

WEULER DOS SANTOS SILVA

**Paracoccidioidomicose:
estudo clínico-demográfico a partir de
pacientes portadores de lesões bucais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Uberlândia, MG

2007

WEULER DOS SANTOS SILVA

**Paracoccidioidomicose:
estudo clínico-demográfico a partir de
pacientes portadores de lesões bucais**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientador:

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Banca examinadora:

Profa. Dra. Cristiane Miranda França

Prof. Dr. Adriano Mota Loyola

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso

Uberlândia, MG

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S586p Silva, Weuler dos Santos, 1976-
Paracoccidioidomicose : estudo clínico-demográfico a partir de
pacientes portadores de lesões bucais / Weuler dos Santos Silva. - 2008.
58 f. : il.

Orientador: Sérgio Vitorino Cardoso.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de
Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Inclui bibliografia.

1. Paracoccidioidomicose - Teses. 2. Boca - Ferimentos e lesões -
Teses. I. Cardoso, Sérgio Vitorino. II. Universidade Federal de Uber-
lândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU:

616.992.282



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
AV. Pará, 1720, bloco 2u – sala 2U09 – Campus Umuarama - UBERLÂNDIA –MG – 38400-902
(0XX) 034 –3218-2550

RELATÓRIO DA COMISSÃO JULGADORA DA PROVA DEFESA DE MESTRADO DO C.D. WEULER DOS SANTOS SILVA, DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA DESTA UNIVERSIDADE.

Às nove horas do dia vinte e nove de agosto do ano de dois mil e sete, reuniu-se a Comissão Julgadora indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação desta Faculdade, para o julgamento da Dissertação de Mestrado apresentada pelo candidato WEULER DOS SANTOS SILVA, com o título: **Paracoccidioidomycose: estudo clínico demográfico a partir de pacientes portadores de lesões bucais**. O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública compreendendo a exposição, seguida de arguição pelos examinadores. Encerrada a arguição, cada examinador expressou o seu julgamento em sessão secreta e exarou o seu parecer. A Comissão Julgadora, após análise do Trabalho, verificou que o mesmo encontra-se em condições de ser incorporado ao banco de Dissertações e Teses da Biblioteca desta Universidade. Acompanham este relatório os pareceres individuais dos membros da Comissão Julgadora.

Uberlândia 29 de agosto de 2007

Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia - UFU

APROVADO
Aprovado/Reprovado/Conceito

Prof. Dr. Adriano Mota Loyola
Titulação: Doutor
Universidade Federal de Uberlândia. - UFU

APROVADO
Aprovado/Reprovado/Conceito

Profa. Dra. Cristiane Miranda França
Titulação: Doutor
Universidade Ibirapuera - UNIB

Aprovado
Aprovado/Reprovado/Conceito

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais e a minha esposa, por serem a minha força.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sua misericórdia em me permitir hoje, concluir este trabalho, sendo meu escudo em junho de 2005.

Agradeço ao Prof. Dr. Sérgio Vitorino Cardoso por ser verdadeiramente um amigo, um exemplo de educador e pessoa a ser alcançada.

Agradeço aos funcionários do arquivo medico e odontológico, sem eles e sua orientação jamais conseguiria realizar este trabalho.

Ao aluno de iniciação científica, Marco Túllio Brazão-Silva, e à mestranda Marília Ferreira Andrade, pelo auxílio na coleta e tabulação dos dados aqui apresentados.

EPÍGRAFE

O que não nos mata nos torna mais forte.

Friedrich Nietzsche

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	01
Resumo	02
Abstract	03
1. Introdução	04
2. Revisão da literatura	06
2.1. Definição de nomenclatura	06
2.2. Paracoccidioides	06
2.3. Infecção Humana	07
2.4. Epidemiologia	10
2.5. Manifestações clínicas	14
2.6. Diagnóstico	19
2.7. Classificação das formas clínicas	22
2.8. Tratamento	24
3. Proposição	28
4. Material e métodos	29
5. Resultados	30
6. Discussão	39
7. Conclusões	45
8. Referências	47
9. Anexo	57

LISTA DE ABREVIATURAS

- oC – Graus Celsius.
- m – metro(s)
- mm – milímetro(s)
- AIDS – do Inglês, *acquired immunodeficiency syndrome*, ou síndrome da imunodeficiência adquirida.
- HIV – do Inglês, *human immunodeficiency vírus*, ou vírus da imunodeficiência humana
- CD4 – do Inglês, *cluster of differentiation*, ou grupo de diferenciação, antígeno 4.
- ELISA – do Inglês, *enzyme-linked immunosorbant assay*, ou ensaio de imunoabsorção ligado a enzima.
- μm – Micrômetro(s)
- mg – Miligrama(s)
- cm – Centímetro(s)

RESUMO

No presente estudo, são descritas as características demográficas e clínicas de 66 pacientes portadores de lesões bucais de paracoccidiodomicose, identificados na casuística de um centro de referência em Patologia Bucal, no período de 1978 e 2006. Observou-se predominância de adultos, de meia idade, com grande número de pacientes com ocupações rurais. Quanto às lesões bucais, a maioria dos casos mostrou acometimento gengival, seguida por lesões no palato e lábios. Frequentemente, as manifestações bucais levaram ao diagnóstico. Houve predomínio de pacientes com a apresentação multifocal, com alterações sistêmicas moderadas. A baixa frequência de casos graves, em adição ao grande número de pacientes sem lesões pulmonares evidentes parecem sugerir que as lesões bucais da paracoccidiodomicose ocorrem precocemente. Além disso, a elevada frequência de casos, comparada a outros relatos, sugere que a área de abrangência do centro avaliado apresente-se endêmica para a micose. Estudos prospectivos devem ser realizados para se confirmar essas hipóteses.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose; Manifestações bucais; Epidemiologia; Classificação; Diagnóstico

ABSTRACT

The present work describes the demographic and clinic profile of 66 patients with oral lesions of paracoccidioidomycosis attended in a reference center for Oral Pathology, in the period between 1978 and 2006. There was predominance of middle-aged males, with large number of people with rural occupation. In the oral cavity, most of the cases presented gingival lesions, followed by palate and lips. Very often, oral manifestations led to the diagnosis. Chronic multifocal form was predominant, with moderate systemic alterations. The low frequency of severe manifestations, in addition to the large number of patients without evident pulmonary alterations, was interpreted as evidence that oral lesions of paracoccidioidomycosis occur precociously. In addition, the high frequency of cases, as compared to previous works, suggests that the investigated area would be endemic to the mycosis. These hypotheses should be tested in future investigations.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose é uma doença fúngica causada pelo microorganismo *Paracoccidioides brasiliensis*. Apresenta distribuição geográfica restrita ao continente americano, do México à Argentina, sendo endêmica no Brasil. A infecção sucede à inalação de esporos provenientes do solo, causando doença pulmonar clínica ou subclínica, seguida ou não de disseminação linfo-hematogênica para outros órgãos. Ocorre com maior frequência em adultos de meia idade, em sua maioria os homens, sem predominância racial evidente. Afeta principalmente trabalhadores rurais, embora não esteja restrita a esse grupo profissional. Sabe-se que há predomínio de manifestações crônicas, de gravidade variável. Dadas suas manifestações usualmente debilitantes, mostra impacto sócio-econômico significativo para os indivíduos acometidos, os quais encontram-se geralmente na fase mais produtiva de suas vidas.

O estudo da paracoccidiodomicose assume importância entre os cirurgiões-dentistas, tendo em vista que sua manifestação na cavidade bucal é frequente, por vezes única, e muitas vezes leva ao diagnóstico da doença. Não obstante, até o momento, as informações disponíveis na literatura sobre a caracterização clínica dos pacientes a partir de uma abordagem odontológica são escassas, em particular quanto à afecção de outros sistemas orgânicos. Além disso, embora a região do Triângulo Mineiro se inclua dentro da área endêmica para a paracoccidiodomicose, a caracterização da epidemiologia dessa micose nessa região ainda é precária, em particular quanto à sua importância na atuação profissional em Odontologia.

Assim, no presente trabalho, de caráter retrospectivo e descritivo, procurou-se coletar, organizar e descrever as informações disponíveis sobre a

casuística de pacientes portadores de lesões bucais de paracoccidioidomicose, em um centro de referência em diagnóstico de doenças buco-maxilo-faciais, visando fornecer dados que permitam melhorar a compreensão da doença, em particular quanto ao seu diagnóstico clínico, a partir da descrição do perfil geral da amostra avaliada.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Definição e nomenclatura

A paracoccidioidomicose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, a qual usualmente apresenta caráter sistêmico, dado o envolvimento de múltiplos órgãos (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Lacaz *et al.*, 1994a; Brummer *et al.*, 1993).

Descrita pela primeira vez no Brasil, em 1908, por Adolpho Lutz, ao examinar lesões encontradas na boca de dois pacientes, a paracoccidioidomicose recebeu sucessivamente as designações de “blastomicose brasileira”, “granulomatose paracoccidióidica”, “moléstia de Lutz” e “moléstia de Lutz-Splendore-Almeida”. Historicamente, a designação “blastomicose sul-americana” tem sido muito utilizada. Entretanto, muito embora quase a totalidade dos casos ocorra em habitantes da América do Sul, a doença não é exclusiva dessa região geográfica. Além disso, “blastomicose” é um termo que deve ser restrito à infecção por *Blastomyces dermatidis*. Assim, a designação paracoccidioidomicose foi consagrada em 1971, em Medellín, na Colômbia, durante simpósio sobre a micose (Lacaz *et al.*, 1994a; Pan-American Health Organization, 1972).

2.2 *Paracoccidioides brasiliensis*

O agente etiológico da paracoccidioidomicose é considerado um fungo imperfeito, com dimorfismo associado à temperatura tendo em vista que se apresenta como micélio na temperatura ambiente e como levedura a 37°C, em culturas ou no organismo hospedeiro. Os fatores associados à transição morfológica podem ainda incluir disponibilidade de nutrientes e tensão de

oxigênio (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Brummer *et al.*, 1993; Lacaz *et al.*, 1994b; San-Blas & San-Blas, 1994).

Acredita-se que o *Paracoccidioides brasiliensis* tenha vida livre na natureza, embora seu habitat não tenha sido definitivamente identificado (Restrepo *et al.*, 2001; Restrepo-Moreno, 1994). No ambiente, esse fungo se apresenta como estruturas filamentosas, contendo propágulos infectantes chamados conídias. Uma vez inalados, esses propágulos dão origem a formas leveduriformes do fungo, as quais que constituirão sua forma parasitária nos tecidos do hospedeiro (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Lacaz, 1994c; McEwen *et al.*, 1987). Até recentemente, os humanos eram tidos como os únicos organismos passíveis de infecção por este agente. Atualmente, alguns animais foram encontrados sendo portadores da infecção, em particular espécies de tatus, as quais têm sido agora investigadas como possíveis reservatórios naturais para o *Paracoccidioides brasiliensis*, ainda que tal fato não tenha sido comprovado (Bagagli *et al.*, 2006).

2.3 Infecção humana

Estudos clínicos e laboratoriais demonstram ser a via inalatória a porta de entrada do *Paracoccidioides brasiliensis* no organismo humano (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Montenegro & Franco, 1994; Brummer *et al.*, 1993; McEwen *et al.*, 1987). Embora as manifestações estomatológicas constituam, em grande parte dos casos, o fator que motive uma primeira consulta com profissional de saúde, a teoria da porta de entrada através de traumatismos na mucosa bucal atualmente está desacreditada, em particular porque estudo experimental sobre infecção via tecidos bucais mostrou disseminação pouco freqüente e que não seguiu a história natural vista na espécie humana (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Camilo-Roldán *et al.*, 2001).

Após atingir os pulmões, o fungo é então eventualmente drenado para linfonodos regionais, estabelecendo uma lesão linfática satélite. As lesões de inoculação e linfática regional formam o chamado “complexo primário”, que pode, a partir de então: 1) regredir, com a destruição dos fungos e formação de

cicatrizes estéreis; 2) regredir com a permanência de fungos viáveis no interior das cicatrizes, formando focos quiescentes; 3) progredir, determinando o aparecimento de sinais e sintomas, caracterizando-se a paracoccidioidomicose-doença (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Montenegro & Franco, 1994; Brummer *et al.*, 1993; Severo *et al.*, 1979).

Durante o estabelecimento do complexo primário, a grande maioria das pessoas infectadas não apresenta sinais ou sintomas da paracoccidioidomicose, caracterizando desta forma a paracoccidioidomicose-infecção (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Montenegro & Franco, 1994; Brummer *et al.*, 1993). Entretanto, já ocorre a sensibilização do hospedeiro, como pode ser demonstrado pelo resultado positivo do teste intradérmico à paracoccidioidina. A evolução da infecção para doença depende da virulência do agente e do tipo e da capacidade de resposta imunológica do hospedeiro, em especial da efetividade da imunidade celular (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Calich *et al.*, 1998; Calish & Kashino, 1998). Considerando os elevados índices de testes intradérmicos positivos em determinadas populações, a incidência relativamente baixa de casos clínicos da doença entre essas pessoas sugere que o fungo presente, em geral, baixa patogenicidade (Fava & Fava Netto, 1998).

Após atingir os pulmões, o fungo pode disseminar-se por via linfática e, ou, hematogênica, atingindo, com maior freqüência, os linfonodos, mucosas, pele e glândulas supra-renais, e ainda, com menor freqüência, a medula óssea, baço, fígado e o sistema nervoso central, entre outros órgãos (Berbert *et al.*, 2007; Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Montenegro & Franco, 1994).

Em qualquer fase, histopatologicamente, a doença segue um padrão que é comum às micoses profundas, tendo início por um fluxo de leucócitos polimorfonucleares neutrófilos em resposta à presença do microorganismo. Da degranulação dessas células, a qual pode ser disparada por tentativas frustradas de fagocitar o fungo, ou por atividade citotóxica de produtos microbianos sobre os neutrófilos, forma-se então um microabscesso bem delimitado. Em seqüência, se os neutrófilos falham em destruir as células fúngicas, fagócitos mononucleares (macrófagos) chegam até a área de

infecção e envolvem a zona supurativa central, engolfando os microorganismos e restos celulares. Nessa etapa, histiócitos ativados, em grande número, acumulam-se de forma coesa, adquirindo uma morfologia peculiar que os caracteriza como “células epitelióides”. Ainda, são estimulados a formarem sincícios que resultam em células gigantes multinucleadas também com morfologia específica, conhecidos como “células de Langhans”. A presença de macrófagos ativados, epitelióides ou como células gigantes, em conjunto com a presença de linfócitos que regulam a resposta imune, e ainda com fibroblastos atraídos para a região de agressão e em seguida ativados por mediadores específicos, caracterizam então a formação de granulomas (Kaminagakura *et al.*, 2007; Brito & Franco, 1994; Montenegro & Franco, 1994; Franco, 1987). Essa resposta adaptativa celular é usualmente eficaz na contenção da infecção, conforme observado pelo contraste entre a freqüência de positividade para paracoccidiodina e o número de doentes. Desses últimos, ao contrário dos pacientes com formas leves da doença, aqueles com manifestações clínicas mais agressivas freqüentemente apresentam deficiência na resposta imune celular. Nesse sentido, os granulomas são usualmente mais bem formados e densos nos pacientes com formas menos agressivas da doença (Kaminagakura *et al.*, 2007; Calish & Kashino, 1998). Nos indivíduos susceptíveis, ou seja, naqueles em que a resposta humoral prevalece, a ineficácia na eliminação das células fúngicas gera ciclos sucessivos de influxo de PMN, macrófagos, linfócitos e plasmócitos, associadas à formação de vasos sangüíneos, dando origem a um tecido de granulação que caracteriza o padrão produtivo-granulomatoso que é identificado macroscopicamente na maioria das lesões. Além desse padrão, a interação parasito-hospedeiro pode estar clinicamente associada a necrose isquêmica, caseosa, gomóide ou supurativa, com reação granulomatosa característica na periferia da necrose, havendo em geral grande quantidade de fungos em meio à necrose (Brito & Franco, 1994; Franco *et al.*, 1987; Uribe *et al.*, 1987). Com a evolução para a cronificação ou cura das lesões, observa-se a transformação progressiva dos focos granulomatosos em tecido fibroso cicatricial, iniciando-se ao redor da reação

granulomatosa ou das áreas de necrose (Franco *et al.*, 1998; Brito & Franco, 1994; Montenegro & Franco, 1994).

2.4 Epidemiologia

2.4.1 Incidência, prevalência e mortalidade

A inexistência de notificação compulsória dos casos pela paracoccidiodomicose impede a existência de dados precisos sobre a incidência e gravidade da doença no Brasil. As informações disponíveis sobre prevalência, incidência, morbidade e mortalidade da micose baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos e de séries de casos. Enquanto testes de sensibilidade intradérmica com paracoccidiodina mostrem níveis de exposição de cerca de 10% da população dos países mais afetados, outros dados estimam que, em áreas com maior número de casos, a incidência anual da doença chegue a três novos casos para cada 100.000 habitantes (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Coutinho *et al.*, 2002; Fava & Fava Netto, 1998; Wanke & Londero, 1994).

Informações registradas no Ministério da Saúde atestam que 3.181 óbitos por paracoccidiodomicose foram registrados no Brasil entre 1980 a 1995, resultando em taxa de mortalidade por paracoccidiodomicose de 1,45 casos por milhão de habitantes, havendo regressivamente maior número de óbitos nas regiões Sul, Centro-Oeste, Sudeste e Norte, com número pouco expressivo de mortes pela doença na região Nordeste. Além dessa observação, tem sido mostrado decréscimo histórico significativo na mortalidade por paracoccidiodomicose no país, que corresponde à oitava causa mais comum entre as doenças crônicas infecciosas, atrás da doença de Chagas, tuberculose, AIDS, malária, esquistossomose, sífilis e hanseníase, estando à frente da mortalidade por leishmaniose e de todas as outras micoses profundas (Coutinho *et al.*, 2002).

2.4.2 Distribuição geográfica

A paracoccidioomicose é endêmica em praticamente todos os países da América Latina, sendo quase restrita a esse subcontinente, com maior número de casos no Brasil, Colômbia e Venezuela, nessa ordem (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Calle *et al.*, 2001; Rivitti e Aoki, 1999; Wanke & Londero, 1994; Brummer *et al.*, 1993). A frequência da doença é ainda variável dentro de um mesmo país, sendo que, no Brasil, os casos são encontrados principalmente em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Mato Grosso do Sul (Blotta *et al.*, 1999; Fava & Fava Netto, 1998). Nos casos relatados fora da América Latina, é usual que o paciente tenha anteriormente visitado ou residido em um país latino americano (Van Damme *et al.* 2006; Kammei *et al.*, 2003; Ginarte *et al.*, 2003; Horr e *et al.*, 2002; Manns *et al.* 1996; Brummer *et al.*, 1993; Ajello & Polonelli, 1985).

Explica-se essa concentração regional pela existência de microrregiões, denominadas “reserv reas”, onde fatores ambientais favorecem a sobrevivência do microorganismo. Assim, observou-se que as reserv reas apresentam certas características climáticas específicas, tais como temperaturas m dias de 17 C a 24 C; clima temperado, quente e moderadamente úmido; índice pluviométrico de 800mm a 2000mm por ano; altitude entre 47m e 1300m; solo ácido e vegetação densa, tal como encontrado nas florestas tropicais e subtropicais da América Latina (Simões *et al.*, 2004; Restrepo *et al.*, 2001; Blotta *et al.*, 1999; Lacaz, 1994a; Brummer *et al.*, 1993; Borelli, 1964).

2.4.3 Faixa etária e distribuição entre sexos

A infecção é prioritariamente adquirida nas duas primeiras décadas de vida, com pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade. Por outro lado, a evolu ção para doença é incomum neste grupo, ocorrendo mais frequentemente em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação de foco endógeno latente. A razão de acometimento da paracoccidioomicose em adultos varia entre 10 a

15 homens para cada mulher, diferença que não ocorre na infância, faixa etária em que a doença se distribui uniformemente entre ambos os sexos, com ligeiro predomínio do masculino em adultos jovens (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Wanke & Londero, 1994; Brummer *et al.*, 1993). A predileção pelo sexo masculino na idade adulta parecer ser resultado do efeito protetor dos hormônios femininos, como o estradiol, que inibe a transformação do fungo em levedura (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Salazar *et al.*, 1988; Stover *et al.*, 1986; Restrepo *et al.*, 1984). Outros autores têm comentado, sem maior suporte científico, que a maior dedicação das mulheres às atividades domésticas possa também contribuir para tal fato, tendo em vista que os homens do campo executam mais atividades de contato com o solo (Palhetaneto *et al.*, 2003).

2.4.4 Raça

Tem se observado não haver preponderância racial nítida para a paracoccidioidomicose, embora a miscigenação racial característica das áreas endêmicas dificulte tal análise (Brummer *et al.*, 1993). Não obstante, indivíduos leucodermas parecem predominar dentre os doentes (Bicalho *et al.*, 2001; Wanke & Londero, 1994)

2.4.5 Ocupação

Indivíduos que exercem atividades agrícolas do solo constituem a maioria dos pacientes com a doença. É anedótica a idéia de que micose esteja restrita a esse grupo ocupacional, já que foi verificado que ele é apenas predominante, ocorrendo acometimento ainda de habitantes de áreas urbanas com atividades profissionais relacionadas à manipulação do solo, como jardineiros e pedreiros, e, ainda mais importante, até mesmo de indivíduos dados a outras ocupações, tais como comerciantes, professores e metalúrgicos (Verli *et al.*, 2005; Brummer *et al.*, 1993; Paniago *et al.*, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Blotta *et al.*, 1999; Wanke & Londero, 1994).

2.4.6 Co-morbidades

É ressaltada na literatura a observação de que pacientes com paracoccidioidomicose freqüentemente apresentam co-morbidades, de natureza infecciosa ou não. Dos processos infecciosos, destacam-se a tuberculose, cuja associação é registrada em 5 a 10% dos pacientes com paracoccidioidomicose, as enteroparasitoses, a exacerbação infecciosa de doença pulmonar obstrutiva crônica e a AIDS (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques & Shikanai-Yasuda, 1994).

Pouco mais de uma centena de casos de paracoccidioidomicose associada à AIDS foram relatados, na maioria deles com características concomitantes das forma aguda e crônica da micose. Este aspecto sugere que as formas clínicas usualmente empregadas para a classificação de pacientes imunocompetentes não sejam aplicáveis à coinfeção paracoccidioidomicose / HIV (Benard & Duarte, 2000). A maior parte dos pacientes com essa característica apresenta-se com níveis de linfócitos CD4 inferiores a 200 células/ml (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Paniago *et al.*, 2005). A incidência da doença em pacientes aidéticos é estimada em 0,02% no Brasil, mas esse valor provavelmente é subestimado e não reflete a realidade, pois seu calculo é baseado em poucos casos relatados na literatura dessa associação (Paniago *et al.*, 2005; Nobre *et al.*, 2003). Não obstante, a baixa incidência talvez seja explicada pelo uso da associação sulfametazol / trimetoprim como profilaxia para a pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii*, medicamento que é efetivo contra o *Paracoccidioides brasiliensis*. Outra explicação poderia ser o fato da AIDS ser ainda um fenômeno predominantemente urbano no Brasil (Paniago *et al.*, 2005). Casos de doenças não infecciosas foram relatados como co-morbidades, tais como a doença de Hodgkin e carcinomas associados. Neste contexto, indivíduos que, apesar do uso regular da medicação antifúngica, apresentam resposta clínica insatisfatória devem ser investigados para a presença de co-morbidade (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

2.5 Manifestações clínicas

Qualquer órgão do corpo pode ser acometido, porém as manifestações mais importantes são observadas nos pulmões, linfonodos, mucosas, podendo acometer as supra-renais, ossos, tubo digestivo e sistema nervoso (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Mendes, 1994; Montenegro & Franco, 1994; Brummer *et al.*, 1993). A seguir, são descritas brevemente as principais alterações relacionadas a cada sistema orgânico, com ênfase final nas lesões bucais.

2.5.1 Pulmões

A infecção pulmonar inicial é geralmente assintomática, enquanto que a progressão da doença leva primeiro a sintomas não específicos, tais como tosse crônica, expectoração, dispnéia, dor torácica e hemoptise, os quais podem ser ou não acompanhados por outras manifestações sistêmicas da doença, tais como perda de peso, anorexia e febre, em vários graus e combinações, inclusive simulando tuberculose ou outras micoses profundas (Santos *et al.*, 1999; Montenegro & Franco, 1994; Brummer *et al.*, 1993; Londero, 1991; Davies, 1987). As alterações pulmonares detectadas nos estudos radiológicos geralmente são intersticiais e, ou, alveolares. O comprometimento alveolar determina focos de condensação de aspecto bronquiopneumônico, em geral bilaterais e simétricos, predominando nas regiões peri-hilares. Com a evolução da doença, surgem estrias e faixas densas de fibrose, que se dirigem dos hilos para a periferia dos campos pulmonares, geralmente acompanhadas de enfisema pulmonar. O ápice e as bases são usualmente preservados, eventualmente demonstrando enfisema, sendo as alterações pleurais raras (Santos *et al.*, 1999; Magalhães & Guerrini, 1994; Ratto & Afonso, 1994; Londero, 1991; Davies, 1987).

2.5.2 Linfadenopatia

O envolvimento linfonodal é uma das manifestações clínicas mais comuns da paracoccidiodomicose, demonstrando o tropismo do *Paracoccidioides brasiliensis* pelo sistema reticuloendotelial. Clinicamente, podem ser observadas linfonodomegalias regionais ou generalizadas, podendo estas ser acompanhadas de linfedema. As cadeias mais comumente afetadas são as do segmento cefálico, seguidas pelas supraclavicular, axilar e abdominal. No segmento cefálico predominam os linfonodos submandibulares, os das cadeias cervical anterior e posterior, os pré e retroauriculares, além dos suboccipitais. Os gânglios acometidos podem apresentar vários padrões, variando de um linfonodo macroscopicamente normal (forma não-supurativa) até linfonodos aumentados de volume (forma pseudotumoral), ou com centro necrótico e tendência a coalescer (forma supurativa). Calcificações também podem ser evidenciadas (Prado *et al.*, 2005; Simon *et al.*, 2005; Slevogt *et al.*, 2004; Restrepo, 2000; Montenegro & Franco, 1994;).

2.5.3 Glândulas supra-renais

Postula-se que as lesões adrenais sejam menos freqüentes apenas que os acometimentos pulmonares e linfonodais, embora a maioria dos pacientes não apresente alteração clínica evidente relacionada a esse aspecto, já que é necessária a destruição de pelo menos 80% a 90% das glândulas para surgirem os sintomas de insuficiência adrenal. Alterações exclusivas da adrenal sem o comprometimento concomitante de outros órgãos podem ser observadas, porém são bastante raras (Leal *et al.*, 2003; Colombo *et al.*, 1994).

2.5.4 Ossos, medula óssea e articulações

As lesões ósseas geralmente são assintomáticas, sendo descobertas em exames radiológicos rotineiros, ao contrário das lesões articulares, as quais manifestam quadro clínico exuberante, caracterizado por

sinais flogísticos intensos e impotência funcional. Os ossos mais freqüentemente envolvidos são clavícula, costelas, acrômio, esterno e rádio. Nesses órgãos, as lesões apresentam tendência a simetria, sendo em geral múltiplas e com tamanho variado. O comprometimento articular ocorre na maioria das vezes por extensão das lesões ósseas epifisárias, sendo observadas em cerca de um terço dos casos de lesões ósseas. Existem relatos de lesões articulares isoladas, sem evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas de acometimento em outros órgãos. O envolvimento medular é variável, apresentando desde a presença de algumas células fúngicas até disseminação progressiva das mesmas, distorcendo a arquitetura tecidual, com fibrose a necrose (Resende *et al.*, 2006; Amstalden *et al.*, 1996).

2.5.5 Trato gastrointestinal

Todos os segmentos do trato digestivo, da boca ao ânus, poderão ser afetados pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, porém são mais comuns nos locais mais ricos em tecido linfóide como o íleo terminal, apêndice e hemicólon direito. Este acometimento pode ser segmentar ou difuso, com tendência a caminhar do íleo terminal para o reto, contrariamente à retocolite ulcerativa. Lesões de esôfago, estômago e duodeno são bastante raras (Prado *et al.*, 2005; Chojniak *et al.*, 2000; Martinez *et al.*, 1986; Martinez *et al.*, 1979; Penna, 1979).

2.5.6 Sistema nervoso central

As manifestações da paracoccidioidomicose nesse sistema em geral ocorrem em doentes que apresentam ou apresentaram lesões em outros órgãos, sendo incomum ocorrência isolada. Suas lesões podem ser divididas em dois tipos: meníngea e granulomatosa. A forma meníngea é mais rara e é caracterizada por inflamação crônica da leptomeninge, de distribuição focal e predominante na base do crânio. As alterações encontradas no líquido cefalorraquidiano são inespecíficas, sendo excepcional a demonstração do fungo,

seja pelo exame direto ou cultura. Na forma granulomatosa, ou pseudotumoral, as lesões tendem a ser múltiplas, apresentando distribuição aleatória, com certa predominância no compartimento supratentorial, em especial nos hemisférios cerebrais. Podem acometer ainda, em ordem decrescente, o cerebelo, os tálamos, o tronco encefálico e mais raramente a medula espinal (Paniago *et al.*, 2007; Almeida, 2005; Montenegro & Franco, 1994).

2.5.7 Cavidade bucal

O acometimento mucocutâneo é uma característica clínica importante e usualmente precoce da paracoccidioidomicose, tendendo a ocorrer primeiro na mucosa bucal, podendo ainda atingir a mucosa nasal, faringe e laringe, e também levar à formação de lesões em pele. No entanto, podem ocorrer manifestações cutâneas sem alterações mucosas, e vice-versa (Montenegro & Franco, 1994; Sposto *et al.*, 1994). Em particular, as lesões bucais são tão freqüentes que assumem importância para caracterização clínica da doença (embora não sejam em absoluto essenciais para o estabelecimento do diagnóstico), condicionando a necessidade de participação do cirurgião-dentista no diagnóstico e na terapêutica desta micose (Vieira & Borsatto-Galera, 2006; Verli *et al.*, 2005; Araújo & Sousa, 2000).

A. Aspecto fundamental

As lesões estomatológicas apresentam-se exulceradas e ulceradas, de contornos e bordas irregulares, com superfície granulomatosa, de fundo amarelado, entremeadas por pontos hemorrágicos, conferindo às mesmas aspecto semelhante ao morango, daí denominadas “moriformes”. Essas geralmente são multicêntricas e dolorosas, acompanhadas de macroqueilia, sialorréia abundante, sensação de prurido e ardor. Às vezes, podem apresentar-se também sob a forma de ulceração mais profunda. A ocorrência de cicatrização aberrante durante a evolução da doença ou mesmo durante o processo de cura eventualmente leva a trismo e até mesmo microstomia, de

intensidades variáveis, sendo considerada seqüelas importantes da paracoccidiodomicose (Andrade *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2007; Verli *et al.*, 2005; Almeida *et al.*, 2003; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Araújo & Sousa, 2000; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1993).

B. Número de lesões

Como usual para outras doenças infecciosas neste sítio anatômico, as lesões bucais de pacientes com paracoccidiodomicose são mais freqüentemente múltiplas, embora existam relatos esporádicos de lesões únicas (Andrade *et al.*, 2007; Silva *et al.*, 2007; Verli *et al.*, 2005; Almeida *et al.*, 2003; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Araújo & Sousa, 2000; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1993).

C. Sítios anatômicos

De forma geral, relatos sobre séries de casos de manifestações bucais da paracoccidiodomicose chamam a atenção para elevando número de lesões em regiões revestidas por mucosa inserida, com particular freqüência de lesões gengivais, inclusive com perda de inserção óssea (Silva *et al.*, 2007). A mucosa labial também é freqüentemente afetada, seguindo-se por outros sítios com acometimento menos freqüente. Entretanto, observa-se ampla variação na proporção de acometimento de cada sítio, provavelmente devida ao tipo de instituição avaliada (médica ou odontológica) e à qualidade do registro sobre esse dado nas fontes de informação (Andrade *et al.*, 2007; Verli *et al.*, 2005; Almeida *et al.*, 2003; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Araújo & Sousa, 2000; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1993).

D. Sintomas

As lesões bucais da paracoccidiodomicose apresentam usualmente dor espontânea, exacerbada durante a mastigação e a higiene oral, fato que contribui para a deterioração da condição sistêmica do paciente. Outras alterações importantes que geralmente são citadas pelos pacientes incluem sangramento, sialorréia abundante, sensação de prurido e ardor na cavidade bucal (Verli *et al.*, 2005; Almeida *et al.*, 2003; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1993).

2.6 Diagnóstico

A anamnese e o exame físico devem obrigatoriamente incluir a pesquisa de sinais e sintomas relacionados ao envolvimento pulmonar (tosse, dispnéia, expectoração mucopurulenta, disfonia), tegumentar (ulcerações, odinofagia, disfagia), linfático (adenomegalia), adrenal (astenia, emagrecimento, hipotensão, escurecimento de pele, dores abdominais) e do sistema nervoso central (cefaléia, déficit motor, síndrome convulsivo, alteração de comportamento e, ou, do nível de consciência) (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003).

Não obstante, para caracterização definitiva da paracoccidiodomicose, é necessária a demonstração do fungo no organismo, o que pode ser feito através do exame direto ou indireto, ou ainda micológico, de amostras obtidas de material clínico. Por outro lado, evidências não definitivas, porém importantes, da doença podem ser encontradas por vários procedimentos complementares ao exame clínico, em particular de métodos imaginológicos e imunológicos, os quais podem ainda ser utilizados para o acompanhamento da evolução do tratamento dos pacientes (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Brummer *et al.*, 1993).

2.6.1. Biópsia e citologia esfoliativa

O exame histopatológico é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico da paracoccidiodomicose, com especial importância para as lesões bucais, consistindo em um exame simples de realizar e de baixo custo (Marques, 2003).

Microscopicamente, a forma leveduriforme, patogênica, do *Paracoccidioides brasiliensis* é caracterizada como estrutura arredondada, com diâmetro aproximado de 10µm, podendo alcançar até 60µm, de parede celular espessa e birrefringente, com exosporulações múltiplas, as quais são essenciais para definição da espécie (Lacaz, 1994a; Lacaz, 1994c). Além da necessidade absoluta da identificação do agente etiológico, observa-se em amostras teciduais a presença de reação inflamatória crônica granulomatosa, com a presença de macrófagos epitelióides, células gigantes de Langhans, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos, fibroblastos, microabscessos epiteliais e na lâmina própria, e ainda áreas de fibrose. Tal reação pode ser mais ou menos organizada, com a formação de granulomas mais ou menos compactos (Montenegro & Franco, 1994; Uribe *et al.*, 1987).

A citologia esfoliativa da mucosa bucal é também um exame útil e válido na paracoccidiodomicose, devido à simplicidade na sua execução, de baixo custo operacional, que não apresenta efeitos indesejáveis, podendo ser utilizado como exame de rotina ambulatorial no diagnóstico de lesões suspeitas da mucosa bucal, em particular quando os indícios clínicos são fortemente sugestivos dessa micose. A utilização da técnica de impregnação pela prata pelo método de Gomori-Grocott possibilita maior facilidade, fidelidade e nitidez em observar o *Paracoccidioides brasiliensis*, favorecendo seu uso como método auxiliar no diagnóstico precoce e no controle terapêutico da paracoccidiodomicose (Araújo *et al.*, 2001; Cardoso *et al.*, 2001; Araújo *et al.*, 2003).

2.6.2 Exame de escarro e outras secreções

Amostras clínicas provenientes de escarro, exsudato purulento de linfonodos, lavado brônquico, entre outros, podem ser submetidos a exame direto com preparados de hidróxido de potássio, ou ainda utilizados para cultura microbiológica (Lacaz, 1994b).

2.6.3 Radiografia de tórax

As alterações detectadas em estudos radiológicos do tórax refletem a evolução da doença a partir do pulmão. O aspecto clássico do envolvimento pulmonar caracteriza-se por expansão das regiões hilares e do mediastino, e por alterações pulmonares bilaterais que se irradiam do hilo para a periferia. O ápice e as bases tendem a estar preservados, eventualmente mostrando enfisema, sendo as alterações pleurais raras (Santos *et al.*, 1999; Ratto & Afonso, 1994; Londero, 1991; Davies, 1987).

2.6.4 Sorologia

A demonstração indireta do contato com o *Paracoccidioides brasiliensis* pode ser realizada a partir de vários procedimentos sorológicos, os quais têm sido constantemente aperfeiçoados com a identificação e caracterização antigênicas de componentes específicos do fungo. Estes testes são empregados não somente no diagnóstico presuntivo da doença, onde têm valor limitado pela alta frequência de contato com o microorganismo, mas principalmente para controle da eficácia da terapêutica (Correa *et al.*, 2007; Camargo *et al.*, 2003; Del Negro *et al.*, 2000).

2.7 Classificação das formas clínicas

Muitas tentativas têm sido realizadas para agrupar as formas clínicas da paracoccidiodomicose humana, em função da diversidade de quadros clínicos associados à doença, baseados em parâmetros tais como a presença de sinais e sintomas (infecção ou doença), órgãos afetados, duração da doença, presença ou não de seqüelas, entre outros. Nesse intento, um comitê de especialistas foi constituído no “Segundo Encontro sobre Paracoccidiodomicose”, realizado em Botucatu em 1983, com objetivo de propor uma classificação consensual das formas clínicas da doença. Após a circulação de um questionário entre os membros do comitê, os comentários reunidos foram analisados e reunidos em uma proposta que foi aprovada no “Colóquio Internacional sobre Paracoccidiodomicose”, em Medelin, na Colômbia, no ano de 1986 (Franco et al., 1987), aqui apresentada resumidamente e descrita resumidamente a seguir.

a) Paracoccidiodomicose-infecção

b) Paracoccidiodomicose-doença

i. Forma aguda ou subaguda (Tipo Juvenil)

a) Moderada

b) Grave

ii. Forma crônica (Tipo adulto)

a) Unifocal

- Leve
- Moderada
- Grave

b) Multifocal

- Leve
- Moderada
- Grave

c) Formas residuais ou seqüelas

2.7.1 Caracterização das formas clínicas

a) Paracoccidioidomicose infecção

Afeta indivíduos de ambos os sexos, aparentemente saudáveis, que residem ou residiram em zona endêmica, sendo caracterizada por reação intradérmica específica positiva. Na maioria desses indivíduos, não se observa depressão da resposta imune celular. Em alguns casos é possível encontrar cicatrizes radiológicas pulmonares.

b) Paracoccidioidomicose doença

I. Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)

Forma habitualmente grave, de evolução rápida, que afeta jovens de ambos os sexos e compromete preferencialmente o sistema monocítico-fagocitário. Geralmente os doentes apresentam depressão da resposta imune celular e aumento da produção de anticorpos. Ocorrem dois subtipos:

- **Grave:** Caracteriza-se por instalação e progressão rápidas, com deterioração intensa do estado geral e diminuição da capacidade de trabalho. Compromete principalmente os nódulos linfáticos, fígado, baço, medula óssea e sistema nervoso central.
- **Moderada:** Caracteriza-se por instalação e progressão mais lenta que a do tipo grave, com menor deterioração do estado geral e comprometimento da capacidade de trabalho, geralmente acometendo somente um sistema ou cadeia linfática.

II. Forma crônica (tipo adulto)

Caracteriza-se por duração prolongada, instalação lenta e evolução gradual, com alteração progressiva do estado geral. Acomete principalmente

indivíduos do sexo masculino de 30 ou mais anos, podendo ser leve, moderada ou grave. Aqui também se distinguem dois subtipos.

- **Unifocal:** Manifesta-se por sinais e sintomas em um único órgão ou sistema. A imunidade celular apresenta-se menos eficiente que indivíduos resistentes, mas ainda é preservada. Anticorpos específicos costumam estar presentes, em níveis moderados.

- **Multifocal:** Caracteriza-se por sinais e sintomas acometendo mais de um órgão ou sistema. As alterações da resposta imune celular e humoral são variáveis.

c) Formas residuais ou seqüelas

Manifestam-se por sintomas e sinais relacionados com as seqüelas cicatriciais de lesões ativas progressas, tais como sinéquias, trismo, enfisema pulmonar, estenose de laringe ou traquéia.

2.8 Tratamento

2.8.1 Medicamentos

A paracoccidiodomicose era considerada doença incurável até 1940, ano de introdução dos sulfamídicos no arsenal terapêutico. Substâncias derivadas têm sido então empregadas para o tratamento dessa micose, particularmente a sulfadiazina, eficaz em 70% dos pacientes e ainda hoje intensamente utilizada. Diferente de outros fungos patogênicos, o *Paracoccidioides brasiliensis* é sensível à maioria das drogas antifúngicas. Conseqüentemente, vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, os próprios sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol / trimetoprim), e ainda derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Mendes *et al.*, 1994; Brummer *et al.*, 1993).

Os sulfamídicos têm vantagens importantes, tais como o baixo custo e pouca toxicidade quando utilizados por períodos breves e prolongados. Embora a taxa de resposta total seja satisfatória, os resultados em longo prazo são menos admiráveis, em particular porque uma proporção importante dos pacientes (aproximadamente 30%) irá descontinuar o uso do medicamento após remissão inicial dos sintomas mais importantes. A combinação sulfametoxazol / trimetoprim tem sido recomendada como alternativa para pacientes com doenças fúngicas que apresentem resistência ao uso isolado de sulfamídicos (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Mendes *et al.*, 1994; Brummer *et al.*, 1993). A anfotericina B, introduzida em 1958, tem sido um dos principais agentes antifúngicos desde então, provando ser mais eficaz do que sulfamídicos. Tornou-se também a droga de escolha para o tratamento dos pacientes com formas graves da paracoccidioidomicose, ou em caso de alergias a outras medicações. Contudo, seus efeitos colaterais e a necessidade de internação para administração da droga e acompanhamento da terapêutica são impedimentos a seu uso rotineiro (Lortholary *et al.*, 1999).

A introdução dos azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) na prática clínica melhorou o prognóstico e facilitou a terapia de tratamento dos pacientes. O primeiro dos azólicos, o cetoconazol, administrado por via oral, foi empregado inicialmente para o tratamento da paracoccidioidomicose em 1978, logo demonstrando sua eficácia, com mais de 90% de resposta à administração de 200 a 400 mg/dia por 12 meses ou menos. A maioria das lesões mucocutâneas desapareciam após 3 a 6 meses, com redução gradual das lesões pulmonares ainda que as áreas de fibrose sejam pouco afetadas pela medicação. Um derivado do triazol, o itraconazol tem-se mostrado superior ao cetoconazol. Dada à sua atividade mais elevada, períodos mais curtos de tratamento (6 meses), bem como menores dosagens (100mg/dia), propiciam menor interferência no metabolismo endócrino, tornando o itraconazol a droga atual de escolha para tratamento da paracoccidioidomicose, em particular para as formas mais graves (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Lortholary *et al.*, 1999; Brummer *et al.*, 1993; Valle *et al.*, 1992).

2.8.2 Necessidade de tratamento hospitalar

O manejo terapêutico da paracoccidiodomicose deve ainda incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento dos diferentes órgãos pela micose. Pacientes com formas graves da doença, caracterizada por perda ponderal maior que 10% do peso habitual associada à dificuldade de deglutição e comprometimento do estado geral, insuficiência respiratória, sinais ou sintomas neurológicos, evidências de comprometimento de adrenais, importante comprometimento do estado nutricional, envolvimento gastrointestinal, icterícia, ascite, alterações hemodinâmicas, co-morbidades tais como AIDS, tuberculose, pacientes com seqüelas e instabilidade clínica tais como doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada, *cor pulmonale*, doença de Addison, ou ainda estenose de laringe ou traquéia, devem preferencialmente realizar o tratamento em regime hospitalar (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003).

2.8.3 Critérios de cura

A determinação da cura após o tratamento da paracoccidiodomicose envolve critérios clínicos, radiológicos e sorológicos. Clinicamente, deve haver desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, incluindo a cicatrização das lesões tegumentares, involução das linfadenopatias e recuperação do peso corporal. Não obstante, freqüentemente persistem sintomas residuais, decorrentes das seqüelas da infecção, especialmente respiratórias, linfático-abdominais, cutâneas, adrenais e neurológicas, sem contudo haver sinais de atividade da doença. Em exames radiológicos, é necessária a observação da estabilização das alterações pulmonares em dois exames com intervalo de três meses entre eles. Além disso, deve haver a negativação ou estabilização em valores baixos (menores ou iguais a 1:2) dos títulos de imunodifusão dupla em duas amostras de soro coletadas com intervalo de seis meses, após o período de tratamento

recomendado para itraconazol ou sulfametoxazol / trimetoprim (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Mendes *et al.*, 1994).

2.8.4 Proservação

As diferentes modalidades terapêuticas diminuem a quantidade de fungos no organismo, permitindo a recuperação da imunidade celular e restabelecendo novo equilíbrio entre parasito e hospedeiro. Por este motivo, após a interrupção do tratamento, uma vez observado os critérios de cura, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente, uma vez ao ano, com exame clínico e sorológico, se necessário (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Marques, 2003; Mendes *et al.*, 1994).

3. PROPOSIÇÃO

1. Determinar a frequência de casos de paracoccidiodomicose bucal em um centro de referência para o diagnóstico de lesões bucais, analisando-a para verificar se houve alteração importante na mesma com o passar dos anos.
2. Coletar, organizar e descrever informações demográficas disponíveis sobre os pacientes identificados para alcance do objetivo anterior, comparando-as com as de outras casuísticas já descritas na literatura, no intuito de identificar similaridades que reforcem protocolos semiológicos e terapêuticos usuais, ou diferenças que forcem à alteração dos mesmos.
3. Coletar, organizar e descrever as informações registradas sobre as lesões bucais apresentadas pelos pacientes identificados no primeiro objetivo, buscando estabelecer um perfil sobre as mesmas, com intuito semelhante ao anterior, além de verificar qual a frequência de casos em que a manifestação bucal levou ao diagnóstico da doença.
4. Coletar, organizar e descrever informações disponíveis sobre alterações patológicas em outros órgãos apresentadas pelos pacientes identificados no primeiro objetivo, no intento de fornecer aos profissionais da Saúde informações complementares que favoreçam ao diagnóstico ou à melhor caracterização clínica da paracoccidiodomicose.
5. Coletar, organizar e descrever informações disponíveis sobre o tratamento e preservação dos pacientes identificados no primeiro objetivo, buscando ilustrar aos profissionais da Odontologia como ocorre a evolução clínica da doença após o estabelecimento do diagnóstico.

4.MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho, cuja realização foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (**Anexo 1**) consistiu em levantamento retrospectivo dos casos de paracoccidioidomicose em uma amostra de conveniência. Essa foi constituída pelo arquivo do Laboratório de Patologia Bucal do Hospital Odontológico da Universidade Federal de Uberlândia, o qual é a única referência especializada para o diagnóstico cito e histopatológico de doenças bucais em uma área geográfica que abrange o Triângulo Mineiro e Alto Paranaíba, no Estado de Minas Gerais, e ainda de cidades do Sul do Estado de Goiás. Ainda, foi investigada toda a casuística do referido centro, desde sua instalação em 1978, até os casos registrados no ano de 2006.

Para o alcance dos objetivos propostos, foram coletadas informações demográficas dos pacientes (sexo, idade, cor, ocupação e procedência), clínicas das lesões bucais (sítio anatômico, número, tamanho, aspecto predominante, sintomatologia, tempo de evolução, forma de diagnóstico) e de outras alterações (exames complementares, órgãos afetados, concomitância ou não com as lesões bucais), e ainda dados sobre tratamento (medicamentos, doses e duração) e preservação (duração, ocorrência ou não de recidiva e óbito).

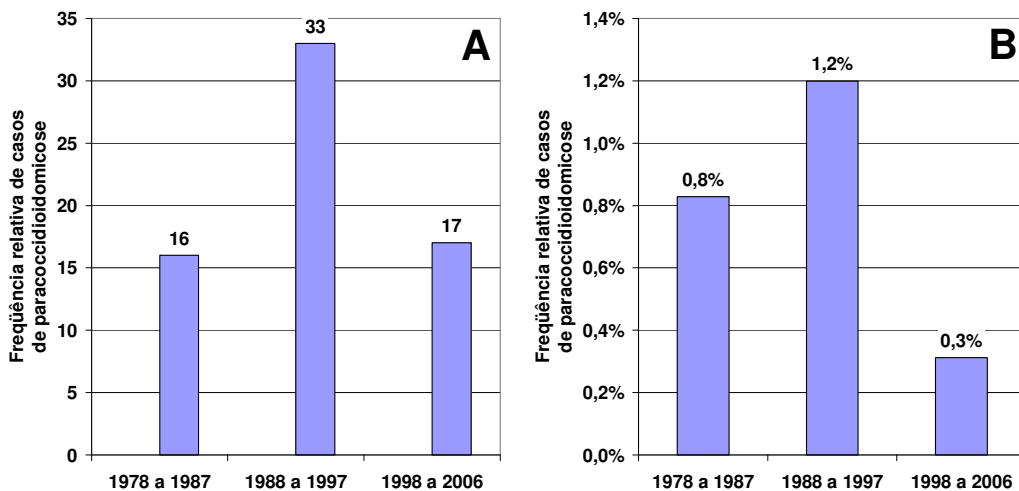
Foram utilizados como fontes de dados os formulários de requisição de exames cito e histopatológico das lesões bucais, os prontuários médicos e odontológicos dos pacientes, e ainda os laudos de exames complementares disponíveis no Sistema de Informações Hospitalares do Hospital de Clínicas de Uberlândia ou anexados aos prontuários dos pacientes.

Finalmente, após a tabulação dos dados clínicos, imaginológicos e laboratoriais disponíveis para os casos, procedeu-se à classificação da forma clinica apresentada por cada um deles, de acordo com o proposto no Colóquio Internacional sobre Paracoccidioidomicose (Franco et al, 1987).

5.RESULTADOS

Sessenta e seis pacientes portadores de lesões bucais de paracoccidioidomicose foram identificados, correspondendo a 0,65% de todos os 10.126 exames cito e histopatológicos realizados no centro avaliado. Distribuindo-se a ocorrência dos casos por quinquênios, observa-se uma notável diminuição nos dois períodos mais recentes (Figura 1).

Figura 1 – Freqüência absoluta (A) e relativa (B) de casos com diagnóstico de paracoccidioidomicose em relação ao total de exames realizados pelo Laboratório de Patologia Bucal da Universidade Federal de Uberlândia, segundo quinquênios de atividade.



Identificou-se amplo predomínio de homens (93,9%), com proporção homem:mulher de 15,5:1. A idade dos pacientes variou entre 8 e 78 anos de idade, com média de 45,2 anos ($\pm 14,0$ anos), sendo que 49 (74,2%) pacientes apresentaram-se entre 30 e 59 anos de idade (Figura 2). Ressalte-se que as idades das quatro pacientes mulheres da amostra foram 8, 45, 48 e 52 anos de idade, resultando em média de 38,3 anos de idade. Observou-se ainda predomínio de pacientes leucodermas, seguidos por feodermas e, por último, melanodermas (Figura 3).

Figura 2 – Distribuição dos casos de paracoccidioidomicose bucal, segundo faixa etária dos pacientes.

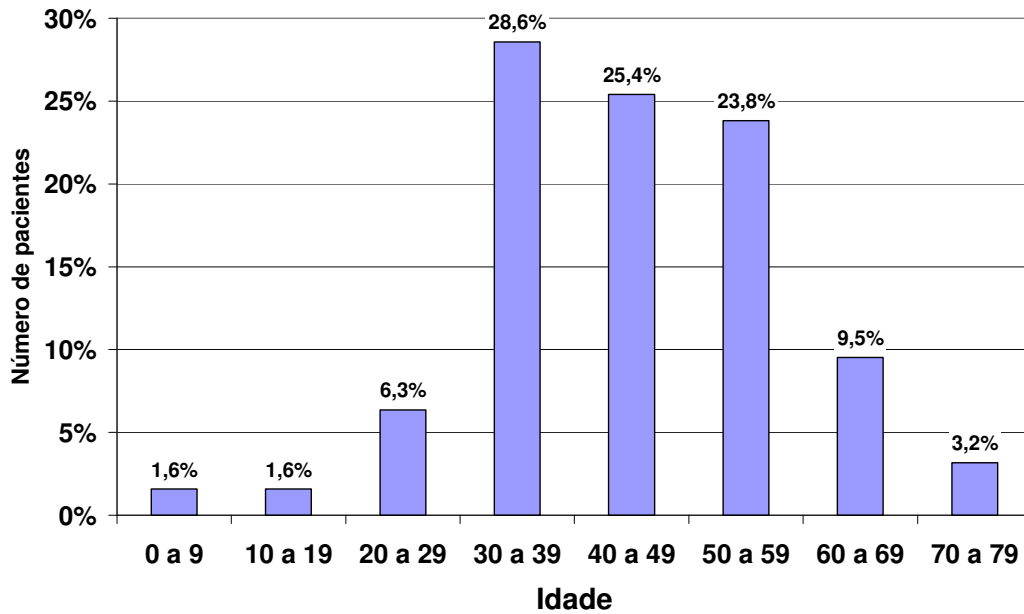
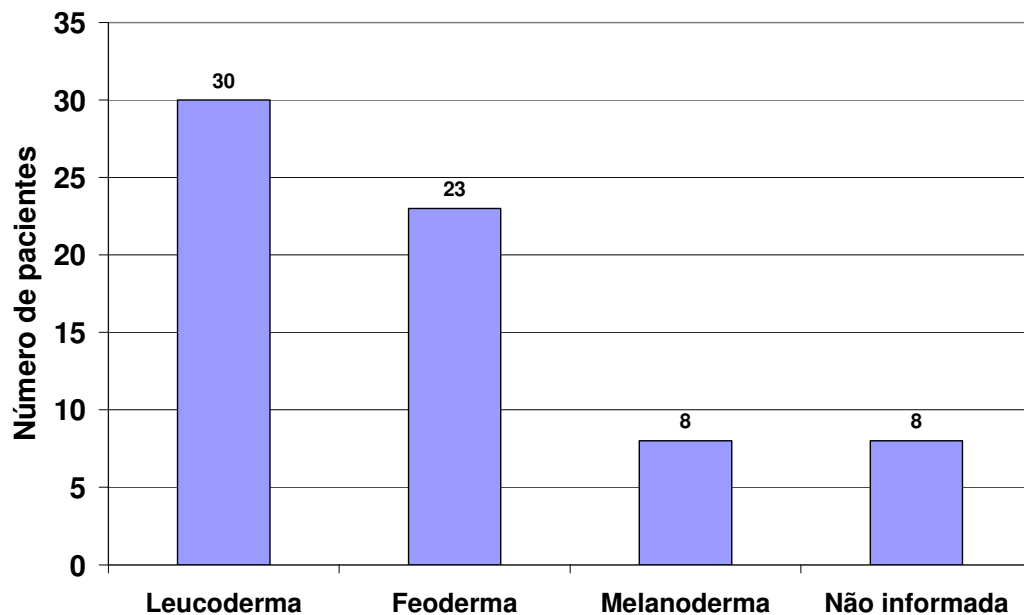


Figura 3 – Distribuição dos casos de paracoccidioidomicose bucal, segundo a cor informada dos pacientes.



Sobre a ocupação profissional dos pacientes, oito casos não apresentavam tal anotação em seus registros hospitalares. Dos remanescentes, 27 (46,6% dos casos com dados) eram trabalhadores rurais. Esses foram seguidos por motoristas (cinco pacientes, 8,6%), operadores de máquinas pesadas e pedreiros (quatro casos cada, 6,9%). Havia ainda dois comerciantes e duas donas de casa, um jardineiro, um garimpeiro, um frentista, um garçom, um marceneiro, um soldador e um burocrata. Vinte e quatro pacientes (36,3% do total) foram registrados como fumantes, quinze dos quais eram também etilistas crônicos.

A maioria dos pacientes identificados eram procedentes do Triângulo Mineiro (57 casos, correspondendo a 93,4% dentre os 61 com registro de procedência, sendo que os quatro outros eram procedentes dos três Estados imediatamente vizinhos àquela região), com o maior número de pacientes residindo em Uberlândia (32 casos, 52,5%).

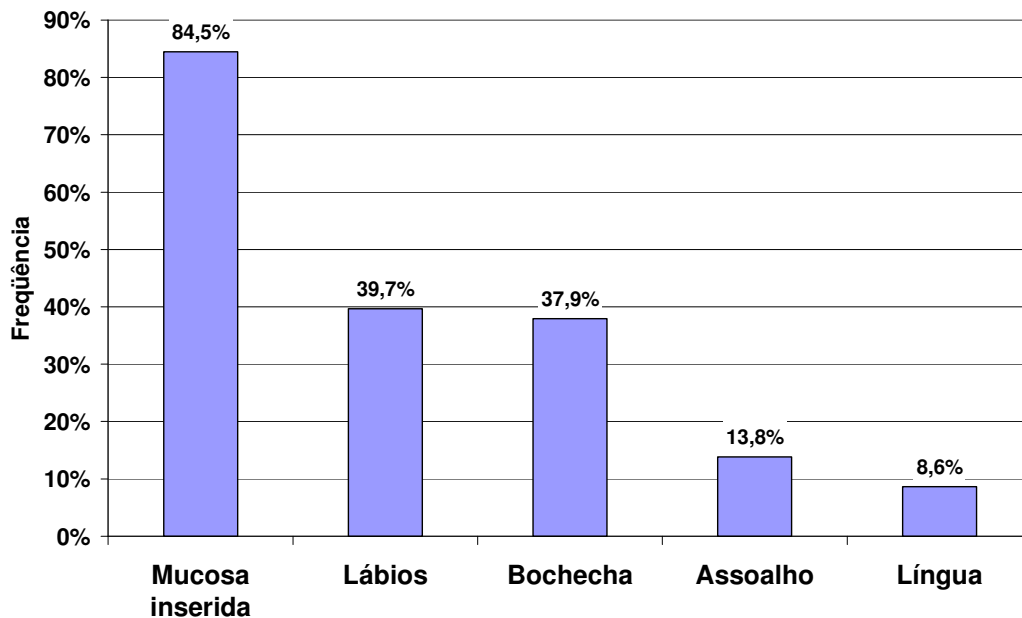
De 51 casos, foi possível identificar a queixa principal do paciente em seu primeiro acesso à Universidade associado à micose. Desses, a larga maioria (40 casos, 78,4%) apresentou-se queixando especificamente de lesões bucais, sendo os demais atendidos por queixas pulmonares ou dermatológicas, tendo sido detectada a presença de lesões bucais posteriormente.

De qualquer forma, como a ocorrência de lesões bucais foi um critério de inclusão do presente estudo, todos os pacientes as apresentavam. Entretanto, em 8 casos (12,1% da amostra) não havia relato sobre a localização das lesões bucais em nenhum dos registros pesquisados. Dos demais, 36 (62,1%) pacientes apresentavam lesões múltiplas na mucosa bucal. A região de mucosa inserida (rebordo gengival ou alveolar, e palato duro) foi a mais freqüentemente acometida por lesões, seguida pelos lábios, bochecha, assoalho bucal, e, finalmente, língua (Figura 4).

Quanto ao aspecto clínico mais evidente nas lesões bucais, em 38 casos (57,6%) havia a descrição de aparência moriforme ou similar, sendo que em 11 pacientes (16,7%) havia a descrição de lesões eminentemente ulcerativas. Em média, a descrição do tamanho das lesões era de 3,0cm (\pm 1,8cm), variando entre 0,3 e 6cm, embora não tenha sido possível identificar se

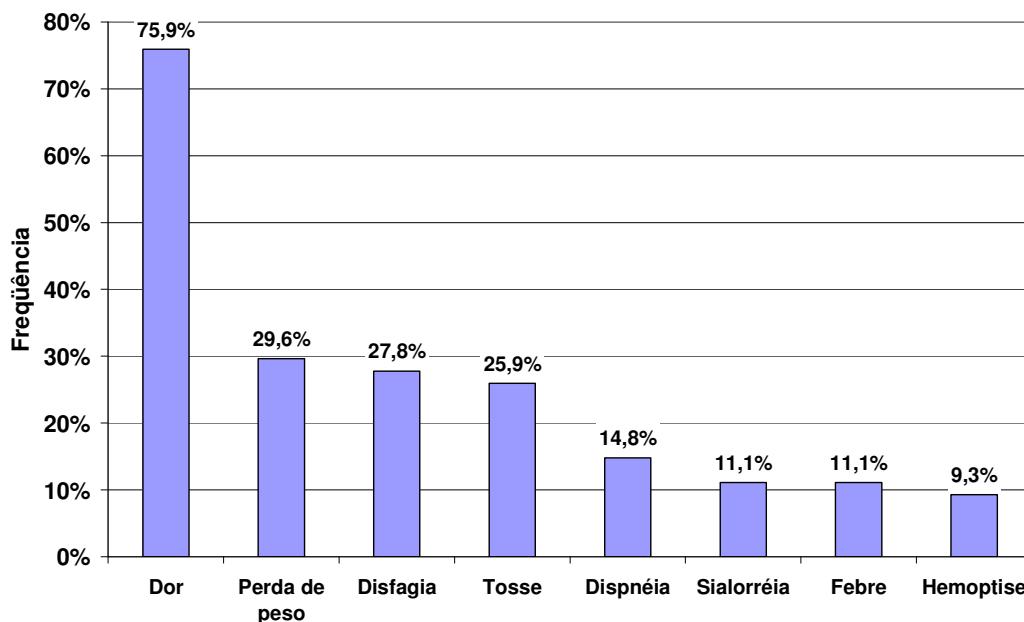
essa descrição se reportava a lesões individuais ou à área da mucosa bucal recoberta pelas lesões.

Figura 4 – Distribuição de anatômica de lesões bucais de paracoccidioidomicose (Obs: $n = 58$ casos, com repetição em decorrência de lesões múltiplas em um mesmo paciente).



Em 12 casos (18,2%) não foi possível identificar registro de sinais e sintomas nos registros médicos ou odontológicos dos pacientes. Dos demais, observou-se que a dor bucal foi a alteração predominantemente descrita, seguida por perda de peso, disfagia, tosse, febre e hemoptise (Figura 5). Em 45 casos, havia anotação específica sobre exame de cadeias de linfonodos da cabeça e pescoço. Desses, a maioria (36 casos, 80,0%) mostravam linfadenopatia, e, dos 32 casos em que havia descrição topográfica, houve maior frequência de acometimento de linfonodos cervicais (53,1%), seguidos pelos submandibulares (31,3%) e ainda com cinco pacientes (15,6%) apresentando acometimento de ambas essas cadeias. Ressalte-se que quatro casos (11,1% dos pacientes com linfonodos alterados) mostravam supuração, fístula e cultura positiva para *Paracoccidioides brasiliensis*.

Figura 5 – Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose bucal, segundo os sinais e sintomas descritos.



Em 36 casos, o diagnóstico das lesões bucais foi realizado unicamente por exame histológico, enquanto que a citologia esfoliativa foi diagnóstica em 9 casos, tendo havido ainda 21 casos em que o diagnóstico foi estabelecido em conjunto por biópsia e citologia.

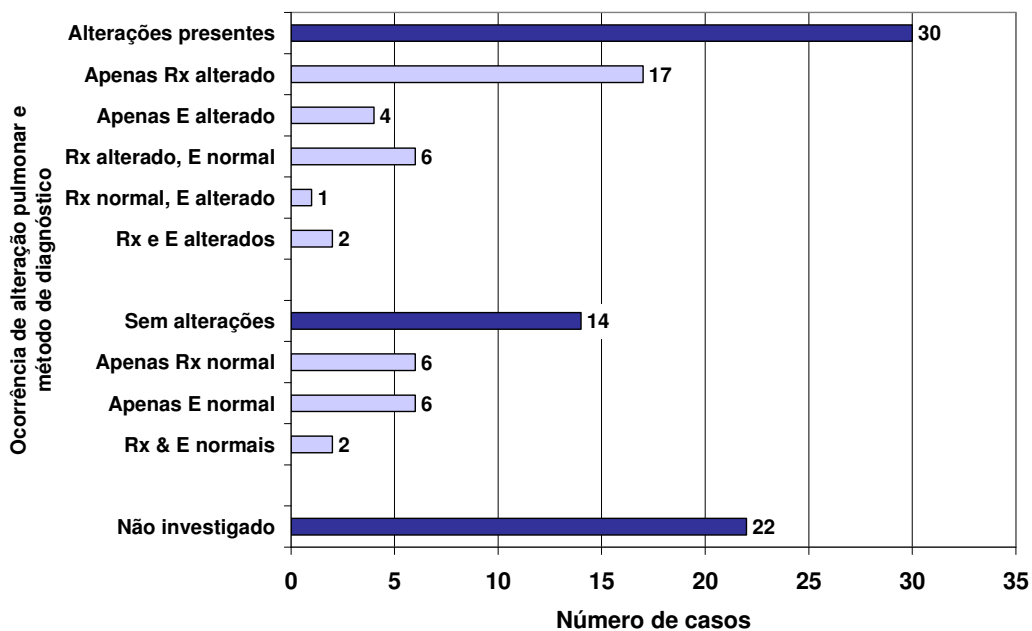
A radiografia de tórax foi o exame mais utilizado para avaliar alterações nos pulmões, embora apenas 34 casos (51,5% do total) tenham mostrado anotação de que o mesmo foi realizado. Desses, nove pacientes (26,5%) não tiveram detectadas alterações pulmonares por esse exame. Dos demais 25 casos, havia descrições de infiltrado peri-hilar bilateral ou lesão em “asa de borboleta”.

A pesquisa e cultura do fungo no escarro foram realizadas em 21 pacientes, sendo que apenas em sete desses (33,3%) o resultado foi positivo para o *Paracoccidioides brasiliensis*. Dentre esses últimos, em quatro não foi realizado exame radiográfico de tórax, tendo sido então o diagnóstico de lesões pulmonares realizado apenas pelo escarro. Outros dois apresentavam radiografia de tórax com alterações, havendo então concordância do diagnóstico radiográfico e por escarro. Finalmente, um caso apresentava

radiografia de tórax prévia com aspecto de normalidade e exame de escarro com o fungo.

Assim, ao final, foi possível avaliar a ocorrência ou não de doença pulmonar, por exame radiográfico ou de escarro, em dois terços da amostra (Figura 6). Desses casos, dois terços mostraram alteração compatível com paracoccidioidomicose pulmonar.

Figura 6 – Distribuição dos casos avaliados de paracoccidioidomicose, segundo detecção de alteração compatível com doença pulmonar por exame radiográfico de tórax (Rx) ou escarro (E), bem como segundo método de diagnóstico empregado para avaliação pulmonar.

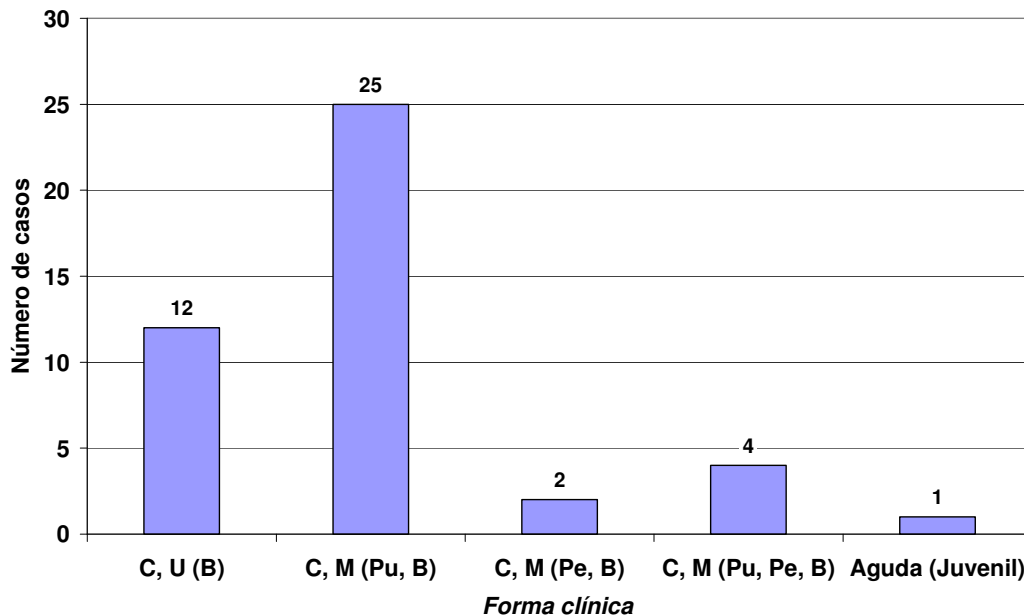


Exame ultrassonográfico do abdome foi executado em dez casos. Seis deles apresentaram observações compatíveis com a normalidade, enquanto que os outros quatro apresentavam hepatomegalia incomum, ou seja, que não poderia ser especificamente relacionada à paracoccidioidomicose.

Lesões cutâneas foram registradas em 13 casos. Desses, em 11 foi também identificado acometimento pulmonar. Não foram identificados casos em que houve registro de acometimento adrenal ou do sistema nervoso central.

Com todas as informações acima agrupadas, considerando-se a classificação de referência, e ainda avaliando apenas e tão somente aqueles casos em que tenha sido recuperada informação sobre resultado de radiografia de tórax ou exame de escarro ($n = 44$), observamos predomínio de casos crônicos e multifocais, conforme mostrado na Figura 7. Não obstante, houve significativo número de casos em que apenas alterações bucais foram identificadas.

Figura 7 – Distribuição de pacientes com lesões bucais de paracoccidiodomicose, segundo classificação da forma clínica da doença (Franco *et al.*, 1997).

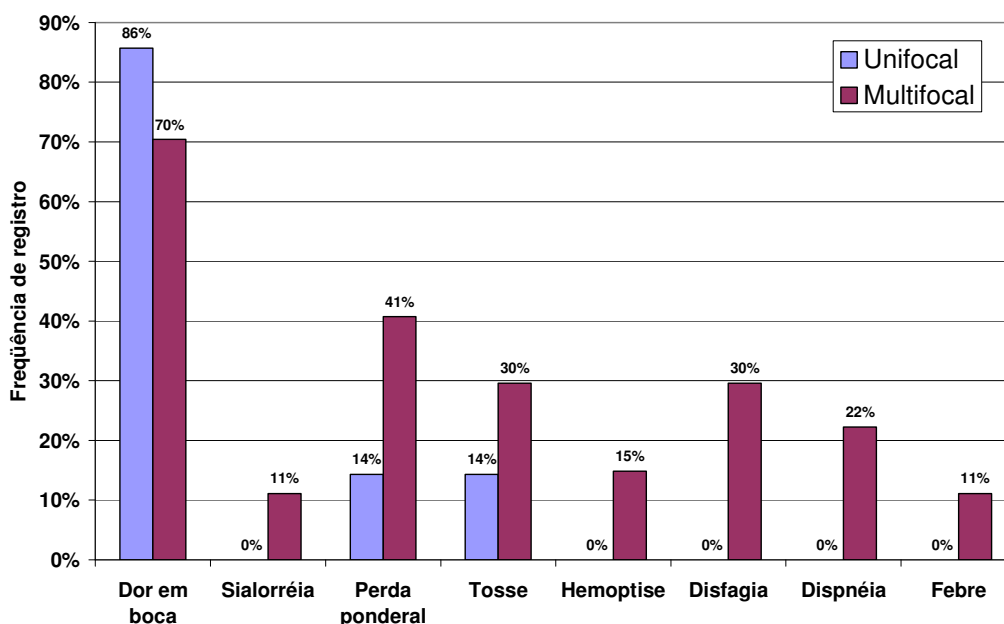


C – Forma crônica; U – Unifocal; M – Multifocal; B – Acometimento bucal; Pu – Acometimento pulmonar; Pe – Acometimento cutâneo (pele).

Dos pacientes com a forma unifocal da doença, em sete foi possível recuperar dados relativos aos sinais e sintomas apresentados pelos mesmos. Quanto àqueles com a apresentação multifocal da paracoccidiodomicose, 27 apresentavam registro de sinais e sintomas. A quantificação de tais alterações

é apresentada na Figura 7. De forma geral, os pacientes apresentaram dor bucal como sintoma predominante, seguida por perda de peso e tosse. Além disso, aqueles com a doença unifocal apresentaram alterações menos exuberantes que aqueles com formas multifocais.

Figura 7 – Frequência de registro de sinais e sintomas em pacientes portadores de lesões bucais de paracoccidioidomicose, segundo forma clínica unifocal ($n = 7$) ou multifocal ($n = 27$).



Não houve, em nossa amostragem, casos em que tenha sido observada concomitância da paracoccidioidomicose com AIDS, embora dois pacientes apresentassem associação temporal com a tuberculose.

Dados sobre a medicação utilizada inicialmente para o tratamento foram recuperados para apenas 32 pacientes. Desses, a maior parte foi tratada com dose diária única de 100mg de itraconazol (12 pacientes, 37,5%) ou com dose diária de 400mg de cetoconazol (11 casos, 34,4%). Houve ainda quatro pacientes (12,5%) tratados com sulfadiazina em dose diária única de 500mg durante sete dias e então uma dose a cada três dias, e ainda seis casos (18,8%) tratados com a associação sulfametoxazol (400mg) e trimetoprim (80mg), em duas doses diárias. Alterações no medicamento utilizado foram

descritas para oito casos, motivadas por dificuldade na obtenção do fármaco ou efetividade terapêutica reduzida. Nesse sentido, registrou-se apenas um caso foi tratado com anfotericina B após resistência a cetoconazol. Internações hospitalares foram relatadas em 19 casos, todos eles em pacientes com a forma multifocal da paracoccidioidomicose. Cinco pacientes (7,8%) apresentaram recidivas, mas não houve relato de morte em decorrência da paracoccidioidomicose.

6. DISCUSSÃO

O fato de não ser compulsória a notificação de casos da paracoccidiodomicose tem dificultado a obtenção de dados precisos acerca de sua real prevalência na população brasileira (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). Dentre as áreas endêmicas, o Estado de Minas Gerais é freqüentemente apontado como de alta prevalência em estudos sobre a doença no Brasil (Araújo & Sousa, 2000; Fava & Fava-Netto, 1998; Wanke & Londero, 1994; ; Valle *et al.*, 1992). Nesse sentido, o presente estudo se mostra relevante epidemiologicamente, pois mostra freqüência bastante importante de casos de paracoccidiodomicose em pacientes procedentes da mesma região geográfica (Triângulo Mineiro), em um espaço de tempo relativamente curto (29 anos) se comparado por exemplo, à experiência descrita por Bicalho *et al.*, em 2001, que relataram 62 casos de paracoccidiodomicose em um levantamento retrospectivo de 43 anos, em um centro de referência em diagnóstico de doenças bucais de Belo Horizonte, no mesmo Estado, com amostragem geral duas vezes maior que a do presente trabalho (não mostrado). Além disso, o número de pacientes em nosso estudo é próximo a outro ($n = 61$) realizado em um centro especializado em diagnóstico estomatológico no Rio Grande do Sul (Verli *et al.*, 2005), em um período de tempo semelhante (1976 a 2004), mas bastante inferior aos números mostrados em investigação similar conduzida em ambulatório de doenças infecto-contagiosas no Paraná (Bisinelli *et al.*, 2001), a qual observou 187 pacientes com lesões bucais de paracoccidiodomicose apenas entre 1985 e 1988, e ainda outro no Mato Grosso do Sul (Hassessian *et al.*, 2000), em que 122 pacientes com lesões bucais da micose foram identificados entre 1989 e 1999. Tais comparações refletem estudos mais amplos que mostram maior prevalência da micose nos Estados de São Paulo e, principalmente, Paraná e Mato Grosso do Sul, com número decrescente de casos nos Estados vizinhos, embora tais comparações também indiquem que a ocorrência da doença seja maior no oeste mineiro que na região central desse

Estado (Blotta *et al.*, 1999; Coutinho *et al.*, 2002; Araújo & Sousa, 2000; Hassessian *et al.*, 2000; Fava & Fava-Netto, 1998; Wanke & Londero, 1994).

Ainda, observamos declínio na frequência de diagnósticos de paracoccidioidomicose entre as duas primeiras décadas (1978 a 1987; e, 1988 a 1997) e a última década investigada (1998 a 2006), o que parece mostrar uma queda na incidência da doença. Contrariamente, Bicalho *et al.* (2001) observaram um aumento na detecção da paracoccidioidomicose bucal entre 1958 e 1998, e afirmaram que esse incremento correlacionou-se diretamente com a participação dos dentistas no diagnóstico da micose. Não foram encontrados estudos que confirmem se houve ou não redução na incidência da paracoccidioidomicose na região do Triângulo Mineiro, na última década. Por outro lado, tem sido relatada mudança significativa na incidência da doença nas últimas décadas, sem que se possam justificar completamente as suas causas, embora a intensificação da urbanização e alterações climáticas possam ser fatores importantes (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Na presente amostra, houve predomínio de homens de meia idade, trabalhadores rurais e tendo o fumo como vício predominante. Em sua maioria, relataram que as lesões bucais foram a causa predominante de sua procura por atendimento especializado, e a dor crônica local, sua queixa principal. Quanto ao aspecto clínico das lesões, houve predomínio do aspecto moriforme característico, e áreas de mucosa inserida foram mais freqüentemente afetadas, embora a maioria dos casos tenha mostrado acometimento de múltiplos sítios intra-bucais. Linfadenopatia regional (cabeça e pescoço), bem como comprometimento pulmonar, foram observados com frequência significativa, caracterizando doença de forma crônica multifocal, a qual foi predominante. Por outro lado, vários pacientes apresentaram apenas manifestação bucal, mesmo tendo sido investigado ativamente o acometimento pulmonar. Quanto às formas de tratamento, a terapêutica foi restrita ao uso de antifúngicos azólicos e sulfamídicos, conforme ressaltado na literatura (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Valle *et al.*, 1992), e não houve necessidade de internação hospitalar para os pacientes com a apresentação crônica unifocal,

enquanto que diversos pacientes com a forma crônica multifocal necessitaram de tratamento hospitalar.

A maior frequência de adultos de meia idade reflete o que tem sido descrito na literatura, bem como mostra a importância sócio-econômica da doença para os pacientes, tendo em vista que essa afeta, predominante e cronicamente, a fase mais produtiva de suas vidas (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Vieira & Borsatto-Galera, 2006; Verli *et al.*, 2005; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1994; Sposto *et al.*, 1993). Em outro sentido, a ocorrência de infecção é similar entre os sexos, porém existe um pronunciado viés de ocorrência de doença clínica em homens, como o aqui observado, provavelmente motivado pela interferência de estrógenos na síntese de proteínas essenciais para a diferenciação do fungo para sua forma patogênica, os quais protegem as mulheres contra a doença (Borges-Walmsley *et al.*, 2002). As pacientes do sexo feminino identificadas no presente estudo ou eram pré-púberes ou apresentaram idade compatível com a menopausa, fases essas em que a produção de estrógenos é pouco significativa. Profissões que estejam associadas com o manejo do solo têm sido descritas como o grande fator de risco para aquisição da infecção, podendo haver intervalo significativo (décadas) entre o exercício efetivo e a manifestação clínica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). Nosso estudo, assim como diversos outros (Vieira & Borsatto-Galera, 2006; Verli *et al.*, 2005; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1994; Sposto *et al.*, 1993), mostrou número significativo de indivíduos com ocupações ligadas à agricultura.

Sabe-se que a manifestação bucal da doença ocorre secundariamente à infecção pulmonar clínica ou subclínica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006), mas as lesões bucais são grandes responsáveis pela busca por diagnóstico e tratamento, havendo inclusive relatos de que são mais frequentemente observadas que as alterações pulmonares (Paniago *et al.*, 2003; Blotta *et al.*, 1999). Elevada frequência de pacientes que mostraram apenas lesões bucais evidentes foi observada nesta e em outras investigações,

embora apenas em nosso trabalho e no de Bisinelli *et al.* tenham sido investigados os prontuários médicos, e não apenas os odontológicos, dos pacientes (Verli *et al.*, 2005; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001). Tais lesões foram encontradas com maior frequência em áreas de mucosa inserida, seguida de lábios e mucosa de bochecha, resguardando características peculiares como ocorrência múltipla e aspecto moriforme ou ulcerativo, também de forma semelhante ao descrito por outros autores (Vieira & Borsatto-Galera, 2006; Verli *et al.*, 2005; Godoy & Reichart, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Bisinelli *et al.*, 2001; Hassessian *et al.*, 2000; Sposto *et al.*, 1994; Sposto *et al.*, 1993).

Além das lesões bucais, que por serem dolorosas representaram a principal queixa dos pacientes, outros sinais e sintomas tais como tosse, disfagia, febre e hemoptise foram relatados, porém com baixa frequência, sendo essas alterações geralmente associadas a doença mais grave (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). Enquanto a própria manifestação clínica da paracoccidiodomicose pareça ser dependente de alguma disfunção da resposta imune celular, o grau de disfunção parece ser importante para determinar a gravidade da doença, que por sua vez também se correlaciona com o nível de produção de anticorpos específicos (Borges-Walmsley *et al.*, 2002). Justificando-se pela ocorrência de debilidade sistêmica que favorece a manifestação clínica de ambas as doenças, a literatura aponta ainda que cerca de até um décimo dos pacientes com paracoccidiodomicose apresenta concomitantemente tuberculose (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006), frequência significativamente maior do que a observada em nosso estudo. Por outro lado, ao contrário de outras infecções oportunistas, a paracoccidiodomicose não tem sido associada de forma significativa a imunocomprometimento, tal como em pacientes com AIDS ou transplantados, assim como observado na presente casuística (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Linfadenopatia associada às lesões orais foi encontrada em cerca de três a cada quatro casos, índice muito próximo a estudo semelhante sobre lesões bucais de paracoccidiodomicose (Verli *et al.*, 2005). Lesões pulmonares foram comprovadas em cerca de metade de todos os pacientes. Entretanto,

considerando-se apenas aqueles em que foi possível coleta de informação específica (laudo radiográfico e, ou, de exame de escarro), dois terços dos pacientes apresentavam acometimento pulmonar. Esse último resultado mais provavelmente reflete a realidade da amostra, conquanto seja similar ao observado em casuísticas gerais sobre a paracoccidiodomicose (Paniago *et al.*, 2003). Não obstante essa dificuldade, e apenas utilizando os dados disponíveis nos registros hospitalares dos pacientes, a classificação dos casos quanto à forma clínica da doença mostrou que a maioria dos pacientes se apresentou com a forma crônica multifocal ($n = 29$), com acometimento pulmonar e bucal concomitantes. Ainda assim, o número de pacientes em que apenas lesões bucais foram identificadas foi bastante significativo ($n = 12$), havendo ainda pequeno número de casos com lesões bucais, pulmonares e cutâneas, bem como um caso singular da manifestação juvenil da doença. A predominância de tal perfil de distribuição dos casos reflete a literatura (Verli *et al.*, 2005), demonstra a importância do exame da cavidade bucal por cirurgião-dentista ou médico em decorrência dos casos com lesões bucais isoladas, e ainda chama a atenção da necessidade de investigação científica para elucidar a evolução da doença nesses casos, já que se considera que a instalação primária da doença ocorre de forma praticamente exclusiva no pulmão (Borges-Walmsley *et al.*, 2002).

A terapêutica para tratamento da paracoccidiodomicose deve incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose além da terapêutica antifúngica específica. Para terapêutica ambulatorial, o itraconazol é apontado em vários estudos como melhor opção de tratamento, porém apresenta alto custo e nem sempre encontra-se disponível na rede pública de saúde, podendo ser substituído pela combinação de sulfametoxazol / trimetoprim, a qual tem como peculiaridade ser efetivo contra o *Paracoccidioides brasiliensis*. Para pacientes graves e que necessitam de internação a anfotericina B intravenosa é o tratamento de escolha podendo ser substituída pelo cetoconazol, que pode também ser associado à sulfonamida (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Valle *et al.*, 1992). Em nosso estudo, a maioria dos pacientes foi tratada com doses diárias de

itraconazol ou cetoconazol. A combinação terapêutica sulfametoxazol e trimetoprim foi utilizada em um número menor de casos. De forma geral, a medicação foi eficaz, com poucos registros de necessidade de alteração terapêutica motivada por resistência do microorganismo ao fármaco. Nesse sentido, não houve registro de óbito em decorrência da doença, evento que é esperado apenas na ausência de tratamento apropriado. Todavia, o prolongado período de tratamento da paracoccidiodomicose, somado à característica debilitante particularmente associado às formas mais graves e ainda à sua notável freqüência nas áreas endêmicas, têm sido associados a prejuízos sociais e econômicos relevantes (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Finalmente, foram mostrados no presente estudo dados de uma das maiores casuísticas de pacientes com manifestações bucais de paracoccidiodomicose. Espera-se que os dados descritos possam contribuir para as bases científicas para programas educacionais voltados a profissionais da área de saúde, contribuindo para o diagnóstico precoce da doença, levando à redução do impacto sócio-econômico da doença. Não obstante, estudos adicionais devem ser realizados em outras regiões da América Latina para facilitar a compreensão da ocorrência da doença. Além disso, é eminente a necessidade de estudos adicionais para que seja elucidada como ocorre a evolução da doença nos casos em que apenas lesões bucais são identificadas.

7. CONCLUSÕES

1. Foi observada freqüência importante de casos de paracoccidiodomicose no centro de referência avaliado, enfatizando a necessidade da apresentação dos aspectos diagnósticos dessa doença durante a formação do cirurgião-dentista e de outros profissionais de Saúde. Do mesmo modo, foi verificada diminuição também expressiva dessa freqüência nos últimos anos, por fatores indeterminados e que devem ser investigados em novos estudos.
2. Homens de meia idade, geralmente, mas nem sempre, com ocupações relacionadas ao manejo do solo, são mais freqüentemente afetados. Esse perfil geral não difere do que tem sido descrito na literatura pertinente.
3. As lesões bucais são fatores importantes para que o paciente busque diagnóstico e tratamento. São geralmente múltiplas, afetam com freqüência a mucosa inserida, são dolorosas e apresentam aspecto granulomatoso (“moriforme”) que é visto na maioria dos casos. Novamente, não foram identificadas divergências com a literatura.
4. Lesões pulmonares evidentes foram encontradas na maioria dos pacientes, mas não em todos. Foram observadas ainda lesões em pele, mas não houve registro de acometimento de outros órgãos que são citados como usualmente afetados, tais como sistema nervoso central e glândulas adrenais. Dada a facilidade do exame, seria interessante que, em caso de suspeita, o cirurgião-dentista também procedesse a avaliação cutânea. Entretanto, os dados obtidos no presente estudo não permitem descrever o aspecto característico de tais lesões em pele.

5. O tratamento dos casos avaliados foi realizado mais comumente com derivados azólicos, cetoconazol e itraconazol, os quais são considerados eficazes pela literatura e também foram eficazes na presente casuística, tendo em vista o pequeno número de recidivas.

6. A falta de um protocolo geral para avaliação clínica, diagnóstico, solicitação de exames complementares e tratamento da paracoccidiodomicose, bem como a negligência em anotações de dados, resultados de exames e descrição das lesões e sinais da doença, dificultaram a realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Ajello L, Polonelli L. Imported paracoccidioidomycosis: a public health problem in non-endemic areas. **Eur J Epidemiol**. 1985 Sep;1(3):160-5.
2. Almeida SM. Central nervous system paracoccidioidomycosis: an overview. **Braz J Infect Dis**. 2005 Apr;9(2):126-33.
3. Almeida OP, Jacks J Jr, Scully C. Paracoccidioidomycosis of the mouth: an emerging deep mycosis. **Crit Rev Oral Biol Med**. 2003;14(5):377-83.
4. Amstalden EM, Xavier R, Kattapuram SV, Bertolo MB, Swartz MN, Rosenberg AE. Paracoccidioidomycosis of bones and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. **Medicine (Baltimore)**. 1996 Jul;75(4):213-25.
5. Andrade MG, Medrado AP, de Brito IC, de Almeida Reis SR. Oral paracoccidioidomycosis: a case without lung manifestations. **J Contemp Dent Pract**. 2007 Jul 1;8(5):92-8.
6. Araujo MS, Mesquita RA, Correa L, de Sousa SO. Oral exfoliative cytology in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Acta Cytol**. 2001 May-Jun;45(3):360-4.
7. Araujo MS, Sousa SC, Correia D. Evaluation of cytopathologic exam for diagnosis of oral chronic paracoccidioidomycosis. **Rev Soc Bras Med Trop**. 2003 May-Jun;36(3):427-30.
8. Araújo MS, Sousa SCOM. Epidemiologic study of patients with paracoccidioidomycosis in an endemic region of Minas Gerais. **Revista da Pós-Graduação** 2000;7:22-6.
9. Bagagli E, Bosco SM, Theodoro RC, Franco M. Phylogenetic and evolutionary aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* reveal a long coexistence with animal hosts that explain several biological features of the pathogen. **Infect Genet Evol**. 2006 Sep;6(5):344-51.
10. Benard G, Duarte AJ. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural

- history of endemic tropical diseases. **Clin Infect Dis.** 2000 Oct;31(4):1032-9.
11. Berbert ALCV, Faria GF, Gennari-Cardoso ML, Silva MMMD, Mineo JR, Loyola AM. Histological and serological evidence of experimental paracoccidioidomycosis in *Calomys callosus* (Rodentia: Cricetidae). **Int J Exp Pathol.** 2007 88:55-62.
 12. Bicalho RN, Santo MF, de Aguiar MC, Santos VR. Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. **Oral Dis.** 2001 Jan;7(1):56-60.
 13. Bisinelli JC, Telles FQ, Sobrinho JA, Rapoport A. Stomatological manifestations of paracoccidioidomycosis. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2001 sep;67(6):683-7.
 14. Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, Nouér SA, Papaiordanou PM, Goveia A, Camargo ZP. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. **Am J Trop Med Hyg.** 1999 Sep;61(3):390-4.
 15. Borelli D. Concepto de reservarea. **Rev Dermatol Venez.** 1964. 4(1):71-7.
 16. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Trends Microbiol.** 2002 Feb;10(2):80-7.
 17. Brito T, Franco MF. Granulomatous inflammation. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 1994 Mar-Apr;36(2):185-92.
 18. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. **Clin Microbiol Rev.** 1993 Apr;6(2):89-117.
 19. Calich VL, Kashino SS. Cytokines produced by susceptible and resistant mice in the course of *Paracoccidioides brasiliensis* infection. **Braz J Med Biol Res.** 1998 May;31(5):615-23.
 20. Calich VL, Vaz CA, Burger E. Immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. **Res Immunol.** 1998 May-Jun;149(4-5):407-17.
 21. Calle D, Rosero DS, Orozco LC, Camargo D, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. **Epidemiol Infect.** 2001 Apr;126(2):309-15.

22. Camargo ZP, Berzaghi R, Amaral CC, Silva SH. Simplified method for producing *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigens for use in immunodiffusion tests. **Med Mycol.** 2003 Dec;41(6):539-42.
23. Camilo-Roldán J, Tabares AM, Gómez BL, Aristizábal BE, Cock AM, Restrepo A. The oral route in the pathogenesis of paracoccidioidomycosis: an experimental study in BALB/c mice infected with *P. brasiliensis* conidia. **Mycopathologia.** 2001;151(2):57-62.
24. Cardoso SV, Moreti MM, Costa IM, Loyola AM. Exfoliative cytology: a helpful tool for the diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Oral Dis.** 2001 Jul;7(4):217-20.
25. Cermeño JR, Hernández I, Cermeño JJ, Godoy G, Cermeño JJ, Orellán Y, Blanco Y, Cabello I, Guzmán Y, Alcalá F, García T, Penna S. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine skin reactivity in an agricultural area in Bolívar state, Venezuela. **Eur J Epidemiol.** 2004;19(2):189-93.
26. Chojniak R, Vieira RA, Lopes A, Silva JC, Godoy CE. Intestinal paracoccidioidomycosis simulating colon cancer. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2000 May-Jun;33(3):309-12.
27. Colombo AL, Faíçal S, Kater CE. Systematic evaluation of the adrenocortical function in patients with paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia.** 1994 Aug;127(2):89-93.
28. Correa MM, Bedoya AM, Guerrero MP, Méndez J, Restrepo A, McEwen JG. Diagnosis of paracoccidioidomycosis by a dot blot assay using a recombinant *Paracoccidioides brasiliensis* p27 protein. **Mycoses.** 2007 Jan;50(1):41-7.
29. Coutinho ZF, Silva D, Lazera M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, Wanke B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cad Saude Publica.** 2002 Sep-Oct;18(5):1441-54.
30. Davies SF. An overview of pulmonary fungal infections. **Clin Chest Med.** 1987 Sep;8(3):495-512.
31. Del Negro GM, Pereira CN, Andrade HF, Palacios SA, Vidal MM, Charbel CE, Benard G. Evaluation of tests for antibody response in the

- follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. **J Med Microbiol.** 2000 Jan;49(1):37-46.
32. Fava SC, Netto CF. Epidemiologic surveys of histoplasmin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 1998 May-Jun;40(3):155-64.
33. Franco L, Najvar L, Gomez BL, Restrepo S, Graybill JR, Restrepo A. Experimental pulmonary fibrosis induced by *Paracoccidioides brasiliensis* conidia: measurement of local host responses. **Am J Trop Med Hyg.** 1998 Apr;58(4):424-30.
34. Franco M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis. **J Med Vet Mycol.** 1987 Feb;25(1):5-18.
35. Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques SA, Dillon NL, Mota NG. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev Soc Bras Med Trop.** 1987 Apr-Jun;20(2):129-32.
36. García Bustúnduy M, Guimeráj FJ, Arévalo P, Castro C, Sáez M, Dorta Alom S, Noda A, Diaz-Flores L, García Montelongo R. Cutaneous primary paracoccidioidomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2000 Mar;14(2):113-7.
37. Ginarte M, Pereiro M Jr, Toribio J. Imported paracoccidioidomycosis in Spain. **Mycoses.** 2003;46(9-10):407-11.
38. Godoy H, Reichart PA. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis. Report of 21 cases from Argentina. **Mycoses.** 2003;46(9-10):412-7.
39. Hassessian A, Ishikawa EN, Alencar FI, Marcucci G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande - Mato Grosso do Sul. **Revista da Pós-Graduação** 2000;7:214-8.
40. Horré R, Schumacher G, Alpers K, Seitz HM, Adler S, Lemmer K, De Hoog GS, Schaal KP, Tintelno K. A case of imported paracoccidioidomycosis in a German legionnaire. **Med Mycol.** 2002 Apr;40(2):213-6.
41. Kamei K, Sano A, Kikuchi K, Makimura K, Niimi M, Suzuki K, Uehara Y, Okabe N, Nishimura K, Miyaji M. The trend of imported mycoses in Japan. **J Infect Chemother.** 2003 Mar;9(1):16-20.

42. Kaminagakura E, Bonan PR, Jorge J, Almeida OP, Scully C. Characterization of inflammatory cells in oral paracoccidioidomycosis. **Oral Dis.** 2007 Jul;13(4):434-9.
43. Lacaz CS. Historical evolution of the knowledge on *Paracoccidioides brasiliensis*. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis**. Nova York: CRC Press; 1994a.
44. Lacaz CS. Mycological diagnosis. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis**. Nova York: CRC Press; 1994b.
45. Lacaz CS. *Paracoccidioides brasiliensis*: morphology, evolutionary cycle; maintenance during saprophytic life; biology, virulence, taxonomy. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis**. Nova York: CRC Press; 1994c.
46. Leal AM, Magalhães PK, Martinez R, Moreira AC. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in paracoccidioidomycosis. **J Infect Dis.** 2003 Jan 1;187(1):124-7.
47. Londero AT. O pulmão na paracoccidioidomicose. *Arq. Bras. Med.* 1991;65:261-4.
48. Lortholary O, Denning DW, Dupont B. Endemic mycoses: a treatment update. **J Antimicrob Chemother.** 1999 Mar;43(3):321-31.
49. Magalhães AEA, Guerrini R. Roentgenographic patterns of chest lesions. The use of computerized tomography in paracoccidioidomycosis. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis**. Nova York: CRC Press; 1994.
50. Manns BJ, Baylis BW, Urbanski SJ, Gibb AP, Rabin HR. Paracoccidioidomycosis: case report and review. **Clin Infect Dis.** 1996 Nov;23(5):1026-32.
51. Marques SA, Shikanai-Yasuda, MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS, and cancer. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis**. Nova York: CRC Press; 1994.

52. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical and treatment up-date. **Arq Bras Dermatol.** 2003 mar/abr; 78(2):135-50.
53. Martinez R, Meneghelli UG, Dantas RO, Fiorillo AM. Gastrointestinal involvement in South American blastomycosis(paracoccidioidomycosis). I. Clinical, radiological and histopathological study. **AMB Rev Assoc Med Bras.** 1979 Jan;25(1):31-4.
54. Martinez R, Módena JL, Barbieri-Neto J, Fiorillo AM. Endoscopic evaluation of the involvement of the esophagus, stomach and duodenum in human paracoccidioidomycosis. **Arq Gastroenterol.** 1986 Jan-Mar;23(1):21-5.
55. McEwen JG, Bedoya V, Patiño MM, Salazar ME, Restrepo A. Experimental murine paracoccidioidomycosis induced by the inhalation of conidia. **J Med Vet Mycol.** 1987 Jun;25(3):165-75.
56. Mendes RP, Negroni R, Arechavala A. Treatment and control of cure. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.
57. Mendes RP. The gamut of clinical manifestations. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.
58. Montenegro MR, Franco M. Pathology. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.
59. Nobre V, Braga E, Rayes A, Serufo JC, Godoy P, Nunes N, Antunes CM, Lambertucci JR. Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 2003 Mar-Apr;45(2):69-74.
60. Palheta-Neto FX, Moreira JS, Martins ACC, Cruz FJ, Gomes ER, Pezzin-Palheta AC. A study of 26 cases of paracoccidioidomycosis evaluated at the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) Otorhynolaryngology Service. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2003 set/out; 69(5):622-7.
61. Pan American Health Organization. **Paracoccidioidomycosis: Proceedings of the First Pan American Symposium.** Scientific

- Publication number 254. Washington: Pan American Health Organization, 1972.
62. Paniago AM, Aguiar JI, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2003 Jul-Aug;36(4):455-9.
 63. Paniago AM, Freitas AC, Aguiar ES, Aguiar JI, da Cunha RV, Castro AR, Wanke B. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. **J Infect.** 2005 Oct;51(3):248-52.
 64. Paniago AM, de Oliveira PA, Aguiar ES, Aguiar JI, da Cunha RV, Leme LM, Salgado PR, Domingos JA, Ferraz RL, Chang MR, Bóia MN, Wanke B. Neuroparacoccidioidomycosis: analysis of 13 cases observed in an endemic area in Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** 2007 Apr;101(4):414-20.
 65. Penna FJ. Blastomycosis of the colon resembling clinically ulcerative colitis. **Gut.** 1979 Oct;20(10):896-9.
 66. Prado FL, Prado R, Gontijo CC, Freitas RM, Pereira MC, Paula IB, Pedroso ER. Lymphoabdominal paracoccidioidomycosis simulating primary neoplasia of the biliary tract. **Mycopathologia.** 2005 Aug;160(1):25-8.
 67. Ratto OR, Afonso JE. Pulmonary lesions: clinical and functional aspects. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.
 68. Resende LS, Mendes RP, Bacchi MM, Marques SA, Barraviera B, Souza LR, Meira DA, Niéro-Melo L. Infiltrative myelopathy by paracoccidioidomycosis. A review and report of nine cases with emphasis on bone marrow morphology. **Histopathology.** 2006 Mar;48(4):377-86.
 69. Restrepo A. Morphological aspects of *Paracoccidioides brasiliensis* in lymph nodes: implications for the prolonged latency of paracoccidioidomycosis? **Med Mycol.** 2000 Aug;38(4):317-22.
 70. Restrepo A, McEwen JG, Castañeda E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? **Med Mycol.** 2001 Jun;39(3):233-41.

71. Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover EP, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. **Infect Immun.** 1984 Nov;46(2):346-53.
72. Rivitti EA, Aoki V. Deep fungal infections in tropical countries. **Clin Dermatol.** 1999 Mar-Apr;17(2):171-90.
73. Salazar ME, Restrepo A, Stevens DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. **Infect Immun.** 1988 Mar;56(3):711-3.
74. San-Blas G, San-Blas F. Biochemistry of *Paracoccidioides brasiliensis* dimorphism. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.
75. Santos JWA, Severo LC, Porto NS, Moreira JS, Silva LCC, Camargo JJP. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. **Mycopathologia** 1999 feb;145:63-7.
76. Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CF. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia.** 1979 May 31;67(2):115-8.
77. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidioidomycosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 2006 mai-jun; 39(3):297-310.
78. Silva CO, Almeida Ados S, Pereira AA, Sallum AW, Hanemann JA, Tatakis DN. Gingival involvement in oral paracoccidioidomycosis. **J Periodontol.** 2007 Jul;78(7):1229-34.
79. Simões LB, Marques SA, Bagagli E. Distribution of paracoccidioidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. **Med Mycol.** 2004 Dec;42(6):517-23.
80. Simon CY, Castro CN, Romero GA. Thoracic adenomegaly as the predominant manifestation of paracoccidioidomycosis. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2005 Sep-Oct;38(5):448-9.
81. Slevogt H, Tintelnot K, Seybold J, Suttorp N. Lymphadenopathy in a pregnant woman from Brazil. **Lancet.** 2004 Apr 17;363(9417):1282.

82. Sposto MR, Mendes-Giannini MJ, Moraes RA, Branco FC, Scully C. Paracoccidioidomycosis manifesting as oral lesions: clinical, cytological and serological investigation. **J Oral Pathol Med.** 1994 Feb;23(2):85-7.
83. Sposto MR, Scully C, de Almeida OP, Jorge J, Graner E, Bozzo L. Oral paracoccidioidomycosis. A study of 36 South American patients. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol.** 1993 Apr;75(4):461-5.
84. Stover EP, Schär G, Clemons KV, Stevens DA, Feldman D. Estradiol-binding proteins from mycelial and yeast-form cultures of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Infect Immun.** 1986 Jan;51(1):199-203.
85. Uribe F, Zuluaga AI, Leão W, Restrepo A. Histopathology of cutaneous and mucosal lesions in human paracoccidioidomycosis. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** 1987 Mar-Apr;29(2):90-6.
86. Valle ACF, Wanke B, Wanke NCF, Peixoto C, Perez M. Treatment of paracoccidioidomycosis: retrospective study of 500 cases. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 1992;67:251-4.
87. Van Damme PA, Bierenbroodspot F, Telgth DS, Kwakman JM, De Wilde PC, Meis JF. A case of imported paracoccidioidomycosis: an awkward infection in The Netherlands. **Med Mycol.** 2006 Feb;44(1):13-8.
88. Verli FD, Marinho SA, Souza SC, Figueiredo MA, Yurgel LS. Clinical-epidemiologic profile of paracoccidioidomycosis at the Stomatology Department of São Lucas Hospital, Pontificia Universidade Católica of Rio Grande do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop.** 2005 May-Jun;38(3):234-7.
89. Vieira EMM, Borsatto-Galera, B. Manifestações clínicas bucais da paracoccidioidomicose. **Revista de Patologia Tropical** 2006;35:23-30.
90. Wanke B, Londero AT. In Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G. **Paracoccidioidomycosis.** Nova York: CRC Press; 1994.

Anexo 1 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Uberlândia

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Av. João Naves de Ávila, n.º 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089

☎ (034) 235-2078 FONE/FAX (034) 239-4131

Uberlândia, 05 de fevereiro de 1999.

MI/CPE/UFU/004/99

DE: Comissão de Ética em Pesquisa

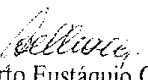
PARA: Prof. Adriano Mota Loyola

Prezado(a) Senhor(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia, comunica a V.Sa. que o projeto "*Paracoccidiodomicose: estudo clínico-patológico a partir de pacientes portadores de lesões bucais*", atendeu às recomendações do CEP, sendo devidamente aprovado.

O CEP, se coloca à sua disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente,


Prof. Humberto Eustáquio Coelho
Coordenador do CEP/UFU