicos de mucosa oral e ocular confirmaram PCM (FINAMOR e cols, 2002). Não está claro se a infecção em pacientes com AIDS ocorre devido a uma nova exposição o fungo ou se ocorre devido reativação da doença latente, porém os casos de reativação latente são a demonstração indireta da existência da PCM - infecção, explicando também os casos de PCM importados. Todos esses fatores constituem argumentos favoráveis à longa sobrevivência do *P. brasiliensis* no organismo do hospedeiro. Mesmo em lesões cicatriciais é provável que este fungo esteja vivo, podendo haver um despertar de processo quiescente por alterações imunológicas do hospedeiro (LACAZ e cols, 1990). O fungo dissemina-se através de via linfática ou hematogênica e o isolamento do *P. brasiliensis* em hemocultura demonstra que ocorre fungemia e também foi relatado em paciente com AIDS (HADAD e cols, 1992). Dados epidemiológicos parciais dos casos relatados até

então, demonstravam uma prevalência de 3,3:1 casos do sexo masculino: feminino, sendo a média da faixa etária acometida em 33,5 anos e níveis de CD₄ < 200 céls/mm³ (ABERG, 2003). Tanto a prevalência por sexo quanto a faixa etária em pacientes com AIDS apresenta-se um pouco diferente das demais casuísticas em pacientes não co-infectados com HIV.

A maior parte dos casos publicados de associação de AIDS-PCM envolvia pacientes entre 20 a 40 anos, com uma mediana de 31 anos. Em casuísticas anteriores, poucos pacientes apresentavam epidemiologia de contato com meio rural no momento, reforçando a hipótese de reativação de um foco quiescente (BAGLIONI e cols, 1992 e MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994; MARQUES e cols, 1995 e SILVA-VERGARA e cols, 2003). Casos de apresentação diferente têm sido relatados em pacientes com co-infecção AIDS-PCM como PCM cutânea disseminada, PCM pulmonar com presença de nódulo pulmonar solitário em lobo superior direito, comprometimento osteoarticular isolado em paciente com imunodeficiência intermediária e por último, um caso de abscesso subcutâneo com peripleurite como manifestação inicial de AIDS (CIMERMAN e cols, 1997 e ALVES dos SANTOS e cols, 1998 ; AIRES e cols, 1997 e CORTI e cols, 2004). As sorologias das casuísticas anteriores revelaram baixos títulos independente do método utilizado, e estes achados contrastam com os observados nas formas graves e disseminadas da PCM porque embora nos pacientes com AIDS a proliferação celular mostra-se por ativação policlonal, eles apresentam dificuldade na habilidade de secretar imunoglobulinas antígeno-específicas (EDELMAN, 1990). A associação de PCM-AIDS apresenta uma alta taxa de letalidade, com envolvimento de linfonodos, fígado, baço e múltiplas lesões cutâneas, sendo estes critérios indicativos de que os pacientes pertençam a formas clínicas agudas e subagudas da micose (MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994). A letalidade em pacientes com AIDS foi reportada como sendo de 27 a 30% devendo o diagnóstico e terapêutica ser agressivos (GOLDANI, 1995).

Também foi relatado que além da infecção pelo HIV poder exacerbar uma infecção latente ou piorar a história natural desta outra infecção, a aquisição de uma doença tropical como a PCM por indivíduos portadores de HIV pode piorar a história natural da infecção pelo HIV (LEVY, 1998).

Devido à gravidade da PCM nestes pacientes, sugere-se tratamento com Anfotericina B seguido de profilaxia com Sulfametoxazol-trimetoprim para o resto da vida (GOLDANI e cols, 1991, MARQUES e SHIKANAI-YASUDA, 1994 e GOLDANI, 1995;). Outros relatos mais recentes sugerindo que a terapêutica com itraconazol é eficaz e segura também nestes pacientes, sem potencializar efeitos colaterais dos anti-retrovirais mesmo quando é necessário terapia HAART (DELGADO,1997 e LITTERIO e cols, 2001 , ABERG, 2003 e CORTI, 2004).

Embora rara a associação de AIDS com PCM, médicos que atuam em áreas endêmicas devem considerar a presença de micoses em pacientes imunodeprimidos como diagnóstico imediato e instituir o tratamento combinado antimicóticos e anti-retrovirais, que juntos resultam em melhora da sobrevida dos pacientes (TOBON, 1998). Este caso em particular, julgou-se interessante o seu relato, pois o paciente apresentava-se com boa imunidade celular, e o quadro clínico sistêmico provavelmente era em decorrência somente da PCM.

7 CONCLUSÕES

- 1) Estudos regionais de séries de casos contribuem para o melhor conhecimento da endemia. Como em outras casuísticas de PCM, os pacientes, em sua maioria, foram homens adultos, agricultores, tabagistas e apresentaram a forma crônica da doença.
- 2) Observou-se que mais da metade dos pacientes, eram naturais do Estado do Paraná, reforçando que o Estado do Paraná seja endêmico para a PCM e que os pacientes provavelmente se infectaram neste Estado em anos anteriores e somente agora evoluíram para PCM doença.
- 3) A incidência da doença na região oeste do Paraná foi de 16,2 / 100.000 habitantes, cinco vezes maior do que a incidência descrita na literatura. Porém, não foi possível concluir que a região oeste do Paraná seja uma região endêmica para a PCM, mesmo que tenhamos encontrado um caso em criança, os demais pacientes haviam migrado de outras regiões também endêmicas para a PCM.
- 4) A letalidade da PCM nesta casuística foi de 6,3 %.
- 5) O etilismo apresentou associação estatisticamente significativa com as formas crônicas graves da PCM ($p < 0,05$).
- 6) O tratamento realizado com Itraconazol foi encurtado em quase 7 meses comparado aos pacientes que receberam tratamento com Sulfametoxazol-trimetoprim exclusivamente ($p < 0,05$).

8 SUGESTÕES

- 7) Como as lesões de mucosa oral foram as mais prevalentes nesta casuística, ressalta-se a importância de adequada anamnese e exame físico dos pacientes, realizados pelos diversos profissionais de saúde, sobretudo médicos e dentistas, visando obter informações quanto à procedência dos doentes, por vezes oriundos ou residindo em áreas endêmicas bem como a percepção de lesões localizadas ou sistêmicas, encaminhando-se mais precocemente para serviços de referência para tratamento adequado, já que o tempo de evolução dos sintomas até a consulta com especialista foi de 5 meses.
- 8) Considerando as características atuais da epidemia da Aids no Brasil, como a interiorização, e sendo Cascavel uma cidade do interior porém pertencente a chamada região "de fronteira", sendo considerada de maior risco para a aquisição de Aids especialmente através do uso de drogas, a PCM deve sempre ser lembrada em casos graves de pacientes com Aids bem como o oferecimento da testagem anti-HIV deverá ser enfatizado em regiões endêmicas para a PCM.
- 9) O tabagismo, principal causa de morte evitável no mundo, apresenta forte associação com a PCM – doença. Além de muitas outras conseqüências específicas, deverá ser insistentemente desestimulado por profissionais da saúde.
- 10) Como o tratamento da PCM com itraconazol mostrou-se seguro e encurtou o tempo de tratamento, somado a vantagens de farmacoeconomia já reportados em estudos anteriores, sugerimos que sua disponibilização seja divulgada e amplamente distribuída no Estado do Paraná. Noventa e cinco anos depois de sua descrição por Adolpho Lutz, fatores de ordem geográfica, somadas a outros de ordem social, cultural e humana, contribuem para a configuração dos quadros nosológicos e epidemiológicos da PCM e devem continuar a serem estudados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABERG, J. A. Paracoccidioidomycosis and HIV. HIV Insite Knowledge Base Chapter. www.hivinsite.ucsf.edu. Acesso em 22/05/04.

AIRES, Elisa Miranda, Carla Andrea Costa Alves, Aurea V. Ferreira, Ivelise Maria Moreira, Mara Cristina S.M. Pappalardo, Denise Peluso and Rubia Jalva Costa Silva. Bone Paracoccidioidomycosis in an HIV-positive patient. *The Braz J Infect Dis* , 1 (5): 260-265:1997.

ALBORNOZ, M .B; ALBORNOZ R. Estudio de la sensibilidad especifica en residents de una area endemica a la paracoccidioidomycosis en Venezuela. *Mycopathologia*, 45:65-75, 1971.

ALEVRITIS E .M.; Sarubbi , F.A.; Jordan, R.M. Peiris A.N. Infectious causes of adrenal Insufficiency. *South Med J* 96(9); 888-890, 2003.

ALMEID, Oslei Paes; Scully, Crispin. Fungal infections of the m outh. *Braz J Oral Sci*. Vol. 1, No. 1: 19-26: 2002.

ALMEIDA, F.P.- Estudo comparativo de granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasita brasileiro. *An Fac Med S Paulo*, 5:125-141,1930.

ALMEIDA, F.P; LACAZ, C.S. Intradermorreação com paracoccidioidina no diagnóstico do granuloma paracoccidióidico. II a reação de Montenegro no granuloma paracoccidióidico. *Folia Clin. Biol (S. Paulo)*, 13: 177-182, 1941.

ALMEIDA, S. M.; Queiroz-Telles; F.Filho; Teive, H.G.; Ribeiro, C.E.- Neuroparacoccidioidomycose: estudo retrospectivo de 9 casos. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1992.

ALMEIDA, S.M.; QUEIROZ-TELLES, F; DOI, E.M.; ONO, M.; WERNECK, L.C. Anti-gp 43 antibodies in the cerebrospinal fluid of patients with central nervous system involvement by paracoccidioidomycosis. *Immunopathology. Am Soc Clin Pathol* 21, 2003.

ALMEIDA, S.M.; QUEIROZ-TELLES, F.; TEIVE, H.A.; RIBEIRO, C.E.; WERNECK, L.C. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical feature and laboratory findings. *J. Infect* 48 (2): 193-8, 2004.

ALVES dos SANTOS, José Wellington, Costa, Jane Margarethe; Cechella, Marília; Michel, Gustavo Trindade; Figueiredo, Wladimir Cornelius e Londero, Alberto Thomas. An unusual presentation of paracoccidioidomycosis in an AIDS patient: a case report. *Mycopathologia* 142:139-142, 1998.

AMSTALDEN, Allane M.I.; Xavier, Ramnick; Kattapuram, Susan V.; Bertole, Manuel B.; Swartz Morton N.; Rosenberg Andrew E. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. A clinical, radiological and pathologic study of 9 cases. *Medicine*, vol. 75. No. 4, 212- 225 , 1996.

AZULAY, Rubem David; Velloso, Maria Beatriz; Suguimoto, Sueli Yuriko; Ishida, Cleide Eiko; Pereira Jr, Antônio Carlos. Acute disseminated paracoccidioidomycosis. Septic Shock. Departamento de Dermatologia, Universidade Federal Fluminense, vol 27, No. 7 510-511:1988.

BAGATIN Ediléia; Gonçalves, Vilma Lucia Carmona; Sabongi, Vânia Penha; Sotto, Mirian Nacagami. Paracoccidioidomycosis in patient with HIV-1 infection. *Rev Paul Med* 110 (5), 193-194, 1992.

BAGLAGLI, e.; Sano, A.; Coelho, K.I.; Alquati, S.; Miyaji, M.; Camargo, Z.P.; Gomes, G.M.; Franco, M.; Montenegro, M.R. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus Noveminctus*) captured in na endemic área of Paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Hyg.* 58(4), pág. 505-512:1998.

BARANSKI, M.C.; Gomes, N.R.; Mota, C.C.S. Da; Cunha, C.A.M. da.; Alencar, J.V. De ; Brenner, S.; Leal, W.M e Bufara, M. Icterícia obstrutiva na blastomicose sul-americana: apresentação de dois casos. *An Fac Med Univ Fed Paraná*, 8: 25-39, 1965.

BARANSKI, M.C.; Gomes, N.R.; Godoy, O.F. de; Silva, A.F.; Speiter, N.; Kotaka, P.I.; Silveira H.B. da; Sprenger, A.C.E.; Baranski Filho, M.C.- Blastomicose Sul americana retal. Apresentação de dois casos. *An Fac Med Univ Fed Paraná*, 16-17: 67-75, 1973-1974.

BARBOSA, W.; Amato Neto, V. Baldy , J.L.S.- Doenças Transmissíveis. São Paulo. Ed Liv. Atheneu S.A., 1972.

BARBOSA, W.; WASCONCELOS, W.M.P.; Ação do Sulfametoxazol-trimetoprim na terapêutica da Blastomicose Sul-Americana. *Rev Pat Trop*; 2:229-39, 1973.

BELTRAME, O.L e NATH, V.A. Conhecendo Cascavel. História e Geografia. Prefeitura Municipal de Cascavel, 1998.

BERNARD G.; Bueno, J.P.; Yamashiro-Kanashiro, E.; Shikanai-Yasuda, M.A.; Del Negro, G.; Melo, N.; Sato, M.N.; Amato Neto, V.; Shiroma, M.; Duarte, A.J.S.. Paracoccidioidomycosis in a patient with HIV infection: immunological study. *Trans Roy Soc Trop Med and Hyg* 84, 151-152: 1990.

BERNARD G, Mendes-Gianini MJS, Juvenale M et al. Immunossupression in paracoccidioidomycosis. T cell hiporesnpositiveness to two *Paracoccidioides brasiliensis* glycoprotein that elicit strong humoral immune response. *J Infects Dis*, 175: 1263-1267:1997.

BERNARD, G; DUARTE A.J.S. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of Human Immunodeficiency Virus infection of the natural history of endemic tropical diseases. *Clin Infect Dis* ; 31:1032-9: 2000.

BIAGIONI L, SOUZA, M.J, CHAMA, L.G. et al. Serology of Paracoccidioidomycosis. Correlation between class-specific antibodies and clinical forms of the diseases. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*, 78: 617621, 1984.

BLOTTA, M.H.; Mamoni,R.L.; Oliveira, J.S.; Nouer, S.A; Papaiordanou, P.M.O.; Gouveia,A; Camargo Z.P. Endemic regions of Paracoccidioidomycosis in Brazil: A clinical and epidemiological study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*, 61(3), 390-94:1999.

BOGLIOLO, L - Terceira contribuição ao conhecimento da morfologia do agente da micose de Lutz nos tecidos humanos parasitados. *Rev Bras Biol* ,6:181-197, 1946.

BORELLI, D., Concepto de reservarea. La reducida reservarea de la Paracoccidioidomycosis, *Dermatol Venez.*; 4, 71, 1964.

BREDDT, Carla S.O. Paracoccidioidomicose cerebral. *Rev Soc Bras Med Trop*. vol 35: suplemento I, pág 206, 2002.

BREDDT, Carla S.O.; Paracoccidioidomicose na 10a. Regional de Saúde do Paraná Aspectos clínicos e epidemiológicos. *The Braz J Infec Dis*,Vol 7, supplement 1, pág.132, 2003.

BREDDT, Carla S.O. Paracoccidioidomicose em trato genital feminino. Relato de um caso. *The Braz J Infectious Dis*, vol 7, supplement 1, pág 135, 2003.

BREDDT, Carla S.O. Notificação compulsória da PCM no Estado do Paraná. Paracoccidioidomicose em trato genital feminino. Relato de um caso. *The Braz J Infec Dis*, vol 7, supplement 1, pág 132, 2003

BRUMMER E, Castanêda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis. An update. *Clin Microbiol Rev*, 6, 89-117: 1993.

CAETANO, Marcos Fassina e Palhares, José Mauro. História do Paraná. Breve história de us colonização e sua gente. 1ª. Edição, pág 47-62, 2003.

CAMARGO, Z.P.; Berzaghi, R.; Amaral, C.C.; Silva, H.M. Simplified method for produciong *Paracoccidiodes brasiliensis* exoantigens for use in immunodiffusion tests. *Medical Mycology*, 41,539-42, 2003.

CAMPOS, E.P.; Torchio, P.R.L.; Gomes, F.C.B; Feracin, A.C.M.; Schellini, R.C.; Bachi, C.E. Paracoccidioidomicose genital feminina - Descrição de um caso clínico. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, vol.28 (1): 56-60, 1986.

CARDOSO, S.V. Moreti, M.M.; Costa, I.M.; Loyola, A.M.; Exfoliative cytology: a helpful tool for the diagnosis of Paracoccidioidomycosis. Oral Dis Houdmills, v. 7, n 4, P 217-220, 2001.

CASTRO Raymundo Martins e DEL NEGRO, Gildo. Particularidades clínicas da Paracoccidioidomicose na criança. Rev Hosp Clín Fac Med de São Paulo, vol 31 (3): 194-198, 1976.

CHAMBÔ-FILHO, A.; Borges, F.L.; Cintra, L.C. e Martins, R.M. Mastite por paracoccidioidomicose: relato de caso. Rev Bras Gin Obst, 22 (9):593-596,2000.

CHOMA, L.; Barros, J.A. O cigarro de palha e a Paracoccidioidomicose. Bol Inf. Biblioteca de Ciências e Saúde, UFPR, 18, N. 11, p. 1-8, 1988.

CIMERMAN, Sérgio; Bacha, H.A.; Ladeira, M.C.T.; Silveira, O.S.; Colombo, A.L. Paracoccidioidomycosis in a boy infected with HIV. Mycosis, 40, 343-344, 1977.

CLEMONS KV, STEVENS DA. Interactions of mammalian steroid hormones with Paracoccidioides brasiliensis: estradiol receptor binding and mediator of cellular functions. Interciência 15: 206-8, 1990.

COIMBRA CEA; WANKE B; SANTOS RV et al. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupi-Mondé Ameridian populations from Brazilian Amazonia. Ann Trop Med Parasitol, 88:197-207, 1994.

COLARES, Soraya Malafaia; Marcântônio, Silvana; Zambonato, Simone e Severo, Luiz Carlos. Paracoccidioidomicose aguda/ subaguda disseminada. Primeiro caso autóctone no Rio Grande do Sul. Rev Soc Bras Med Trop, vol 31 (6): 563-567, 1998.

COLOMBO A; FORJAZ, MHH, Fishman, O; Salomão R, Calvo Morales, B; Longo, JC. Epidemiological Study os Paracoccidioidomycosis Infection in São Paulo. In International Congress for Infectious Diseases, Rio de Janeiro, 1988. Abstract book. Rio de Janeiro , p 86.

COMO, Jackson A. & Dismukes, W.E. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. The New Engl J Med, Vol 330, No. 4-263-272, 1994.

CORTI, M; Villafâne, M. F.; Negroni, R; Palmieri, O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in an AIDS patient. Rev Inst Med Trop São Paulo, vol 46, no. 1, 2004.

COSTA, I.A; Brandão, H.; Artigas, G.V., Bettega, J.L.. Tratamento cirúrgico da estenose blastomicótica da traquéia. An Para Tubercul Doenças Torasc. 3: 103-109, 1959.

COSTA e SILVA, Vera Lúcia. Atualidades em tabagismo e prevenção do câncer. Ano 9, 2000.

COUTINHO, Ziadir Francisco; Silva, Delson .; Lázera ,Márcia.; Petri, Valéria; Oliveira, Rosely Magalhães de ; Sabroza, Paulo .C.; Wanke, Bodo. Paracoccidiodomycosis in Brazil (1980-1995). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18(5):1441-1454,2002.

CRUZ, MFA, Santos Filho R.A, Cardoso, R.C. Parando, et al. Aspectos radiográficos intratorácicos da paracoccidiodomicose. Revisão de 170 casos. Radiol Bras 22: 169-171, 1989.

CUNHA , R.M.C.; Hallack, K.A.; Borges de Mattos, L.M.B.; Roland, R.K.; Liguori, J.L. Aspectos clínicos inusitados da paracoccidiodomicose na infância. Rev Soc Bras Med Trop, vol 27, suplemento 1, pág.19, 1994.

DELGADO, W; Aguirre, José Manuel. Lãs micosis orales em la era Del SIDA. Rev Iberoam Micol, 1997; 14-22.

DEL NEGRO, G.M.B; Garcia N.M.; Rodrigues E.G. Et al. The sensitivity, specificity and efficiency value of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidiodomycosis. Rev Inst Med Trp São Paulo, 1991,33:277-280.

EDELMAN, A.S.; Zolla-Pazner, S.; Resposne of mononuclear cells from HIV-infected patients to B-cell mitogens: Correlation with immunological and clinical features of disease progression, AIDS, 4, 859, 1990.

FAVA-NETTO, C. Estudos quantitativos sobre a fixação de complemento na blastomicose sul-americana com antígeno polissacarídeo. Arq Cir Clin Exp, 18: 197-254, 1955.

FEREIRA, M.S.; Freitas da Silva, L.H.; Lacaz, C.S; Del Negrfo, G.M.; Aiello, N.T.; Gracia, M.N.; Assis, C.M.; Salebian, A.; Heins-Vaccari, E.M.; Isolation and characterization of a Paracoccidiodes brasiliensis strain from dog food probably contaminated with soil in Uberlândia, Brazil. J Med Vet Mycol, 28, 253-256, 1990.

FERREIRA, J.C.V.; O Paraná e seus municípios, p. 218-19 3ª. Edição, Editora Memória do Brasil, 1999.

FIALHO, A.S. Localizações pulmonares na micose de Lutz: anatomia patológica e patogenia; importância de seu estudo em patologia pulmonar (Tese), Jornal do Comércio, Rio de Janeiro, 1946.

FINAMOR, L.P; Mucioli, C; Martins, M.C; Riozzo, L.V. e Belfort Jr, R. Ocular and central nervous system paracoccidiodomycosis in a pregnant woman with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Ophthalmology; 134 (3),456-9, 2002.

FRESCA, Tânia M.; Salvi, Rosana F.; Archela, Rosely S. Breve descrição da formação do território paranaense, pág 207, in Dimensões do espaço paranaese. Coleção Geografia em movimento. Editora Eduel, Londrina, 2002.

FONSECA, E.R.S; Pedro, P.O.P; Severo, L.C. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém do Pará. Rev Soc Bras Med Trop 32 (1): 31-33, 1999.

FLORIM-TERRA, Gláucia M, Nogueira, Susie A., Gonçalves, Adrelírio Rios, Londero, Alberto Thomas. Paracoccidioidomicose na criança: análise de 30 casos. Rev Soc Bras Med Trop, vol 27, suplemento I, página 19, 1994.

FLORIM TERRA, G.M.; Gonçalves,A.J.R.; Passoni, L.F.; Nogueira, S.A.; Fernandes, T.A.; Londero, A.T. Contribuições aos conhecimentos da paracoccidioidomicose FERREIRA, João Carlos Vicente. O Paraná e seus municípios, pág 218-219, 3ª. Edição. Editora Memória do Brasil, 1999.

FRANCO MF, Montenegro MRG, Mendes RP et al. Paracoccidioidomycosis. A recently proposed classification of its clinical forms. Rev Soc Bras Med Trop, 20:129-132. 1987.

FRANCO, M. Host parasite relationship in paracoccidioidomycosis. J Med Vet Mycol, 25: 5-18, 1987.

FRANCO M. F., Peracoli, M. T.; Soares A. et al. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. Curr Trop Med Mycol, 5: 115-149, 1993.

FREITAS DA SILVA, G e Roque Barreira M.C. Antigenemia in Paracoccidioidomycosis. Journal of Clinical Microbiology, 02, 381-385, No. 2, 1992

FREITAS DA SILVA, G, Martinez, R.; Malta, M.H.B.; Roque-Barreira, M.C.; Exoantígenos de *P. brasiliensis* e resposta sorológica em diferentes formas clínicas de paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras de Med Trop, vol 27, suplemento, I, 1994.

GAGAGLI, E; Sano, A; Coelho, K.L, et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillo (*Dasypus novemcinctus*) captured in an endemic area for paracoccidioidomycosis. Am J Trop Hyg ; 58:505-512, 1998.

GAVAZZONI DIAS, M.F.R; Pereira J.A.C; Pereira Jr, A; Alves, M.S.R. The role of HLA antigens in the development of paracoccidioidomycosis. J European Acad Dermatology & Venereology, vol 14 issue 3, page 166, 2000.

GODOY, H. e Reichard A. Orale manifestationen of Paracoccidioidomycosis. Report of 21 cases from Argentina. Mycoses, vol. 46, issues 9-10, pág 412, 2003.

GOLDANI L.Z; MONTEIRO M.C; DONADI E.A. et al. HLA antigens in Brazilian patients with paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 114:89-91, 1991.

GOLDANI, Luciano Zubaran, Ivo Castelo Branco Coelho, Alcione Artiole Machado e Roberto Martinez. Paracoccidioidomycosis and AIDS. Scand J Infect Dis 23: 393,1991.

GOLDANI, L.Z.; Sugar, A.M.; Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Cli Infect Dis* 21: 1275-81, 1995.

GUARIZO, G.L.; Ceballos, O.G.; Echeverry, G.O. e Marin, H.M. paracoccidioidomicosis genital feminina- informe de um caso. *Medicina de Caldas* 8, 7-12, 1987.

HABERFELD, W. Nova contribuição ao estudo da blastomicose interna. *Rev Med São Paulo* 3; 5-7, 1919.

HACK W.; Stechman, A; Oliveira, C.M.; Oliveira, A.R e Sampaio, M.S- Sobre três casos de coexistência de paracoccidioidomicose brasileira pulmonar e tuberculose. *Rev Bras Tuberc.*, 26: 843-852, 1958.

HADAD, David Jamil, Maria Fátima C. Pires, Tereza Cristina Petry, Sandra Fernanda B. Orozco, Márcia de S.C. Melhem, Roberto A.C. Paes e Maria José S.M. Gianini. *Paracoccidioides brasiliensis* (LUTZ, 1908) isolado por meio de hemocultura em um paciente portador de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 34 (6):565-567, 1992.

HILDEBRAND, T.M.; Rosário, N.A., Queiroz-Telles, F.F.; Costa, Orival, Miasaki, N.; Mira, J.G.S.; Miyaki, M.- Paracoccidioidomicose na Criança- aspectos clínicos e laboratoriais em 25 casos. *J Pediatría*, vol 63, 1987.

ICSH - International Committee for Standardization in Hematology. Reference method for the erythrocyte sedimentation rate. *Test in blood*. *Br J Haematol*; 24:671-3., 1973.

JOHNSON, R.D. e Willians, R. Immune responses in alcoholic liver diseases. *Álcool Clin Exp Res*; 10:471-86, 1986.

KALMAR, E.M; Alencar, F.E; Alves, F.P.; Pang, L.W; Del Negro, G.M; Camargo, Z.P; Shikanai-Yasuda, M.A. Paracoccidioidomycosis: Na epidemiologic survey in a pediatric population from the brazilian amazon using skin tests. *Am J Trop Hyg*; 71(1):82-86, 2004.

LACAZ, C.S. Novos dados em relação a blastomicose sul-americana e seu agente etiológico. *Rev. Méd. Cir. S. Paulo*, 9:303-340, 1949.

LACAZ, C.S. South American Blastomycosis. *An Fac Med Univ. S. Paulo*, 29:9-120, 1955-56.

LACAZ, C.S.; Amato Netto, V.; Baldy, J.L.S.- *Doenças Transmissíveis*. São Paulo, Ed. Liv. Atheneu SA., 1972.

LACAZ, Carlos da Silva, Ueda, Mirtes; Del Negro, Gilda M.B.; Souza, Ana M.C.; Garcia, Nilma M.; Rodrigues, Eliane G.; Sá Lírio, Vanda ; Del Negro, Gildo. Pesquisa de anticorpos HIV-1 em pacientes com paracoccidioidomicose ativa. *An Bras Dermatol*, 65(3):105-110, 1990.

LACAZ, CS, Restrepo A et al. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton FLA CRC Press, 1994: 175-186.

LACERDA, G.B.; Arce-Gomes, B.; Queiroz-Telles, F.Filho. Increased frequency of HLA-B40 in patients with paracoccidioidomycosis. J Med and Vet Mycology, vol 26, 253-256, 1988.

LAMBERTUCCI, J.R.; Botelho, J.S.; Melo, F.H. Osteomyelitis by *Paracoccidioides brasiliensis*. Rev Soc Bras Med Trop, vol 35, No. 3, 2002.

LAZIER, Hermógenes. Paraná, Terra de todas as gentes e de muita história. Capítulo 20- Aspectos da economia do Paraná, pág. 239-275. GRAFIT- Gráfica e Editora Ltda., 2003.

LEAL, A.M.O; Magalhães, P.K.R; Martinez,R, Moreira A.C. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in Paracoccidioidomycosis. J Inf Dis, 187:124-127, 2003.

LEVY, G. C. Management of opportunistic infections in HIV + patients. Contrasts between Europe and South America. The Braz J Infec Dis, 2(3):118-127, 1998.

LIMA, F.X.P.- Contribuição ao estudo clínico e terapêutico da blastomicose americana visceral. Tese à Faculdade de Medicina de São Paulo, 1952.

LITTERIO, N.T.L.; Silva Jr, G.S.J.; Marins, J.R.M. Paracoccidioidomycosis with lesions of the oral mucosa in AIDS patients. Abstracts N. 7390. XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002.

LONDERO, A. T. Paracoccidioidomycose I. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. Jornal de Pneumologia 12(1): 41-57, 1986.

LONDERO A. T., Rios Gonçalves, A.J.; Cruz, M.L.S.; Rozembaum, R.; Cunha, R.Q.; Machado, E.S.; Vieira, A.R.M.; Carvalho, F.C.; Lima Azevedo, E.; Wanke, B; Cruz. M.F.C; Menezes, J. Paracoccidioidomycose disseminada "infanto-juvenil" em adolescentes. Relato de quatro casos e revisão da literatura. Arq Bras de Medicina, vol 61, No. 1, 1-10: 1987.

LOTHOLARY, O.; Denning D.W.; Dupont B. Endemic mycosis: a treatment update. Antimicrob. Chemother. Vol. 43 (3):321, 1-15, 1999.

LUTZ, A. Uma micose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hiphoblastomicoses americanas. Brasil Méd, 22: 121-124 e 141-144, 1908.

MACEDO, T.A. Retroperitoneal paracoccidioidomycosis brasiliensis. The SRS Educational Resourse of Radiology, Epigastric mass. www.radiology.co.uk. Acessado em 16/12/2003.

MACKINNON, J. E. - Geographical distribution and prevalence of paracoccidioidomycosis. In: Paracoccidioidomycosis. Proc. First Pan- Amer.Symp., Medellin, Colômbia. PAHO-WHO, Cientific Publ. No. 254, pág 45-52, 1972.

MALUF, M.L.F.; Pereira, S.R.C.; Takahachi, G.; Svidzinski, T.I.E. Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop, vol 36(1):11-16, 2003.

MANNNS BJ, Baylis BW, Urbanski JJ et al. Paracoccidioidomycosis. Case report and review. Clin Infect Dis, 1996; 23:1026-1932.

MARANHÃO,M.F.C; Lacerda Jr. F.S. Germiniani, H.; Baranski, M.C.- Alterações eletrocardiográficas determinadas pela anfotericina B. Apresentado no 28 Congresso Brasileiro de Cardiologia. Curitiba, 9 a 15 de julho, pág 167, 1972.

MARCONDES, J. ; Meira, D.A.; Mendes, R.P.; Pereira, P.C.M; Motta, N.G.S, Burini, R.C. Avaliação nutricional de doentes com forma mista de Paracoccidioidomicose. Rev Inst Bras Med Trop. Vol 2, pág 147, 1991.

MARQUES-FILHO, José. Velocidade de hemossedimentação. Rev Assoc Med Bras, 2004; 50(2):109-26.

MARQUES S. e Shikanai Yasuda, M.A. Paracoccidioidomycosis associated with immunosupression, AIDS and Câncer. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton, Fla: CRC Press, 1994: 393-405.

MARQUES, Silvio Alencar, Conterno, Luciane de Oliveira, Sgarbi, Luciana P.; Villagra, Áurea Maria P.C.; Sabongi, Vânia P.G.; Bagatin, Ediléia e Gonçalves, Vilma L.C. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. Rev Inst Med Trop. São Paulo, 37 (3):261-265, 1995.

MARQUES, Silvio.A. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. Arq Bras Dermatologia, vol.78, No. 2, Rio de Janeiro Mar/Apr.1-21:2003.

MARQUES-SILVA, S.H.; Queiroz-Telles, F, Colombo, A.L.; Blotta, M.H.; Lopes, J.D.; Pires de Camargo, Z. Monitoring gp 43 antigenemia in a Paracoccidioidomycosis patient during therapy. J Clin Microbiol 42 (6): 2419-24, 2004.

MARTINS, G.B.; Salum, F.G.; Figueiredo, M.A.Z.; Cherubini, K.; Yurgel,L.S. Paracoccidioidomicose bucal. Relato de três casos. Rev Bras Patologia Bucal V.2, n.3, p.22-28, jul/set/2003.

MARTINEZ, R.; Bellucci, A.D.; Fiorillo, A.M. A tomografia computadorizada na avaliação do comprometimento abdominal na Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop 21(2), 47-50, 1988.

MARTINEZ R, Moya MJ. Associação entre paracoccidiodomicose e alcoolismo. Rev Saúde Pública ;26:12-16, 1992.

MARTINEZ, R.; Costa, J.C.; Fiorillo, A.M. Anticorpos específicos no soro, na urina e em secreções de doentes de paracoccidiodomicose. Ver Soc Bras Med Trop, vol 22, suplemento I, 1989.

MEDINA, H; Bodziak Jr.C. Contribuição ao conhecimento do ciclo extra-parasitário do *P. Brasiliensis* . Cutura do *P. brasiliensis* na terra e a influência exercida pelo pH. Arch Biol Tecnol, 4: 3-8, 1949.

MENDES, Rinaldo P. Micose Profundas. Parte 2. Jornal Brasileiro de Medicina, vol 62, No. 6, 36-52, 1992.

MENEZES-GARCIA, A; Mosqueda-Taylor,A.; Luz,R.M.; Riviera,L.M.R.G. Paracoccidiodomycosis: report of 2 cases mimicking squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod, Saint Louis, v.94, n 5, , p. 609-613, Nov.2002.

MENDES-GIANINI ,M.J.S.; Del Negro G.B.M, Siqueira A.M. Serodiagnosis in Franco MF, Lacaz CS, Restrepo A et al. Paracoccidiodomycosis. Boca Raton FLA CRC Press, 175-186, 1994.

MENDES-GIANINI, M.J.S; Melhem, M.C.S. In Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes. A. Walter Ferreira e Saandra L.M. Ávila. Seção V, capítulo 25 Infecções fúngicas.Ed. Guanabara - Koogan, 1996.

MENDES, R.P.; Sheinberg,N.A.; Rezkallah-Iwasso, M.T.;Marcondes-Machado, J.;Milano, S.I.M.; Pereira, P.C.M.;Meira, D.A.; Barraviera,B.; Curi, P.R. avaliação dos níveis séricos de IgE em doentes com paracoccidiodomicose.Correlação entre níveis de IgE e imunidade celular. Rev Soc Bras Med Trop, vol 22, suplemento I, 1989.

MIRANDA, R.N.; Blastomicose sul-americana: sulfametazina "Biba". Ciên. Méd.; 19:36, 1950.

MOCELLIN, L.; Simas, F.C.; Pereira, J.C.F da C. Duszczak, P.; Zlotnik,J; Holtz, J.M. Cidral, W- Lesões no setor otorrinolaringológico na blastomicose sul-americana. An Fac Med Univ Fed Paraná, 18, 1975.

MORIGUCHI, S.M.; Marcondes-Machado, J.; Viterbo, B.G.; Morceli, J.; Souza, L.R.; Meira, D.A.; Barraviera, B.; Pereira, P.C.M.; Mendes, R.P.M. Avaliação cintilográfica do esqueleto com MDP-99MTC em pacientes com paracoccidiodomicose. Rev Soc Bras Med Trop, vol 34, suplemento I, pág 455, 2001.

MOTA, C.C.S.; Contribuição ao estudo da epidemiologia da blastomicose sul-americana no Paraná. Tese de livre docência. Curitiba, 1965.

MOTA, C.C.S da. - Contribuição ao estudo da nasogeografia paranaense. I. Blastomicose sul-americana. An Fac Med Univ Fed Paraná, 11-12: 117-124, 1968-69.

MOTA L.C. e PUPO, J.A; Granulomatose paracoccidióidica (Blastomicose brasiliense). An Fac Med Univ S. Paulo, 12:407-426, 1936.

MONTENEGRO, M.R.; Franco, M. Pathology. In Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, et al. Eds Paracoccidioidomycosis. Boca Raton, Fla CRC Press; 131-150, 1994.

MOREIRA, A.C.; Martinez, R.; Castro, M.; Elias, L.K.L. Adrenocortical dysfunction in paracoccidioidomycosis : comparison between plasma β -lipotrophin/ adrenocorticotrophin levels and adrenocortical tests. Clinical endocrinology 36, 545-551, 1992.

MOSES, A. Fixação de complemento na blastomicose. Mem Inst. Oswaldo Cruz, 8: 68-70, 1916.

MOURA, LP; Raffin CN; Negro GBM; Ferreira MS. Paracoccidioidomycose evidenciando comprometimento medular tratada com sucesso com fluconazol. Arq Neuropsiq. 51(2): 82-86, 1994.

MUSATTI CC, Peraçolli MTJ, Soares AMVC, et al. Cell-mediated Immunity in patients with paracoccidioidomycosis. In Franco MF, NEGRO. G. Paracoccidioidomycose I. Tratamento: noções práticas J Pneumologia 12(1): 41-57, 1986.

MUCHMORE, H.G; McKown, B.A e Moher, J. Efectos de las hormonas esteroides sobre la proliferacion de *Paracoccidioides brasiliensis*, Bol Ofic Sanit Panamer. 77:55-60, 1974.

NEGRONI, P. *Estúdio micológico sobre cincuenta casos de micosis observados em Buenos Aires*, Teses, Prensa Univ.; Buenos Aires, 1931.

NEGRONI, P. Estudio micológico sobre cincuenta casos de micosis observados em Buenos Aires. Buenos Aires. Tese de doutoramento, 1931.

NEGRONI, R. In Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, pap 13, 203-223, 1994.

NEGRONI, P. *El Paracoccidioides brasiliensis vive saprofiticamente en el suelo argentine*. Prensa Med Argentina. 53: 2381-82, 1966.

NEVES, Andréia R.; Mamoni, Ronei L.; Rossi, Cláudio L.; Camargo, Zoilo P.; Blotta, Heloisa S.L.. Negative Immunodiffusion test results obtained with será of paracoccidioidomycosis patients may be related to low-avidity immunoglobulin G2 antibodies directed against carbohydrate epitopes. Clin Diagn Lab Immunology, 10 (5): 805-807, 2003.

NOBRE, Vandack; Braga, Emanuela; Rayes abdunnabi; Serufo, José Carloa; Gpdoy Pérsio; Nunes, Nívea; Antunes, Carlos Maurício; Lambertucci, José Roberto. Opportunistic infections in patients with aids admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop*, vol 45, N 2, 2003.

OLIVEIRA, S.J.; Mamoni, R.L.; Musatti, C.C; Papaiordanou, P.M.O.; Bçotta, M.H.S.L. Cytokines and Lynphocyte proliferation in juvenile and adult of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. *Microbes and Infection* 4 ,139-1444, 2002.

PADILHA-GONÇALVES, A. Epidemiological factors in paracoccidioidomycosis. In: Pan American Symposium on Paracoccidioidomycosis, 1, Medellín, 1971, Proceedings. Washington, PAHO, 1972, Scient Publ., 254, p. 53-8, 1972.

PALHARES, José Mauro. Paraná aspectos da geografia. Parte II. Geografia Humana. 3ª. edição (revisada e ampliada), 2004.

PALHETA-NETO, Francisco X.; Moreira, João S.; MNartins, Ana C. da C.; Fabrycia, J. Cruz.; Gomes, Edwin R; Pezzin-Palheta, Angélica C. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomycose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, vol 69. No. 5, 2003.

PANIAGO Ana Maria Mello; Aguiar, José Ivã Albuquerque; Aguiar, Eliana Setti; Cunha, Rivaldo Venâncio da; Leite pereira, Gracy Regina de Oliveira; Londero, Alberto Thomas e Wanke Bodo. *Rev Soc Bras Med Trop*, vol 36 No. 4, 2003.

PEDRO, Rogério de Jesus, Aoki, Francisco Hideo, Boccato, Raquel Silveira Bello Stucchi; Branchini, Maria Luisa; Gonçalves- Jr, Fernando Lopes; Papaiordanou, Priscila Maria de Oliveira e Ramos, Marcelo de Carvalho. Paracoccidioidomycose e infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana. *Ver Inst Med Trop*, 31 (2): 119-125, 1989.

PEDROSA,P.N, Paracoccidioidomycose. Inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona rural do Rio de Janeiro. Tese à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1976.

PEREIRA, M.G. Epidemiologia teoria e prática. Capítulo 5 e 6. Editora Guanabara Koogan, 2001.

PEREIRA, Carlos A.P. Micose Itraconazol. *Compacta Antibioticoterapia*. Vol I, No. 1, abril/2003.

PEREIRA, R.M.; Tresoldi, A.T.; Silva, M.T.N.; Bicaretti, F. Fatal disseminated paracoccidioidomycosis in a two-year-old child. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, vol 46, N 1, pág 1-7, 2004.

SESA, PROTOCOLO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE. Governo do Estado Paraná. Secretaria Estadual de Saúde, 2002.

QUEIROZ-TELLES, F.F.; Brandão H.; Boscardin, R.; Macedo, E.; Barros, J.A.; Marquetti, J.L.; Purim, K.S.M.; Fatuch, M.O.C.; Pires, N.G.R. Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da paracoccidioidomicose no estado do Paraná. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1984.

QUEIROZ-TELLES, F. Filho. Aspectos ultraestruturais da parede celular do *Paracoccidioides brasiliensis* nas fases micelial e leveduriforme. Tese de mestrado apresentada à Universidade Federal do Paraná, 1986.

QUEIROZ-TELLES, F.Filho, Brandão H, Barros JA, Marquetti JL, Purim KSM, Fatuch MOC, Pires, NGR. Alguns aspectos clínicos e epidemiológicos da paracoccidioidomicose no Estado do Paraná. *Rev Bras Med Trop* 19 (supl I): 93, 1986.

QUEIROZ-TELLES, Flávio Filho.; Bendack, L.I. e Hagi N.T. Tratamento da paracoccidioidomicose com a associação trimetoprim-sulfametoxazol. Análise de 41 casos. *Rev Soc Bras Med Trop*, Vol 24 (Supl II), pág 43, 1991.

QUEIROZ-TELLES, F.F.; Bendack, L.I.; Hagi, N.T.; Purin, K.S.- Tratamento da paracoccidioidomicose com Itraconazol. Resultados preliminares de 16 pacientes. *Rev Soc Bras Med Trop*, vol 24 supl II, pág 41, 1991.

QUEIROZ-TELLES, F.Filho. Terapêutica da Paracoccidioidomicose. In Veronesi, R & Focaccia, R. *Tratado de Infectologia*, Ed. Atheneu, São Paulo, 1104-1111, 1996.

QUEIROZ-TELLES, Flávio Filho; Gregório, G.L.- Estudo comparativo de farmacoeconomia entre cotrimoxazol e Itraconazol na terapêutica da paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop*, 32, suplemento I, pág 192, 1999.

QUEIROZ-TELLES, F.F.; Colombo, Arnaldo L.; Nucci, Márcio. Programa de Educação Médica Continuada. Paracoccidioidomicose. Jansen-Cilag Farmacêutica. Soc Bras de Infec, 1986.

QUEIROZ-TELLES, F.F.; Gregório, G.L.- Efetividade comparada de Cotrimoxazol e Itraconazol no tratamento da paracoccidioidomicose (PCM). *Rev Soc Bras Med Trop*, 32, suplemento I, pág 192, 1999.

RESTREPO, A.M. Atualizaciones sobre paracoccidioidomicose. *Acta Med. Colombiana* 3: 33-65, 1978.

RESTREPO A. Paracoccidioidomicose (blastomycosis sulamericana) In VELEZ, A.R.; BORRERO, J. R.; ROJAS, W.M. *Fundamentos de Medicina. Enfermidades Infecciosas*. Terceira edição. Medellín, *Corporación para Investigaciones Biológicas*, 104-16: 1984.

RESTREPO, A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *J Med Vet Mycol*, 23: 323-334, 1985.

RESTREPO, M. Trujillo A.; Gomes I. Inapparent lung involvement in patients with the subacute juvenile type of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, 31 (1): 18-22, 1989.

RESTREPO-MORENO, A. *Actualización sobre la Paracoccidioidomicosis y su agente etiológico*, 1986-1989. *Interciência*, 15:193-9, 1990.

RESTREPO A. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. In Franco M, Lacaz CS, Restrepo A et al. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton, Fla: CRC Press, 121-130, 1994.

RESTREPO A, Salazar ME, Clemons KW, et al. Hormonal influences in the host interplay with *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Vanden Bosch H, Stevens DA, Odds FS, eds. *Host-fungus Interplay. Proceedings of the Fifth Symposium on Topics in Mycology*. Bethesda, Md: National Foundation for Infectious Diseases, 125-133, 1997.

RIGATTO, M.; Tabagismo. In *Compêndio de Pneumologia*. Luiz Carlos da Silva. Fundo Editorial Byk, São Paulo, capítulo 31, Tabagismo, pág 293, 1991.

RIOS GONÇALVES, A.J.; Londero, AT; Terra, GMF; Rozenbaum, R; Abreu, T.F.; Nogueira, S.A. Paracoccidioidomycosis in children in the state of Rio de Janeiro (Brazil). Geographic distribution and the study of a "reservarea". *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 40 (1):11-13, 1998.

ROSÁRIO FILHO, N; TELLES-FILHO, F.Q; Costa, O; Marinoni, L.P. paracoccidioidomycosis in children with different skeletal involvement. *Rev Inst Med Trop S Paulo*, 27(6):337-340, 1985.

SANO, Ayako, Makoto Miyaji, Nishimura, Kazuko; Franco, Marcelo Fabiano. Studies on the relationship between the pathogenicity of *Paracoccidioides brasiliensis* in mice and its growth rate under different oxygen atmospheres. *Mycopathologia*, 114: 93-101, 1991.

SANTOS Werbena Aguiar; Silva, Bethânia Moraes; Passos, Elane Dellaqua; Zandonade Eliana; Falqueto Aloísio. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, vol 19, No. 1, 2003.

SESA, Protocolo de Paracoccidioidomicose. Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Paraná, 2002.

SEVERO, L.C; Roesch, E.W.; Oliveira, E.A.; Rocha, M.M.; Londero, A.T. Paracoccidioidomycosis in women. *Rev Iberoam Micol* 1998; 15:88-89.

SEVERO, L.C.; Kauer, C.L.; Oliveira, F.M.; Rigatti, R.A.; Hartmann, A.A. e Londero, A.T. Paracoccidioidomycosis of the male genital tract. Report of eleven cases and a review of brazilian literature. Rev Inst Med Trop São Paulo, vol 42, No. 1, 1-7, 2000.

SHEYN I; Mira J.L.; Thompson, M.B. Paracoccidioides brasiliensis in a postpartum papsmear. A case report. Acta Cytol; 45 (1): 79-81, 2001.

SILVA, G.F.; Thomaz, S.M.O.; Fiorillo, A.M.; Roque-Barreira, M.C. Detecção de antígenos circulantes de *P. brasiliensis* através de ensaio imunoenzimático. Rev Soc Bras Med Trop, vol 22, suplemento I, 1989.

SILVA-VERGARA M. Contribution to epidemiological study of paracoccidioidomycosis. A study at a coffee crops area. Rev Soc Bras Med Trop; 30:83-86, 1997.

SILVA-VERGARA M. L.; Martinez, R.; Chadu, A.; Freitas-Silva G.; Maffei, C.M.L. Isolation of *Paracoccidioidomycosis brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, state of Minas Gerais, Brazil. Med. Mycol; 36:37-42, 1998.

SILVA-VERGARA, M.L.; A.C. Teixeira, V.G.M. Curri; J.C. Costa Júnior, R. Vanunce, W.M. Carmo, M.R. Silva. Paracoccidioidomycosis associated with human immunodeficiency virus infection. Med Mycol, vol 41, No. 3, 259-263:2003.

SIMAS, F.C.- Sobre dois casos de granuloma paracoccidióidico observados em Curitiba. Publ. Méd. (São Paulo), 15: 11-20, 1944.

SIMAS, F.C.- mais alguns casos de blastomicose sul-americana observados em Curitiba. Rev Med Paraná, 18: 395, 1949.

SOUZA, Lenice R.; Marcondes-machado, Jussara.; Meira, Domingos A.; Mendes, Rinaldo P.; Defaveri, Julio; Sene, Moisés G.; Rodrigues, Daniela. Serological follow-up of paracoccidioidomycosis patients under treatment. Rev Soc Bras Med Trop, 33 (Suplemento I), 2000.

SPLENDRE, A. Zymonematosis com localizzazione nella cavità della boca, osservata in Brasile. Bull Soc Path Exot 5:313-19, 1912.

SPOSTO, M.R.; Almeida O.D.P.; Jorge J, et al. Oral Paracoccidioidomycosis. A study of 36 South American patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 75:464-465, 1993.

SILVA, A.F. Contribuição aos estudos da paracoccidioidomicose no Paraná e das lesões ósseas e articulares paracoccidióidicas. Tese de Livre Docência. Universidade Federal do Paraná, 1976.

TEIVE, H.A.G.; Arruda, W.O.; Ramina, R.; Meneses, M.S.; Bleggi-Torres, L.F.; Telles-Filho, F.Q. Paracoccidioidomycosis granuloma simulating posterior fossa tumor. *The Roy Soc Med*, vol 84, 562-563, 1991.

TELLES, G.H.Q.; Graff, M.E.; Leão, M.T.C, Carvalho, M.T.M; Queiroz-Telles, F. Estudo clínico e epidemiológico de 35 casos de paracoccidioidomicose no Hospital de Clínicas da UFPR. *Rev Soc Bras Med Trop*, vol 35: Suplemento 1, pág 195, 2002.

TEIXEIRA, A.B.M.; Etcherbehere, E.C.S.C.; Lima, M.C.L.; Santos, A.O.; Pires, B.C.; Valença J.T.; Ramos, C.D e Camargo, E.E. Gallium-67 imaging in a patient with paracoccidioidomycosis: a case report. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, vol 42 (3): 167-170:2000.

TOBON, A.M.; Orozko, B.; Estrada, S.; Jaramillo, E.; Bedout, C.; Arango, M e Restrepo , A. Paracoccidioidomycosis and AIDS: report of the first two Colombian cases. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, vol 40, N 6, pág 1-11:1998.

TOMIMORI YAMASHITA, Jane, Tagliolatto, Sandra, Porro, Adriana M., Ogawa, Marília M., Michalany, Nilceo S.; Camargo, Zoilo P. Paracoccidioidomycosis: an uncommon localization in the scrotum. *Mycoses*, 40, 415-418(1997).

VALLE ACF, Aprigliano Filho F, Moreira JS et al. Clinical and endoscopic findings of the upper respiratory and digestive tracts in post-treatment follow-up of paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*;37:407-413, 1995.

VERAS KN, Paracoccidioidomicose. Estudo epidemiológico e clínico de pacientes internados no Hospital de Doenças Infecto-Contagiosas (HDIC) em Teresina, Piauí. Identificação de reservárias nos estados do Pará e Maranhão. Tese de mestrado, Instituto Oswaldo Cruz/ Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI, 1995.

VISO, Ana Tereza Rodrigues; Feijó, Régia Damous; Silva, Rúbia Jalva; Andrade, Mônica Santos Ramos. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central. *Rev Soc Bras Med Trop* 32, suplemento 1, pág 493:1999.

WASCHOWICZ, Ruy. História do Paraná, pág 150-152, 7ª. Edição. Editora Gráfica Vicentina Ltda. Curitiba, 1995.

WASCHOWICZ, Ruy. História do Paraná. Capítulo XIX: Oeste Paranaense, pág. 229-246, editora Imprensa Oficial do Paraná, 2000.

WANKE,B. Paracoccidioidomicose. Inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona urbana do município do Rio de Janeiro. Tese à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1976.

WANKE Bodo; Londero, Alberto Thomas. Epidemiology and Paracoccidioidomycosis infection. In Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno, Del Negro G, eds. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press, 109-20, 1994.

AMBULATÓRIO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE

DATA: _____

1) Dados de Identificação:

Nome: _____ Idade: _____

Registro: _____ Sexo: () M () F

Endereço: _____ Município: _____

Fone: _____ Profissão atual: _____

Profissões anteriores/ tempo: _____

Origem étnica: _____

Encaminhamento: _____

2) Trajetória de Vida:

a) Naturalidade: _____ Estado: _____

b) Local onde morava quando adoeceu: _____

() urbano () rural

c) Moradias anteriores/ tempo/rural ou urbano: _____

d) Contato com meio rural. () Sim () Não.

e) Quando? Quanto tempo? Detalhar o tipo de trabalho (manual, mecanizado...) _____

f) Contato eventual com meio rural? Quando? Quanto tempo? Qual motivo? _____

3) ANTECEDENTES PESSOAIS:

a) Patologias associadas: () SIM () NÃO

Quais? _____

Medicamentos? _____

b) Tratamento da PCM anterior: () SIM () Não

Qual droga/ por quanto tempo?Eficácia?

c) Fuma? () Sim () Não

Tipo: _____

Desde quando?(anos) _____

Frequência atual: _____

Quantidade diária: _____

d) Bebe? () Sim () Não

Tipo: _____

Desde quando?(anos) _____

Frequência atual: _____

Quantidade diária: _____

4) Avaliação Clínica:

a) Queixa atual: _____ há: _____

b) data dos primeiros sintomas: _____ meses

c) data do exame confirmatório: _____

d) data da consulta com especialista: _____

e) data da prescrição do medicamento: _____

f) data do início da medicação: _____

5) Evolução:

Graduar sintomas: 0= ausente , 1= leve 2 = moderado 3= severo.

	1ª.cons	2ª. m	3º. m	4º. m	5º. m	6º. m	8º.m	10º. m	12º. m	Av final	Observações
Data											
Peso											
P.A.											
Tosse											
Expectoração											
Dispneia											
Lesões cutâneas											
Lesões mucosa											
Febre											
Diarréia											
Obstipação											
Sialorréia											
Sangramentos											
Adenomegalia Superficial											
Adenomegalia difusa											
Esplenomegalia											
Hepatomegalia											
Adinamia											
Emagrecimento Quanto?											
Odinofagia											
Hipoproteinemia											

Diagnóstico Clínico:

a) () Pulmonar () Mucosa () Mucosa+ Pulmonar

b) () Gânglios () SNC () Laringe () Ossos () Supra renal

() Pele () Outros Qual? _____

Forma Clínica:

- a) () Agudo/ Subagudo () Moderada () Grave
 b) () Crônico () Leve () Moderada () Grave
 c) Residual ou seqüelar () Leve () Moderada () Grave

Critério de Diagnóstico:

- () Rx sugestivo () Micológico direto () Sorológico
 () Histopatológico () Cultura () Clínico

Outros Exames:

Peso habitual:

Radiografia inicial:

Data: _____ Laudo: _____

Diagnóstico Radiológico :

Imagens: graduar imagens: 0 = ausente 1= leve 2= moderado 3= grave

	1ª. cons							Avaliação final
Data								
Condensações								
Nódulos								
Micronódulos								
Lesão alveolar								
Infiltrados								
Cavitações								
Fibrose								
Outras								

Diagnóstico Histopatológico:

Data: _____ Laudo: _____

TGO											
TGO											
FA											

6) Avaliação Final:

a) Regressão lesões mucosa / tempo

() Nenhuma () Pequena () Média () Total. Quanto tempo: _____

b) Melhora das lesões na Radiografia . Tempo? _____

() Sim () Não () Seqüela

c) Estabilização clínica, dispnéia, peso, adinamia...Tempo? _____

() SIM () NÃO

() recuperação completa

() melhora importante

() melhora relativa

() inalterado

() piora

d) Sorológico

() Reagente no início () Com Regressão () Sem regressão

() Não reagente no início

7) Observações relevantes:

ANEXO II

Ficha de Notificação de Casos Novos de PCM

IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Município:

Idade:

Sexo:

Raça:

Naturalidade:

Zona Rural:

Zona Urbana:

Local(is) de Acometimento:

- | | | |
|---|-------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Pulmões | <input type="checkbox"/> Pele | <input type="checkbox"/> Raios X Sugestivos |
| <input type="checkbox"/> Mucosas | <input type="checkbox"/> Laringe | <input type="checkbox"/> Micológico |
| <input type="checkbox"/> Gânglios | <input type="checkbox"/> SNC | <input type="checkbox"/> Histopatologia |
| <input type="checkbox"/> Adrenais | <input type="checkbox"/> Fígado | <input type="checkbox"/> Cultura |
| <input type="checkbox"/> Baço | <input type="checkbox"/> Intestinos | <input type="checkbox"/> Sorologia |
| <input type="checkbox"/> Outros (especificar ao lado) | | |

Assinale com um x quando afirmativo.

Tratamento Anterior:

 Sim Não

Data ____ / ____ / ____

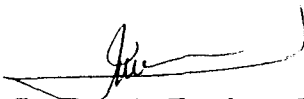
Curitiba, 27 de fevereiro de 2.003.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra. Carla Sakuma de Oliveira Bredt
Nesta

Prezado(a) Senhor(a):

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado **“PARACOCCIDIOIDOMICOSE NA 10ª REGIONAL DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ, ASPECTOS CLÍNICOS EPIDEMIOLÓGICOS E TERAPÊUTICOS”**, foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 25 de fevereiro de 2.003, e está de acordo com as normas éticas estabelecidas pela Resolução nº 196/96 do Ministério da Saúde.
Protocolo CEP-HC Nº 070.EXT.024/2003-02

Atenciosamente,



Prof. Dr. Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em
Seres Humanos do Hospital de Clínicas – UFPR

ANEXO IV

**CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
AUTORIZAÇÃO PARA PARTICIPAR DE UM PROJETO/ESTUDO DE PESQUISA****ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NA
REGIÃO OESTE DO PARANÁ-BRASIL****CENTRO ESPECIALIZADO EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
CASCAVEL****1. A NATUREZA E O PROPÓSITO DESTE ESTUDO**

Foi explicado para mim que eu tenho uma infecção por fungo chamada paracoccidiodomicose. Eu estou sendo convidado a participar deste com o propósito de avaliar os aspectos clínicos, epidemiológicos e evolução da minha doença. A minha participação neste estudo é voluntária e terá a duração de aproximadamente um ano. Eu serei um de aproximadamente 50 participantes que participarão deste estudo que está sendo realizado como modelo para o Estado do Paraná.

2. POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DO ESTUDO

Todos os testes, exames e cuidados médicos exigidos como parte deste estudo serão fornecidos sem custo algum para mim. Eu poderei responder favoravelmente ao tratamento e outras pessoas poderão se beneficiar das conclusões gerais que serão tiradas a partir dos resultados deste estudo.

3. REMOÇÃO/RETIRADA DO ESTUDO

O investigador encarregado deste estudo poderá me remover do estudo sem o meu consentimento, a seu critério, para melhorar os meus cuidados médicos ou devido à minha falha em seguir a agenda do estudo.

4. RESPOSTAS A PERGUNTAS/DÚVIDAS ACERCA DESTE ESTUDO

Se eu tiver perguntas a respeito da condução deste estudo, eu devo entrar em contato com:
Dra. Carla Sakuma de Oliveira Bredt Número de Telefone: (045) 327-2575

Se eu tiver perguntas concernentes aos direitos do sujeito, eu devo entrar em contato com:
Dra. Carla Sakuma de Oliveira Bredt Número de Telefone: (045) 327-2575

Se eu tiver perguntas quanto a efeitos adversos às drogas, eu devo entrar em contato com:
Dra. Carla Sakuma de Oliveira Bredt Número de Telefone: (045) 327-2575

5. COMPENSAÇÃO

Se eu sofrer alguma lesão como resultado direto da minha participação neste estudo, eu entendo que o tratamento médico será fornecido principalmente através do Dra. Carla Sakuma de Oliveira Bredt.

6. DIREITO DE DESISTIR DESTE ESTUDO

Eu estou livre para me retirar deste estudo a qualquer momento. A minha decisão de não participar ou de sair do estudo em algum ponto depois do seu início não afetará os meus cuidados médicos futuros.

7. CONFIDENCIALIDADE

Com a minha assinatura do termo de consentimento, eu concordo com este acesso para o presente estudo e para qualquer pesquisa adicional futura que possa ser conduzida em relação ele (mesmo que eu me retire). A informação revelada permanecerá confidencial. A minha identidade não será revelada exceto no que for exigido por lei. Os resultados do meu tratamento, incluindo os exames de laboratório, fotografias, e Raios-X poderão ser publicados para fins científicos, contanto que a minha identidade não seja revelada.

8. PROTEÇÃO DE DADOS: USO DOS DADOS COLETADOS NESTE ESTUDO

Os meus dados pessoais, que poderão ser confidenciais, (por exemplo, data de nascimento) serão coletados e processados, mas somente para fins de pesquisa em conexão com este estudo. Os dados do estudo serão enviados ao redor do mundo, mas nenhuma referência será feita a mim por nome e não serei identificado em nenhum relatório ou publicação, e os dados não poderão conduzir à minha identificação. Com a minha participação neste estudo, eu concordo em não restringir o uso dos dados mesmo que eu me retire.

9. CONSENTIMENTO

Eu li, ou leram para mim, a informação acima antes de assinar este termo de consentimento. Recebi ampla oportunidade para fazer perguntas e recebi explicações/respostas que atendem plenamente às perguntas. Se eu não participar ou se eu descontinuar a minha participação neste estudo, não serei penalizado e não cederei nenhum dos meus direitos legais. Com isto, eu me apresento voluntariamente para participar deste estudo.

Recebi uma cópia deste acordo de consentimento livre e esclarecido para os meus próprios registros.

Assinatura do Participante

Data

Assinatura da pessoa que administrou o consentimento

Data

ANEXO V

POPULAÇÃO POR FAIXA ETÁRIA - 2003 - GERAL - ORDEM ALFABÉTICA DE MUNICÍPIOS

MUNICÍPIOS	FAIXA ETÁRIA																TOTAL		
	< 1 ANO	1 A 4	5 A 9	10 A 14	15 A 19	20 A 24	25 A 29	30 A 34	35 A 39	40 A 44	45 A 49	50 A 54	55 A 59	60 A 64	65 A 69	70 A 74		75 A 79	80 E +
Arany	57	204	280	274	256	258	202	213	170	170	161	151	118	97	76	61	32	28	2.438
Boa Vista de Aderaldo	153	609	790	797	826	615	583	520	451	442	418	371	332	242	202	140	83	58	7.672
Bregmeyer	84	388	541	587	545	435	391	441	405	340	278	211	222	185	153	102	57	59	3.581
Carleópolis	779	987	1.231	1.200	1.174	1.210	1.287	1.203	1.019	763	532	429	341	249	205	127	76	62	10.581
Carique Berrido	130	452	631	547	521	452	385	410	347	286	240	214	158	161	115	77	36	29	2.529
Capão Leônidas Marques	289	1.077	1.489	1.525	1.605	1.341	1.102	1.127	1.029	926	805	689	620	415	326	234	170	134	5.514
Casapuí	4.942	20.559	27.398	27.297	26.964	24.642	23.526	23.239	21.228	17.487	14.173	10.556	7.647	5.805	4.398	3.096	1.813	1.514	124.081
Carandápolis	194	849	1.249	1.193	1.194	940	872	758	729	567	466	426	370	315	229	144	81	90	4.590
Céu Azul	146	730	974	1.043	942	663	655	852	825	628	609	475	413	327	272	213	113	106	3.813
Cordeia	236	1.129	1.598	1.634	1.528	1.190	1.220	1.322	1.223	1.055	811	664	554	511	380	255	157	140	5.443
Diamante do Sul	69	323	412	410	347	266	240	212	215	145	132	127	119	108	79	54	25	27	1.440
Espírito Santo do Iguaçu	96	453	565	598	559	390	342	336	336	304	251	231	223	148	137	69	58	43	2.173
Fornoz do Oeste	94	425	629	687	885	568	532	616	630	523	470	376	358	346	236	186	109	89	2.839
Guaranápolis	253	1.206	1.731	1.615	1.884	1.263	1.128	1.141	1.004	897	821	712	635	493	371	235	138	130	6.533
Ibema	133	514	721	630	581	511	480	460	359	309	243	228	185	165	97	82	44	35	2.817
Iguatu	37	136	181	195	205	157	144	157	148	120	82	97	85	80	60	31	21	17	1.017
Itaema do Oeste	50	168	238	265	260	224	189	255	229	166	115	116	127	117	89	62	35	31	1.411
Jesuítas	100	500	712	725	797	653	655	727	671	597	481	474	421	408	294	218	120	91	3.011
Lindóieste	100	457	689	687	645	496	420	425	384	335	310	277	219	158	146	89	54	56	2.281
Novo Aurora	180	829	1.273	1.257	1.230	1.055	1.020	1.150	1.001	820	713	567	525	449	334	229	141	101	3.811
Quevedos do Iguaçu	583	2.577	3.185	3.157	2.975	2.470	2.241	2.059	1.926	1.668	1.367	1.125	878	675	502	347	213	217	10.572
Santa Lúcia	57	248	356	377	381	324	267	269	250	232	201	205	191	148	120	72	39	49	1.749
Santa Tereza do Oeste	177	986	1.493	1.355	1.200	1.118	1.118	1.056	941	703	624	491	399	314	274	183	65	67	3.811
Têtu Bentes do Paraná	195	836	1.179	1.178	1.140	843	728	770	758	646	538	432	407	323	218	156	103	87	3.511
Verá Cruz do Oeste	142	672	902	877	937	625	684	670	624	571	496	397	408	307	229	195	108	110	2.811
TOTAL	8.783	37.304	50.447	50.110	49.161	43.931	40.770	40.388	38.802	30.647	25.242	20.054	15.943	12.570	9.546	6.614	3.896	3.370	245.872

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE, Censo 2003 - GERAL

APÊNDICES

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DOS 79 PACIENTES COM PCM DA REGIÃO DE CASCAVEL-PR

		SEXO	IDADE	COR	PROFISSÃO ATUAL	PROFISSÃO ANTERIOR	NATURALIDADE	LOCAL ONDE ADOECEU
1	ZTL	F	35	B	DO LAR	LAVRADOR	MARAVILHASC	CASCAVEL-PR
2	PPN	M	48	B	CHACREIRO	LAVRADOR	PARANAVAÍ-PR	JUVINÓPOLIS
3	NK	M	43	B	AGRICULTOR	AGRICULTOR	CASCAVEL-PR	CASCAVEL-PR
4	VP	M	37	B	AJUDANTE RESTAURANTE	LAVRADOR	FOZ DE IGUAÇU	FOZ DE IGUAÇU
5	OV	M	45	B	VENDEDOR	VENDEDOR	JOAÇABA-SC	CASCAVEL
6	JS	M	45	B	AGRICULTOR	AGRICULTOR	CAIÇARA-SC	CASCAVEL-PR
7	SK	M	47	B	MOTORISTA	LAVRADOR	JOAÇABA-SC	CASCAVEL
8	PZ	M	45	B	MOTORISTA	AGRICULTOR	GUARANIAÇU	CASCAVEL
9	OVI			B	APOSENTADO	LAVRADOR	TRÊS PASSOS-RS	CASCAVEL-PR
10	JFR	M	57	B	DESEMPREGADO	AGRICULTOR	ANCHARIA-SP	CASCAVEL
11	SC	M	51	B	APOSENTADO	OPERADOR DE MÁQUINA	ORLEÃES-SC	CASCAVEL
12	JPG	M	61	B	APOSENTADO	PEDREIRO	IBIRÁ-SP	CASCAVEL
13	JJS	M	43		RECEPCIONISTA	AGRICULTOR	MAMBORÉ-PR	CASCAVEL
14	MLS	F	56	B	DO LAR	AGRICULTORA	GUARAPUAVA-PR	CASCAVEL
15	VBN	M	46	B	LAVRADOR	LAVRADOR	GUARANIAÇU	GUARANIAÇU
16	MBM	F	46	B	DO LAR	DO LAR	IJUI-RS	CAPITÃO LEONIDAS MARQUES-PF
17	OA	M	53	B	-	-	-	MAL. CANDIDO RONDON
18	JCN	M	57	B	APOSENTADO	AGRICULTOR	BRAÇO DO NORTE-SC	TRÊS BARRAS DO PR
19	CSM	F	47	B	DO LAR	AGRICULTORA	CAFELÂNDIA-PR	CAPITÃO LEONIDAS MARQUES
20	JP	M	70		APOSENTADO	AGRICULTOR	IRATI-PR	CASCAVEL-PR
21	MR	M	31	B				CASCAVEL-PR
22	HC	F	46	B	DO LAR	LAVRADORA	PALMEIRA DAS MISSÕES-RS	CASCAVEL-PR
23	IP	M	36	B	PEDREIRO	LAVRADOR	VERÊ-PR	PATO BRANCO-PR
24	CM	M	53	B	LAVRADOR	LAVRADOR	PRESIDENTE PRUDENTE-SP	CORBÉLIA-PR
25	VS	M	47	B	MECÂNICO	AGRICULTURA	LAGOA VERMELHA-RS	JUVINÓPOLIS-
26	JCS	M	38	N	GESSEIRO	AVIÁRIO	LARANJEIRAS DO SUL	CASCAVEL-PR
27	CDF	F	77	B	DO LAR	AGRICULTORA	BARRA NOVA-SC	CASCAVEL-PR
28	JCL	M	35	B	AUX.ADDM	AUX.SERV.GERAIS	LOANDA-PR	CASCAVEL-PR
29	RS	M	62	B	APOSENTADO	AGRICULTOR	LAGOA VERMELHA-RS	SANTA TEREZA-PR
30	JP	F	41	B	DO LAR	LAVRADORA	DOIS VIZINHOS-PR	QUEDAS DO IGUAÇU-PR
31	AS	M	37	B	DESEMPREGADO	MOTORISTA	CASCAVEL-PR	CASCAVEL-PR
32	AVM	M	72	B	APOSENTADO	DESEMPREGADO	GETÚLIO VARGAS-RS	QUEDAS DO IGUAÇU-PR
33	JRO	M	52	-	CHURRASQUEIRO	AGRICULTURA	ÁGUA BOA-MG	CASCAVEL-PR
34	TP	F	8	B	ESTUDANTE	ESTUDANTE	SANTA TEREZA-PR	SANTA TEREZA-PR
35	GT	M	24	-	SERVIÇOS GERAIS	ESTUDANTE	CASCAVEL-PR	CASCAVEL-PR
36	IV	M	57	-	LAVRADOR	LAVRADOR	IBEMA-PR	IBEMA-PR

37	JAA	M	56	B	OP.MÁQUINAS	LAVRADOR	MANTENAS-MG	CASVAEL-PR
38	AO	M	46	B	DESEMPREGADO	CHACREIRO	CAMPO ERÊ-SC	VILA SANTA RITA PARAGUAI
39	JCS	M	42	B	CAMINHONEIRO	MOTORISTA	GUARANIÇU-PR	CASCABEL-PR
40	JMM	M	46	B	DESEMPREGADO	AGRICULTOR	PINHÃO-PR	CASCABEL-PR
41	IC	M	43	B	LAVRADOR	LAVRADOR	ARARUANA-PR	CASCABEL-PR
42	ACS	M	59	B	LAVRADOR	LAVRADOR	MARTINÓPOLIS-PR	CASCABEL-PR
43	IE	M	46	B	DESEMPREGADO	PEDREIRO	PASSO FUNDO-RS	CASCABEL-PR
44	VO	M	31	B	OP.MÁQUINAS	LAVRADOR	PIRALZINHO-SC	CASCABEL-PR
45	AJV	M	60	B	LAVRADOR	LAVRADOR	GARIBALDI-RS	ESPIGAO ALTO DO IGUAÇU
46	JER	M	49	B	OP MÁQUINAS	LAVRADOR	TRES PASSOS-RS	CASCABEL-PR
47	WMC	M	43	B	OP MÁQUINAS	MADEREIRA	CASCABEL-PR	CASCABEL-PR
48	NPS	M	37	B	LAVRADOR	LAVRADOR	CASCABEL	CASCABEL
49	AMC	M	63	B	APOSENTADO	LAVRADOR	LAGOA VERMELHA-RS	QUEDAS DO IGUAÇU
50	HAL	M	87	B	APOSENTADO	AGRICULTOR	CARLOS BARBOSA-RS	CASCABEL-PR
51	ALT	F	66	B	DO LAR	DO LAR	SERTÃO-RS	CATANDUVAS-PR
52	FB	M	46	B	AGRICULTOR	AGRICULTOR	SALETE-RS	CAFELÂNDIA-PR
53	WP	M	47	B	AGRICULTOR	AGRICULTOR		CAFELÂNDIA-PR
54	APC	M	25	N	PORTEIRO	HORTIFRUTIGRANJEIRO	ALTO PIQUIRI-PR	CASCABEL-PR
55	JJP	M	66	B	APOSENTADO	LAVRADOR	CASA NOVA-BA	CASCABEL-PR
56	PGF	M	48	B	TORNEIRO MECÂNICO	LAVRADOR	SARANDI-RS	CASCABEL-PR
57	RS	F	31	P	DOMÉSTICA	DO LAR	IPORÁ-PR	CORBÉLIA-PR
58	EW	M	77	B	LAVRADOR	AGRICULTOR	CRUZ MACHADO-PR	IBEMA-PR
59	SG	M	58	B	APOSENTADO	LAVOURA	PARANHOS-MS	CASCABEL-PR
60	AAB	M	56	B	LAVRADOR	LAVRADOR	SANTA ROSA-RS	JUVINÓPOLIS-PR
61	JJ	M	42	-	OP MÁQUINAS	LAVRADOR	TEAÇU-BA	CÉU AZUL-PR
62	CVB	M	62	B	APOSENTADO	LAVRADOR	CASCABEL-PR	CASCABEL-PR
63	PCR	F	41	B	DO LAR	DO LAR	LARANJEIRAS DO SUL-PR	CASCABEL-PR
64	JMG	M	46	B	LAVRADOR	LAVRADOR	SERTANÓPOLIS-PR	CASCABEL-PR
65	MLA	F	58	B	DO LAR	DO LAR	CASCABEL-PR	CASCABEL-PR
66	NL	M	67	B	DESEMPREGADP	AGRICULTOR	MAL CÂNDIDO RONDON-PR	MAL CÂNDIDO RONDON-PR
67							CANCELADO	
68	SV	F	41	P	DO LAR	LAVRADORA	QUEDAS DO IGUAÇU-PR	QUEDAS DO IGUAÇU-PR
69	OTB	M	54	B	AGRICULTOR	AGRICULTOR	ITAIÓ-SC	CASCABEL-PR
70	RNK	M	77	B	LAVRADOR	LAVRADOR	CARAZINHO-RS	CASCABEL-PR
71	JOV	M	71		LAVRADOR	LAVRADOR	JIRUÁ-RS	DIAMANTE DÓESTE-PR
72	BAC	M	51	B	SEGURANÇA	LAVRADOR	ECOPORANGA-ES	CASCABEL-PR
73	VCL	M	35	-	MECÂNICO	LAVRADOR	VERA CRUZ DO OESTE-PR	CÉU AZUL-PR
74	SO	M	47	-	LAVRADOR	LAVRADOR	LARANJEIRAS DO SUL-PR	CATANDUVAS-PR
75	AQ	M	52	P	LAVRADOR	LAVRADOR	IEPÊ-SP	DIAMANTE DÓESTE-PR
76	IAK	M	69	B	APOSENTADO	LAVRADOR	CONCÓRDIA-SC	MAL CÂNDIDO RONDON-PR
77	NF	M	58	B	PESCADOR	LAVRADOR	SANTO ANJO-RS	SANTA HELENA-PR
78	VK	M	32	B	VIGILANTE	LAVRADOR	CAPITÃO LEÓNIDAS MARQUES-PR	CAPITÃO LEÓNIDAS MARQUES-PR
79	JFL	M	53	P	CARTAZISTA	AJUDANTE ESCRITÓRIO	JATAIZINHO-PR	CASCABEL-PR
80	CD	M	59	B	SAPATEIRO	LAVRADOR	CAMPO MOURÃO	PORTO VELHO-RO
81	VAS	M	59	B	MOTORISTA	LAVRADOR	SANTA ROSA-RS	CÉU AZUL-PR

Legenda: B=branca, N= Negra, P= pardo