



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

ESTUDO DO *Paracoccidioides brasiliensis* NO MUNICÍPIO DE BURITICUPU,
AMAZÔNIA MARANHENSE

CLÉLEA DE OLIVEIRA CALVET

Belém-Pará
2010

CLÉLEA DE OLIVEIRA CALVET

ESTUDO DO *Paracoccidioides brasiliensis* NO MUNICÍPIO DE BURITICUPU,
AMAZÔNIA MARANHENSE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Centro
de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará
como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor
em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.
Orientador: Prof.^o Dr. Ricardo Ishak.

Belém-Pará
2010

CLÉLEA DE OLIVEIRA CALVET

**ESTUDO DO *Paracoccidioides brasiliensis* NO MUNICÍPIO DE BURITICUPU,
AMAZÔNIA MARANHENSE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak
Departamento de Patologia, UFPA

Banca Examinadora: Prof. Dr. Arival de Brito
UFPA

Profa. Dra. Silvia Helena Marques da Silva
IEC

Prof. Dr. Antonio Carlos R. Vallinoto
UFPA

Prof. Dr. Luiz Fernando Almeida Machado
UFPA

Profa. Dra. Marluisa de O. Guimarães Ishak (suplente)
UFPA

Belém, 01 de Outubro de 2010.

Este trabalho é dedicado aos meus pais, Cleode Montello Calvet (*in memoriam*) e Léa de Oliveira Calvet, pelo exemplo, doação, amor e incentivo.

Ao meu irmão Cleode Júnior pelo apoio e amizade.

À Clênia (*in memoriam*), de quem me orgulhava de ser irmã.

“Eu sou o pão da vida: aquele que vem a mim não terá fome, e aquele que crê em mim jamais terá sede”.

Jó 6, 35.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado força, paciência e serenidade.

Agradeço ao Prof. Dr. Ricardo Ishak, exemplo de humanidade, pelo apoio, pela orientação, pela oportunidade, pela disponibilidade e confiança sempre demonstrada.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pelos conhecimentos transmitidos, pelo espírito científico e pelo exemplo de dedicação.

Ao Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz, especialmente à Dra. Rosely Zancopé-Oliveira, Chefe do Serviço de Micologia, pela pronta disponibilidade no fornecimento e envio dos antígenos utilizados neste trabalho.

Aos professores Dr. Antonio Rafael Silva, Dra. Maria do Desterro Nascimento, MSc. Geusa Bezerra, da Universidade Federal do Maranhão, e à Profa. Dra. Ana Lúcia Abreu-Silva, da Universidade Estadual do Maranhão pelo incentivo neste trabalho.

Aos professores Dr. Arival de Brito da Universidade Federal do Pará e Dra. Silvia Helena Marques da Silva do Instituto Evandro Chagas pelo auxílio na leitura das lâminas e confirmação dos achados citopatológicos. E ao Prof. Dr. Luiz Fernando Almeida Machado da Universidade Federal do Pará pela ajuda na tabulação dos dados deste trabalho.

A todas as pessoas que conheci durante a minha presença em Belém e em Buriticupu, que, de forma direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho, o meu agradecimento sincero.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	07
LISTA DE FIGURAS	08
LISTA DE SIGLAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	12
1 INTRODUÇÃO	13
1.1 HISTÓRICO.....	14
1.2 ETIOLOGIA	17
1.3 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	19
1.3.1 Manifestações Bucais da Paracoccidioidomicose	28
1.4 EPIDEMIOLOGIA	32
1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	49
1.6 OBJETIVOS.....	59
1.6.1 GERAL.....	59
1.6.2 ESPECÍFICOS	59
2. MATERIAL E MÉTODOS	60
2.1 TIPO DE ESTUDO	60
2.2 COLETA DE DADOS	60
2.3 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DA AMOSTRA.....	63
2.4 TESTES INTRADÉRMICOS	67
2.5 CITOLOGIA ESFOLIATIVA	70

2.5.1 Captação Computadorizada das Imagens dos Esfregaços Citopatológicos.....	76
2.6 ANÁLISE DOS DADOS	76
2.7 ASPECTOS ÉTICOS	77
3. RESULTADOS.....	78
4. DISCUSSÃO	94
5. CONCLUSÕES	98
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99
ANEXOS.....	121

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 - Frequência de reação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com o sexo.	78
Tabela 2 – Número absoluto e frequência de casos positivos para paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com sexo e faixa etária.....	80
Tabela 3 - Frequência de positividade para paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a etnia.	81
Tabela 4 – Número de casos para a intradermorreação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com hábitos sócio-culturais.	84
Tabela 5 – Número de casos para a intradermorreação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a escolaridade.....	86
Tabela 6 – Frequência de indivíduos positivos para paracoccidioidina, em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a profissão anterior.....	87
Tabela 7 - Percentual de positividade à paracoccidioidina, em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a profissão atual.	89
Tabela 8 – Percentual de indivíduos positivos para intradermorreação à paracoccidioidina, de acordo com o Estado de origem.	90
Tabela 9 – Número de casos positivos para intradermorreação à paracoccidioidina em moradores do município de Buriticupu-MA.	91
Tabela 10 – Dados gerais dos pacientes com PCM – doença.	92

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 01- BR 222 no centro da sede do Município de Buriticupu	61
Figura 02 – Buritizinho, povoado do Município de Buriticupu	63
Figura 03 – Buritizinho, povoado de Buriticupu.....	64
Figura 04 - Localização do município de Buriticupu	64
Figura 05 - Madeireira e carvoaria em Buriticupu/MA.	66
Figura 06 – Frascos de paracoccidioidina e histoplasmina.....	68
Figura 07 – Aplicação por via intradérmica do antígeno paracoccidioidina.....	68
Figura 08 – Aplicação da paracoccidioidina, por via intradérmica, em antebraço direito ...	69
Figura 09 – Leitura do teste intradérmico com paracoccidioidina após 48 horas.....	69
Figura 10 - Raspagem da mucosa bucal de lábio onde se verifica inclusive uma lesão suspeita.....	71
Figura 11 – Coleta de material para citologia da área do periodonto com escova ginecológica	71
Figura 12 - Presença do <i>P. brasiliensis</i> em material citológico, de lábio de paciente, corado pelo método de Gomori-Grocott (100X).....	73
Figura 13 – Presença do <i>P. brasiliensis</i> em material citológico, de periodonto de paciente, corado pelo método PAS (400X).	73
Figura 14 – Presença do <i>P. brasiliensis</i> em material citológico em periodonto de paciente, corado pelo método PAS (400X)	74
Figura 15 – Frequência de resultados à intradermorreação por paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com o sexo.	78
Figura 16 – Demonstração da frequência de positividade à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a faixa etária e sexo.....	80
Figura 17 - Frequência de indivíduos positivos para paracoccidioidina, de acordo com a etnia.	82
Figura 18 - Frequência casos para a intradermorreação à paracoccidioidina, de acordo com o hábito de indivíduos no município de Buriticupu-MA..	85

Figura 19 – Frequência de indivíduos para a intradermorreação à paracoccidioidina, de acordo com a escolaridade, no município de Buriticupu-MA..	86
Figura 20 – Demonstração da frequência de indivíduos reagentes à paracoccidioidina, de acordo com a profissão anterior, no município de Buriticupu-MA.	88
Figura 21 - Frequência de indivíduos reagentes à paracoccidioidina, de acordo com a profissão atual, no município de Buriticupu-MA.....	89
Figura 22 – Estado de origem X frequência de reação intradérmica à paracoccidioidina...	90
Figura 23 – Procedência X frequência de intradermorreação à paracoccidioidina.....	91

LISTA DE SIGLAS

AgFn - Antígeno polissacarídeo de Fava Netto
AgNOR - Regiões Organizadoras Nucleolares impregnadas por Prata
AgR – Antígeno de Referência
C - Completo
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DTH – Delayed Test Hypersensitivity
FUNASA – Fundação Nacional de Saúde
Gp - Glicoproteína
HE – Hematoxilina e Eosina
HEMOPA – Hemocentro do Pará
HIV - *Vírus da imunodeficiência humana*
HUIBB – Hospital Universitário João de Barros Barreto
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC - Incompleto
Ig - Imunoglobulina
IgA – Imunoglobulina A
IgE – Imunoglobulina E
IgG – Imunoglobulina G
IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
KDa - kilodáltons
Km – Kilômetro
mL – Mililitro
NJ – New Jersey
PAS – *Periodic Acid Schiff*
PCM - Paracoccidiodomicose
SNC – Sistema Nervoso Central
UFMA - Universidade Federal do Maranhão
UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
UNICAMP – Universidade de Campinas
USA – United States of America

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi o de verificar a presença do *Paracoccidioides brasiliensis* no município de Buriticupu, localizado na Amazônia Maranhense. Foram realizados testes intradérmicos com paracoccidioidina em 491 indivíduos, havendo 60 intradermorreações positivas ao antígeno. Observou-se não haver diferença estatística significativa na amostra em relação à positividade ao teste e as variáveis sexo, hábitos sócio-culturais e nível de escolaridade, embora, descritivamente, o sexo feminino tenha sido o mais freqüente, totalizando 33 pacientes, e que positivo-reagentes possuíam hábitos que propiciavam o contato com o patógeno e, ainda, constatou-se serem os níveis de escolaridade predominantes o analfabetismo (18 testados) e o 1º grau incompleto (26 testados). Cinquenta e um pacientes positivos aos testes intradérmicos à paracoccidioidina (85%) eram naturais do Estado do Maranhão. Ao analisarem-se os dados clínicos e laboratoriais gerais nos prontuários dos seis pacientes diagnosticados com a doença paracoccidioidomicose, constatou-se que todos eram lavradores com mais de 10 anos de residência em Buriticupu, possuindo a presença do fungo em raspado de mucosa bucal à coloração do PAS e Gomori-Grocot, com exceção de dois pacientes: um com 36 meses de tratamento e outro com 12 meses de terapêutica, e sem lesão bucal inicial ou posterior, ambos sem relatos de abandono de tratamento. Verificou-se, portanto, que a citologia esfoliativa é um método fácil e de baixo custo no auxílio do controle terapêutico dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Patologia. Micologia. Paracoccidioidomicose. Maranhão.

ABSTRACT

The objective of this study was to verify the presence of *Paracoccidioides brasiliensis* in the municipality of Buriticupu, located in the Amazon Maranhense. Intradermic tests were conducted with paracoccidioidine in 491 individuals, with 60 intradermics positive to the antigen. There was no statistically significant difference in the sample in relation to the positive test and the variables gender, socio cultural habits and level of education, although describe, the female has been the most frequent, totaling 33 patients, and that positive - reagents have habits that provide contact with the pathogen, and it was found to be the prevailing levels of schooling illiteracy (18 tested) and 1 st degree incomplete (26 tested). Fifty-one patients testing positive for intradermics to paracoccidioidine (85%) were the natural state of Maranhão. In reviewing the clinical data and laboratory records in general of the six patients diagnosed with the disease paracoccidioidomycosis, found that all were farmers with more than 10 years of residence in Buriticupu, with the presence of the fungus in the oral mucosa scraped the colouring of PAS and Gomori - Grocott, except for two patients: one with 36 months of treatment and another with 12 months of therapy, and without injury initial oral or later, both without reports of abandonment of treatment. We, therefore, that the exfoliative cytology is an easy way and low cost in aid of therapeutic control of patients.

Keywords: Patology. Micology. Paracoccidioidomycosis. Maranhão.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma doença infecciosa traduzida como uma micose sistêmica que apresenta diversas manifestações clínico-patológicas. Seu agente etiológico é um fungo imperfeito com dimorfismo térmico, chamado *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*), cujo *habitat* e ecologia permanecem ainda com aspectos desconhecidos (Araújo *et al.*, 2003). Não é doença de notificação compulsória, o que dificulta a obtenção de dados sobre sua real prevalência (Araújo, 1999; Basinelli *et al.*, 2001; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

É uma micose endêmica na América do Sul, particularmente no Brasil, ocorrendo, sobretudo, nos Estados de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, havendo um grande contraste entre a incidência rara nas regiões áridas ou semi-áridas do Nordeste ou ainda incomum nas regiões super-úmidas da Amazônia (Pereira, 2000).

No Maranhão, a doença foi pouco descrita, existindo raros trabalhos publicados sobre o assunto, e nenhum deles realizado na Amazônia Maranhense, procurando pesquisar a paracoccidiodomicose naquela região, possibilitando a caracterização de uma possível “reservárea” do *P.brasiliensis* nesta área.

Aliado a estes aspectos, a paracoccidiodomicose ocorre geralmente em indivíduos que, por sua atividade, permanecem com mais frequência diretamente em contato com vegetais e terra, sendo geralmente trabalhos rurais, muitos dos quais estão habituados a mascar folhas de vegetais, usar talos e gravetos para palitar os dentes e apresentar as mãos sujas de terra, além de casos em que a toaleta anal é feita com agentes vegetais (Uribe *et al.*, 1987).

Uma das formas clínicas bastante freqüentes da paracoccidiodomicose é o comprometimento cutâneo e das mucosas, sobretudo a mucosa bucal, caracterizada por lesões em gengiva, língua, palato mole e duro, bochechas, lábios, além de regiões nasais, faríngeas e laríngeas, sendo geralmente o otorrinolaringologista ou o cirurgião-dentista os primeiros profissionais procurados pelos pacientes, mormente aqueles cujas alterações pulmonares mostram-se assintomáticas (Ferreira, 1999).

A disseminação das lesões, terapêutica prolongada, aliadas à freqüência elevada de recidivas e dificuldade no acompanhamento dos pacientes, fazem desta micose, objeto de grande interesse clínico e de pesquisa.

1.1 HISTÓRICO

Lutz (1908) fez a primeira descrição desta micose, relatando casos de dois pacientes internados na Santa Casa de São Paulo, chamando a atenção para as lesões encontradas, descrevendo aspectos clínicos, histopatológicos e microbiológicos da doença. Reconheceu a natureza fúngica do patógeno, salientando as diferenças morfológicas do fungo em cultivo à temperatura ambiente e um tecido, denominando a doença de granuloma paracoccidióico, em virtude de algumas semelhanças do parasito com o *Coccidioides immitis*, fungo já previamente conhecido e descrito.

Posteriormente, Splendore (1912), biólogo italiano trabalhando no Brasil, realizou descrição pormenorizada do fungo, sugerindo o caráter primário das lesões mucosas e propondo a inclusão do microorganismo em um gênero já conhecido em micologia – *Zimonema*, e sugerindo a denominação da espécie *brasiliensis*.

Vários relatos de casos se sucederam até que Almeida (1930) publicou um trabalho detalhando as características do fungo, distinguindo-o definitivamente do

Coccidioides immitis e propondo a denominação hoje consagrada e universalmente aceita de *Paracoccidioides brasiliensis*, mantendo, portanto, a denominação da espécie sugerida por Splendore (1912).

Paralelamente à caracterização do agente etiológico, a denominação inicial da doença, granuloma paracoccidioidal, foi sofrendo modificações: doença de Lutz, doença de Lutz-Splendore-Almeida, blastomicose sul-americana (devido à semelhança com o fungo causador da blastomicose norte-americana), e finalmente, paracoccidioidomicose, sendo internacionalmente adotada por recomendação do "Primeiro Simpósio Panamericano sobre Paracoccidioidomicose", realizado em Medellín (Colômbia), em outubro de 1971, sob a chancela da Organização Pan-Americana de Saúde.

A partir de então, inúmeros estudos foram publicados, corroborando para o avanço no conhecimento dos aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnósticos da doença, bem como contribuindo para o estabelecimento de uma terapêutica mais eficaz.

Em relação aos aspectos clínicos, Pupo & Motta (1936) propuseram uma classificação clínica que subdividia a PCM nas formas: tegumentar, linfática, visceral e mista. Nesta mesma publicação, aparece a terminologia "estomatite moriforme" para descrever o padrão das lesões orais, comumente encontradas nas formas crônicas.

Negróni (1966) e Albornoz (1971) obtiveram sucesso em isolar o fungo a partir de amostras do solo de regiões de alta endemicidade na Argentina e Venezuela, respectivamente. No Brasil, é importante mencionar o trabalho de Naif *et al* (1986;1989) que relataram paracoccidioidomicose enzoótica em tatus *Dasymus novemcinctus* capturados ao sul do Pará.

No que concerne ao diagnóstico laboratorial, tem-se os trabalhos de Negróni (1967) que demonstrou *in vitro* o dimorfismo térmico do *P. brasiliensis*, até hoje usado em cultivo como recurso diagnóstico.

Almeida *et al.* (1945) sintetizaram um antígeno a partir do filtrado de *pool* de cultura, para uso em intradermoreação e criaram o termo paracoccidioidina.

Conant & Howell (1942) descreveram a obtenção de esporos assexuados (conídeos) em vários isolados.

Fava Netto (1955; 1961) apresentou a elaboração e a utilização de antígeno polissacarídeo como substrato às reações de fixação do complemento de precipitação em tubo e da paracoccidioidina.

Puccia *et al.* (1986) isolaram o antígeno exocelular de 43 kda (Gp 43), específico do *P. brasiliensis* e utilizado atualmente nas técnicas de imunoprecipitação, imunodifusão e imunoeletroforese.

Quanto ao tratamento, Ribeiro (1940) propôs a sulfapiridina como terapêutica, revolucionando na época, o prognóstico da doença. Posteriormente, Lacaz & Sampaio (1958) publicaram os primeiros resultados satisfatórios obtidos com o uso de anfotericina B.

Cuce *et al.* (1980) relataram os primeiros resultados com o uso do cetoconazol na PCM; e Restrepo *et al.* (1987); Borelli (1987) e Negroni *et al.* (1987) publicaram resultados clínicos com a utilização do itraconazol, ambos satisfatórios.

O *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo sensível à maioria das drogas antifúngicas, inclusive aos sulfamídicos. Conseqüentemente, vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprim), azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Como se observa, devido à sua importância vários trabalhos foram e continuam a ser publicados sobre esta patologia.

1.2 ETIOLOGIA

O *Paracoccidioides brasiliensis*, fungo dimórfico, pertencente à classe Hyphomycetes da subdivisão Deuteromycotina, conhecido apenas em sua forma assexuada ou imperfeita, apresenta-se nos exames à fresco e nos tecidos parasitados como células arredondadas de dupla parede, medindo de 6 a 30 ou mais μm , com brotamento único ou múltiplo, conectados à célula-mãe por base bem estreita, sendo bem conhecidos os aspectos em "roda-de-leme" e "Mickey Mouse". Podem ainda ser observadas formas "minutas" ou "pequenas" do parasito, medindo entre 1 e 5 μm , semelhantes ao *Histoplasma capsulatum* (Franco & Montenegro, 1992; Pereira, 2000).

Ao contrário do que ocorre com o *Coccidioides immitis*, não formam esporos no interior da célula (endoesporulação com subsequente passagem transparietal dos esporos para o exterior), como foi defendido por Ciferri & Radaelli (1936) uma hipótese que carece fundamento e parece representar uma interpretação incorreta do processo de brotamento (Rippon, 1988).

O *P. brasiliensis* cresce como micélio (fase M) à temperatura de 25°C e como célula leveduriforme (fase L), no tecido e "in vitro" a 37°C. A forma miceliana cresce lentamente a 25°C em vários tipos de meio. Em *Agar Sabouraud*, produz colônia branca a creme, elevada com pregas e dobras, assumindo um aspecto de pipoca estourada. O micélio aéreo é curto e a colônia bastante aderida ao meio. A micromorfologia desta fase mostra hifas septadas com artroporos, clamidosporos intercalares e aleuriosporos globosos (Trabulsi *et al.*, 1999).

Semeando-se o *P. brasiliensis* a 37°C, *Agar Sabouraud* ou *Mycobiotic Agar*, a macromorfologia mostra um cultivo de colônias de aspecto enrugado, cerebriforme, de cor creme (Fred *et al.*, 1979).

Estudos relativos à síntese da parede do *P. brasiliensis* indicam que os polissacarídeos α e β 1,3 glucana exercem papel fundamental na morfologia da célula e no dimorfismo. Enquanto o β glucana é único na fase miceliana e está presente em pequena quantidade na célula leveduriforme, o α 1,3 glucana é exclusivo da célula leveduriforme.

A transformação de fase miceliana em leveduriforme também tem sido estudada sob o aspecto da influência dos hormônios femininos. A transformação da fase M em L *in vitro* é inibida pelo 17 β -estradiol e por dietilbestrol. O mecanismo seria o bloqueio da síntese de proteínas que se expressam durante a transformação da fase M em L (Hogan *et al.*, 1996).

Além das diferenças morfológicas e bioquímicas entre as fases M e L, há outras qualitativas e quantitativas, na expressão dos componentes antigênicos. A galactomanana é encontrada apenas na fase miceliana, enquanto aminoaçúcares são encontrados mais na fase leveduriforme. Da composição antigênica do *P. brasiliensis* são conhecidas numerosas substâncias capazes de se comportarem como imunógenos e responsáveis pela positividade aos testes sorológicos e intradérmicos. Recentemente, foi descoberta a fração de 43 Kda (Gp43) específica do *P. brasiliensis* que se mostrou não reagente com o soro de indivíduos normais. Os soros anti-Gp43 não foram absorvidos por antígenos de *Candida albicans*. Esta proteína mostrou ser a molécula responsável pela imunoprecipitação específica, arco E2, com reatividade cruzada baixa ou ausente, contra soros de pacientes com histoplasmose ou doença de Jorge Lobo, usando técnicas de imunoprecipitação, imunodifusão em gel de agarose e imunoeletroforese (Camargo *et al.*, 1988).

Estudos realizados com o tradicional antígeno polissacarídeo de Fava Netto (AgFn), mostraram que o Gp 43 está presente na composição do AgFn e que a hidrólise ou depleção da Gp 43 anula a antigenicidade do AgFn para testes intradérmicos.

Outras moléculas antigênicas têm sido descritas, como a 87 Kda usada em teste com a técnica de Elisa, para acompanhamento terapêutico (Gómez *et al.*, 1998) e a 70 Kda com sensibilidade de 91,7% em testes de imunoblotting e Elisa (juntos), em amostra de urina de pacientes com PCM (Salina *et al.*, 1998).

Estudos experimentais têm indicado que o micélio do *P. brasiliensis* tolera mudanças de pH e temperatura, crescendo em meios extremamente simples como terra esterilizada e vegetais.

O fungo, nesta fase, tem também longa permanência, sobrevivendo por meses em meios sólidos e líquidos e ainda, segundo experimentos conduzidos por Restrepo (1985), pode o fungo sobreviver em água destilada e até multiplicar-se.

1.3 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Várias portas de entrada têm sido sugeridas para o *P. brasiliensis*, incluindo pele, mucosas, trato gastrointestinal e pulmões. Entretanto, dados experimentais e clínicos sustentam a via respiratória como a principal porta de entrada deste fungo no hospedeiro humano (Del Negro, 1982; Trabulsi *et al.*, 1999).

O contágio se dá pela inalação de propágulos (conídeos) infectantes, à semelhança das demais micoses sistêmicas causadas pelos fungos dimórficos (Maluf *et al.*, 2003).

Tal conceito baseia-se em evidências clínicas e histopatológicas e é interpretado como sendo similar àquele do complexo primário da tuberculose. A evolução deste primeiro contato depende da relação parasito-hospedeiro, visto que, diversos são os mecanismos de resistência hoje conhecidos (Ferreira, 1996).

Quando inalado, o fungo pode ser destruído ao atingir o parênquima pulmonar ou, ao contrário, multiplicar-se e produzir o foco primário, drenando deste para o gânglio regional no hilo pulmonar (Bártholo *et al.*, 2000).

Se a resposta imune for satisfatória, a infecção é bloqueada ao nível do complexo primário, alguns fungos são destruídos e outros permanecem em latência. É o que ocorre na maioria das vezes, resultando na PARACOCCIDIOIDOMICOSE-INFECÇÃO.

Em outros casos, mesmo após muito tempo, este equilíbrio pode ser quebrado, com a reativação de focos latentes (reativação endógena) evoluindo para a PARACOCCIDIOIDOMICOSE-DOENÇA. Com menor frequência, ocorre a reinfecção exógena em dependência de um momento de particular suscetibilidade do hospedeiro (Queiroz-Telles *et al.*, 2000).

A capacidade do *P. brasiliensis* de aderir às células um hospedeiro, de adaptar-se à temperatura corporal e de produzir proteinases, amplia as chances do fungo de suplantar a resposta orgânica inespecífica (Bezerra, 2000).

A disseminação do fungo pode ocorrer transitoriamente por via hematogênica, com a instalação de focos metastáticos em diferentes órgãos ou sistemas, podendo evoluir para o óbito ou cura (Paniago *et al.* 2003).

Algumas vezes, a cura é obtida com o comprometimento dos órgãos afetados, através da cicatrização das lesões que, ao nível pulmonar, traduz-se por fibrose (Cock *et al.*, 2000).

A via de entrada por inoculação direta do *P. brasiliensis* no homem é rara (ao contrário do que se pensava anteriormente). Há necessidade da presença de traumatismo

prévio na região, que evolui com lesão ulcerativa e endurecida, manifestando-se algumas semanas depois, linfadenopatia regional, com ausência de lesões pulmonares. Ao exame histopatológico observa-se a presença de granuloma compacto. A reação intradérmica à paracoccidioidina é fortemente positiva e o estado geral é bom (Queiroz-Telles *et al.*, 2000).

A identificação de alguns mecanismos de resistência orgânica ao fungo, responde a muitas perguntas a respeito da relação parasito-hospedeiro na PCM. A respeito do assunto, Lacaz *et al.* publicaram em 1991, uma síntese das observações de alguns pesquisadores:

- A presença de hormônios da classe dos estrógenos bloqueando a transformação da forma miceliana (forma infectante) à leveduriforme (forma de sobrevivência no organismo);
- A interação identificada entre desnutrição e alcoolismo, com a evolução da doença;
- A influência genética na resistência ou susceptibilidade do homem a PCM.

Muito se tem discutido a respeito do papel da imunidade humoral e celular no bloqueio da divisão e disseminação do fungo. As imunidades humoral e celular, deslocam-se em sentidos opostos em relação à gravidade da doença. Há uma correlação direta entre níveis de imunocomplexos circulantes, depressão da imunidade celular e atividade da doença (LEÃO, 1997).

Os casos mais graves apresentam níveis séricos aumentados de anticorpos contra o *P. brasiliensis* e menores índices nas provas que avaliam a imunidade celular, como por exemplo, a negatividade da reação intradérmica à paracoccidioidina; o que

reforça a hipótese de maior importância da imunidade celular no controle da evolução natural da doença (Bezerra, 2000).

As manifestações clínicas na paracoccidiodomicose são produto da complexa interação entre o parasita e o agente hospedeiro e das múltiplas variáveis capazes de influenciar a história natural de tal interação. Várias são as propostas de classificação de formas clínicas que buscam ordenar essas manifestações. A que se irá utilizar é o produto do consenso do Comitê de Experts Reunidos no Colóquio Internacional sobre Paracoccidiodomicose, em 1986, na Colômbia, publicado em 1987, que acresce ainda os itens relativos a Paracoccidiodomicose e imunossupressão, e seqüelas; e também, produto do Consenso em Paracoccidiodomicose publicado por Shikanai-Yasuda *et al.*(2006).

Existem peculiaridades clínicas correlacionadas à história natural da doença que permitem caracterizar cada uma das formas abaixo citadas. Desta forma, considera-se:

a) Paracoccidiodomicose-Infecção

Denominação relativa a pacientes paracoccidiodina-positivos sem sinais clínicos e laboratoriais de doença, correspondendo àqueles que se infectaram, desenvolveram o complexo primário, mas não progrediram para a doença. Nesses pacientes, o complexo primário é assintomático ou oligossintomático e são excepcionais os achados radiológicos ou histopatológicos que documentam esta fase. Ao contrário da histoplasmose ou tuberculose, a Paracoccidiodomicose não apresenta, de rotina, resíduo calcificado ou complexo primário no parenquênua pulmonar, podendo apresentar imagem radiológica de adenomegalia hilar.

b) Paracoccidiodomicose-Doença

Decorre da progressão do complexo primário, da reativação do foco quiescente (reinfecção endógena) ou ainda reinfecção exógena, podendo apresentar-se sob as seguintes formas:

b.1) Forma Aguda -Subaguda (Fa-Sa)

Caracteriza-se por histórias curtas, de semanas a poucos meses, e por aumento dos gânglios superficiais, acompanhados de febre diária, inapetência, emagrecimento e adinamia. Acomete mais crianças e jovens, sendo infrequente entre 20 a 30 anos e, absolutamente incomum acima de 30 anos, daí também ser conhecida como tipo juvenil. A distribuição por sexo é semelhante, e nos pré-púberes é praticamente igual. A expressão clínica retrata o claro tropismo do fungo pelo sistema monocítico-fagocitário.

Em quase todos os casos há adenomegalia superficial cervical, sendo, em seguida, as cadeias axilar ou inguinal, as mais acometidas. Os gânglios são inicialmente firmes, coalescentes, evoluindo para abscedação e fístula; existem tendências para cicatrização espontânea. Com frequência há hepato-esplenomegalia por comprometimento específico. Eventualmente a clínica predominante é de icterícia ou por lesão específica intra-hepática ou por obstrução extra-hepática, conseqüente a uma massa ganglionar comprimindo o hilo hepático. O comprometimento cutâneo é frequente e ocorre, em geral, por disseminação hematogênica do fungo. As lesões iniciais são de padrão papuloacneiforme, evoluindo para lesões nódulos-ulceradas e ulcerovegetantes. As lesões ósseas específicas são relativamente comuns, observadas em cerca de 15% dos casos, atingindo, preferencialmente, os ossos longos. Essas lesões podem ser sintomáticas ou assintomáticas e, não raro, se anunciam por fraturas patológicas. Outro local acometido é o trato intestinal, localizado principalmente na região íleo cecal. Evidências radiológicas de

comprometimento pulmonar não são comuns na Fa-Sa assim como não é comum o envolvimento da mucosa oral.

Laboratorialmente, os pacientes apresentam alterações, tais como: anemia, leucocitose, eosinofilia, velocidade de hemossedimentação aumentada, verminose principalmente por *Estrongyloídes stercoralís*, albumina diminuída e globulina aumentada.

Do ponto de vista imune, evidências laboratoriais têm demonstrado maior comprometimento na Fa-Sa em comparação com as formas crônicas.

b.2) Formas Crônicas

São as formas clínicas clássicas, próprias do paciente adulto, masculino, lavrador ou ex-lavrador. Decorre da reativação de foco quiescente pulmonar ou metastático, ou de reinfeção exógena. As histórias são longas, as recaídas frequentes, e a associação ao consumo de álcool e o tabagismo são comuns (Martinez & Moya, 1992; Palheta-Neto *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2003).

Existem dois subtipos básicos:

b.2.1) Unifocal

É a forma crônica menos freqüente, referindo-se a casos em que a enfermidade está restrita a um único órgão ou sistema. A localização mais comum é a restrita aos pulmões, mas pode ser isolada da supra-renal, do sistema nervoso central, dos ossos ou mesmo da pele. As manifestações clínicas são relativas ao órgão comprometido.

Na pulmonar, o sinal predominante é a tosse, inicialmente seca e depois produtiva, seguida de dispnéia. Emagrecimento e adinamia são queixas frequentes.

O comprometimento do SNC não é comum. A menígea ou medular é bastante rara (Colli *et al.*, 1996; Lorenzoni *et al.*, 2002), sendo a neuroparacoccidiodomicose uma forma bastante grave da doença (Silva *et al.*, 2000).

Segundo Paniago *et al.* (2003) não é comum também o comprometimento isolado da supra-renal, no qual o paciente apresenta sinais de fraqueza, tonturas, hipotensão, hiperpigmentação difusa e hiponatremia (doença de Addison).

Também infreqüente é a lesão cutânea como manifestação isolada, sendo de diagnóstico difícil (Marques, 2003).

Os pacientes com quadros isolados, unifocais apresentam geralmente imunidade celular relativa preservada, sorologia geralmente positiva e títulos de anticorpos baixos a moderados na imunodifusão.

b.2.2) Multifocal

Também denominada mista, é a mais freqüente das formas clínicas. É a associação de lesão mucosa e/ou cutânea com o comprometimento de outros órgãos.

A lesão da mucosa orolaringofaríngea ocorre em cerca de 70% dos casos, sendo geralmente do tipo ulcerado com microgranulações e pontilhado hemorrágico, tendo sido denominada estomatite moriforme (Silva, Carvalho & Brito, 1981; Queiroz-Teles, *et al.*, 2000).

É comum o comprometimento do lábio inferior, seguido de gengivas, região jugal, palato mole e língua. As lesões são dolorosas de forma espontânea ou à mastigação, prejudicando a higiene oral e contribuindo para a queda do quadro nutricional do paciente.

A combinação de lesão infiltrativa e vegetativa ao nível da laringe, pode provocar quadro de obstrução e levar a traqueostomia.

Às vezes pode haver infiltração em ambos os lábios, região jugal e malar ou na pirâmide nasal, septo, assoalho e lábio superior e assemelhar-se à *Leishmaniose tegumentar*. Também pode acometer a mucosa do tarso e conjuntiva (Rocha *et al.*, 2002).

As lesões cutâneas, também não são raras e têm origem por continuidade das lesões mucosas, ganglionares e ósseas ou por disseminação hematogênica. Têm um padrão

de lesões ulceradas, infiltrativas e pápulo acneiformes. São geralmente lesões limpas, pouco secretantes e, muitas vezes, recobertas por crostas aderidas.

A importância destas lesões cutâneas é permitir a suspeita clínica precoce, de ser de fácil acesso à biópsia e, ainda, pelo agravamento que determinam à saúde.

As lesões pulmonares podem ser desde discretas, intersticiais, de distribuição bilateral, simétrica, parahilar, até lesões que comprometem praticamente todo o parênquima.

Outras lesões como pneumotórax e derrame pleural são também descritas. A tosse e dispnéia são as manifestações mais comuns nesses pacientes, porém como são de instalação progressiva e freqüente, imputadas ao tabagismo, costumam ser pouco valorizadas.

É necessário valorizar também o comprometimento da supra renal, às vezes subclínico e apenas revelado por testes específicos (Paniago *et al.*, 2003). É importante também a investigação do comprometimento do trato digestivo, SNC e osteoarticulações como também prostatismo (Silvestre *et al.*, 1997).

c) Paracoccidioidomicose Associada à Imunossupressão

Ao contrário de outras micoses sistêmicas como a histoplasmose e criptococose, que acometem hospedeiros imunocomprometidos ou não, a PCM não apresenta característica oportunística, tendo sido pouco descrita em pacientes portadores de doenças malignas, autoimunes ou submetidos a transplante. Porém, quando aparece em tais pacientes, a paracoccidioidomicose apresenta quadros que se aproximam do observado nas formas agudas-subagudas, pois a disseminação do fungo é facilitada pela imunodeficiência (Bernard & Duarte, 2000).

Portanto, as lesões cutâneas, ganglionares, ósseas e pulmonares são freqüentes.

A paracoccidioidina em geral é negativa, e a sorologia, com certa freqüência, é fracamente positiva ou até mesmo negativa pela imunodifusão ou imunoeletroforese (Pereira, 2000). O quadro em geral é grave e a mortalidade específica alta (Marques *et al.*, 2000).

Em relação a Aids, era de se esperar uma alta incidência desta micose, frente a uma população de mais de 600.000 (1995) infectados pelo vírus HIV na América do Sul. Entretanto, o que existe publicado a respeito desta incidência são 27 casos (Goldani *et al.*, 1995) de pacientes com HIV e PCM na literatura médica, fato este que continua inexplicável.

Recentemente, Marques (2003) ao realizar pesquisa em diferentes bases de dados, e consulta aos anais e programas de diferentes congressos de especialidades vinculadas ao tema, elevou o número de casos para 104.

d) Seqüelas

São as manifestações resultantes da combinação do processo infeccioso, eventualmente destrutivo, e a reparação cicatricial. As principais são:

d.1) Pulmonar

As alterações funcionais observadas são principalmente do tipo obstrutivo, representado pela doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), que se instala ou agrava pós-tratamento; do tipo restritivo, associado à fibrose pulmonar ou a associação dos dois tipos (Cock, *et al.*, 2000; Santos, 2003; Paracoccidioidomicose, 2002).

d.2) Microstomia

A cicatrização das lesões periorais provoca microstomia de intensidade variável, interferindo com a deglutição, fonação, higiene da cavidade oral e causando grave prejuízo estético (Gonzaga *et al.*, 1995). Mais raro é o estreitamento ou mesmo oclusão laríngea, que resulta em traqueostomia definitiva (Pereira, 2000).

d.3) Função Renal

Pereira (2000) relata que alterações persistentes na função renal e mesmo hipertensão podem ser complicações tardias do uso da anfotericina-B, decorrente do acúmulo de dose igual ou maior do que 4 g, ou eventual predisposição individual.

d.4) Ginecomastia -Diminuição da Libido

São conseqüentes à destruição parcial ou total dos testículos pela doença, ou dose e tempo dependentes do uso do cetoconazol, sendo, neste caso, reversíveis (Pereira, 2000).

1.3.1 Manifestações Bucais da Paracoccidioidomicose

Sposto *et al.* (1997) realizaram um estudo sobre a manifestação periodontal da paracoccidioidomicose. Foram analisados 15 prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de paracoccidioidomicose por exame direto, sorologia e histológico. Os resultados revelaram que a maioria eram homens (86,5%), com idades entre 28 e 65 anos, brancos (80%) e profissões exercidas ao ar livre (60%).

O questionário de saúde mostrou envolvimento pulmonar em 60% dos casos confirmados por exames direto da secreção pulmonar e radiográfico. Foram constatadas 29 lesões bucais. As lesões no periodonto de proteção ocorreram em 47% dos casos e as de mucosa alveolar em 20%. A história estomatológica revelou sintomas de prurido, dor local, doença periodontal e mobilidade dentária. Ao exame clínico, detectaram-se pontos vermelhos e áreas granulomatosas na gengiva e em locais de extração dentária com atraso na cicatrização. O exame histológico mostrou inflamação crônica granulomatosa caracterizada por grande quantidade de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. A frequência de manifestações periodontais na paracoccidioidomicose foi alta, o que, sugerem os

autores, poderia ser explicado pela inflamação periodontal crônica causada pela placa dental proporcionando a fixação e reprodução local do fungo.

Estas observações indicam que as lesões periodontais podem aparecer nos estágios iniciais da infecção fúngica. Sugerem também que a paracoccidiodomicose deve ser considerada no diagnóstico diferencial de doenças incomuns envolvendo o periodonto.

Falótico & Tirado (2001) ao fazerem uma avaliação, através de questionário, sobre o conhecimento que 95 cirurgiões-dentistas de zonas endêmicas do Estado de Carabobo, na Venezuela, tinham sobre a paracoccidiodomicose, observaram que a maioria dos profissionais não domina o conhecimento necessário sobre a etiologia, diagnóstico, aspectos demográficos, lesões bucais, tratamento e prognóstico desta micose.

Cardoso *et al.* (2001) mencionam em seu trabalho que a citologia esfoliativa e os achados citológicos são um importante meio de auxílio no diagnóstico da paracoccidiodomicose bucal, após realizarem citologia e biópsia em 40 lesões com suspeita clínica de paracoccidiodomicose, mostrando especificidade de 91,7% e sensibilidade de 67,9%.

Bicalho *et al.* (2001) avaliou em estudo retrospectivo de 62 pacientes, em Belo Horizonte, Capital de Minas Gerais, as manifestações bucais da paracoccidiodomicose. Foram analisados os prontuários compreendidos entre os anos de 1955 a 1998 em duas Faculdades de Odontologia. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (97%), trabalhadores em áreas de zona rural (53%), com idade média de 40 anos. As lesões bucais também foram observadas, nas quais verificaram que alguns pacientes possuíam lesões bucais múltiplas (19 casos, 30%). As lesões eram freqüentes no processo alveolar e na gengiva.

Araújo, Sousa & Correia (2003) durante o ano de 1998, estudaram oito pacientes que se encontravam internados nas enfermarias da Unidade de Isolamento

Hospitalar e de Clínica Médica do Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro da cidade de Uberaba (Minas Gerais), e na Unidade de Diagnóstico Estomatológico do Hospital Odontológico da Universidade de Uberlândia, também em Minas Gerais, com diagnóstico prévio de paracoccidiodomicose crônica, com ou sem envolvimento de manifestações bucais clinicamente detectáveis. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idades variando de 29 a 54 anos (média de 44,1). Dos oito pacientes, dois apresentavam lesões orais generalizadas e em região de orofaringe, três apresentavam lesões na gengiva, um com lesões na mucosa jugal e dois não apresentavam lesões bucais aparentes. Os esfregaços citológicos de todos os 8 pacientes demonstraram formas do *P. brasiliensis* claramente visíveis nas cores negra e marrom, após impregnação pela prata segundo Grocott (1955).

Godoy & Reichart (2003) descreveram os dados de 21 pacientes com manifestações bucais de paracoccidiodomicose, oriundos da província de Corrientes, na Argentina, onde verificaram que 20 pacientes eram homens, com idades entre 25 e 72 anos (média de 39 anos), e 76,2% eram lavradores. A gengiva esteve comprometida por lesões da micose em 76% dos casos, havendo também envolvimento da língua (71%) e lábios (62%), sendo estes os locais mais comumente acometidos. Todos os pacientes, exceto um, tinham lesões pulmonares envolvidas. A citologia e exame histológico das lesões biopsiadas revelaram formas típicas do *P. brasiliensis*.

Ao publicarem o relato de três casos de paracoccidiodomicose com envolvimento bucal atendidos no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, em Porto Alegre, Martins *et al.* (2003) revelam que 2 eram do sexo masculino, com idades de 45, 62 e 67 anos de idade, oriundos da zona rural. Todos eram da raça branca, sendo 2 tabagistas e etilistas, e 1 que

relatou somente o hábito do tabagismo isoladamente. Apresentavam lesões em palato, mucosa jugal, língua e pele da face.

Basinelli *et al.* (2001) revisaram 187 prontuários de pacientes provenientes do Serviço de Infectologia do Ambulatório de Micoses Profundas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em Curitiba, no período de maio de 1985 a março de 1998. Os resultados revelaram que 167 (89,3%) eram do sexo masculino. A faixa etária predominante está entre 41 e 50 anos (75 pacientes, 40,1%). A profissão mais freqüente foi a de agricultor (43,3%), sendo que 93 (49,7%) eram oriundos do interior do Paraná. O local mais comum de acometimento da região bucal foram os lábios (19,27%), seguido da orofaringe (13,95%) e do palato duro (13,29%). Dos pacientes 127 (67,92%) negaram fazer uso de bebida alcoólica, e 117 (62,57%) eram tabagistas. O envolvimento pulmonar foi concomitante em 160 (51,78%) dos casos analisados. Testaram ainda a sensibilidade dos corantes usados na histopatologia em 20 lâminas, no qual a coloração de Grocott mostrou-se mais sensível, comparada à visualização do fungo corado pelo *Periodic Acid Schiff* (PAS) e Hematoxilina e Eosina (HE).

Lima *et al.* (2005) relataram um caso de comissurite por blastomicose sul-americana em paciente de vida urbana atual. O caso relatado mostrou um paciente do sexo masculino, 55 anos, branco, ex-trabalhador rural, que há 16 anos havia trocado o campo pela zona urbana da Grande São Paulo. Chegou ao ambulatório do Hospital Infantil Darcy Vargas, em São Paulo, após ter passado por vários outros serviços sem diagnóstico, apresentando lesão ulcerada em superfície oral de lábio inferior, junto à comissura labial esquerda há 18 meses. Retirada amostra tecidual da lesão para exame anátomo-patológico com demonstração do fungo em coloração por Hematoxilina e Eosina. Após terapêutica específica com sulfametoxazol 800 mg associado à trimetoprim 160 mg por via oral após 6 meses, houve regressão total da lesão. Quando na mucosa bucal, as lesões mais freqüentes

são na gengiva, bochechas, assoalho de boca, palato ou língua. No caso relatado pelos autores, observaram que a lesão era localizada exclusivamente em comissura labial. Havia lesão pulmonar associada à radiografia de tórax.

Vieira & Borsatto-Galera (2006) estudaram as manifestações bucais provocadas pela paracoccidiodomicose em 20 pacientes atendidos no Hospital Universitário Júlio Muller, em Cuiabá, no Estado de Mato Grosso, no período de junho de 2002 a junho de 2003. Todos os pacientes eram do sexo masculino e com média de idade de 45 anos. Dez (50%) eram lavradores e onze (55%) procedentes da zona rural. Dentre os pacientes pesquisados 15 (75%) admitiram o hábito do tabagismo. As regiões da boca mais acometidas foram a mucosa jugal (55%), o rebordo alveolar (50%) e o palato (30%), destacando-se as lesões em placa (65%) e a exulceração moriforme (45%). Constataram ainda que as alterações bucais predominantes forma a periodontite e a gengivite, com 20% apresentando dentes amolecidos e 45% com ausência de muitos elementos dentários.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

A Paracoccidiodomicose é autóctone e restrita ao continente americano, podendo ser diagnosticada desde os 34° de latitude sul (cidade de Buenos Aires) até os 23° de latitude norte (sul do México) (Negroni, 1993).

No vasto território compreendido entre esses dois extremos, a incidência é variável, sendo mais freqüente no Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela. Na América do Sul, a paracoccidiodomicose só não foi encontrada no Chile, Suriname, Guiana e Guiana Francesa. Na América Central ela ainda não foi diagnosticada na Nicarágua e Belize.

Na América do Norte, apenas o México apresenta raros casos, assim como no Caribe onde apenas Guadalupe, Granada e Trinidad relataram casos autóctones (Restrepo-Moreno, 1994).

Não só a incidência é variável entre os países, mas também entre distintas regiões no mesmo país. Na Argentina, existe alta incidência nas regiões Noroeste e Nordeste e rara ou ausente nas regiões meridionais. Na Colômbia, há alta incidência nas regiões de bosque subtropical úmido, conhecida como zona cafeeira, enquanto é rara ou ausente nas regiões andinas (Pereira, 2000).

Cavallo *et al.* (2002) estudaram 336 pessoas com o objetivo de determinar a prevalência da paracoccidiodomicose na comunidade de Guapa, Município Andrés Eloy Blanco, do Estado de Lara na Venezuela. Para seu estudo realizaram entrevista, exame físico e aplicação de intradermorreação com paracoccidiodina com leitura após 24 e 48 horas da aplicação do teste intradérmico, encontrando 47% de positividade, dos quais 58 eram do sexo masculino e 35% tinham entre 12 e 24 anos. Observaram ainda que 83% dos paracoccidiodino-positivos se dedicavam a atividades agrícolas, dentre elas a cafeicultura. Somente encontraram um caso de paracoccidiodomicose-doença.

Cermeño *et al.* (2005) realizaram um estudo para determinar a prevalência de histoplasmose e paracoccidiodomicose-infecção em Upata, uma cidade no Estado de Bolívar, na Venezuela. Aplicaram intradermorreações em 397 voluntários, sendo que foram excluídos as crianças menores de 6 meses de idade, pessoas maiores de 65 anos e mulheres grávidas. Os antígenos foram fornecidos pelo Laboratório de Micologia do Instituto de Biomedicina de Caracas na Venezuela. A diluição utilizada para a paracoccidiodina foi de 1:20 do antígeno polissacarídico obtido da fase leveduriforme do *P. brasiliensis*. A histoplasmina foi obtida através da metabolização antigênica do *Histoplasma capsulatum* oriunda da fase filamentosa, na diluição de 1:1000 (Fava Netto &

Raphael, 1961). Foi aplicado 0,1 mL de paracoccidioidina em 193 pessoas no antebraço esquerdo; e em outro grupo composto de 204 indivíduos foram aplicados 0,1 mL de histoplasmina no antebraço direito, utilizando-se seringas descartáveis.

As reações cutâneas foram mensuradas após 24 e 48 horas. Os resultados obtidos mostraram que 73% dos voluntários eram nativos da área estudada, e o restante deles era originário de localidades rurais próximas. A distribuição por sexo foi similar para ambos os grupos. A reação intradérmica à histoplasmina foi lida após 24 horas em 204 pessoas, mostrando 19,6% de positividade. Para as aferições realizadas após 48 horas a reatividade à histoplasmina mostrou-se em 34% dos testados, demonstrando assim um aumento estatisticamente significativo na reatividade à intradermorreação à histoplasmina.

Após 24 horas das intradermorreações à paracoccidioidina 11,3% dos indivíduos mostraram positividade ao teste; e a leitura após 48 horas à paracoccidioidina apresentou positividade em 19,7% dos testados, mostrando que, neste caso, houve um aumento da reatividade à paracoccidioidina estatisticamente significativo. Os autores encontraram 14,8% de crianças menores de 10 anos de idade com positividade à paracoccidioidina, o que indica que o contato com o fungo ocorre de forma precoce nos indivíduos da região estudada. O uso de tabaco com o risco à positividade aos antígenos não foi significativo. Em ambos os grupos testados não havia voluntários com história de doença ou fatores de risco relacionados às doenças causadas pelos fungos considerados neste estudo. Culturas em animais inoculados a partir de amostras de solo foram negativas para os fungos estudados.

Mangiaterra *et al.* (1996) realizaram testes com histoplasmina e paracoccidioidina com leitura após 48 horas, obtidas de lisados brutos, em 344 crianças de ambos os sexos, entre 2 e 15 anos de idade, na cidade de San Martin, no Nordeste da Argentina. Encontraram 5 crianças, entre 2 e 14 anos com positividade à paracoccidioidina

(1,6%), sendo 3 do sexo masculino, e 29 crianças (9,2%) histoplasmino-positivas, destas 13 eram do gênero masculino, como idades entre 4 a 14 anos de idade. Somente uma criança do sexo feminino apresentou positividade a ambos os testes.

Os cálculos de prevalência, incidência e morbidade da micose baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos e de séries de casos, uma vez que ela não é doença de notificação compulsória, não havendo dados precisos sobre sua frequência no Brasil. Baseando-se em serviços de referência no atendimento a pacientes com Paracoccidiodomicose, acredita-se que sua incidência em zonas endêmicas varie de 3 a 4 novos casos por 100 mil habitantes ao ano, sendo a maior causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas e a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa entre as doenças infecciosas e parasitárias (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Ainda, segundo os autores mencionados, a infecção é prioritariamente adquirida nas duas primeiras décadas de vida entre 10 e 20 anos de idade. A apresentação de manifestações clínicas ou a evolução para doença é incomum neste grupo, ocorrendo mais frequentemente em adultos entre 30 e 50 anos, como reativação do foco endógeno latente. Embora haja grandes variações entre as regiões, na média estima-se que cerca de 10% dos casos da doença ocorram até os 20 anos de idade e os demais ocorram em idade mais avançada. A razão de acometimento da paracoccidiodomicose em adultos varia de 10 a 15 homens para uma mulher, o que não ocorre na infância, na qual a infecção e a doença se distribuem uniformemente entre ambos os sexos, com ligeiro predomínio do masculino em adultos jovens.

A maioria dos casos descritos está registrada no Brasil, destacando-se o Estado de São Paulo como o de maior prevalência, onde apenas no Departamento de Microbiologia da Faculdade de Medicina (USP) foram protocolados, no período de 1955 a 1964, 150 novos casos anuais (Londero, 1982).

Carandina & Magaldi (1974) realizaram um inquérito epidemiológico sobre a paracoccidiodomicose pela intradermoreação em uma comunidade rural do Município de Botucatu, São Paulo, em 1970 e 1971, em pacientes com idade entre 7 e 80 anos, maioria da raça branca. Os autores excluíram de seu estudo as crianças com idade inferior a 7 anos, em vista da baixa incidência da doença nesta faixa etária. Esta micose era considerada doença endêmica, mas não havia sido ainda investigada quanto a sua prevalência, como infecção, em zona rural. Após o inquérito entre 408 pessoas, aplicaram o teste qui-quadrado, para alfa igual a 0,05. Verificaram 13% de positividade com leitura efetuada após 24 horas, não havendo diferenças de positividade quanto ao sexo, cor e hábitos. Os percentuais de positivos, em termos gerais, aumentaram com a idade e com o tempo de residência nas fazendas da região, o que pode ser explicado pelo maior tempo de exposição ao agente, ainda mais nas ocupações ligadas à lavoura.

Trad *et al.* (2006) revisou 173 casos de paracoccidiodomicose, atendidos no período de 1970 a 1980, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, com o objetivo de verificar seus dados radiográficos mais importantes. Encontraram 93,7% dos casos no sexo masculino, e pacientes com idades entre 6 e 75 anos, e 132 casos com comprometimento pulmonar.

Pereira *et al.* (2004) relataram um caso de paracoccidiodomicose, diagnosticado no Serviço Municipal de Odontologia de Campinas, São Paulo, em novembro de 2001. O paciente era do sexo masculino, com 61 anos, tabagista, com lesões ulcerativas no lado direito posterior lingual e ventre da língua e suspeita clínica de carcinoma espinocelular. Após a biópsia e o exame histopatológico com observação de numerosos granulomas e inúmeras células gigantes multinucleadas, realizaram a coloração por *Periodic Acid Schiff* (PAS), no qual observaram variadas formas de *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi realizado exame radiográfico, em que observaram envolvimento

pulmonar. Este paciente foi encaminhado ao Centro Municipal de Doenças Infecciosas para avaliação sistêmica, onde verificaram também a Doença de Addison. Utilizaram sulfametoxazol para o tratamento e a resolução das lesões bucais se fizeram em 5 meses. O paciente não retornou para novos acompanhamentos.

Palheta-Neto *et al.* (2003) estudaram 26 prontuários de pacientes com paracoccidiodomicose no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) na cidade do Rio de Janeiro, Estado do Rio de Janeiro, atendidos no período de outubro de 1998 a setembro de 2001. Avaliaram sexo, idade, profissão, grau de escolaridade, etilismo e/ou tabagismo, sintomatologia, local das lesões, presença de co-infecção, exames complementares realizados e opção terapêutica. Os resultados encontrados foram 23 (88,5%) pacientes do sexo masculino, com idades variando entre 32 e 72 anos, 11 (42,3%) dos pacientes eram agricultores, seguidos da profissão de pedreiro (11,5%), e 21 indivíduos (80,8%) tabagistas e/ou etilistas. Quanto ao grau de escolaridade dos doentes, apenas um possuía terceiro grau completo, em contrapartida 15 (57,8%) pessoas não haviam terminado o primeiro grau. Os locais mais comumente atingidos foram a epiglote e a parede nasal lateral (38,5%), seguidos das regiões de lábios, pregas vocais e septo nasal (34,7%). Sete (26,9%) apresentavam acometimento pulmonar associado. Utilizaram derivados sulfamídicos para o tratamento de 14 (53,9%) pacientes e imidazólicos em 12 (46,1%) casos. Chegaram ainda à conclusão de que a anamese detalhada dos pacientes portadores de paracoccidiodomicose revela importantes aspectos, como procedência e hábitos pessoais, e que a atuação interdisciplinar, sobretudo de médicos e dentistas, colabora para um precoce diagnóstico e adequado acompanhamento do doente.

Sangenis (2000) estudou 63 prontuários de pacientes com diagnóstico de paracoccidiodomicose internados na enfermaria do Serviço de Doenças Infecciosas e

Parasitárias do Hospital Universitário Antonio Pedro da Universidade Federal Fluminense, no período de outubro de 1977 a maio de 1997. Cinquenta e oito pacientes (92%) pertenciam ao sexo masculino e 37 (58,7%) eram lavradores. Trinta e três pacientes (52,4%) referiam ingestão excessiva de bebidas alcoólicas e 45 pacientes (71,4%) relataram o hábito de fumar. A forma crônica foi observada em 47 (74,6%) doentes.

Nogueira (1995) realizou reações intradérmicas com paracoccidioidina e histoplasmina em 423 indivíduos na área urbana do município de Pouso Alegre, localizado no sul de Minas Gerais, na Serra da Mantiqueira, para determinar a prevalência de paracoccidioidomicose nesta região. Foram testadas duas paracoccidioidinas: o antígeno polissacáride de Fava Netto (Ag FN) e o antígeno de Referência (Ag R), comparando-se o resultado obtido entre eles. A positividade para ambas as paracoccidioidinas não obteve diferenças estatisticamente significativas, também não havendo diferença significativa nas leituras de 24 e 48 horas, para ambos os antígenos. Houve predominância do sexo masculino. A infecção ocorreu na primeira década de vida (8,5% com o Ag FN e 13,6% com o Ag R), e aumentou progressivamente, com um pico entre 31 a 40 anos de idade, até o máximo de 30,8% para o Ag FN e 46,1% para o Ag R, nos indivíduos acima de 70 anos. As atividades ligadas à terra, lavoura, prática de capinar, procedência de área rural e contato com tatus também foram avaliadas, e se mostraram importantes, favorecendo a infecção pelo *Paracoccidoides brasiliensis*. A positividade à histoplasmina foi de 3,1%.

Martinez *et al.* (2002) realizaram inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena de Xacriabá, Estado de Minas Gerais. A população indígena de estudo, composta por 180 indivíduos, é miscigenada com brancos e negros e exerce atividades agrícola e pecuária. Observaram reação com antígenos de *P. brasiliensis* em 5% dos testados, com faixa etária até 30 anos em 71% dos reatores, e 78% pertenciam ao sexo feminino.

Nogueira *et al.* (2006) estudaram 38 crianças e adolescentes com paracoccidiodomicose, com até 14 anos de idade, diagnosticados de 1977 a 2000 por um dos pesquisadores no setor de Internação do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais ou no Centro de Pediatria da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais e também no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Minas Gerais. Os pacientes tinham a forma aguda da doença, sendo tratados por 24 a 30 meses com anfotericina B e/ou sulfadiazina ou sulfametoxazol-trimetoprim ou cetoconazol, apresentando melhora significativa após 9 a 12 meses de tratamento, seguido de acompanhamento médico por longo prazo. Cinco crianças morreram até o sétimo dia de internação hospitalar.

Ferraz *et al.* (2001) estudaram um paciente do sexo masculino, pedreiro, procedente de Minas Gerais, que procurou o Serviço de Oftalmologia da UNICAMP, apresentando paracoccidiodomicose com envolvimento do olho esquerdo, sem envolvimento torácico ou abdominal. A verificação da presença do fungo foi investigada através de exame anátomo-patológico com material submetido à coloração de Grocott. A terapêutica sistêmica consistiu em sulfametoxazol e trimetoprima por via oral, com melhora em duas semanas. O paciente foi orientado a seguir tratamento por um período de 2 meses e retornar para reavaliação, mas perdeu o seguimento ambulatorial. Após 1 ano voltou ao serviço com grande comprometimento ocular, que resultou em evisceração.

Silva-Vergara & Martinez (1998) realizaram inquérito epidemiológico em distrito rural de área endêmica de paracoccidiodomicose (Ibiá, Minas Gerais), por meio de ficha padronizada e a aplicação intradérmica de antígenos de histoplasmina e paracoccidiodina com leitura das intradermorreações após 24 e 48 horas. Um total de 109 indivíduos realizam as intradermorreações, sendo encontrada positividade de 44,0% para a

histoplasmina e 49,5% para a paracoccidioidina. A reatividade isolada à paracoccidioidina ocorreu em 18 (16, 5%) dos testados e em 36 (33%) houve copositividade para o antígeno histoplasmina, e a reatividade isolada para este último antígeno ocorreu em 12 dos indivíduos (11%). O local de procedência, sexo, ocupação atual, tempo de residência na região e atividades gerais diferentes de lavrador na área rural não mostraram correlação significativa com a reatividade à paracoccidioidina. Porém, quando foram correlacionadas as características demográficas e de trabalho com a reatividade à paracoccidioidina, foi evidenciada associação estatística entre aqueles indivíduos que referiam atividades nas áreas rurais, principalmente em lavouras de café, podendo ser favorecida pela atividade com formação freqüente de aerossóis que facilitam a inalação do fungo, à semelhança do que acontece com outros cultivos e atividades afins. Destacam o fato de ter sido observada reatividade de 50% à paracoccidioidina em crianças menores de 10 anos de idade (entre 5 e 9 anos). Observaram também que as atividades relacionadas ao cultivo de café poderiam favorecer o contato com o *Paracoccidioides brasiliensis*. Além disso, a positividade para o antígeno histoplasmina pode sugerir a coexistência dos dois fungos nessa região. A avaliação estatística foi realizada através do teste qui-quadrado, com nível de significância estatística de 5%.

Kalmar *et al.*(2004) estudaram a epidemiologia da paracoccidioidomicose, em 1996, na cidade de Peixoto de Azevedo, Estado do Mato Grosso, em área de Amazônia Brasileira, de clima equatorial, com pluviosidade anual variando de 2500 a 3000 mm. A população estudada foi de 298 estudantes de duas escolas da localidade, entre 7 e 18 anos de idade.

Neste estudo foi testada a reatividade dos indivíduos a dois diferentes preparados antigênicos de *Paracoccidioides brasiliensis*: paracoccidioidina (lisado bruto) e um purificado da gp43, que foram comparados entre si, e também com e sem a co-

administração de histoplasmina. Eles foram divididos randomicamente, na proporção de 4:4:1:1, respectivamente, da seguinte forma: grupo A, com 117 indivíduos testados com paracoccidioidina (lisado bruto) e histoplasmina; grupo B, constituído de 115 escolares testados com intradermorreação com o antígeno purificado de Gp43 e histoplasmina; Grupo C, com 34 participantes testados com paracoccidioidina (lisado bruto) e placebo; e grupo D, constituído por 32 indivíduos testados com o antígeno purificado de Gp43 e placebo.

As leituras foram realizadas após 48 horas da intradermorreação. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos estudados simultaneamente com referência aos testes cutâneos e sua correlação com sexo, idade, período de residência em Peixoto de Azevedo, contato com vegetais, exposição fluvial e proporção de escolares registrados de cada escola. A proporção de indivíduos paracoccidioidino-positivos e que tiveram a co-positividade à histoplasmin foi de 44% (16 de 36). Observaram ainda que a gp43 fornece uma melhor estimativa de exposição ao *Paracoccidioides brasiliensis* quando a co-administração da histoplasmina é realizada.

Paniago *et al.* (2003) estudaram as características clínicas e epidemiológicas de 422 casos de paracoccidioidomicose atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul (na cidade de Campo Grande), no período de janeiro de 1980 a agosto de 1999. A média de idade encontrada foi de 43,4 anos (variando de 8 a 79 anos), e a proporção de homens e mulheres acometidos foi de 10:1. Quase metade (45,5%) dos doentes era trabalhadora rural no momento do diagnóstico. A forma crônica (tipo adulto) correspondeu a 84,6% dos casos, apresentando-se com lesões em orofaringe em 66,4% dos doentes. Dos 349 prontuários que continham a informação sobre tabagismo, este hábito foi associado a 90,3% dos casos.

Com relação ao etilismo, somente 315 prontuários apresentavam esse dado, sendo este associado a 68,3% deste total. O tratamento antifúngico referencial foi a associação de sulfametoxazol e trimetoprim, utilizado em 90,3% dos doentes. Sequelas foram observadas em 30,3% e óbito em 7,6% dos casos.

Em inquérito epidemiológico sobre paracoccidioidomicose com gp43 em 118 trabalhadores de indústria do álcool no Município de São Carlos do Ivaí que também emprega indivíduos residentes no município de Paraíso do Norte, ambos no Noroeste do Paraná, Fornajero *et al.* (2005) observaram 43% (51 indivíduos) de positividade às intradermoreações, o que aliado às condições ambientais favoráveis ao desenvolvimento do fungo reforçam que essa região seja endêmica para paracoccidioidomicose e também reservárea de *Paracoccidioides brasilienses*. Dos paracoccidioidino-positivos, 98% eram do gênero masculino, e a idade variou entre 18 e 61 anos, com predomínio da faixa etária entre a terceira e quinta década de vida. A maior parte dos reatores ou nasceu no noroeste do Paraná (45,1%) ou era residente em um dos dois municípios citados; os demais eram, em geral, originários da região oeste do Estado de São Paulo, considerada zona endêmica de paracoccidioidomicose, possuindo semelhanças climáticas e atividade agrícola associada à micose. Entre os 51 reatores, 41 referiram residência rural, 28 declararam-se tabagistas e 24 assumiram que ingeriam bebidas alcoólicas mais de duas vezes por semana. Essas informações foram consideradas importantes, considerando-se o efeito potencializador sobre o risco de desenvolvimento da doença, uma vez que se associa o fato de sensibilização prévia com o agente a fatores predisponentes.

Verli *et al.* (2005), ao estudarem as características clínicas e epidemiológicas de 61 casos de paracoccidioidomicose atendidos no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no período de junho de 1976 a junho de 2004, encontraram a doença em 58 (95%) homens, predominando a

faixa etária dos doentes da mostra de 40 a 59 anos (70,5%), variando de 29 a 75 anos; e profissão vinculada à agricultura em 27 (44,3%) pacientes, que relatavam realizar, ou já haver exercido em algum momento de suas vidas, atividades ocupacionais ligadas a terra. O hábito de fumar foi prevalente em 52 (85,3%) pacientes da amostra e muitos eram, também, etilistas. Todos os casos apresentavam manifestações estomatológicas, sendo que as lesões bucais ocorreram predominantemente com aspecto ulcerado e moriforme, observadas em vários sítios anatômicos. As evidências radiográficas de lesões pulmonares estavam presentes em 32 (65,3%) radiografias avaliadas.

Valle *et al.* (1991) apresentaram um caso de paracoccidioidomicose em indígena da tribo Suruí, Estado de Rondônia, na região da Amazônia. Observaram a micose em paciente adulto, com idade aproximada de 55 anos, sexo masculino, com comprometimento pulmonar e diagnóstico feito através da presença do *P. brasiliensis* em exame de escarro.

Fonseca, Pardal & Severo (1999) realizaram um estudo no período de janeiro de 1985 e julho de 1996, em 102 prontuários de pacientes com paracoccidioidomicose atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB), em Belém, no Estado do Pará, com a finalidade de observar a prevalência dessa micose em crianças oriundas de áreas endêmicas da Região Amazônica. Encontraram do total, 13 (12,7%) desses doentes com idades entre 3 e 13 anos. Sendo 5 pacientes do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Todos apresentavam a forma disseminada subaguda (tipo juvenil). O diagnóstico foi realizado observando-se o *P. brasiliensis* ao exame micológico direto de espécime clínico.

Diógenes *et al.* (1990) observaram através da realização de 138 testes com histoplasmina e paracoccidioidina no Município de Pereiro, Estado do Ceará, uma positividade de 61,5% e 32,1% respectivamente a estes antígenos, discutindo a

coexistência da histoplasmose e paracoccidiodomicose-infecção na região, havendo ainda a possibilidade de ocorrência de reações cruzadas entre antígenos preparados a partir de fungos afins. As leituras das intradermoreações foram realizadas em 24 e 48 horas após a injeção dos antígenos no antebraço direito do paciente, sendo a histoplasmina introduzida no terço superior e a paracoccidiodina no terço médio do antebraço.

Macedo *et al.* (2007) relatam o caso de um paciente do sexo masculino, de 47 anos, com paracoccidiodomicose-doença, diagnosticado em junho de 2005, no Setor de Pneumologia do Hospital Otávio Freitas em Recife, no Estado de Pernambuco. O paciente apresentava ulcerações na região do nariz e da cabeça. Para o diagnóstico, realizaram exame microscópico direto de secreção de úlcera e amostras de pele, tratados com hidróxido de potássio, no qual observaram presença de células leveduriformes isoladas e com brotações múltiplas típicas do *P. brasiliensis*. As radiografias realizadas mostraram presença associada de lesões pulmonares.

Observa-se um franco contraste entre a incidência rara ou ausente nas regiões áridas e semi-áridas do Nordeste ou ainda incomum nas regiões super-úmidas da Amazônia, contra a alta incidência das regiões Centro e Sudeste do país (Pereira, 2000).

Ao longo das últimas décadas, têm sido observadas notáveis alterações na frequência, nas características demográficas da população atingida e na distribuição geográfica da paracoccidiodomicose. Dependendo da região, a incidência se altera, sem que se possam justificar totalmente as suas causas. É possível que o aumento da urbanização e a melhoria do diagnóstico expliquem, em parte, estas alterações. Além disso, fatores ambientais decorrentes da abertura de novas fronteiras agrícolas, com a derrubada de florestas, sobretudo nas regiões Centro-Oeste e Norte, atingindo marcadamente a Amazônia, também contribuíram para o atual panorama da micose (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

O Maranhão, até 1956, encontrava-se excluído dos Estados em que a patologia ocorria endemicamente (Lacaz, 1956). Somente em 1968, Barbosa fez referência a dois casos procedentes do Maranhão. A partir daí, sucessivos trabalhos fizeram alusão à ocorrência da micose no Estado destacando-se Almeida *et al.* (1974), documentando um caso esporádico do litoral e, posteriormente, Almeida (1978), registrou alguns casos diagnosticados no início da década de setenta, no qual relata a ocorrência de quarenta e três casos de PCM doença. Silva *et al.* (1982), descreveram 38 casos observados no Piauí, dos quais 18 (47,5%) eram provenientes do Maranhão. Alvim (1982) realizou um inquérito epidemiológico com o teste imunológico da Paracoccidioidina em diversas regiões do Estado encontrando alta incidência da PCM infecção (70%) nos indivíduos testados. Rios Gonçalves *et al.* (1984), no Rio de Janeiro, em uma casuística de 81 pacientes, observaram que 7 pacientes procediam do nosso Estado. Almeida & Albarelli (1988), de uma casuística de 60 portadores de PCM acompanhados nos diversos hospitais de São Luís num período de 10 anos, concluíram que 78% eram autóctones do Maranhão. Oliveira *et al.* (1992), na análise de 98 casos observados durante um ano no Piauí, constataram que a grande maioria dos pacientes procedia do Maranhão.

A tentativa de isolamento do *Paracoccidioides brasiliensis* a partir de casos humanos no Estado, iniciou-se com Nascimento *et al.* (1986), no qual em prosseguimento ao estudo do comportamento biológico do fungo, os autores realizaram uma tentativa de inoculação em animais de experimentação já conhecidos, extrapolando as experiências para investigação de descoberta de novo modelo experimental para a micose, em que demonstraram o fungo no sangue periférico do *Holochilus brasiliensis namus*, após 8 semanas de infecção.

O roedor *Holochilus brasiliensis namus* é nativo da região da Baixada Ocidental Maranhense, já conhecido como modelo experimental para algumas das doenças endêmicas, como a *esquistossomose* e *leishmaniose*.

Bezerra (2000) realizou 196 testes intradérmicos com paracoccidioidina na comunidade de Thiago Aroso, no município de Paço do Lumiar, na ilha de São Luís, no período de setembro de 1998 a agosto de 1999, obtendo uma amostra de 83 indivíduos do sexo masculino e 113 do sexo feminino, de idade variável entre 2 e 82 anos, todos sem diagnóstico anterior ou atual de paracoccidioidomicose. A pesquisadora obteve 45 testes positivos, sendo 21 para o sexo masculino, alcançando maior positividade na faixa etária de 10 a 14 anos de idade (20%), sendo que de 9 intradermopositivos, 6 eram menores que sempre residiram no município de Paço do Lumiar. Observou ainda que 15 testes positivos eram de indivíduos procedentes da ilha de São Luís. Ressalta-se que a maioria dos moradores da comunidade de Thiago Aroso é migrante de outras áreas da Ilha e do interior do Estado, em busca de fixação, e esta localidade tem características semi-rurais, com desmatamento em expansão evidente.

Pereira (2000), ao observar os prontuários de pacientes atendidos no período de 1989 a 1999, no Hospital Universitário Presidente Dutra da UFMA, constatou 39 diagnósticos de PCM, sendo que 24 casos continham informações completas para análise, encontrando 23 homens acometidos (96%) para uma mulher (4%), 14 pacientes da raça negra (58%) e 10 brancos (42%). Com relação à faixa etária, houve predominância de indivíduos de 30 a 40 anos de idade, representado por 11 pacientes (46%), de uma amostra com idade variando de 18 a 67 anos. A profissão majoritária encontrada foi a de lavrador, com um total de 20 pacientes (84%), seguida de tratorista, pedreiro, mecânico e garimpeiro, com um paciente em cada uma delas. A maioria dos pacientes era do Maranhão (92%); apenas dois eram cearenses. Quanto à procedência, a grande maioria dos

pacientes (96%) era oriunda do Maranhão e um deles era residente no Pará. Dos 23 pacientes oriundos do Maranhão, quatro residiam na Ilha de São Luís (três no município de São Luís e um em Paço do Lumiar). Os outros dezenove procediam de 15 diferentes municípios, distribuídos pelo litoral, baixada, cerrado, e Amazônia maranhense (municípios de Santa Luzia e Arame).

Ainda no Maranhão, Silva *et al.* (2003) ao analisar a prevalência de micoses profundas em exames histopatológicas no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello, em São Luís, no ano de 2002, a partir do livro de registros do laboratório de anatomia patológica, verificou que ocorreram 12 casos (0,23%) de micoses profundas no período de estudo, em que a profissão predominante era de lavrador e 50% dos pacientes procediam do interior do Estado. Observou também 2 casos de PCM apresentando localização na faringe e linfonodos retroperitoneais, cujas hipóteses diagnósticas foram, respectivamente, de leishmaniose e linfoma. Verifica-se, dessa maneira, que as micoses profundas devem ser incluídas no diagnóstico diferencial com lesões neoplásicas em países tropicais como o Brasil.

É importante salientar que, devido ao longo período de latência da doença e ao caráter migratório das populações das áreas endêmicas, o local onde a micose é diagnosticada não coincide obrigatoriamente com o local em que o paciente se infectou. Borelli (1964) criou então o termo "reservárea" para designar as regiões nas quais o fungo tem seu *habitat* e onde possivelmente o homem adquiriu a doença. Esta premissa ainda não foi comprovada, basicamente pela inexistência, até o presente, de relato de surto epidêmico de paracoccidiodomicose.

Ainda que o *habitat* natural do fungo não seja totalmente conhecido, há evidências de condições ecológicas que podem favorecer a sobrevivência do *P. brasiliensis* na natureza das regiões endêmicas tais como: temperatura média entre 17 a 24°C, com

invernos relativamente curtos e não muito rigorosos, pluviosidade entre 500 a 2.500 *mm/ano*, altitude entre o nível do mar e os 1.500 m, solos férteis, mais freqüentemente ácidos e com cobertura vegetal.

O *habitat* do fungo parece ser o solo e vegetais, tendo sido isolado do solo da Argentina (Negroni, 1966); da Venezuela (Borelli, 1964; Albornoz, 1971) e do Brasil (Shome & Batista, 1963; Londero, 1972).

Há ainda relato de micronicho aquático e, a despeito das várias incógnitas que o assunto apresenta, Restrepo (1985), faz indagações sobre o papel da água no micronicho do fungo, acreditando que, através da água dos rios e dos lagos, estejam envolvidas formas que possam levar à infecção. Atualmente, a pesquisadora vem ensaiando isolar o fungo destas áreas na tentativa de melhor estudar o real papel que a água possa ter na ecologia da Paracoccidioidomicose.

O encontro do fungo em fezes de morcego e esterco de boi e os trabalhos de isolamento e identificação do *P. brasiliensis* em tatu da espécie *Dasypus novemcinctus* (Naif *et al.*, 1986; Vidal *et al.*, 1995), representam tentativas de estudo da epidemiologia deste fungo.

Se este isolamento puder ser reproduzido em outras regiões endêmicas e caso se consiga outros isolamentos do fungo do solo, à semelhança do que foi conseguido em Botucatu, SP (Montenegro *et al.*, 1996), então estarão sendo definidos elementos para melhor caracterizar a "reservárea" do *P. brasiliensis*.

1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A pesquisa de hipersensibilidade tipo tardia em pacientes de paracoccidiodomicose iniciou-se em 1927, com o trabalho de Fonseca & Ára Leão, muito tempo antes dos conhecimentos sobre a existência de "micose-infecção" conceito este introduzido, principalmente através das investigações de Dixon & Gifford, 1938 a 1938, sobre a coccidiodomicose. As primeiras pesquisas eram realizadas com provas intradérmicas nos próprios pacientes de PCM (Fava Netto, 1976).

Fava Netto & Raphael, em 1961, sistematizaram a execução das reações intradérmicas na PCM com o emprego de antígenos polissacarídicos, obtidos por autoclavagem de células leveduriformes de *P. brasiliensis*, o que levou a se estabelecer duas fases para esta reação intradérmica: antes e depois de Fava Netto geralmente conhecida a reação intradérmica para PCM no Brasil, como reação de Fava Netto (Pereira, 1988).

Na fase pré Fava Netto trabalhos importantes do ponto de vista clínico e epidemiológico foram realizados, dentre eles destacam-se os inquéritos realizados em São Paulo, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Argentina, Paraguai, Uruguai e Chile; bem como os trabalhos de Lacaz (1951) quando citações sobre a possível infecção e doença subclínica foram aventadas. Outros antígenos polissacarídeos apareceram na fase pós Fava Netto; os antígenos de Restrepo-Moreno & Schneidau (1967) pelo precipitado etílico do filtrado de cultura da fase miceliana e o de Restrepo constituído de antígenos obtidos por sonicação de células leveduriformes do *P. brasiliensis*, e mais, recentemente, da fase miceliana (Pereira, 1988).

O conceito de PCM infecção aventado por Fialho, em 1946, foi melhor estabelecido por Lacaz, em 1951, quando introduziram a prova intradérmica com a paracoccidioidina, buscando revelar casos assintomáticos da doença (Bagatin, 1986).

Almeida *et al* (1945) estudaram a prova da paracoccidioidina empregando antígeno filtrado de numerosas amostras de *P. brasiliensis*, cultivadas em Sabouraud-líquido, durante meses à temperatura de 24-28 °C. Os resultados foram animadores e, em 1945, prepararam três tipos de antígenos os quais foram denominados de paracoccidioidina I, II, III.

A paracoccidioidina I seria um filtrado de numerosas amostras de *P. brasiliensis*, cultivados em *Sabouraud* líquido mantido durante três meses à temperatura de 24-28° C.

A paracoccidioidina II consistiria na suspensão de numerosas amostras de *P. brasiliensis*, cultivadas em gelo e chocolate, cuja suspensão seria agitada com pérolas de vidro, aquecida a 30° C durante meia hora em três dias sucessivos. A diluição final seria de 1:10 e 0,5 % em solução fisiológica.

A paracoccidioidina III seria uma suspensão rica de *P. brasiliensis*, suspensão 1:10 em solução fisiológica, aquecida a 70°C durante meia hora, em três dias sucessivos.

A paracoccidioidina I foi a que melhor se prestou para as reações intradérmicas, com leitura feita de 24 a 48 horas após a injeção do antígeno (Lacaz *et al.*, 1984).

Puccia *et al.* (1986), isolaram antígeno exocelular de massa molecular 43 kDa específica do *P. brasiliensis*. Esta glicoproteína (Gp-43) vem sendo testada, como substrato para reações intradérmicas, com resultados promissores, quanto a sensibilidade e a especificidade (Zaitz *et al.* 1998).

Virtualmente, todos os pacientes com PCM têm anticorpos contra Gp-43 que é secretada continuamente pelo crescimento de células leveduriformes do *P. brasiliensis* e, é conservada "in vivo" dentro dos macrófagos na área de inflamação. Embora a Gp-43 seja altamente imunogênica para produção de anticorpos, é também imunodominante na estimulação à resposta de hipersensibilidade celular tardia (DTH). A relevância desta reside na intenção em descobrir a função da Gp-43 e de seu epítopo imunodominante o p10, experimentalmente estudados (Dixon *et al.*, 1998).

Por ser a reação de hipersensibilidade tardia um fenômeno imunológico celular, envolvendo as chamadas células de memórias, a importância prática da reação intradérmica, com a principal finalidade de identificar casos de "micose infecção" ficou bem estabelecida. Também, é esta prova o meio de se dispor para descobrir aqueles indivíduos da população que foram infectados, mas não ficaram doentes. Para estudar a epidemiologia de uma micose profunda, a reação intradérmica de leitura tardia se constitui na arma mais fácil e viável (Fava Netto, 1976).

A reação intradérmica não atinge 90% de positividade, quando realizada em número significativo de casos da doença; portanto, não é recomendável sua utilização rotineira, como elemento auxiliar seguro para diagnóstico da PCM doença. A maior importância prática da reação intradérmica com a paracoccidiodina é descobrir os casos de PCM infecção e investigar a epidemiologia da doença (Bagatin, 1986). A reação intradérmica bem padronizada para determinada infecção pode auxiliar bastante no diagnóstico, principalmente de certas formas benignas da moléstia; no prognóstico de modo geral, quando interpretada, conjuntamente, com outros dados imunológicos fornecidos por reações sorológicas; e, ainda, na realização de inquéritos epidemiológicos (Fava Netto & Raphael, 1961).

Segundo Del Negro (1994), o *P. brasiliensis* além de induzir a síntese de anticorpos específicos nos pacientes portadores de PCM, pode também, estimular resposta imune timo dependente. O método de rotina para avaliar, em parte, essa resposta é a reação intradérmica à paracoccidioidina, que consiste em injetar, intradermicamente na face anterior do antebraço, 0,1 mL da preparação antigênica padronizada do *P. brasiliensis*, fazendo-se a leitura após 24-48 horas após a injeção. O infiltrado inflamatório inicialmente consiste em células mononucleares e neutrófilos ao redor de vênulas da derme. Passando a predominar infiltrado mononuclear após 24 a 72 horas, dependendo do antígeno.

A imunidade celular é constituída pelos mecanismos de defesa mediados pelos linfócitos T sensibilizados. Os macrófagos ativados pelos linfócitos T têm sua capacidade de fagocitar muitíssimo aumentada. O aspecto histológico típico hipersensibilidade tardia pelo acúmulo de linfócitos, monócitos e macrófagos, traduz a atividade amplificadora das interleucinas. Os linfócitos T, além de participarem nas reações de hipersensibilidade tardia, desempenham funções imunorreguladoras. Só através da ação combinada entre linfócitos T, macrófagos e linfócito B ocorre produção de anticorpos da classe IgG, IgA e IgE. Na ausência de linfócitos T auxiliares, a resposta humoral fica restrita à produção de anticorpos da classe IgM de mais baixa afinidade (Del Negro *et al.* 1982).

Os pacientes mais gravemente enfermos reagem negativamente ao teste de sensibilidade intradérmica. A prova da paracoccidioidina pode ser convertida à positiva, quando tais pacientes melhoram seu estado geral, pelo tratamento. A hipersensibilidade ao antígeno da PCM está em relação com a resistência do indivíduo face à infecção. Pacientes com baixa ou nula sensibilidade ao antígeno apresentam quase sempre diminuta resistência do indivíduo diante da infecção (Fava Netto, 1976; Lacaz *et al.* 1984; Silva *et al.* 1994).

Em um caso recente de PCM doença, registrado no Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, aplicou-se, simultaneamente, dois

testes intradérmicos de paracoccidioidina, por consentimento médico, sendo um com proteína purificada Gp-43 e outro com a paracoccidioidina utilizada neste inquérito. Foram observados resultados não reatores para ambas reações, concordando com a literatura que pacientes em estado grave da doença são anérgicos (Bezerra, 2000).

Um inquérito epidemiológico deve compreender a utilização de antígenos bem padronizados e realização em número razoável de indivíduos de cada grupo etário (Fava Netto, 1976).

Os inquéritos epidemiológicos auxiliam a mapear e a quantificar a importância de determinada área endêmica. A maioria dos inquéritos no Brasil tem utilizado o antígeno polissacarídico de Fava Netto na diluição 1:10 (Zaitz *et al.*, 1998).

Deve ser considerado a possibilidade da paracoccidioidina falso-positivo (reação cruzada) em pacientes infectados pelo *Histoplasma capsulatum*, por isso ser recomendado que os inquéritos de campo utilizem paracoccidioidina e histoplasmina de forma concomitante, para obtenção de resultados mais consistentes (Fava Netto, 1976; Zaitz *et al.*, 1998).

Os índices de positividade para reação intradérmica com paracoccidioidina, em pacientes com PCM, dependem de diversos fatores, tais como: tipo de antígeno utilizado, tempo de leitura da reação, estado geral dos pacientes, bem como a forma clínica e a duração da doença (Fava Netto, 1976; Del Negro, 1982).

Na forma benigna da PCM, a imunidade celular é preservada com reações intradérmicas positivas com a paracoccidioidina, através da formação de grânulos epitelióides compactos e moderada resposta específica de anticorpos. Em infecções disseminadas, a forma clínica é anérgica, caracterizada pelo decréscimo de resposta imune celular, com perda de formação de granuloma e presença de grande número de leveduras (Dixon *et al.*, 1998).

A integridade ou não do sistema imunológico de cada indivíduo é que dita a forma clínica, pois a gravidade de cada manifestação, leva à exteriorização do processo como micose-doença ou a latência I como micose-infecção (Oliveira, 1999).

Sem padronização do antígeno não se pode esperar a reprodutibilidade da prova intradérmica quanto à positividade. Para suprir essa dificuldade, a padronização de um novo antígeno, pode ser conseguida pela realização de provas simultâneas do novo antígeno, comparativamente ao antígeno já padronizado (Fava Netto *et al.*, 1976).

A padronização do antígeno empregado é essencial. As grandes discrepâncias de positividade encontradas talvez possam ser explicadas pelo emprego de antígenos não padronizados (Pereira, 1988).

Graças ao estímulo de estudiosos do aspecto epidemiológico da PCM, uma vasta área do Brasil, incluindo o Norte e Nordeste começou a ser investigadas através de inquéritos epidemiológicos com antígenos polissacarídicos do *P. brasiliensis*. Alguns desses inquéritos foram apresentados apenas em Congressos ou em reuniões locais, e outros já se encontram publicados (Bezerra, 2000).

O exame citológico é outro recurso diagnóstico de PCM, e ganhou grande impulso quando Papanicolaou e Traut (1943) introduziram a colpocitologia oncótica no controle do carcinoma da cérvix uterina, método que foi gradativamente adquirindo adeptos, representando importante forma de rastreamento de lesões pré-cancerígenas e malignas, racionalizando o emprego dos recursos econômicos, materiais e pessoais. Além da possibilidade de avaliação de alterações inflamatórias e neoplásicas, o exame colpocitológico permite observar a presença de agentes microbiológicos específicos, como fungos e outros microorganismos (Motta *et al.*, 2001).

A citologia esfoliativa é de fácil execução haja vista que se fundamenta essencialmente em raspagem de células de superfície de uma lesão para obtenção de

material, que será posto sobre a superfície de lâmina de vidro para exames microscópicos. Após este procedimento, realizamos coloração, objetivando sua leitura em microscópio (Pinto *et al.*, 1997).

Shikanai-Yasuda *et al.* (2006) informam que o padrão de diagnóstico da PCM em exames laboratoriais é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos. Relatam ainda que para fins de notificação padronizada de casos confirmados, o paciente com manifestações clínicas compatíveis com PCM deverá apresentar em secreção, fluido corporal ou material de lesão a presença de *P. brasiliensis*, por exame micológico direto, cultura ou exame histopatológico.

Vidal & Silva (1999) comentam a importância de citologia esfoliativa como meio diagnóstico em lesões da mucosa bucal, pois uma vez praticado de forma correta, mostra-se como um método de qualidade, acurácia, praticidade, simplicidade, acessibilidade e validade diagnóstica, já que pode permitir inclusive a escolha da melhor área a ser investigada em uma futura biópsia, embora Santos *et al.* (1997), através de pesquisa de campo questionando 303 cirurgiões-dentistas dos setores públicos, privado e docente, constatou que 86,4% dos profissionais não utiliza esse exame, concluindo-se que deveria haver uma maior divulgação, bem como comprovação de sua efetividade, para a obtenção de maior confiabilidade no método pela classe odontológica.

Rados *et al.* (1999), ao realizarem trabalho visando treinar alunos de graduação do curso de odontologia de UFRGS na coleta, preparo e avaliação microscópica de esfregaços da mucosa bucal, comentam que esse exame é capaz de revelar atipias celulares antes do seu aparecimento.

A citologia também vem sendo utilizada em Odontologia para avaliar quantitativamente e morfometricamente as AgNORs, com a finalidade de observar a atividade proliferativa de várias neoplasias (Sampaio *et al.*, 2000).

Alberti (2002) realizou um trabalho que objetivou obter um método diagnóstico do diabetes pela análise microscópica e citomorfométrica na mucosa bucal, obtendo esfregaços do epitélio bucal, constatando que o diabetes *melitus* é capaz de produzir alterações em células do epitélio bucal, principalmente com relação a área nuclear e figuras de binucleação.

Kapczinski (1997) após obtenção de esfregaços, avaliou qualitativamente e quantitativamente as células epiteliais em mucosa bucal clinicamente normal de 52 mulheres fumantes e não-fumantes, observando que o tabagismo está associado a alterações citológicas.

Oliveira (2001) estudou as alterações citológicas de mucosa bucal de pacientes HIV, usuários e não usuários de drogas, através de citologia oral.

Dessa forma, a citologia esfoliativa da mucosa bucal tem sido amplamente utilizada, principalmente como método auxiliar no diagnóstico e prevenção do carcinoma bucal (Sampaio, 1986; Almeida & Guimarães, 1992; Silva & Rados, 1997; Rados *et al.*, 1999; Pescke *et al.*, 2000; Gedoz *et al.*, 2001), além de ser aplicada para avaliação de lesões da mucosa oral de pacientes geriátricos (Birman *et al.*, 1991), ou mesmo acompanhar a cicatrização de feridas cirúrgicas em sulcoplastias (Carvalho *et al.*, 1989; Magro Filho, 1991), e ainda diagnosticar infecções pelo vírus herpes simples (Barret *et al.*, 1986), dentre outras.

Na pesquisa de fungos da cavidade bucal, muitos trabalhos têm comprovado que a citopatologia é capaz de evidenciar a presença desses microorganismos, principalmente quando são utilizadas colorações especiais que visam facilitar a observação

de suas características microscópicas (Feltrin *et al.*, 1993; Bertazzoli, 1996; Lemos *et al.*, 2003; Gordón-Núñez & Pinto, 2003).

Dentre as infecções fúngicas que podem acometer a cavidade bucal certamente a candidose ocasionada pela *Candida*, especialmente a *Candida albicans*, vem sendo relatada há bastante tempo na literatura e confirmada por pesquisas atuais (Sampaio, 1986; Bertazzoli, 1996; Totti *et al.*, 1996; Ellepola & Samara-Nayake, 1998; Mesquita *et al.*, 1998; Lemos *et al.*, 2003).

Já o estudo da paracoccidioidomicose na cavidade bucal é observado freqüentemente associada ao uso da biópsia, por ocasião do diagnóstico diferencial com outras lesões, especialmente o carcinoma espinocelular (Pagliari *et al.*, 1995; Basinelli *et al.*, 1998; Brandão, 1999; Hassessian, *et al.*, 2000; Araújo & Sousa, 2000; Magalhães, 2000; Birman *et al.*, 2000).

Em estudos realizados por Tani & Franco (1984) ficou demonstrada a eficiência da citologia em amostras pulmonares no diagnóstico de PCM em humanos. Uribe *et al.* (1987), Cabral (1995) e Araújo *et al.* (2003) relatam que em decorrência da formação de microabscessos no epitélio, é possível por meio de citologia esfoliativa observar o *P. brasiliensis*.

Para o diagnóstico conclusivo da PCM deverá ocorrer a demonstração do agente etiológico em espécimes obtidos do paciente, por meio de escarro, pus, raspados de lesão (citologia esfoliativa) e biópsia. Podendo-se optar pela cultura ou inoculação do fungo em animais de laboratório (Almeida *et al.*, 1991; Villalba, 1998).

Para o uso da citopatologia na pesquisa do *Paracoccidioides brasiliensis* na cavidade bucal, os autores têm utilizado métodos tintoriais específicos para o fungo como a preconizada por Grocott (1955), pois segundo ele, a impregnação pela prata metanamina mostra-se superior quando empregada para diagnóstico de lesões fúngicas, pois detecta

glicogênio e mucina, possibilitando, por meio de fenômenos químicos, a liberação de grupos aldeídicos, resultantes do pré-tratamento com ácido crômico, com suficiente detecção de redução do complexo alcalino pelo nitrato de prata, já que a parede celular do fungo é rica em polissacarídeos passíveis de serem convertidos em dialdeído por oxidação.

Além disso, os fungos são naturalmente PAS (*Periodic Acid Schiff*) positivos tornando-se mais evidentes por causa da presença de mucopolissacarídeos em suas cápsulas (Michalany, 1980).

Este método, idealizado por McMannus (1946, 1949), está baseado na propriedade que têm os mucopolissacarídeos neutros, oxidados pelo ácido periódico, de fixar o reativo ou leucofuccina de Schiff (leuco = branca, porque a solução depois de preparada perde sua cor vermelha e fica incolor). A cor vermelha retorna pela ação dos aldeídos. Pelo fato do PAS corar o glicogênio e os mucopolissacarídeos neutros, é preciso eliminar previamente o primeiro dos cortes pela saliva ou diástase.

Em odontologia, o *Periodic Acid Schiff* (PAS) tem sido utilizado inclusive para a identificação de hifas de fungos no interior dos túbulos dentinários em remanescentes humanos com implicações arqueológicas e forenses (Oliveira *et al.*, 2004).

É utilizado o PAS também para o diagnóstico de fungos em material citológico (Almeida & Scully, 2002).

Araújo *et al.* (2003) avaliou o exame citológico esfoliativo no diagnóstico das lesões orais da paracoccidiodomicose, estudando oito portadores desta doença, demonstrando em todos os casos a presença do fungo, através de esfregaços citológicos corados com impregnação pela prata Gomori-Grocott, concluindo que a citologia esfoliativa oral é um método diagnóstico útil e válido na paracoccidiodomicose, podendo auxiliar no controle terapêutico das formas orais desta micose.

1.6 OBJETIVOS

1.6.1 Objetivo Geral

- Descrever a presença da paracoccidioidomicose-infecção e doença no interior do Estado do Maranhão, na Amazônia Maranhense.

1.6.2 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo da presença da infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* em Buriticupu, na Amazônia Maranhense,

- Determinar, através de informações de procedência dos indivíduos paracoccidioidina-positivos e os indivíduos diagnosticados com a doença em tratamento, residentes na área em estudo, o mapeamento de possíveis reserváreas do *P. brasiliensis*.

- Realizar o exame citopatológico da mucosa bucal dos pacientes que se encontram em tratamento no Centro de Referência da UFMA, em Buriticupu, tentando-se correlacionar o tempo de tratamento médico com a presença do *P. brasiliensis* na mucosa bucal desses indivíduos, a fim de verificar-se se a citologia esfoliativa poderia ser um exame auxiliar no controle terapêutico dessa micose, particularmente a acompanhada de envolvimento bucal.

- Avaliar os achados citológicos de raspados da mucosa bucal de pacientes em acompanhamento médico para a micose, com ou sem lesões orais detectáveis clinicamente, a fim de determinar se o exame citológico bucal pode ser usado como um meio diagnóstico auxiliar no controle terapêutico dessa patologia, utilizando-se como colorações a impregnação argêntica Gomori-Grocott e o ácido periódico de Schiff (PAS).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo epidemiológico transversal em 491 pacientes através de intradermoreações com paracoccidioidina e histoplasmina (esta para que se verificassem possíveis reações cruzadas), no período de julho, agosto e dezembro de 2005, em indivíduos de ambos os sexos, moradores do município de Buriticupu, Maranhão, na Amazônia Maranhense, por representar área do Estado do Maranhão com casos diagnosticados de paracoccidioidomicose, entre os anos de 2001 a 2004, no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão, localizado em Buriticupu.

Também houve o procedimento de citologia esfoliativa nos pacientes já diagnosticados e em tratamento, a fim de verificar-se a presença do microorganismo na cavidade bucal correlacionando com o tempo de tratamento, hábitos e demais dados demográficos.

2.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados dos 491 participantes do inquérito epidemiológico foi efetuada através do preenchimento de uma ficha protocolo (Anexo 01) contendo dados de identificação, tais como, nome, idade, sexo, etnia, profissão, escolaridade, naturalidade, tempo de residência no local atual e residência anterior, locais freqüentados nos últimos 20 anos, hábitos, resumo de patologias sistêmicas e locais, referências aos testes de intradermoreação com histoplasmina e paracoccidioidina.

Os indivíduos nos quais foram realizadas as intradermoreações foram cadastrados intradomiciliariamente, na área urbana, e os participantes eram moradores das ruas perpendiculares à BR-222, que se localiza no centro da zona urbana (sede) de Buriticupu. Os domicílios eram escolhidos aleatoriamente nas ruas escolhidas (Figura 1).



Figura 1-BR 222 no centro da sede do Município de Buriticupu

O mapeamento da área urbana do município foi realizado utilizando-se um CD-ROM do mapa dos setores urbanos, cartogramas e folhas para fins estatísticos, e descrição dos setores do Maranhão, referentes ao censo demográfico do ano de 2000 (IBGE, 2003).

Já o mapeamento da área rural foi feito através de mapa, obtido no Setor de Cartografia da Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), localizada em São Luís, Estado do Maranhão. Os participantes desta área também foram cadastrados intradomiciliariamente, porém as residências visitadas foram escolhidas aleatoriamente e nos locais onde já haviam

sido diagnosticados os casos de paracoccidiodomicose-doença oriundos da zona rural de Buriticupu: Buritizinho, 2º Núcleo, e Lagoa do Capelão.

Os pacientes com paracoccidiodomicose-doença nos quais foi realizado o raspado da mucosa bucal para o exame citopatológico, já haviam sido diagnosticados, através de exames clínicos e complementares, no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão, localizado no município de Buriticupu. Os indivíduos foram convidados a comparecer ao referido Centro, onde tomaram conhecimento da pesquisa.

Os pacientes submetidos à citologia esfoliativa na mucosa bucal foram entrevistados para o preenchimento de ficha protocolo específica (Anexo 02) a respeito de dados como nome, idade, naturalidade, profissão, tempo de residência no local atual, residência anterior, locais freqüentados nos últimos 20 anos, hábitos, patologias sistêmicas, medicamentos utilizados no tratamento para a paracoccidiodomicose, tempo de tratamento, interrupções ou não da terapêutica.

Foram realizados nestes pacientes também exames clínicos odontológicos para a identificação e anotação de possíveis patologias locais associadas, situação geral da cavidade bucal e possíveis áreas de comprometimento da mucosa que necessitassem ser incluídas na citologia. Também colocamos na ficha protocolo destes pacientes a listagem das regiões da mucosa bucal para que fossem sinalizadas as áreas submetidas ao raspado citopatológico. Foi realizada, ainda, a revisão de todos os prontuários médicos dos pacientes, com o objetivo de observar-se os seus dados clínicos gerais, exames já realizados, tempo de tratamento e medicamentos utilizados no tratamento da micose.

Ressalte-se que todos os detalhes metodológicos foram explicados aos voluntários de nossa pesquisa, e caso concordassem em participar, cada indivíduo deu seu consentimento por escrito (Anexo 3).

2.3 CARACTERÍSTICAS DO LOCAL DA AMOSTRA

O estudo foi realizado no município de Buriticupu situado entre 4° e 5° LS e 45° 30' e 47° LW, na Amazônia Maranhense, a uma altitude média de 200 metros, estando localizado a 450 km ao sul de São Luís (Figura 2). (Rebelo *et al.*, 2000).

O município apresenta muitas dificuldades administrativas e é região endêmica de várias doenças infecciosas e parasitárias (Figura 3, Figura 4) (Moreira *et al.*, 2002, Aquino *et al.*, 2003).



Figura 2 – Buritizinho, povoado do Município de Buriticupu



Figura 3 – Buritizinho, povoado de Buriticupu

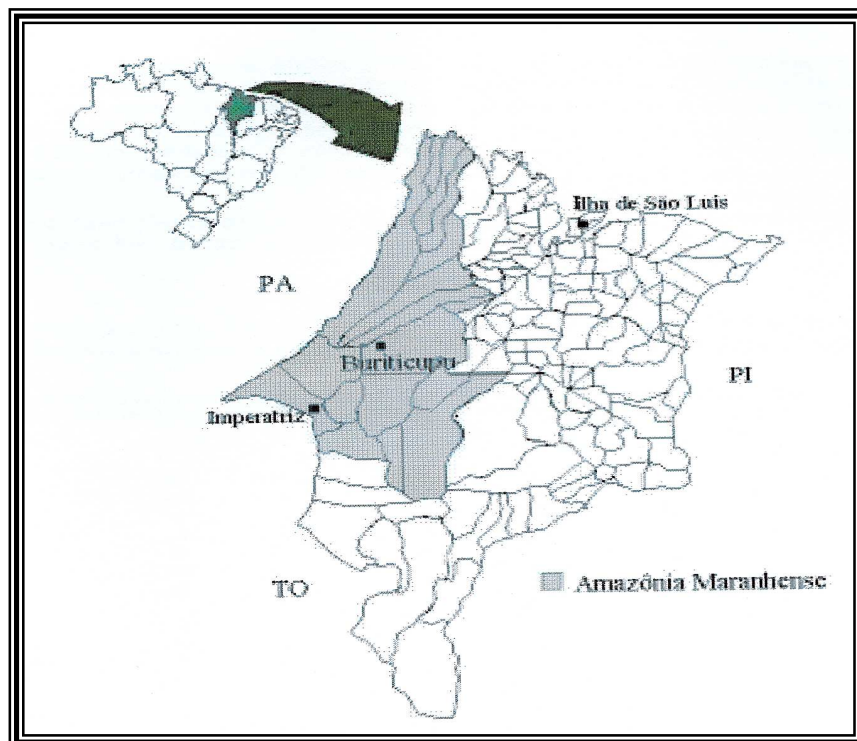


Figura 4: Localização do município de Buriticupu .

Fonte: Rebelo *et al.*, 2000.

Apresenta uma área territorial de 2.7 km² e uma população de 51.059 habitantes, distribuídos em 110 localidades, sendo 26.017 na zona urbana e 25.042 na rural. As principais atividades econômicas são o extrativismo da floresta, a cultura de subsistência, pecuária e fruticultura.(Costa *et al*, 1998).

O relevo da região de Buriticupu é derivado da Formação Itapecuru (do Cretáceo Inferior), que se estende praticamente por toda a metade norte do Estado, ocupando uma área de cerca de 50% do território estadual. Esta formação é constituída por arenitos finos, avermelhados, róseos, cinza-argilosos, com abundante silicificação na parte superior (IBGE, 1996).

O solo é o latossoloamarelo, com baixas reservas de nutrientes minerais, fato que redundando em um solo distrófico, ocorrendo tanto na área dos tabuleiros terciários, quanto nos platôs cretácicos. A textura varia em função da situação topográfica e do material de origem. Pode ser constituída por sedimentos argilosos, argilo-arenosos ou arenosos. São solos velhos, ácidos, com boa drenagem e permeáveis.(IBGE, 1996).

A cobertura vegetal original da região de Buriticupu, bastante devastada pela atividade madeireira (Figura 5) e projetos agropecuários, é constituída por floresta. Toda a região noroeste do Maranhão é recoberta pela floresta, que corresponde à região de Tocantins e do Gurupi, descrita por Hueck (1972) e se prolonga do rio Gurupi ao Mearim, passando pelo Pindaré.

Podem-se distinguir dois tipos florestais nesta região do Estado: a densa, que corresponde à floresta de dossel fechado e a aberta, que corresponde à chamada mata de cipó ou cipoal, em grande parte envolvida por lianas, com árvores também de menor altura. Em certos trechos, principalmente no vale do Gurupi, a floresta atinge sua forma mais exuberante no Maranhão. Para leste ela vai se tornando menos exuberante e com

tendência a uma perda substancial de folhas no período mais seco. Nestas áreas surge a presença, em maior ou menor número, de palmeiras babaçu.

A floresta da região de Buriticupu fica numa situação intermediária, sendo constituída de árvores altas e grossas, que podem atingir até 50 metros ou mais, característica de floresta ombrófila dos platôs, ocupando áreas sedimentares altas e baixas. Atualmente, os remanescentes da vegetação original estão representados por glebas de matas isoladas sobre alguns platôs. Antigamente, não havia extratos arbustivos, sendo as plantas de porte menor da submata, árvores jovens, resultantes de matrizes próximas. Entretanto, o que se presencia hoje em várias áreas é o domínio de capoeiras e de espécies arbustivas nas matas depredadas (IBGE, 1996).



Figura 5-Madeireira e carvoaria em Buriticupu/MA

O rio Pindaré, o principal curso d'água da região e um dos formadores da bacia do Mearim, possui aproximadamente 468 km. As suas margens, outrora cobertas por matas

ciliares, sofreram processo intenso de desmatamento nos últimos anos, contribuindo para a elevação do índice de evaporação especialmente no período de estiagem (Martins *et al.*, 2004).

Seu clima é equatorial quente e úmido, uma subdivisão do clima tropical. Apresenta duas estações: o período chuvoso, de dezembro a junho, e o período de estiagem, de julho a novembro. A temperatura média anual varia de 25° a 27° C; a umidade relativa do ar é de 80%, em média, enquanto índices pluviométricos estão entre 1800 a 2000mm; dados que vêm sofrendo modificações nos últimos anos por causa de intensa e rápida devastação da cobertura vegetal da região (Martins *et al.*, 2004).

2.4 TESTES INTRADÉRMICOS

Cada indivíduo foi inicialmente informado dos objetivos e métodos dos testes intradérmicos, e posteriormente, assinou um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 3) para participar do presente estudo. Todas as pessoas que acordaram em participar deste trabalho não tinham histórico pregresso ou atual de paracoccidioidomicose-doença.

Os antígenos utilizados neste trabalho foram a paracoccidioidina e a histoplasmina, ambos gentilmente cedidos pelo Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/Fundação Oswaldo Cruz, localizado no Rio de Janeiro, obtidos dos lisados brutos do *Paracoccidioides brasiliensis* e do *Histoplasma capsulatum*, respectivamente, conforme as informações e instruções do fabricante (Figura 6).



Figura 6 – Frascos de paracoccidioidina e histoplasmina

A histoplasmina foi utilizada a fim de se verificar a ocorrência de possíveis reações cruzadas.

O material utilizado (luvas de procedimentos de látex, máscaras, seringas de 1mL e agulhas) foram de material descartável, seguindo as normas preconizadas de biossegurança. Foi realizada, com o examinador com as luvas calçadas, assepsia na parte anterior do antebraço direito do paciente com álcool a 70%, no qual se procedeu, por via intradérmica, a aplicação de 0,1 mL de paracoccidioidina, dosada em seringa hipodérmica agulhada descartável, marca BD, de 1 mL, na diluição de 1:20 (Figura 7; Figura 8).



Figura 7 – Aplicação por via intradérmica do antígeno paracoccidioidina.



Figura 8 – Aplicação da paracoccidiodina, por via intradérmica, em antebraço direito

Da mesma forma e com igual metodologia, procedeu-se à aplicação na região anterior do antebraço esquerdo do paciente 0,1 mL do antígeno histoplasmina na solução de 1:1000.

A leitura da reação de hipersensibilidade tardia foi medida após transcorridas 48 horas da aplicação antigênica, sendo considerado paracoccidiodino-positivo e histoplasmino-positivo, o indivíduo cuja endureção no local injetado tivesse diâmetro igual ou superior a 5 mm no braço direito e esquerdo, respectivamente.(Figura 9).

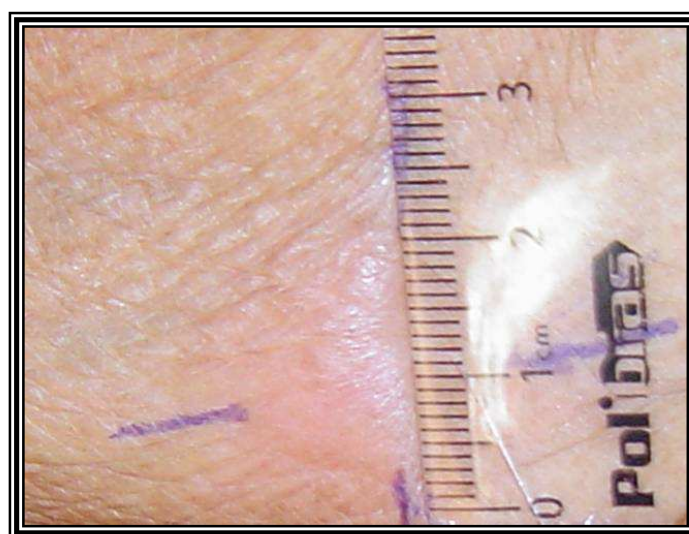


Figura 9 – Leitura do teste intradérmico com paracoccidiodina após 48 horas.

A mensuração da endureção foi realizada por um único observador com o auxílio de uma régua plástica, transparente milimetrada, após a qual foram anotados os dados obtidos na ficha cadastral.

2.5 CITOLOGIA ESFOLIATIVA

Foi executada a coleta de material para a realização do exame citológico esfoliativo nos pacientes do Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMA, com diagnóstico prévio de paracoccidioidomicose-doença (forma crônica), posteriormente ao preenchimento de ficha cadastral específica e após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Importante relatar que o examinador seguiu critérios de biossegurança, utilizando máscaras, luvas de procedimentos e escovas ginecológicas estéreis, da marca Kolplast, embaladas individualmente (para a coleta de material do periodonto, por penetrarem melhor na área do sulco gengival) descartáveis; e espátulas metálicas nº 36 esterilizadas em estufa para a obtenção das amostras dos esfregaços.

O protocolo para a obtenção dos esfregaços citológicos da cavidade bucal dos indivíduos participantes da pesquisa foi iniciado com a inspeção da cavidade bucal, a fim de serem verificadas possíveis alterações ao longo da continuidade da mucosa bucal (lábios, língua, bochechas, gengivas, mucosa alveolar, assoalho de boca, palato duro, palato mole, ventre e dorso de língua). As alterações vistas foram anotadas na ficha cadastral e a área constatada durante o exame foi incluída na pesquisa citológica.

Alterações faciais decorrentes da micose também foram notificadas na ficha protocolo. Em seguida, o examinador procedeu às raspagens da mucosa bucal dos indivíduos pesquisados, com o auxílio das escovas ginecológicas, de espátulas metálicas nº

36 e gazes esterilizadas em estufa. As gazes foram utilizadas para auxiliar no manejo da língua e lábios, facilitando a coleta (Figura 10; Figura 11).



Figura 10 – Raspagem da mucosa bucal de lábio onde se verifica inclusive uma lesão suspeita.

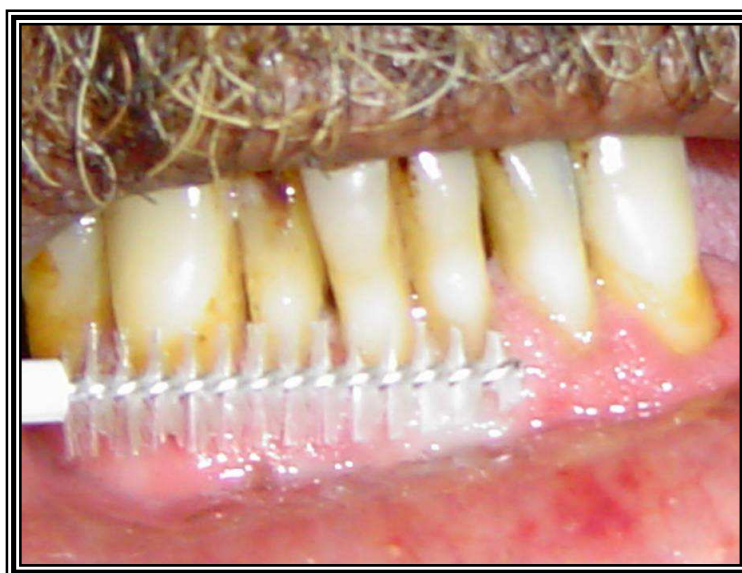


Figura 11 – Coleta de material para citologia da área do periodonto com escova ginecológica.

Cada área foi raspada firmemente com uma única espátula ou escova. Em seguida, foi realizada a aplicação do material coletado com movimento único, de forma a espalhá-lo sobre uma lâmina de vidro limpa com álcool a 70% e gaze.

Cada lâmina de vidro foi identificada em sua parte fosca com escrita em grafite, indicando o local em que foi removido o material.

Foram raspadas as regiões periodontais, mucosa jugal e labial, pois são áreas freqüentemente acometidas pela presença do microorganismo, totalizando 3 lâminas por caso, exceto quando o indivíduo apresentou áreas alteradas, que foram também incluídas na raspagem citológica.

As lâminas contendo o material coletado foram acondicionadas em boréis, contendo álcool a 95% para fixação dos esfregaços, que, por sua vez, ficaram por um mínimo de 12 horas.

Cada frasco foi devidamente identificado com etiqueta adesiva, nas quais foram anotadas as iniciais do paciente e a cidade (localidade) da coleta.

Após a fixação, os esfregaços foram submetidos à impregnação pela prata segundo Grocott (1955) e ao meio de coloração do Ácido Periódico de Schiff (PAS) idealizado por McMannus (1946, 1949), no Laboratório de Patologia do Hospital Universitário Presidente Dutra da UFMA, afim de ser verificada a presença do *P. brasiliensis* nos esfregaços citológicos. Os resultados eram considerados positivos quando como observados às Figura 12; Figura 13 e Figura 14.

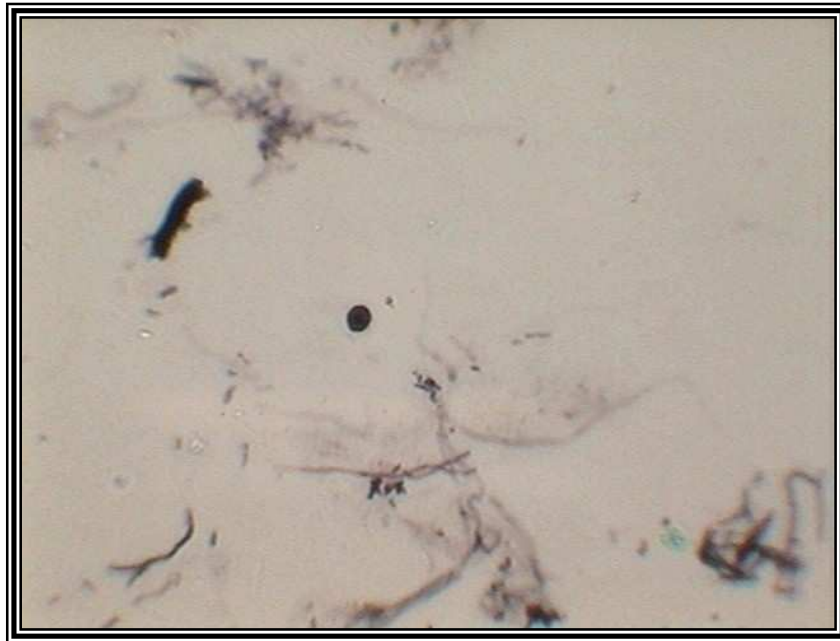


Figura 12- Presença do *P. brasiliensis* em material citológico, de lábio de paciente, corado pelo método de Gomori-Grocott (100X).



Figura 13 – Presença do *P. brasiliensis* em material citológico, de periodonto de paciente, corado pelo método PAS (400X).

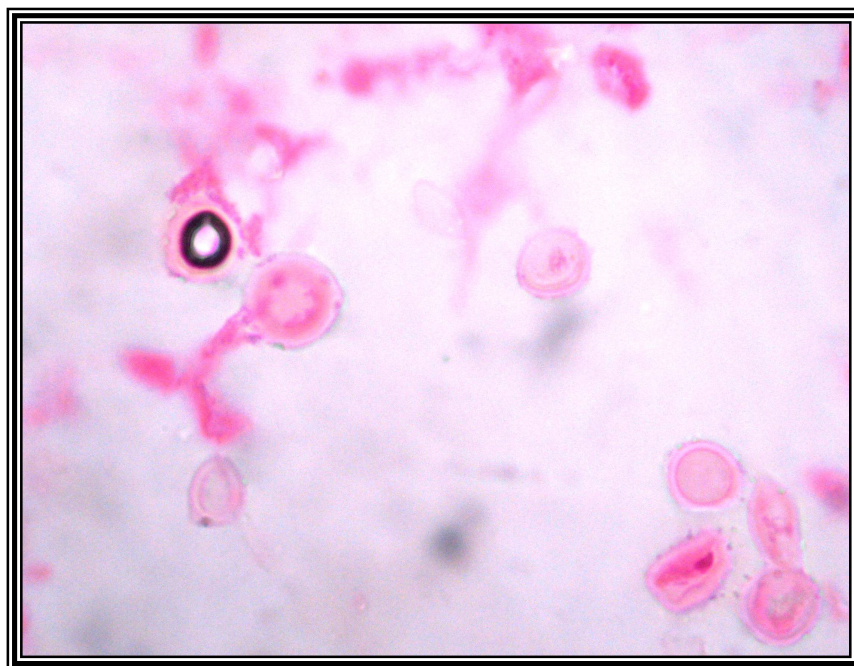


Figura 14 – Presença do *P. brasiliensis* em material citológico em periodonto de paciente, corado pelo método PAS (400X).

No laboratório, separou-se, no máximo, 2 lâminas de cada paciente, que foram retiradas dos frascos com álcool absoluto e colocadas para hidratação em água destilada durante 10 minutos, a fim de iniciar a coloração pelo método da impregnação pela prata. A água destilada foi desprezada e as lâminas mergulhadas em solução de ácido crômico a 5% por 10 minutos. Após este tempo, foi removida a solução de ácido crômico das lâminas através de passagem por água destilada. Em seguida, as lâminas foram mergulhadas em solução de Bissulfito de sódio a 1 % por 3 minutos para a remoção do excesso de ácido crômico, com posterior lavagem em água destilada por 10 minutos.

Completados os passos acima, as lâminas foram submersas em solução de Prata Urotropina, sendo que esta havia sido preparada, no mesmo dia de sua utilização e se encontrava pré-aquecida em estufa a 58° C. Por aproximadamente 20 minutos, as lâminas foram mantidas na estufa mergulhadas na solução de Prata Urotropina, até os esfregaços

atingirem a coloração amarelo-acastanhada. Concluída esta etapa, as lâminas foram passadas por 6 (seis) banhos de água destilada.

As lâminas foram então, mergulhadas em solução de Cloreto de ouro a 0,1% por 3 minutos e lavadas em água destilada. Logo depois, as lâminas foram banhadas por solução de Tiosulfato de Sódio a 2% durante 5 minutos. No final desta etapa, as lâminas foram lavadas em água destilada e o excesso removido com papel filtro. As lâminas foram contracoradas com Verde Luz e Vermelho Neutro durante 2 minutos cada, sendo lavado o excesso com água destilada. Logo em seguida, as lâminas foram desidratadas em álcool 90%, 95%, absoluto e xilol I e II, por um tempo de 1 minuto cada. Foi então providenciada a montagem das lamínulas com o emprego de Permont (*Fischer Scientific, Fair Lawn, NJ, USA*).

Em pelo menos 1 lâmina de cada paciente, utilizou-se a coloração de ácido periódico de Schiff (PAS). A seqüência de coloração consistiu em hidratar o material com água destilada por 10 minutos; em seguida realizou-se a diástase durante 20 minutos, a 37°. As lâminas foram lavadas em água destilada e colocadas no Reativo de Schiff durante 15 minutos. Em seguida, foram lavadas 3 vezes no ácido sulfuroso, com duração de 2 minutos cada lavagem. Depois foram colocadas em hematoxilina por 5 minutos. As lâminas foram lavadas em água corrente e depois foram mergulhadas em álcool absoluto por 2 vezes. Em seguida, colocou-se o material em açafão durante 5 minutos, para então alcoolizar-se e se proceder à montagem das lâminas com as lamínulas com o auxílio do entelan.

As lâminas foram examinadas por microscopia óptica em 100X e 400X de aumento, por um único observador em microscópio óptico binocular marca Olympus (Olympus BHZ, Olympus Co. Tóquio, Japão).

Os esfregaços citológicos de todos os pacientes foram analisados a fim de se verificar se demonstravam a presença do *Paracoccidioides brasiliensis*.

Dessa maneira foram observados os achados citológicos, pesquisando todos os campos microscópicos, procurando evidenciar células arredondadas únicas com um ou múltiplos brotamentos (exo-esporulações múltiplas) e parede celular birrefringente, de dupla membrana.

2.5.1 Captação Computadorizada das Imagens dos Esfregaços Citopatológicos

A captação das imagens microscópicas foi realizada no Laboratório de Patologia do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Estadual do Maranhão.

As lâminas foram levadas ao microscópio óptico ligado a CPU de um computador.

Focalizando-se o campo microscópico gradualmente com as objetivas de 4X, 10X e 40X, abriu-se o Software MOTIC, específico para trabalhos com lâminas de microscopia. Com o uso deste programa, foram capturadas as imagens dos esfregaços citológicos nos quais encontrou-se a presença do *P. brasiliensis*. As imagens capturadas foram gravadas em um CD-ROM, e em seguida, transferidas para o nosso trabalho de pesquisa.

2.6 ANÁLISE DOS DADOS

Após a obtenção dos dados nas fichas cadastrais das intradermoreações e dos esfregaços citológicos, e após a observação das lâminas coradas à microscopia de luz, foi

realizada análise descritiva, observando-se a distribuição em números absolutos e percentuais.

Os resultados são apresentados em gráficos e tabelas.

Foi aplicado ainda o Teste Qui-quadrado com correlação de Yates, Tukey e Olds Ratio, adotando-se um nível de significância de 5%.

A análise estatística foi realizada com o Programa BioEstat 4.0 (Ayres; Ayres Jr, 2005).

2.7 ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho obedeceu as normas das Resoluções 196/1996 e 347/2005 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisa envolvendo seres humanos e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEMOPA.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após serem fornecidas explicações sobre os propósitos do estudo e informados do total sigilo dos dados encontrados.

Os participantes diagnosticados com paracoccidiodomicose-doença submetidos à citologia esfoliativa são orientados e tratados no Centro de Controle de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMA em Buriticupu.

3. RESULTADOS

Dos 491 indivíduos pertencentes ao município de Buriticupu - MA foi verificada uma frequência de 12,21% de positividade à intradermorreação à paracoccidioidina e nenhum percentual positivo à histoplasmina. Na distribuição da infecção relacionada aos indivíduos do sexo masculino e feminino observou-se 13,56 e 11,30%, respectivamente, não apresentando diferença estatística significativa ($p > 0,05$), (Tabela 1 e Figura 15).

Tabela 1 - Frequência de reação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com o sexo.

Sexo	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Feminino	292	33	11.30
Masculino	199	27	13.56
Total	491	60	12.219

$$X_{cal}^2 = 0.3751 \text{ (} p = 0.5402 \text{)}$$

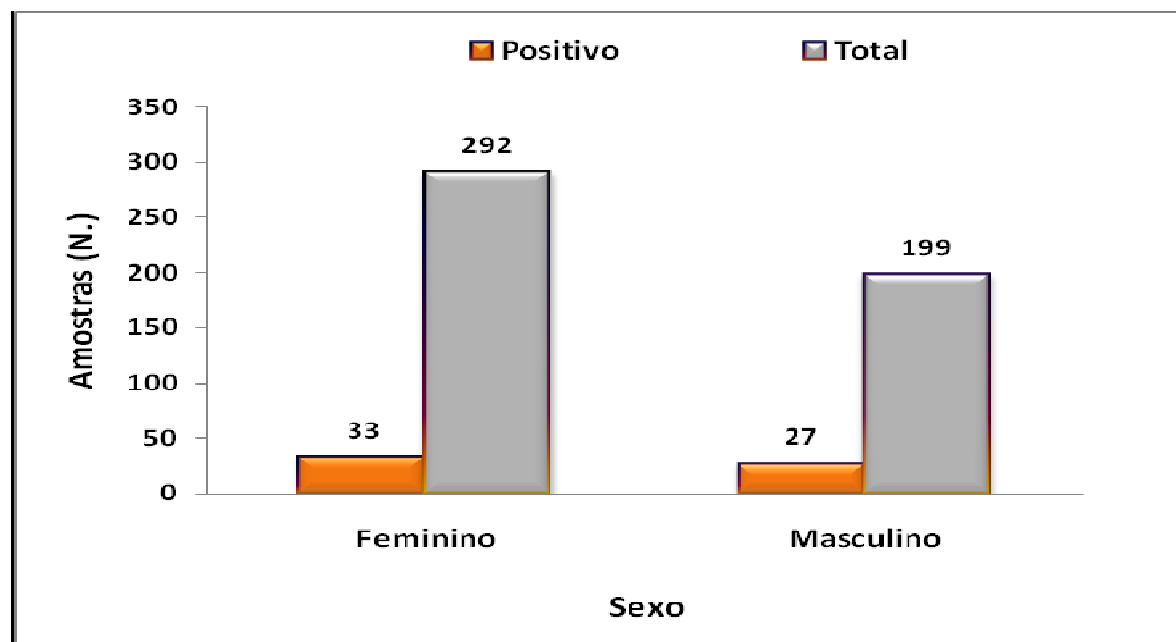


Figura 15 – Frequência de resultados à intradermorreação por paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com o sexo.

O número absoluto entre os indivíduos testados do sexo masculino foi de 199 (40,52%) e 292 (59,47%) para o feminino. O estudo comparativo entre as diferentes faixas etárias e a positividade à paracoccidioidina para o sexo masculino verificou-se significativa diferença estatística, considerando-se ≤ 20 anos de idade comparadas às demais ($p < 0,05$); o mesmo evento também foi observado para o sexo feminino ($p < 0,05$) (Tabela 2) (Figura 16).

Quando se comparou a faixa etária maior que 21 até maior que 41 entre si não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$), porém esse evento só ocorreu diferença estatística em relação à faixa etária ≤ 20 ($p < 0,05$) (Tabela 2, Figura 16).

Nos dados referentes à comparação dos indivíduos positivos para paracoccidioidina em relação ao sexo, não foi observado nenhuma diferença significativa ($p > 0,05$). Em relação à frequência, dos 199 indivíduos do sexo masculino apresentaram positividade de 3,01 e 5,52%, nas faixas etárias de 21 a 30 e maior que 41 anos de idade, respectivamente. E, de 4,45 e 2,73%, nas idades entre 21 a 30 e de 31 a 40 anos, respectivamente, para o sexo feminino. A positividade foi diagnosticada nas faixas de idade entre 20 e 30 anos, independente do sexo. E, observou-se um predomínio pelo sexo feminino, descritivamente (Tabela 2 e Figura 16).

Tabela 2 – Número absoluto e freqüência de casos positivos para paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com sexo e faixa etária.

Faixa etária	Paracoccidioidina			
	Sexo		Total N.	Total N
	Masculino (n=199) Positivo (%)	Feminino (n=292) Positivo (%)		
≤ 20	(2,51)	(1,71)	111	130
21 - 30	(3,01)	(4,45)	34	75
31 - 40	(2,51)	(2,73)	18	36
> 41	(5,52)	(2,39)	36	51
Total	27 (13.56)	33b (11.30)	199	292

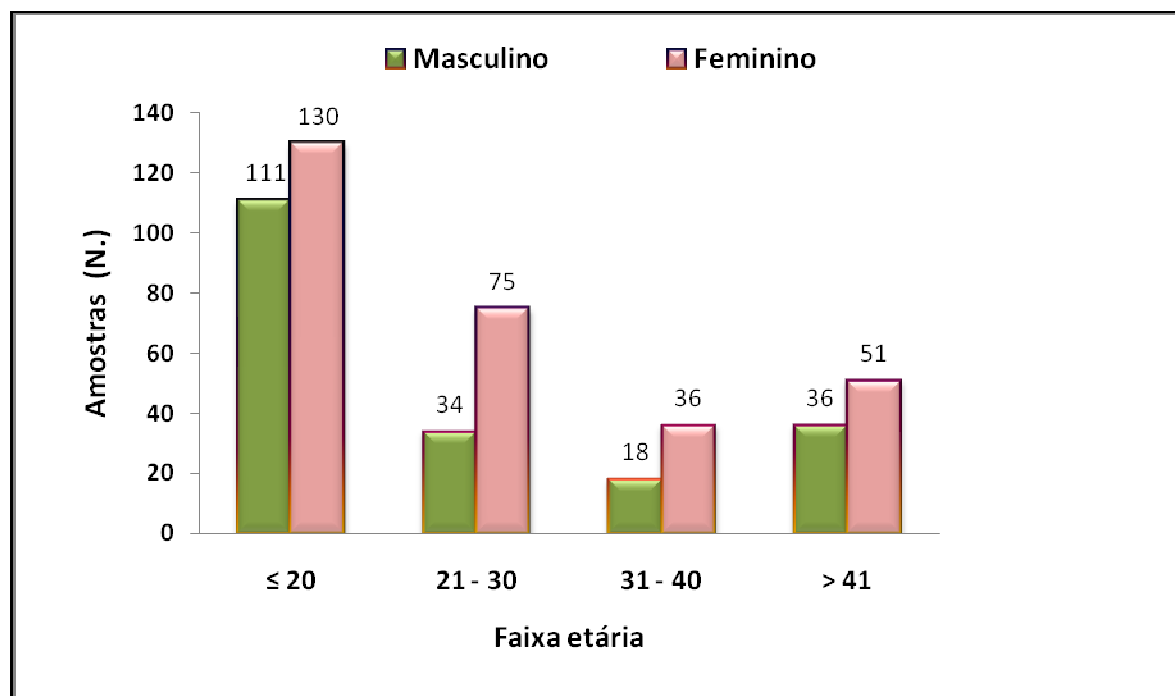


Figura 16 – Demonstração da freqüência de positividade à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu, MA, de acordo com a faixa etária e sexo.

O número absoluto de indivíduos amostrados foi de 491, quando se comparou indivíduos positivos para os testes intradérmicos à paracoccidioidina entre as etnias, verificou-se diferença estatística significativa entre a parda e a negra ($p < 0,05$).

Quanto à frequência, os pardos apresentaram maior número de indivíduos positivos do que os demais. Isso se deve ao número de indivíduos amostrados serem aproximadamente cinco vezes superiores que a negra e oito vezes do que à branca. Entretanto, dentre cada etnia, os negros apresentaram uma frequência de 22,36%, seguido dos brancos (11,36%) e pardo (10,24%), independente do sexo (Tabela 3 e Figura 17)

Tabela 3 - Frequência de positividade para paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu, MA, de acordo com a etnia.

Etnia	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Parda	371	38	10,24
Negra	76	17	22,36
Branca	44	5	11,36
Total	491	60	12,21

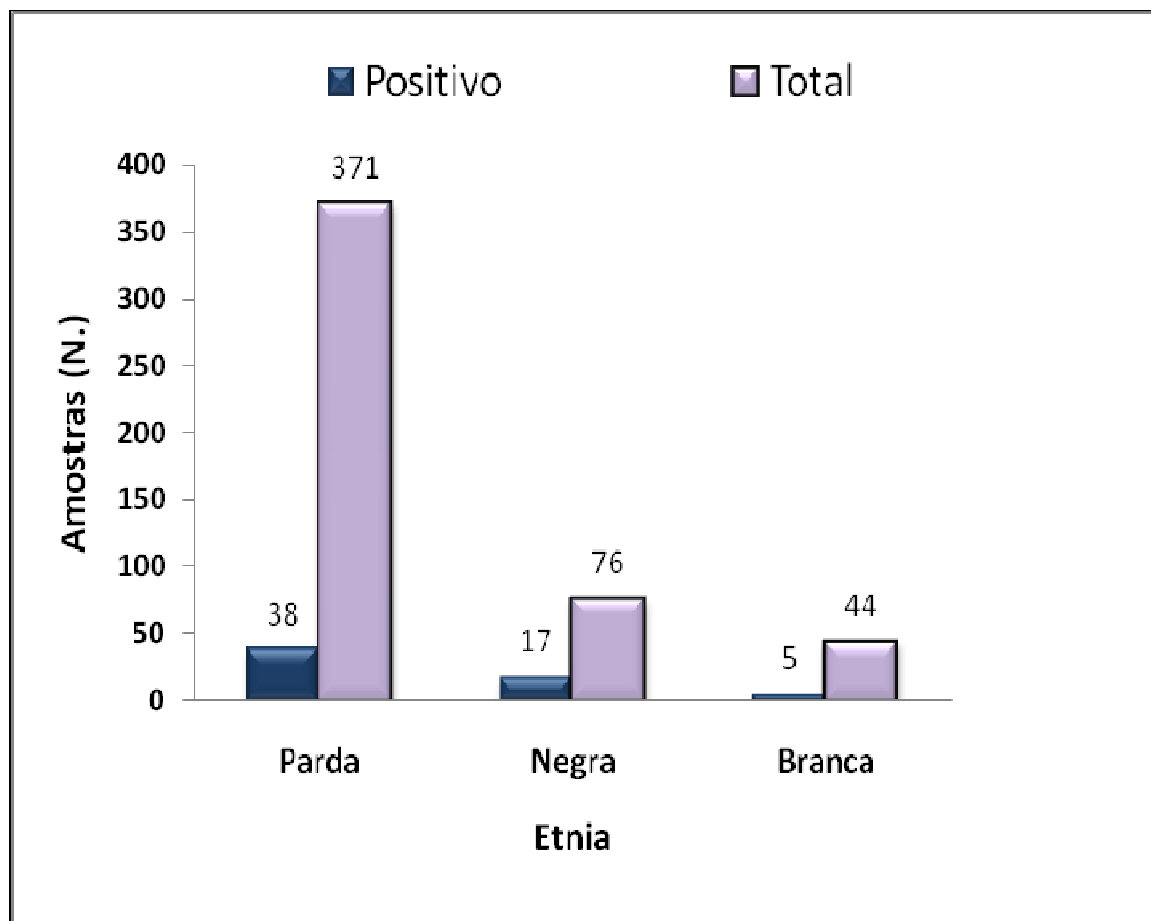


Figura 17 - Frequência de indivíduos positivos para paracoccidioidina, de acordo com a etnia.

A maioria dos moradores da zona rural tem como subsistência a lavoura, agricultura e/ou criação de animais de produção (bovinos, caprinos, ovinos, suínos, aves, etc), condição de trabalho, os quais vêm contribuindo para o aumento do contato dos indivíduos ao *Paracoccidioides brasiliensis*. Os hábitos comuns dos moradores possibilitam esse contato, principalmente o trato direto com o solo, falta de higiene pessoal, uso de cigarros de palha, tabagismo, mascar vegetal, ingestão de álcool, palitar os dentes com gravetos de vegetais, costumes da região, favorecendo assim o aparecimento da doença pelo fungo, devido às fontes de infecção ou fômites estarem contaminados.

Esses hábitos são considerados como agravo à saúde pública, considerando-se que a transmissão é dada por contato direto e/ou inalação, verificando-se que o tempo

de incubação é aproximadamente de 10 anos para apresentar os primeiros sinais que indiquem e/ou identifiquem a doença. A fase aguda da doença passa despercebida, enquanto a maioria dos casos, ao serem identificados, se apresentam de forma subaguda e/ou crônica; nesse caso já se encontra a forma sistêmica instalada nos indivíduos.

Apesar desses hábitos, a maioria não apresentou nenhuma correlação estatística significativa que indicasse a positividade à paracoccidioidina, porém, houve somente um caso isolado de hábito (uso de cigarro de palha) de positividade com diferença estatística significativa ($p < 0,05$). Indivíduos que se apresentaram negativos para os hábitos (anteriormente citados), entretanto foram positivos para a intradermorreação à paracoccidioidina. Nesses casos a frequência foi inferior, comparado com os demais ($p > 0,05$) (Tabela 4 e Figura 18).

Considerando-se o dado escolaridade, esta não apresentou nenhuma correlação significativa com positividade à paracoccidioidina; no entanto, os indivíduos analfabetos e com o primeiro grau incompleto foram os mais frequentes, comparados aos demais investigados (Tabela 5 e Figura 19).

Tabela 4 – Número de casos para a intradermorreação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com hábitos sócio-culturais.

Variável	Paracoccidioidina			Teste estatístico				
	N.	Positivo	(%)	*RR	X ²	Valor de p	**IC (95%)	***OR (%)
Etilista								
Sim	95	15	15.78					
Não	396	45	11.36		1,017	0,3132	0,7766-2,754	1,463
				1,389			0,8098-2,384	
Tabagista								
Sim	66	13	19.69					
Não	425	47	11.05		3,209	0,0732	1,001-3,887	1,973
				1,781			1,021-3,108	
Contato com vegetais do solo								
Sim	406	49	12.06					
Não	85	11	12.94		0,001695	0,9672	0,4583-1,860	0,9234
				0,9326			0,5063-1,718	
Palitar/mascar vegetais								
Sim	220	29	13.18					
Não	271	31	11.43		0,2005	0,6343	0,6843-2,019	1,175
				1,152			0,7172-1,851	
Cigarro/palha								
Sim	43	11	25.58					
Não	448	49	10.93		6,538	0,0106	1,327-5,906	2,799
				2,339			1,317-4,154	

*RR= Risco Relativo; **IC=Intervalo de Confiança; ***OR= Odd Ratio

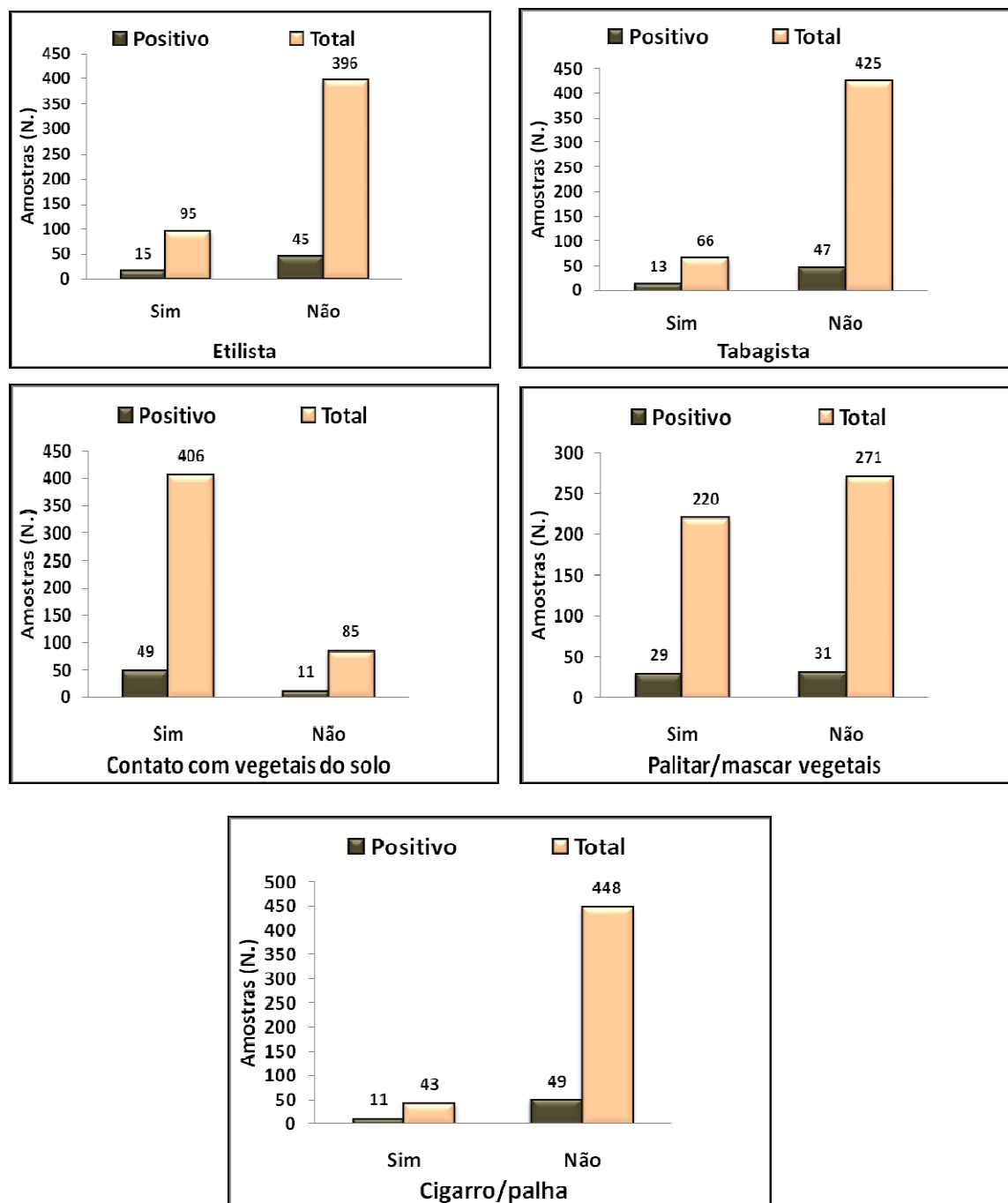


Figura 18 - Frequência casos para a intradermorreação à paracoccidiodina, de acordo com o hábito de indivíduos no município de Buriticupu-MA.

Tabela 5 - Número de casos para a intradermorreação à paracoccidioidina em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a escolaridade.

Escolaridade	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
1º grau C	25	3	12
1º grau IC	273	26	9.52
2º grau C	45	9	20
2º grau IC	42	3	7.14
Analfabeto	72	18	25
3º grau C	2	0	0
3º grau IC	3	1	33.33
Pré-escolar	29	0	0
Total	491	60	12.21

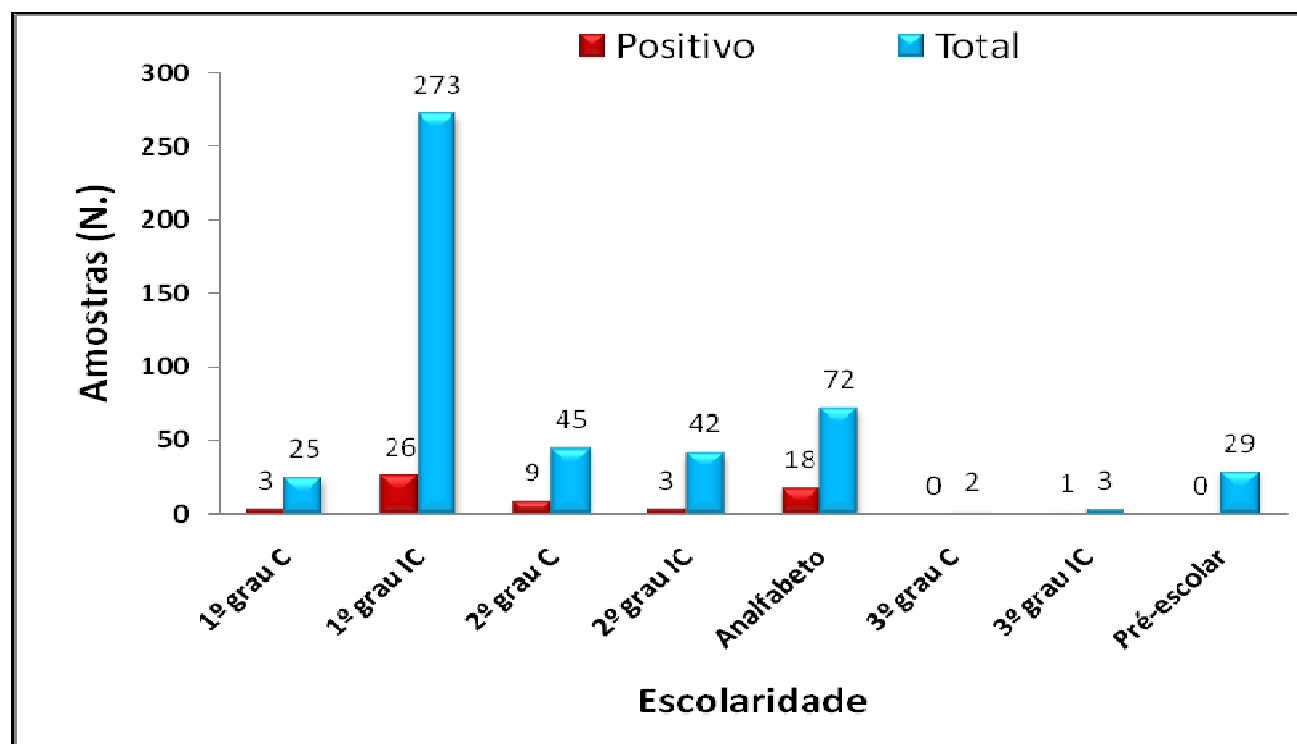


Figura 19 – Frequência de indivíduos para a intradermorreação à paracoccidioidina, de acordo com a escolaridade, no município de Buriticupu, MA.

Os moradores do município de Buriticupu-MA, diante das dificuldades sofridas a cada ano, considerando-se a má distribuição das chuvas e longos períodos de seca, principalmente o lavrador, têm procurado outras atividades de trabalho, abandonando

assim a agricultura, deslocando-se à procura de trabalho em outras cidades circunvizinhas (êxodo rural) e/ou permanecem na mesma cidade, mais em outras profissões. Na tabela 6 observou-se que 28,16% dos lavradores foram reagentes positivamente a paracoccidioidina, ressaltando-se que o contato com o solo durante o plantio de grãos e hortaliças são fatores predisponentes à infecção pelo fungo. Entretanto, as profissões que estão relacionadas direta ou indiretamente com a terra (solo) são passíveis da contaminação, desde que esteja presente o patógeno, enfatizando que não somente a terra como os vegetais úmidos são favoráveis ao desenvolvimento do fungo, onde provavelmente poderão disseminar o contato com o patógeno, sendo a infecção dada pela inalação (Figura 20). A análise estatística dos dados não se observou diferença estatística significativa entre a variável profissão e indivíduos do município de Buriticupu-MA ($p > 0,05$).

Tabela 6 – Frequência de indivíduos positivos para paracoccidioidina, em indivíduos do município de Buriticupu-MA, de acordo com a profissão anterior.

Profissão anterior	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Lavrador	71	20	28,16
Estudante	140	7	5
Doméstica	12	4	33,33
Do lar	69	9	13,04
Pedreiro	5	1	20
Desempregado	107	13	12,14
Enfermeira	2	1	50
Quebradeira coco	2	1	50
Serralheiro/Madeireiro	4	2	50
Comerciário	24	2	8,33
Autônomo	3	0	0
Pré-escolar	34	0	0
Professor	3	0	0
Agente Sanitário	1	0	0
Carvoeiro	3	0	0
Outros	11	0	0
Total	491	60	12,21

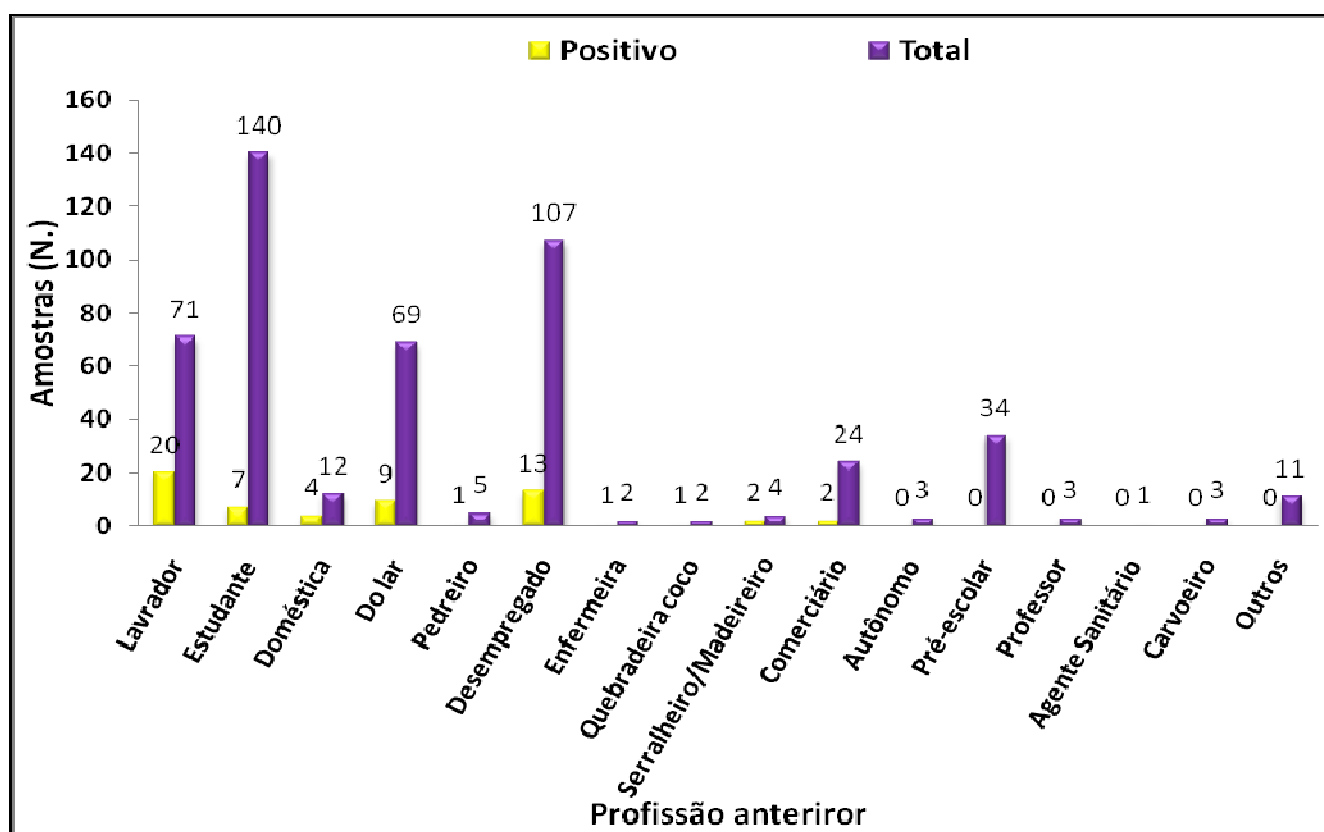


Figura 20 – Demonstração da freqüência de indivíduos reagentes à paracoccidiodina, de acordo com a profissão anterior, no município de Buriticupu, MA.

Na tabela 07 verificou-se que tanto os lavradores como as donas de casa (do lar) apresentaram 16,86 e 15,30% de positividade para PCM, respectivamente; mesmo assim não houve diferença estatística entre si ($p > 0,05$); provavelmente o evento é determinado pelo contato direto com a terra e o vestuário contaminado dos lavradores, poeira e/ou à limpeza da casa (Figura 21). Ao comparar-se profissão anterior dos lavradores com a atual houve uma diminuição do número de indivíduos positivos para paracoccidiodina, apesar do aumento do número de indivíduos examinados (Tabela 6 e 7).

Ressalta-se que todos os pacientes paracoccidiodina-positivos residiam há pelo menos 10 anos em Buriticupu, Maranhão.

Tabela 7 - Percentual de positividade à paracoccidioidina, em indivíduos do município de Buriticupu, MA, de acordo com a profissão atual.

Profissão atual	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Lavrador	83	14	16.86
Estudante	138	7	5.07
Doméstica	13	3	23.07
Do lar	98	15	15.30
Comerciante	20	9	45
Desempregado	48	3	6.25
Funcionário Público	27	5	18.51
Marceneiro/Serralheiro	6	2	33.33
Pré-escolar/Analfabeto	33	0	0
Pintor	2	0	0
Autônomo	3	0	0
Professor	15	2	13.33
Agente Sanitário	5	0	0
Total	491	60	12.21

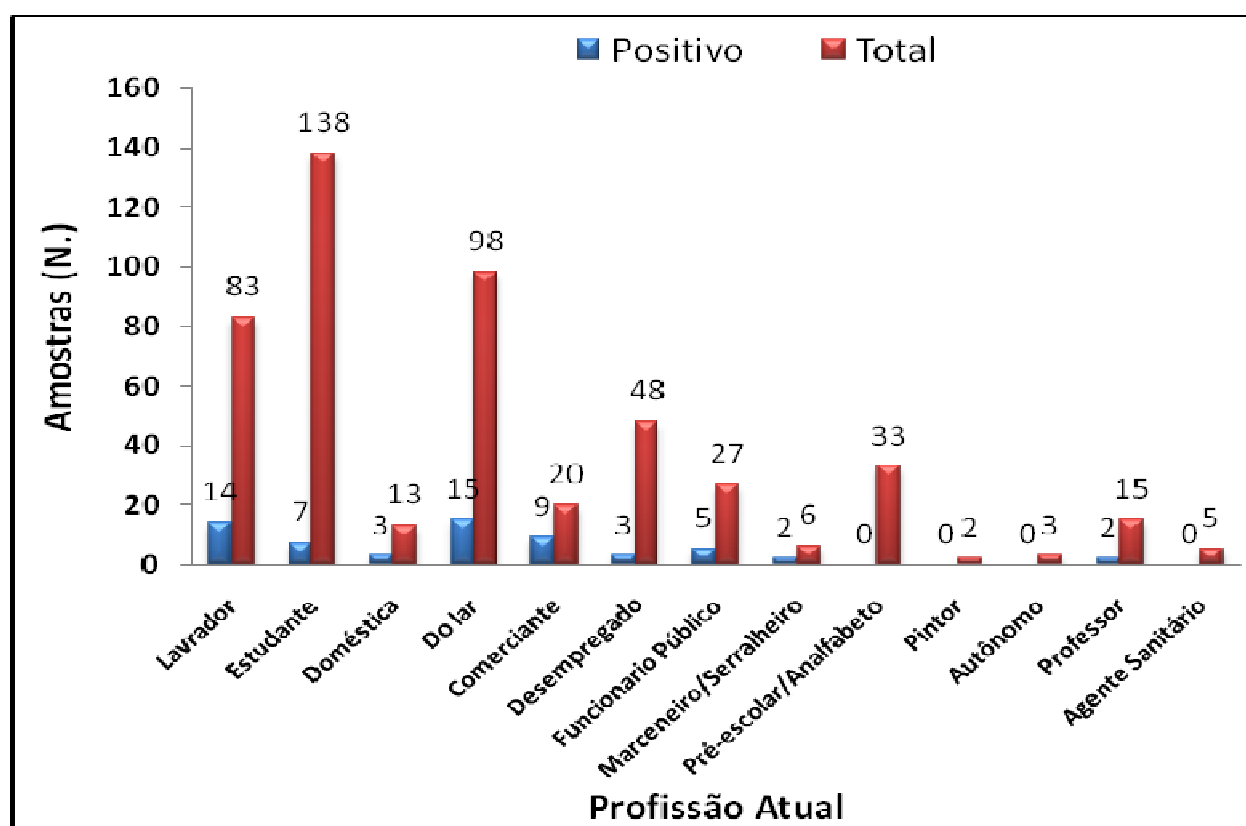


Figura 21 - Frequência de indivíduos reagentes à paracoccidioidina, de acordo com a profissão atual, no município de Buriticupu, MA.

Tabela 8 – Percentual de indivíduos positivos para intradermorreação à paracoccidioidina, de acordo com o Estado de origem.

Estado	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Maranhão	433	51	11.77
Pará	9	0	0
Piauí	19	5	26.31
Bahia	4	1	25
Pernambuco	1	0	0
Minas Gerais	2	1	50
Santa Catarina	1	0	0
Ceará	13	2	15.38
Rio Grande Norte	6	0	0
Sergipe	3	0	0
Total	491	60	12.21

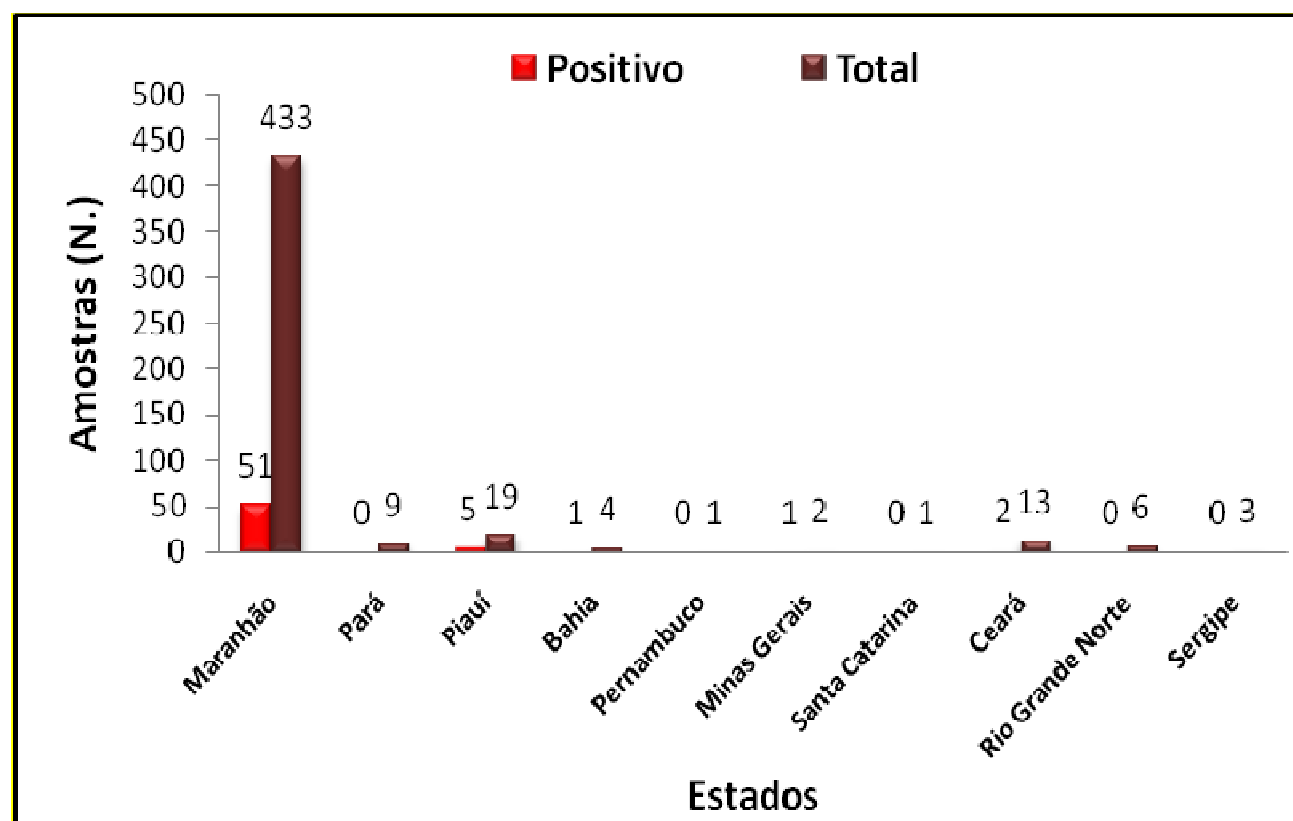


Figura 22 – Estado de origem X frequência de reação intradérmica à paracoccidioidina

Observou-se na tabela 8 que cinquenta e um indivíduos (11,77%) oriundos do Estado do Maranhão apresentaram positividade à intradermorreação por paracoccidioidina.

Tabela 9 – Número de casos positivos para intradermorreação à paracoccidioidina em moradores do município de Buriticupu-MA

Procedência	N.	Paracoccidioidina	
		Positivo	(%)
Buriticupu	255	30	11.76
Buritizinho	103	16	15.53
2º Núcleo	79	9	11.3
Lagoa do Capelão	54	5	9.25
Total	491	60	12.21

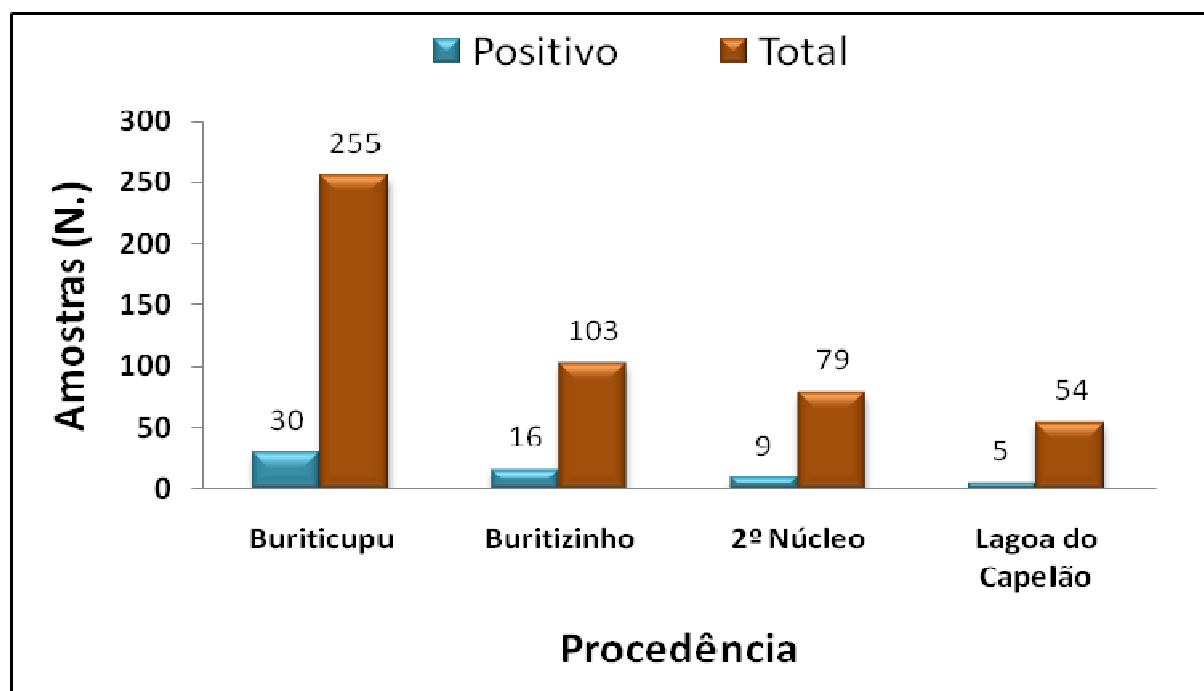


Figura 23 – Procedência X frequência de intradermorreação à paracoccidioidina

Na tabela 9, dos casos intradermopositivos à paracoccidioidina, trinta procediam de Buriticupu em sua zona urbana e trinta, em sua zona rural.

Tabela 10 – Dados gerais dos pacientes com PCM-doença

NUMERO DO CASO	1	2	3	4	5	6
NOME DO PACIENTE	A.C.L.	A.G.R.	R.N.M.D.	R.N.C.S.	J.V.L.	E.M.D.P.
SEXO	Masculino	Masculino	Masculino	Feminino	Masculino	Feminino
ETNIA	negra	branca	parda	branca	branca	branca
CIDADE DE ORIGEM	Duque Bacelar	Olho D'Agua das Cunhãs	Vitorino Freire	Teresina	Beneditinos	Oricuri
CIDADE ONDE MORA	Buritizinho	2º Núcleo	Buriticupu	Lagoa do Capelão	Buriticupu	2º Núcleo
PROFISSÃO	lavrador	lavrador	lavrador	lavrador	lavrador	lavrador
ETILISTA	sim	não	sim	sim	sim	sim
TABAGISTA	sim	não	sim	sim	sim	sim
PALITA DENTES COM VEGETAIS	sim	sim	não	sim	sim	sim
MASCA VEGETAIS	não	sim	sim	sim	sim	sim
TEMPO DE EVOLUÇÃO (anos)	2	2	1	1	1	1
CONDIÇÃO BUCAL	ruim	ruim	ruim	ruim	ruim	ruim
LESÕES BUCAIS	sim	sim	sim	sim	sim	não
LESÕES SISTÊMICAS	sim	sim	sim	sim	não	sim
TEMPO DE PERMANENCIA NO LOCAL ONDE MORA (anos)	24	18	40	12	23	11
CONTATO COM SOLO OU VEGETAIS	sim	sim	sim	sim	sim	sim
CIGARRO DE PALHA	sim	não	sim	sim	sim	não
TEMPO DE TRATAMENTO (meses)	36	36	6	36	24	12
ABANDONO DE TRATAMENTO	sim	sim	não	não	não	não
PRESENÇA DE RECIDIVA	sim	sim	não	não	sim	não
MEDICAMENTO UTILIZADO	sulfametoxazol+ trimetropim	sulfametoxazol+ trimetropim	cetocanazol	sulfametoxazol+ trimetropim	sulfametoxazol+ trimetropim	sulfametoxazol+ trimetropim
PRESENÇA DE PARACOCCIDIOIDES BRASILIENSIS EM RASPAGEM	sim	sim	sim	não	sim	Não

Dos seis pacientes diagnosticados com a doença, observou-se à Tabela 10, que todos eram lavradores e que possuíam, ao menos, seis meses de terapêutica medicamentosa. Os dados retirados dos prontuários dos pacientes mostram, descritivamente que, 4 eram do gênero masculino, 4 da etnia branca, 1 da negra e 1 da parda. Todos apresentavam mais de 10 anos

no local onde moram, sendo que 3 eram naturais do Estado do Maranhão (Duque Bacelar, Olho D'Água das Cunhãs e Vitorino Freire), 2 do Piauí (Teresina e Beneditinos) e 1 de Pernambuco (Ouricuri).

Ao esfregaço citológico, observou-se a presença do *Paracoccidioides brasiliensis* em campos microscópicos das lâminas com material de raspado da mucosa bucal de 4 pacientes.

4. DISCUSSÃO

Baseados nos resultados e de acordo com literatura revisada, observou-se concordância em vários aspectos com os relatos encontrados na literatura.

Analisando os resultados com relação ao gênero, examinou-se que o sexo feminino foi o mais freqüente em positividade à intradermoreação por paracoccidioidina, em uma análise descritiva, totalizando 33 casos dos 60 encontrados.

Na amostra, verificou-se que o número de pessoas do gênero feminino, submetidas aos testes intradérmicos foi predominante em relação ao sexo masculino, fato esse que explica o porquê não houve uma relação estatística significativa com relação ao gênero e positividade, havendo na literatura referenciada, maior freqüência no sexo masculino, através de vários dados evidenciados em alguns estudos com intradermoreação e outros com relação a indivíduos com a doença.(Cavallo *et al.*, 2002; Mangiaterra *et al.*, 1996; Shikanai-Yasuda *et al.* 2006; Trad *et al.* 2006, Palheta-Neto *et al.* 2003, Sangenis, 2000; Nogueira, 1995; Paniago *et al.* 2003; Fornajeiro, 2005; Verli *et al.*, 2005; Vieira e Borsatto-Galera, 2006; Pereira, 2000; Sposto *et al.*, 1997; Bicalho *et al.*, 2001; Godoy e Reichart, 2003; Martins *et al.* 2003; Basinelli *et al.*, 2001).

Alguns estudos tentam explicar a maior freqüência da paracoccidioidomicose-doença no sexo masculino, notadamente após a puberdade, pois, segundo os pesquisadores a transformação da fase miceliana em leveduriforme sofre influência dos hormônios femininos da classe dos estrógenos, sendo inibida pelo 17 β -estradiol e por dietilbestrol (Hogan *et al.*, 1996; Lacaz *et al.*, 1991; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

No presente estudo, quando se procurou correlacionar o gênero com a variável faixa etária dos indivíduos paracoccidioidino-positivos, mostrou-se que a positividade foi diagnosticada nas faixas de idade entre 20 e 30 anos, independente do sexo, havendo significância estatística para os indivíduos em idade \leq 20 anos. Isso se deve, possivelmente, à

infecção dos indivíduos nas primeiras décadas de vida, mostrando um contato precoce nos testados da região estudada, podendo vir a manifestar a doença nas décadas seguintes, como registrado em vários estudos na literatura (Shikanai-Yasuda *et al*, 2006; Mangiaterra *et al*, 1996; Cermeño *et al*, 2005; Cavallo *et al*, 2002; Martinez *et al*, 2002; Nogueira *et al*, 2006; Silva-Vergara & Martinez, 1998; Fonseca, Pardal & Severo (1999); Bezerra, 2000).

Quanto à associação da positividade à reação intradérmica com a paracoccidioidina e a etnia da amostra estudada, houve diferença estatística significativa entre a parda e a negra comparadas às demais, sendo que, na amostra, obteve-se um número de indivíduos testados da cor parda cerca de cinco vezes maior que a negra e oito vezes maior que a branca, fato esse que refletiu nos resultados estatísticos. A literatura revisada, quando relata em suas citações a variável etnia, mostra não ocorrer maior frequência de positividade à paracoccidioidina com relação à etnia (Carandina & Magaldi, 1974; Pereira, 2000).

Ao relacionar-se os hábitos sócio-culturais (tabagismo, etilismo, uso de cigarro de palha, contato com vegetais do solo, palitar/mascar vegetais) dos indivíduos testados e positivos, a maioria não apresentou correlação estatística significativa. Fato esse que está em concordância com estudos publicados na literatura revisada (Carandina & Magaldi, 1974; Kalmar *et al.*, 2004, Basinelli *et al*, 2001).

Porém, apesar da negatividade dos hábitos acima mencionados, observou-se, em números absolutos que, dentre os sessenta intradermo-positivos, 15 eram etilistas, 13 se declararam tabagistas, 49 relataram ter contato com vegetais do solo, 29 possuíam o costume de palitar/mascar vegetais, e 11 relataram fazer uso de cigarro de palha, havendo, no presente trabalho, para esse hábito, casuística estatisticamente significante. Dessa forma, observou-se que os indivíduos paracoccidoidino-positivos apresentavam hábitos predisponentes ao contato direto com o fungo, favorecendo a infecção (Palheta-Neto *et al.*, 2003; Sangenis, 2000; Nogueira,

1995; Paniago *et al*, 2003; Fornajeiro *et al*, 2005; Verli *et al*, 2005; Martins *et al*, 2003; Basinelli *et al*, 2001; Vieira & Borsatto-Galera, 2006; Shikanai-Yasuda *et al*, 2006).

Na amostra obtida, observou-se ainda o nível de escolaridade, na qual não houve significância estatística, embora, a maioria dos indivíduos testados e positivos à intradermorreação possuíam 1º grau incompleto (26 paracoccidioidino-positivos) ou eram analfabetos (18 testados positivamente). Fato esse que pode ser explicado devido a população amostrada pertencer a uma região de subsistência agrícola, possuindo, portanto, baixo grau de escolaridade (Palheta-Neto *et al*, 2003), e na qual observou-se que dos indivíduos intradermopositivos à paracoccidioidina, 20 eram lavradores, 1 pedreiro, 1 quebradeira de côco, e 2 serralheiros/madereiros, totalizando 24 testados e positivo-reagentes com atividades anteriores relacionadas ao contato com o solo ou vegetais, local em que o fungo se apresenta, favorecendo a infecção. Fato semelhante ocorrendo com o relato da profissão atualmente exercida pelos paracoccidioidino-positivos, sendo 14 lavradores, e 15 “do lar”, ou seja, donas de casa que tratam diretamente com o solo e vegetais em suas atividades diárias (Palheta-Neto *et al*, 2003; Nogueira 1995; Martinez *et al*, 2002; Ferraz *et al*, 2001, Silva-Vergara & Martinez, 1998; Paniago *et al*, 2003; Fornajeiro *et al*, 2005; Verli *et al*, 2005; Shikanai-Yasuda *et al*, 2006; Pereira, 2000; Silva *et al*, 2003).

Além disso, a população testada era proveniente da área de Buriticupu, região de floresta amazônica, no Estado do Maranhão, e onde são exercidas atividades relacionadas à lavoura e/ou trato com o solo e vegetais, existindo no local, inclusive, inúmeras madeiras, favorecendo o contato com o *Paracoccidioides brasiliensis* (Negroni, 1993; Nogueira, 1995; Silva-Vergara & Martinez, 1998, Kalmar *et al*, 2004; Fornajeiro *et al*, 2005; Valle *et al*, 1991; Fonseca, Pardal & Severo, 1999; Shikanai-Yasuda *et al*, 2006; Almeida & Albarelli, 1988; Oliveira *et al*, 1992; Bezerra, 2000; Pereira, 2000; Silva *et al*, 2003).

Ao analisar-se o grupo de seis indivíduos com o diagnóstico clínico-laboratorial de paracoccidioidomicose-doença e que se encontravam em tratamento, todos eram lavradores, com mais de 10 anos de residência no município maranhense de Buriticupu, com hábitos sócio-culturais relacionados à predisposição ao contato com o fungo e manifestação da doença. Diante do exposto, pode-se caracterizar a região estudada como um local propício ao desenvolvimento do fungo, e os casos como autóctones (Shikanai-Yasuda *et al*, 2006; Borelli, 1964).

Ao raspado da mucosa bucal, examinou-se que, em apenas dois dos pacientes, não havia a presença do *Paracoccidioides brasiliensis*. Em um, isso se explica possivelmente devido o tempo de tratamento/proservação ter sido de 36 meses, e sem haver abandono de terapêutica, uma vez que o tempo médio de tratamento da doença é de 24 meses, sendo utilizado a associação sulfametoxazol + trimetoprim (Shikanai-Yahsuda *et al*, 2006; Paniago *et al*, 2003).

Já no outro caso de resultados negativos à presença do fungo nos raspados da mucosa bucal, explica-se pelo fato de geralmente observar-se esses microorganismos na área bucal quando há comprometimento por lesões causadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* na mucosa oral, não ocorrendo esse envolvimento nesse caso (Araújo *et al*, 2003).

5. CONCLUSÕES

Baseados nos resultados, conclui-se que:

1. Foram encontrados 12,21% de indivíduos positivos ao teste cutâneo com a paracoccidioidina.

2. A grande maioria dos reatores à paracoccidioidina (85%) eram naturais do Estado do Maranhão e os diagnosticados com paracoccidioidomicose-doença residiam há mais de 10 anos no município de Buriticupu, sugerindo que os casos são autóctones da região.

3. Houve uma equivalência de frequência entre os sexos.

4. Não houve significância estatística quando analisados a amostra e os hábitos sócio-culturais, ou com relação ao nível de escolaridade.

5. A positividade à paracoccidioidina foi maior na faixa etária entre 20 e 30 anos de idade, independente do sexo, havendo significância estatística para os indivíduos com idade ≤ 20 anos.

6. A população paracoccidioidino-positiva apresentava em sua maior frequência, alguma profissão anterior ou atual relacionada à agricultura ou ao contato direto com o solo e/ou vegetais, favorecendo o contato com o *Paracoccidioides brasiliensis*, havendo lavradores, pedreiro, quebradeira de côco, serralheiros/madeireiros; e na amostra dos seis indivíduos com o diagnóstico da doença, todos eram lavradores, sugerindo a presença do fungo no solo da região e portanto, caracterizando o município de Buriticupu como uma “reservárea”.

7. O exame citopatológico da cavidade bucal dos 6 indivíduos com paracoccidioidomicose-doença apresentou-se como um meio auxiliar de fácil realização e baixo custo para o controle terapêutico nos casos dessa patologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBERTI, S. **Citologia esfoliativa da mucosa bucal de pacientes diabéticos tipo II.** Dissertação (Mestrado em patologia bucal). Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo, Bauru, 2002.
- ALBORNOZ, M. B. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. **Sabouraudia.** 9:248-53, 1971.
- ALMEIDA, O.P; JORGE, J.; SCULLY, C.; BOZZO, L. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). **Oral Surg Oral Med Oral Pathol,** 72: 430-435, oct./ 1991.
- ALMEIDA F. P. Estudos comparativos do granuloma coccidióidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasita brasileiro. **An. Fac. Med. Univ. São Paulo,** 5 (2): 125- 41, 1930.
- ALMEIDA, L.; BALDEZ, J. R.; ALBARELLI, A. L. & SALGADO FILHO, N. Blastomicose Sul-americana retal. Apresentação de um caso. **Rev. da Soc.de Paras. e Doenças Trop. do Maranhão.** II (I): 89-94, jul-dez., 1974.
- ALMEIDA, F.P; LACAZ, C.S.; CUNHA, A. C. Intradermorreação para o diagnóstico da blastomicose sul amerericana (granulamatose paracoccidióidica). **Arq. Bras. Med.,** 35: 267-272, 1945.
- ALMEIDA, I.. **Blastomicose sul-americana ocorrência no Maranhão.** Sioge, 1978.
- ALMEIDA, I.; ALBARELLI, A.L. Paracoccidioidomicose: ocorrência no Maranhão. **Revista Médica do HSE.** São Luis. v. 2. n. 6 p. 19-25. dez., 1988.
- ALMEIDA, Janete Dias; GUIMARÃES, Luiz Antonio. Diagnóstico do carcinoma bucal: uso da citologia esfoliativa como método auxiliar. **RGO (Porto Alegre),** 40 (3): 167-70, mai./jun., 1992.

- ALMEIDA, Oslei Paes de; SCULLY, Crispian. Fungal infections of the mouth. **Rev. Braz. Oral**, apr./jun, 2002.
- ALVIM, A.C. **Ocorrência de *Paracoccidioides brasiliensis* no Maranhão**. Trabalho apresentado à coordenação do III Curso de Especialização em Patologia Tropical Depart. de Patologia. Universidade Federal do Maranhão, 1982.
- ANDRADE, A. L. Paracoccidioidomicose linfático-abdominal: contribuição ao seu estudo. **Rev. de Patologia Tropical**, Goiás, v. 2, n. 2, p. 165-256, mai./ago., 1983.
- AQUINO, Dorlene Maria Cardoso de; CALDAS, Arlene de Jesus Mendes; SILVA, Antônio Augusto Moura da; COSTA, Jackson Maurício Lopes. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **36** (1); 57-64, jan./fev., 2003.
- ARAÚJO, M.S. de; SOUSA, S. C. O. M.; CORREIA, D. Avaliação do exame citopatológico como método para diagnosticar paracoccidioidomicose crônica oral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **36** (3): 427-430, mai./jun. 2003.
- ARAÚJO, M.S. de. **Estudo epidemiológico de pacientes com paracoccidioidomicose crônica com análises da sensibilidade do exame citológico bucal utilizando coloração pela prata (Gomori-Grocott)**. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1999.
- AYRES, M.; AYRES JR, M. **Bio Estat 4.0**: aplicações estatísticas nas áreas de ciências biológicas e médicas. Belém: Sociedade Civil Mamirauá/CNPq, 2005.
- BAGATIN, E. Inquérito Epidemiológico com paracoccidioidomicose na região de Sorocaba, Estado de São Paulo. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, **61** (1): 5-8, 1986.
- BARBOSA, W. **Blastomicose sul-americana, contribuição ao estudo em Goiás-Goiânia**. Tese (Livre Docência). Universidade Federal de Goiás, 1968.

- BARRET, A.P; BUCKLEY, D.J.; GREENBERG, M.L; EARL, M.J. The value of exfoliative cytology in the diagnosis of oral herpes simplex infection in immunosuppressed patients. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, **62**: 175-178, 1986.
- BÁRTHOLO, R. de M.; RYSSIA, A; FLORIÃO, L.P.A; MORAES, M. da G.P. de. Um caso fácil: um diagnóstico rápido. **Boletim de Pneumologia Sanitária**, **8** (2), jul./dez, 2000.
- BASINELLI, J.; MARZOLA, C.; FERREIRA, M.L.S.; TOLEDO-FILHO, J.L.; PASTORI, C.M.; ZORZETTO, D.L.G. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose (Paracoccidioides brasiliensis ou Enfermidade de Lutz-Splendore-Almeida): considerações gerais e apresentação de casos. **Rev. FOB**. Bauru, v. 6, n. 1, p. 01-11, jan./mar, 1998.
- BASINELLI, J. C; TELLES, F.Q; ARAÚJO SOBRINHO, J.; RAPPORT, A. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, **67** (5): 683-687, set./2001.
- BERNARD, G.; DUARTE, A.J.S. Paracoccidioidomycosis a model for evaluation of the effects of Human Immunodeficiency virus infection of the natural history history of endemic tropical diseases. **Clinical Infectology Diseases**, **31**: 1032-1039, 2000.
- BETAZZOLI, R. de C. B. **Estado clínico-citológico da borda lateral de lingua de pacientes HIV positivos**. Dissertação (Mestrado). São Paulo: Universidade de São Paulo, 1996, 89 p.
- BEZERRA, G.F.B. **Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina no parque Thiago Aroso – Paço do Lumiar – Maranhão**. Monografia (Especialização). São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2000.
- BICALHO, R. N.; ESPÍRITO SANTO, M. F.; AGUIAR, M. C. F. de; SANTOS, V. R. Oral Paracoccidiomycosis: a restropective study of 62 Brazilian patients. **Oral Diseases**, **7** (1), 56-60, 2001.

- BIRMAN, Esther Goldenberg; SILVEIRA, Fernando Ricardo Xavier da; GODOY, Luzia F.; COSTA, Catalina Riera. **Kaposi's sarcoma in Brazilian AIDS patients: a study of 144 cases**, **14** (4): 362-366, out./dez., 2000.
- BIRMAN, E.G.; SILVEIRA, F.R.X. da; SAMPAIO, M.C.C. A study of oral mucosal lesions in geriatric patients. **Revista da Faculdade de Odontologia F.Z.L.**, **3** (1): 17-25, jan./jun, 1991.
- BORELLI, D. Concepto de Reservarea. La reducida reservarea de la Paracoccidioidosis. **Rev. Dermat. Venez**, **4** (1): 71-77, 1964.
- BORELLI, D. A. Clinical trial of Itraconazole in the treatment of deep mycosis and Leishmaniosis. **Rev.Infect. Disease**; suppl 1: 57-64, 1987.
- BORELLI, D. Concepto de reservarea. La reducida reservarea de la paracoccidioidosis. **Rev. Dermat. Venez**, **4** (1): 71-7, 1964.
- BRANDÃO, Adriana Aigotti Haberbeck. **Estudo das células dendríticas FXIIIa+ na paracoccidioidomicose**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia. São Paulo, 1999, 174 p.
- CABRAL, L.A.G. **Estudo Imunohistoquímico das espécies celulares componentes dos quadros histopatológicos presentes nas lesões bucais de paracoccidioidomicose crônica**. Tese (Livre docência). São José dos Campos – São Paulo: Universidade Estadual de São Paulo “Julio Mesquita Filho”, 1995.
- CAMARGO, Z.P; UNTERKIRCHER, S.P.C & TRAVASSOS, L.R. Production of *Paracoccidioides brasiliensis* exoantigens for Immunodiffusion test. **Journal of Clinical Microbiology** (10): 2147- 2151, 1988.
- CARANDINA, Luana; MAGALDI, Cecília. Inquérito sobre blastomicose sul-americana pela intradermo reação em uma comunidade rural do município de Botucatu, SP (Brasil). **Rev. Saúde Públ., São Paulo**, **8** (2): 171-180, 1974.

- CARDOSO, S; MORETI, M.; COSTA, I; LOYOLA, A. **Exfoliative cytology**: a helpful tool for the diagnosis of paracoccidioidomycosis. Vol. 7, n. 4, jul./2001.
- CARVALHO, A.C.P.; SILVA, P.R.D. da; TEIXEIRA, L.C.S; MELHADO, R.M. Avaliação de uma técnica para sucoplastia modificada (sucoplastia pela técnica de Kazanjia modificada). I Avaliação clínica e citológica. **Revista Gaúcha de Odontologia, Porto Alegre, 37 (5): 95-98, set./out, 1989.**
- CAVALLO, M.; DIAZ, A; JUMENEZ, M. JIMENEZ, R; KATIRAE, B; ROJAS, O. Estudio epidemiológico de la paracoccidioidomycosis em la comunidad de Guapa, município Andrés Eloy Blanco, estado Lara, Venezuela. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, oct./2001, feb. 2002.**
- CERMEÑO, Julman R.; CERMEÑO, Julmery J.; HERNÁNDEZ, Isabel; GODOY, Gerardo; CERMEÑO, July J.; CABELLO, Ismery; ORELLÁN, Yida; BLANCO, Ytalia; PENNA., Salvador. Histoplasmine and paracoccidioidine epidemiological study in Upata, Bolívar state, Venezuela. **Tropical Medicine and International Health. Vol. 10, n. 3, p. 216-219, mar., 2005.**
- CIFERRI, R. & REDAELLI, P. Paracoccidioidaceae, N. tarm, instituita per L 'agente dei "granuloma Paracoccidioidico (*Paracoccidioides brasiliensis*). **Boll dell'Inst. Sieroterap. Milanese, 15: 97- 102, 1936.**
- COCK, Ana M.; CANO, Luz E.; VÉLEZ, Diana; ARISTIZÁBAL, Beatriz H.; TRUJILLO, Judith; RESTREPO, Angela. Fibrotic sequelae in pulmonary paracoccidioidomycosis: histopathological aspects in balb/c mice infected with viable and non-viable *Paracoccidioides brasiliensis* propagules. **Rev. Inst. Med. Trop., 42 (2): 59-66, mar./apr., 2000.**
- COLLI B. O. & COLS. Intramedullary spinal cord paracoccidioidomycosis: report of two cases. **Arq. Neuropsiquiatr, 54 (3): 466-73, set., 1996.**

- CONNANT, N.F.; HOWELL Jr. A. The similarity of the fungi causing South American blastomycosis (Paracoccidioidal granuloma) and North American blastomycosis. **J. Invest. Derm.**, **5** (3): 353-70, 1942.
- COSTA, J.M.L.; BALBY, I.A.T.; ROCHA, E.J.S.; SILVA, A.R.S.; REBÊLO, J.M.M.; FERREIRA, L.A.; GAMA, M.E.A.; BRANCO, M.R.F.C.; SOARES, N.J.S. Estudo comparativo da leishmaniose tegumentar Americana em crianças procedentes das áreas endêmicas de Buriticupu (Maranhão) e Corte da Pedra (Bahia), Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 279-288, 1998.
- CUCÉ, L. C. & COLS. Treatment o (Paracoccidioidomycosis, candidiasis, chromomycosis, lobomycosis and mycetoma with ketoconazole. **Int. J. Dermatolog**, **19** (9): 405-8, 1980.
- DEL NEGRO, G.M.B. Aspectos imunológicos das micoses profundas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **27** (4): 754-755, 1994.
- DEL NEGRO, G; LACAZ, C.S. FIORILLO, A. M. Anatomia Patológica. In: **Paracoccidioidomicose – Blastomicose Sul-Americana. São Paulo**: Sarvier/Edusp, 1982.
- DIXON, D.M.; CASADEVALL, A.; KLEIN, B.; MENDONZA, L.; TRAVASSOS, L.R.; DEEPE JR., G.S. Development of vaccines and their use in the prevention of fungal infection. **Med. Mycol**, **36**: 57-67, 1998.
- DICKSON, E.C.; GIFORD, M.A. Coccidioides infection (coccidioidomycosis): II. The primary type of infection. **Arch. Intern. Med**, **62**: 853-871, 1938.
- DIÓGENES; M.J.N.; GONÇALVES, H.M.G.; MAPURUNGA, A.C.P.; ALENCAR, K.F.; ANDRADE, F.B.; NOGUEIRA-QUEIROZ, J.A. Reações à histoplasmina e paracoccidioidina na Serra de Pereiro (Estado do Ceará – Brasil). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **32** (2): 116-120, mar./abr., 1990.

- ELLEPOLA, A.N.; SAMARA-NAYAKE, L.P. Adhesión of oral *Candida albicans* isolates of denture acrylic following limited exposure to antifungal agents. **Arch. Oral. Biol.** V. 43, p. 999-1007, 1998.
- FALÓTICO, Glenda; TIRADO, Moraima. Conocimiento que poseen los odontólogos de las zonas endémicas Del Estado Carabobo sobre paracoccidioidomicosis. **Revista Odous de la Facultad de Odontología.** Vol. 2. N. 2. Jul./Dic., 2001.
- FAVA NETTO C., RAFHAEL, A. A. Reação intradérmica com polissacáride do *Paracoccidioides brasiliensis*, na blastomicose sul-americana. **Rev. Inst. -Med. Trop., 3** (4):161-165, São Paulo, 1961.
- FAVA NETTO, C. Estudos quantitativos sobre a fixação de complemento na blastomicose sul-americana com antígenos polissacarídeos. **Arq. Circ. Clín. Exp., 18:** 197-254, 1955.
- FAVA NETTO, C. Imunologia da Paracoccidioidomicose. **Rev. Inst. Med. Trop., 18** (1): 42-53, 1976.
- FAVA NETTO, C; GUERRA, M. A. G; COSTA, E. O. Contribuição ao estudo imunológico da Paracoccidioidomicose. Reações intradérmicas em pacientes com dois antígenos homólogos e dois heterólogos. **Rev Inst. Med. Trop. São Paulo, 18:** 186-190, 1976.
- FELTRIN, P.P; TORTAMANO, N; ARAUJO, V.C. de. Estomatite protética: estudo da superfície interna da prótese total em microscopia eletrônica de varredura e da mucosa de suporte através de exame citológico, histopatológico e imunohistoquímico. **Revista ABO Nacional, 1** (1): 31-38, jul./set, 1993.
- FERRAZ, Ezon; CELLA, Wener; ROCHA, Eduardo; CALDATO, Roberto. Paracoccidioidomicose primária de pálpebra e conjuntiva. **Rev. Arq. Bras. Oftalmol., 64:** 259-261, 2001.

- FERREIRA, M.S. Blastomicose sul-americana (paracoccidioidomicose): imunopatogênese e patologia. In: **Tratado de infectologia** (R. Veronesi & R. Focaccia, org.), p. 1083-1087. São Paulo: Atheneu, 1996.
- FERREIRA, M.S. Blastomicose Sul-Americana – Imunopatogênese e Patologia. In: **Tratado de Infectologia**. (Veronesi, R. F.) 2. ed. São Paulo: Atheneu, p. 1081-1111, 1996.
- FIALHO, A.S. **Localizações pulmonares de “Micose de Lutz”**. **Anatomia Patológica e Patogenia**: Importância de seu estado de patologia pulmonar. Tese (Doutorado). Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1946.
- FONSECA, O.; AREA LEÃO. Reaction cutanée spécifique avec le filtrat de cultures de *C. immitis*. **Compt. Rend. Soc. Biol.**, **97**: 1796-1797, 1997.
- FONSECA, Eliane R. S.; PARDAL, Pedro P. O.; SEVERO, Luiz Carlos. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém do Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **32** (1): 31-33, jan./fev, 1999.
- FORNAJERO, Nair; MALUF, Márcia Luzia Ferrarezi; TAKAHACHI, Gisele; SVIDZINSKI, Teresinha Inez Estivalet. Inquérito epidemiológico sobre paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **38** (2): 191-193, mar./abr., 2005.
- FORNAJERO, Nair; MALUF, Márcia Luzia Ferrarezi; TAKAHACHI, Gisele; SVIDZINSKI; Terezinha Inez Estivalet. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **38** (2): 191-193, mar./abr., 2005.
- FRANCO; M. F; MONTENEGRO, M. R. G. Anatomia Patológica. In: **Paracoccidioidomicose – Blastomicose Sul-Americana**. (Del Negro, G. Lacaz, C. S; Fiorillo, A.M.) São Paulo: Servier/Edusp, p. 97-117, 1992.

- FRED; OLDFIELD, R.J.; BRIDGER, R.C. **Pathogenic fungi**. Colour Atlas. Wolfe Medical Publications Ltda., Holland, 1979.
- GEDOZ, L.; PINTO, T.A.S; QUADROS, O.F. de; RADOS, P. V. Leucoplasia: condutas de diagnóstico e controle clínico. **Revista da Faculdade de Odontologia, Porto Alegre**, **42** (1): 38-43, jul. 2001.
- GODOY, H; REICHART, P. A. **Oral manifestations of paracoccidioidomycosis: report of 21 cases from Argentina**. Vol. 46, n. 9-10, oct./ 2003.
- GOLDANI, L. Z.; SUGAR, A. M. Paracoccidioidomycosis and Aids: An Overview **Clinical Infections Diseases**. 21: (1275- 81),1995.
- GOMEZ, B.L.: FJGUEROA, J. F; HAMIL TON, A.J.; DIEZ, S.; ROJAS, M.; TOBON, A. M.; HAY, R.J.; RESTREPO, A. Antigenemia in pacientes with Paracoccidioidomycosis: Detection of the 87 kilodalton determinant during and after antifungal therapy. **Journal of Clinical Microbiology** (11): 3309-3316, 1988.
- GONZAGA, H.F.S; BANATTI NETO, C.; OLIVEIRA, M.R.B.; COSTA, C.A.S.; SPOLIDÓRIO, L.C.; LIA, R.C.C. Infecções micóticas na cavidade bucal. **JBM**, **69** (3): 168-174, 1995.
- GORDON-NÚÑEZ, M. A.; PINTO, L. P. Candidíase e sua relação com a mucosite oral em pacientes oncológicos pediátricos. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, **2** (2): 04-09, abr/jun. 2003.
- GROCOTT, R.G.A. A stain for fungi in tissue sections and smears: using gomoris methenamine-silver nitrate technique. **Journal Clinical Pathology**, **25**: 975-979, 1955.
- HASSESSIAN, A; ISHIKAWA, E. N. ALENCAR, F. .I; MARCUCCI, G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande – Mato Grosso do Sul, RPG. **Rev. Pós Grad.**, **7** (3): 214-8, 2000.

HOGAN, L.H. & COLS. Virulence factors of medically important fungi. **Clin. Microb. Reviews.**, **9**: (4): 469-88, 1996.

HUECK, K. **As Florestas da América do Sul**. São Paulo: UNB. Polígono, 1972.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) 1996. **População do Município de Buriticupu**. São Luís: IBGE, 1996.

IBGE. **Censo demográfico**. Disponível: www.ibge.gov.br. Acesso em: 08 de novembro de 2003.

KALMAR E. M. N; ALENCAR, F. E. C; ALVES, F. P.; PANG, L. W.; DEL NEGRO, G. M. B.; CAMARGO, Z. P.; SHIKANAI-YASUDA, M. A. Paracoccidioidomycosis: na epidemiologic survey in a pediatric population from the brazilian amazon using skin tests. **Rev. Am. J. Trop. Med. Hyg**, **71** (1), 82-86, 2004.

KAPEZINSKI, Myriam Pereira. **Estudo das células epiteliais em mucosa bucal clinicamente normal de mulheres através do uso da citologia esfoliativa**. Tese (Mestrado). Faculdade de /odontologia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 1997, 93 p.

LACAZ, C.S. Lesões pulmonares na blastomicose sul-americana: inquérito preliminar com a paracoccidioidina. **Hospital. Rio de Janeiro**, **39**: 405-425, 1951.

LACAZ, C. S. South American blastomycosis. **An. Fac. Med. Univ. São Paulo**, **29**: 9-89. 1955- 56.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. **Micologia médica**. Fungos Actinomicetos e Algas de interesse médico. 8. ed. Savier. São Paulo, 1991.

LACAZ, C. S.; ROSA, M. C. B. Bibliografia sobre Paracoccidioidomicose (Doença de Lutz). **Serviços Educacionais - Divisão Farmacêutica**, 1979.

LACAZ, C. S.; SAMPAIO, S. A. P. Tratamento da blastomicose Sul-americana com Anfotericina B. Resultados preliminares. **Rev. Paul. Med.**, **52** (6): 443-50, 1958.

LACAZ, C.S. South American blastomycosis. **Anais da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, **29**: 9-89, 1955/56.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C. **Micologia Médica**. São Paulo: Savier Editora de livros médicos Ltda, 1984.

LACAZ, C.S. Lesões pulmonares na blastomicose sulamericana: inquérito preliminar. **Hospital (Rio)**, **39** (3): 405-422, 1951.

LEÃO, R.N.Q. **Doenças infecciosas e parasitárias**. Enfoque amazônico. Cejup. Pará, 1997.

LEMOES, M.M.C.; MIRANDA, J.L. de; SOUZA, M.S.G. dos S. Estudo clínico, microbiológico e histopatológico da estomatite por dentadura. **Revista Brasileira de Patologia Oral**, **2** (1): 03/10, jan./mar, 2003.

LIMA, S.S.; D'AGOSTINO, A.V.; MAEDA, M.Y.S; MARCONDES, M.C.; SANTOS, A.C.B. Latência em comissurite por blastomicose sul-americana em paciente de vida urbana atual. **An.. Bras. Dermatol.**, **80** (2): 77-188, 2005.

LONDERO, A. T .& COLS. Reservárea da Paracoccidioomicose no Rio Grande do Sul. **Rev. Inst. Med. Trop.**, **14**: 377-384, 1972.

LONDERO, A. T. **Epidemiologia**. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S., FIORILLO, A.M. **Paracoccidioomicose** (Blastomicose Sul-americana) São Paulo: Sarvier-Edusp. p. 85-90, 1982.

LONDERO, A.T. & RAMOS, C.D. Paracoccidioomicose. Estudo clínico e micológico de casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. **J. Pneumol.** **16** (3): 129-32, 1990.

LORENZONI, Paulo José; CHANG, Marilene Rodrigues; PANIAGO, Anamaria Melo Miranda; SALGADO, Pedro Rippel. Meningite paracoccidioomicótica. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** Vol. 60, n. 4. São Paulo, dec./2002.

- LUTZ, A. Uma mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das Hyphoblastomycoses americanas. **Brazil Médico**. 22 (15): 141-144.1908.
- MACEDO, Danielle Patrícia Cerqueira; NEVES, Rejane Pereira; MAGALHÃES, Oliane Maria Correia; LACERDA FILHO, Armando Marsden. Na usual case of paracoccidioidomycosis in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, **38**: 84-85, 2007.
- MAGALHÃES, Marina Helena Cury Gallotini. **Estudo retrospectivo das alterações bucais em mulheres HIV positivas**. Tese (Mestrado). Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia. São Paulo, 2000.
- MAGALHÃES, A. Paracoccidioidomicose (blastomicose Sul-americana) Aspectos radiológicos. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, **35** (3): 147-155, 1980.
- MAGRO FILHO, O. **Ação tópica da própolis na reparação de sulcoplastias pela técnica de Kazanjian modificada**: avaliação citológica e clínica em pacientes. Tese de Doutorado. Araçatuba (SP). Universidade Estadual Paulista, 1991.
- MALUF, M.L.F; PEREIRA, S.R.C; TAKAHACHI, G; SVIDZINSKI, T.I.E. Prevalência de paracoccidioidomicose – infecção determinada através do teste sorológico em doadores de sangue na região nordeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **36** (1): 11-16, jan. 2003.
- MANGIATERRA Magdalena; ALONSO, José; GALVAN, Miria; GIUSIANO, Gustavo; GORODNER, Jorge. Histoplasmin and Paracoccidioidin skin reactivity in infantile population of northern Argentina. **Revista Inst. Med. Trop. São Paulo**, **38** (5): 349-353, set./out., 1996.
- MARQUES, S.A.; ROBLES, A.M; TORTORANO, A.M.; TUCULET, M.A.; NEGRONI, R.; MENDES, R.P. Mycoses associated with AIDS in the Third World. **Med Mycol**, **38** (Suppl 1): 269-279, 2000.
- MARQUES, Silvio Alencar. Paracoccidioidomycose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. **An. Bras. Dermatol.** **78** (2): 135-150. Rio de Janeiro, mar/abr., 2003.

- MARQUES, S. A.; FRANCO, M. F.; MENDES, R. P. & COLS. Aspectos epidemiológicos da Paracoccidioomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo-Brasil). Anfotericina B. Resultados preliminares. **Rev. Paul. Med.**, **52** (6): 443-50, 1958.
- MARTINEZ, Roberto, et al. Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na reserva indígena Xacriajá, Estado de Minas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **35** (4): 347-350, jul./ago, 2002.
- MARTINEZ, R. & MOYA, M. J. Associação entre Paracoccidioomicose e alcoolismo. **Rev. Saúde Pública**, **26** (1): 12-16, fev. 1992.
- MARTINS, Gabriela Botelho; SALUM, Fernanda Gonçalves; FIGUEIREDO, Maria Antonia Zancanaro de; CHERUBINI, Karen; YURGEL, Liliane Soares. **Paracoccidioomicose bucal: relato de três casos.** 2003
- MARTINS, Luzenice Macedo; REBÊLO, José Manuel Macário; SANTOS, Márcio Costa Fernandes Vaz dos; COSTA, Jackson Maurício Lopes; SILVA, Antonio Rafael da; FERREIRA, Luiz Alves. Ecoepidemiologia da leishmaniose tegumentar no Município de Buriticupu, Amazônia do Maranhão, Brasil, 1996 a 1998. **Cad. Saúde Pública**, **20** (3): 735-743, Rio de Janeiro, mai./jun., 2004.
- MARTINS, S.; GERHARDT FILHO, G.; MONTEIRO, D. J. Aspectos Clínicos e Radiológicos da Paracoccidioomicose. **J. Bras. Med.**, **46** (2): 71-79, 1984.
- MCMANNUS, J.F.A. **Histological and histochemical uses of periodic acid Satain Technol.**, **23**: 99-113, 1949.
- MESQUITA, R.A., *et al.* Candidíase oral e a infecção HIV. **Rev. Cons. Reg. Odontol.** Minas Gerais, v. 4, n. 1., p. 27-31, jan./jun. 1998.
- MICHALANY, Jorge. **Técnica Histológica em Anatomia Patológica:** com instruções para o cirurgião, enfermeira e citotécina. LOCAL: E.P.U, 1980.

- MONTENEGRO, M. R.; MIYAJI, M.; FRANCO, M.; NISHIMURA K.; COELHO K.I.; HORIE, Y.; MENOES, R.P.; SANO, A.; FUKUSHIMA, K.; FECCHIO, O. Isolamento do fungo da natureza na região de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil, uma área endêmica de Paracoccidioomicose. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz.** 91 (6) nov./dec. 1996.
- MOREIRA, Rosilene da Conceição R; REBÊLO, José Manuel Macário; GAMA, Mônica Elinor Alves; COSTA, Jackson Maurício L. Nível de conhecimentos sobre Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) e uso de terapias alternativas por populações de uma área endêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Caderno Saúde Pública, Rio de Janeiro, 18** (1): 187-195, jan./fev., 2002.
- MOTTA E. V. da; FONSECA, A.M; BAGNOLI, V.R; RAMOS, L. de O.; PINOTTI, J. A. Colpocitologia em ambulatório de ginecologia preventiva. **Revista da Associação Médica Brasileira, 47** (4): 302-310, 2001.
- NAIF, R. O & COLS. Paracoccidioomicose em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 28** (1): 19-27, 1986.
- NAIF, R.D; FERREIRA, L.C.L; BARRET, T.V., *et al.* Paracoccidioomicose em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. **Rev. Inst. Med. Trop, 28** (1): 19-27. São Paulo, 1986.
- NASCIMENTO, M. O. S. B.; BASTOS, O. C.; MACAU, R. P.; ABREU M.S.R.~ MELLO, O. A.; CARVALHO, L. M.; CANTANHEOE, R.M.C. *Holochilus brasiliensis nanus*, tentativa de utilização como animal experimental na infecção de *Paracoccidioides brasiliensis*. **IV Encontro Norte-Nordeste de Imunologistas e IX Jornada de Parasitol. e Med. Trop. do Maranhão.** Resumos... p. 59, 1986.
- NEGRONI, P. *Paracoccidioides brasiliensis* vive saprofiticamente en el suelo argentino. **Prensa Med. Argent., 53:** 2381-2382, 1967.

NEGRONI, P. *Paracoccidioides brasiliensis* vive saprofiticamente en el suelo argentino. **Prensa Med. Argent.**, **53**: 2381-2382. 1966.

NEGRONI, R. Paracoccidioidomycosis. **Inter. J. Dermatol.** 32 (12): 847-50, 1993.

NEGRONI, R.; PALMIERI, O.; KOREN, K. & COLS. Oral treatment of Paracoccidioidomycosis and Histoplasmosis with itraconazole in humans. **Rev. Infect. Dis.** suppl. 1: 47-50, 1987.

NOGUEIRA, Maria Gorete dos Santos; ANDRADE, Gláucia Manzan Queiroz; TONELLI, Edward; DINIZ, Susana Nogueira; GOES, Alfredo Miranda; CISALPINO, Patrícia Silva. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **39** (5): 478-483, set./out., 2006.

NOGUEIRA, Myrian Lúcia Costa. **Estudo da prevalência da paracoccidioidomicose através de inquérito intradérmico com paracoccidioidina na área urbana do município de Pouso Alto, Minas Gerais.** Mestrado em Medicina Tropical. 1995. Disponível em: <http://ensino.ioc.fiocruz.br/teses/site/impresao.asp?id=MT-M-029>. Acesso em: 09 de julho de 2007.

OLIVEIRA, Rogério Nogueira; SILVA, Sergio Francisco Serafim; UCÔA, Dorah Pinto; MESQUITA, Ricardo Alves; NUNES, Fábio Daumas. Presença de fungos na dentina humana: implicações arqueológicas e forenses. **Rev. Cienc. Odontol. Bras.**, **7** (3): 87-90, jul./set., 2004.

OLIVEIRA, Jéferson Carvalhaes de. **Micologia médica.** 1. ed. Rio de Janeiro: Control-Lab, 1999.

OLIVEIRA, J.A.C. **Estudo das alterações citológicas da mucosa oral de pacientes HIV positivo do grupo IV, através da citologia esfoliativa.** Tese (Mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2001.

- OLIVEIRA, M.C.L.M.; MIRANOA, L.B.B.; EULÁLIO, K.O.; LEAL, M.J.S.; SALMITO, M. A. Paracoccidioidomicose aspectos epidemiológicos com ênfase no perfil residencial dos pacientes. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop**, **28**. 1992.
- PAGLIARI, A.V.; ARCE, G.A.T.; PIAZETTA, C.M. Aspectos clínicos das lesões de paracoccidioidomicose na mucosa bucal. **DENS**, **11**: 41-48, 1995.
- PALHETA-NETO, F. X. MOREIRA, J. S.; MARTINS, A.C. da c; CRUZ, F. J.; GOMES, E. R.; PEZZIN-PALHETA, A. C. Estudo de 26 casos de paracoccidioidomicose avaliada no serviço de otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, **69** (5), 622-627, set/out, 2003.
- PANIAGO, A. M.M; AGUIAR, J.I;AGUIAR, E.S.; CUNHA, R.V. da; PEREIRA, G.R. de O. L.; LONDERO, A. T.; WANKE, B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, **36** (4): 455-459, jul./2003.
- PARACOCCIDIOIDOMICOSE: BLASTOMICOSE SUL-AMERICANA. **Jornal do Conasems**. Publicação do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde. Ano VII, N° 88, nov./ 2002.
- PEREIRA, Cláudio Maranhão; SILVA, Silmara Regina; CAMARGO, Priscila Spaziane; MANTESSO, Andrea; SOUZA, Rodrigo Calado Nunes. Addison's disease associated to paracoccidioidomycosis. **Rev. Braz. J. Oral**. Vol. 3. Apr./jun, 2004.
- PEREIRA, A.J.C.S. Inquérito intradérmico para paracoccidioidomicose em Goiânia. **Rev. Pat. Trop.**, **17**: 157-186, 1988.
- PEREIRA, N.C.G. **Paracoccidioidomicose**: estudo descritivo dos aspectos clínicos, epidemiológicos, micológicos e imunológicos em pacientes atendidos na rede pública de saúde de São Luís no período de 1989/1999. Monografia de Especialização. São Luís, Universidade Federal do Maranhão, 2000.

- PESCHKE, R; RADOS, P. V. SANT'ANA FILHO, M; BARBACHAN, J.J.D. Controle citopatológico de leucoplasias da mucosa bucal: relato de cinco casos. **Revista de Pós-Graduação**, 7 (2): 184-190, abr./jun 2000.
- PINTO, L. P; SOUZA, L.B.; FREITAS, R. A.; FIGUEIREDO, C.R.L.V; GALVÃO, H.C.; CÂMARA, M.L.A.S.; CARVALHO, R.A. **Patologia Básica**: sinopse. Natal: PROIN EDUFRN, 1997.
- PUCCIA, R.; SCHENOEMAN, S.; ORIN, P.A.; TRAVASSOS, L. R. Exocellular Components Of *Paracoccidioides Brasiliensis* Identification of a Specific Antigen. **Infect. Immun.**, 53:199-206, 1986.
- PUPO, J.A.; MOTTA, L.C. Granulomatose paracoccidíóica. **An. Fac. Med. S. Paulo**, 12: 407-26, 1936.
- QUEIROZ-TELLES, F.F.; COLOMBO, A.L.; NUCCI, M.E. Paracoccidíóidomicose: programa de educação médica Jansen Cilag **Soc. Bras. de Infectol.** XXXVI Congresso da Soc. Bras. de Med. Trop. 20-24 fev.2000.
- RADOS, P. V.; SANT'ANA FILHO, M.; BARBACHAN, J. J. D.; QUADROS O. F. de; RUPPENTHAL, L. C. F. TAGLIARI, P. C. Citologia esfoliativa da Cavidade Bucal. **Revista da Faculdade de Odontologia, Porto Alegre**, 40 (1). 52-56, set., 1999.
- REBELO, J.M.M.; OLIVEIRA, S.T.; BARROS, V.L.L.; SILVA, A.R.S.; COSTA, J.M.L.; FERREIRA, L.A. Plebotominae (Díptera: Psychodidae) de Lagoas, município de Buriticupu, Amazônia Maranhense: riqueza e abundância relativa das espécies em áreas de colonização recente. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 33:11-19, 2000.
- RESTREPO, A.; GOMES,I; ROBLEDO ,J., *et al* Itraconazole in the treatment of paracoccidíóidomicoses a preliminary report. **Rev. Infec. Dis.**, 9 (suppl): 51-6. 1987
- RESTREPO, M. A. The ecology of paracoccidíóides brasilienses, a puzzle still unsolved. **Sabouraudia**, 23: 323-34J, 1985.

- RESTREPO-MORENO, Angela; SCHNEIDAU JUNIOR, John D. Nature of the skin-reactive principle in culture filtrates prepared from *paracoccidioides brasiliensis*. **J. Bacteriol**, **93** (6) 1741-1748, jun./ 1967.
- RESTREPO-MORENO, A. **Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis***. In: FRANCOJ M.; LACAZJ C.S.; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. (eds...) **Paracoccidiomycosis**. Boca Raton: CRC PressJ cap. 8, 1994.
- RIBEIRO, D. Nova terapêutica para a blastomicose. **Publ. Med. São Paulo**, **12** (1); 36-54J 1940.
- RIOS GONÇALVES, A.J. & COLS. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul- americana): experiência de um hospital geral. **Arq. Bras. Med.**, v. 58, n. 4t p. 237 -243J 1984.
- RIPPON, J. W **Medical micology the patogenia fungi and the pathogenia actinomycetes**. 3rd ed. W.B saunders compamy, Philadelphia, 1988.
- ROCHA, Guilherme José Nunes Marques; NOSSA, Livia Maria Bittencourt; PINTO, Moisés Regadas; MARBACK, Roberto Lorens. Paracoccidioidomicose palpebral: relato de três casos. **Arq. Bras. Oftalmol.**, **65**: 575-578, 2002.
- SALINA, M.A.; SHIKANAI-YASUDAJ M.A.; MENDES, R.P.; BARRA VIEIRA, B.; MENDES GIANNINIJ M.J. Detection of circulating *Paracoccidioides brasiliensis* antigen in urine of paracoccidioidomicoses patier(ts before and during treatment. **J. Clin. Microbiol.**, **36** (6): 1723-8, 1998
- SAMPAIO, Heloisa de Castro; ARAÚJO, Ney Soares de; CABRAL, Luiz Antonio Guimarães; SOUSA, Suzana Cantanhede Orsini Machado; MESQUITA, Ricardo Alves. Análise quantitativa de AgNORs em citologia esfoliativa bucal: efeito da radioterapia. **RPG Rev. Pós-grad.**, **7** (2): 145-148, abr./jun., 2000.
- SAMPAIO, M. C. C. **Aspectos Clínicos da Mucosa Bucal de Pacientes com Carcinoma Epidermóide da Boca, sua Correlação com a Microbiota Fungica e Sorotipos de *Candida***

- Albicans* antes e durante a radioterapia. Tese de Doutorado. São Paulo, Universidade de São Paulo, 1986.
- SANGENIS, Luiz Enrique Conde. **Paracoccidioomicose**: estudo clínico-epidemiológico de 63 casos. Niterói – RJ. Tese de Mestrado. Universidade Federal Fluminense. 2000.
- SANTOS, J.W.; MICHEL, G.T.; LONDERO, A.T. Paracoccidioidoma: case report and review. **Mycopathologia**, **137**: 83-85, 1997.
- SANTOS, W. A. dos; SILVA, B.M. da; PASSOS, E. D.; ZANDONADI, E.; FALQUETO, A. Associação entre tabagismo e paracoccidioomicose: um estudo de caso controle no estado do Espírito Santo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, **19** (1), 245-253, fev. 2003.
- SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; TELLES FILHO, Flávio de Queiroz; MENDES, Rinaldo Pôncio; COLOMBO, Arnaldo Lopes; MORETTI, Maria Luiza *et al.* Consenso em paracoccidioomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **39** (3): 297-310, mai./jun., 2006.
- SHOME, S. K.; BATISTA, A .C .Occurence of *Paracoccidioides brasiliensis* in the soil of Recife (BRASIL). **Rev. Fac. Med. Univ. Ceará**, **3**: 90-94, 1963.
- SILVA, A.R.; COSTA, J.M.L.; SILVA, M.C.P.; RODRIGUES, K.C.A.; BARBOSA, J.; SANTOS, J.S.; BASTOS, J.R.M.; VIEIRA, J.A.; MENDES, W. **Projeto Buriticupu**: relatório de 1993. Santa Luzia: UFMA (documento mimeografado), 1994.
- SILVA, Carlos Eduardo Amaral Pereira da; CORDEIRO, Anderson Finotti; GOLLNER, Ângela Maria *et al.* Paracoccidioomicose do sistema nervoso central: relato de caso. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** Vol. 58, n. 3, p. 741-747, set., 2000.
- SILVA, Raimunda R.; SILVA, Leopoldo M.; NASCIMENTO, Maria D.S.B.; ALMEIDA, Gisele C.S; SILVA, Gyl E.B.; LIMA, Adriana R.J.A. **Micoses profundas em exame histopatológico no hospital do câncer em São Luís-MA**. Universidade Federal do Maranhão. **Brazilian Journal of Infections Diseases**. Vol. 7, n. 1, feb./2003.

- SILVA, J.F.; TAJRA, A.D.; LIMA, F.C.; SILVA, D.B.; MEDEIROS, M;S.R.
Paracoccidioomicose: registro de 38 casos observados em Teresina (PI). **Rev. Bras. Cir.**,
72 (36): 365-367, 1982.
- SILVA, M. da C. A.; RADOS, P. V. Citopatologia: um recurso auxiliar na prevenção do câncer bucal em pacientes do sexo masculino. **Revista da Faculdade de Odontologia, Porto Alegre**,
38 (2): 3-10, dez./1997.
- SILVA, Domingos; CARVALHO, Tarciso; BRITO, Arival de. Histoplasmose: relato de um caso. **Rev. Bras. Dermatol.**, **56** (4): 287-288,1981.
- SILVA-VERGARA, Mario León; MARTINEZ, Roberto. Inquérito epidemiológico com paracoccidiooidina e histoplamina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. **Rev. Iberoam Micol.**, **15**: 294-297, 1998.
- SILVESTRE, Marco Túlio Alvarenga; FERREIRA, Marcelo Simão; BORGES, Aécio Sebastião; ROCHA, Ademir; SOUZA, Gildo Maciel de; NISHIOKA, Sérgio Andrade. Monoartrite de joelho como manifestação isolada de paracoccidioomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **30** (5). Uberaba, SP, sept./oct., 1997.
- SPLENDRE, A. Zymonema com localizzazione nella cavità della bocca osservata in Brasile, *Buli Soc. Path. Exot.*, **5**:313-9, 1912.
- SPOSTO, M. R.; ONOFRE; M. A.; NAVARRO, C.M.; MOTTA, M. E. S. F.; SCULLY, C.; GIANINI, M. J.. **Estudo da manifestação periodontal da paracoccidioomicose**. 1997. Disponível em: <http://www.sbpqo.org.br/resumos/1997.html>. Acesso em: 05 de dezembro de 2000.
- TANI, E. M.; FRANCO, M. Pulmonary cytology in paracoccidioomycose. **Acta Cytologica**, **28**: 571-575, 1984.

- TOTTI, M.A.G., *et al.* Recuperação de candida albicans, c. tropicalis, c. guilliermondii, c. krusei da cavidade bucal de ratos normais e sialoadenectomizados **Rev. Odonto.** UNESP, v. 25, n. 1, p. 119-124, 1996.
- TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. GOMPERTZ, D. F.; CANDEIAS, L. R. N. **Microbiologia.** 3. ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- TRAD, Henrique Simão; TRAD, Clovis Simão; ELIAS JUNIOR, Jorge; MUGLIA, Valdair Francisco. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de paracoccidioidomicose. **Revista Radiol. Bras.,** 39 (3), 175-179, 2006.
- URIBE, F; ZULUAGA, A. I.; LEON, W.; RESTREPO, A. Histopatology of cutaneous and mucosal lesions in human Paracoccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,** 29: 90-96, 1987.
- VALLE, Antonio Carlos Francesconi; COIMBRA Jr., Carlos E. A.; LLINARES, Fernando Bornay; MONTEIRO, Cezar Fialho; GUIMARÃES, Maria Regina C. Paracoccidioidomicose entre o grupo indígena Suruí de Rondônia, Amazônia, Brasil. Registro de Caso. **Revista Inst. Méd. Trop. São Paulo,** 33 (5): 407-411, set./out., 1991.
- VERLI; MARINHO; SOUZA; FIGUEIREDO; YURGEL. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,** 38 (3): 234-237, mai./jun., 2005.
- VIDAL M. S. M.; MELO, N. T.; GARCIA, N. ., , G.M.B.; ASSIS; J C.M.; HEINS-VACCARI, E.M.; NAIF, R.D.; MENDES. R.P.; LACAZ, C. S. *Paracoccidioides brasi/iensis*: a mycologia and immunochemical study a sample isolated from a armadillo (*Dasipus novemcinctees*) **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo,** 37 (1): 43-9, 1995.

VIDAL, A.K.L; SILVA, J.F. Correlação cito-histopatológica e aplicabilidade do corante azul de toluidina a 2% em lesões de mucosa bucal. **Revista do Conselho Regional de odontologia de Pernambuco**, **2** (1): 59-72, 1999.

VIEIRA, Evanice Menezes Marçal; BORSATTO-GALERA, Bianca. Manifestações clínicas bucais da Paracoccidioidomicose. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **35** (1): 23-30, jan./abr., 2006.

VILLALBA, H. **Características microscópicas da Paracoccidioidomicose bucal**. Piracicaba. Tese (Mestrado). Faculdade de odontologia. Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 1998, 85 f.

ZAITZ, C.; CAMPBELL, I.; MARQUES, S. A.; RUIZ, L. R. B.; SOUZA, V. M. **Compêndio de Micologia Médica**. Ed. Medsi. Rio de Janeiro, 1998.

ANEXOS

Protocolo nº _____

ANEXO 1 – Ficha Cadastral I

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DOUTORADO EM BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

FICHA CADASTRAL

ESTUDO DA PRESENÇA DO *Paracoccidoides brasiliensis* NO MUNICÍPIO DE
BURITICUPU, AMAZÔNIA MARANHENSE

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Etnia: _____

Naturalidade (cidade e estado): _____

Ecolaridade: _____

Profissão anterior: _____ Profissão atual: _____

Residência anterior: _____

Endereço atual: _____

OBS: (Locais onde poderá ser encontrado para leitura da
reação): _____

Há quanto tempo reside no local atual? (quantificar em meses e/ou anos) _____

Locais freqüentados nos últimos 20 anos (comunidades, cidades e
estados): _____

2. HÁBITOS:

Trabalha ou tem lazer relacionado com terras (solo) ou
vegetais? _____

Masca folhas ou plantas? _____

Palita os dentes com gravetos? _____

Utiliza cigarros de palha? _____

Tabagista: _____ Etilista: _____

3. TESTE COM PARACOCCIDIOIDINA (ANTEBRAÇO DIREITO)

Data da inoculação: _____

Resultado da leitura após 48 horas:

Positivo com endureção de _____ mm

Negativo()

4. TESTE COM HISTOPLASMINA (ANTEBRAÇO ESQUERDO)

Data da inoculação: _____

Resultado da leitura após 48 horas:

Positivo com endureção de _____ mm

Negativo()

Data: _____ / _____ / _____

Pesquisador

ANEXO 2 – Ficha Cadastral II

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DOUTORADO EM BIOLOGIA DOS AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

FICHA CADASTRAL

ESTUDO DA PRESENÇA DO *Paracoccidioides brasiliensis* NO MUNICÍPIO
DE BURITICUPU, AMAZÔNIA MARANHENSE

1. IDENTIFICAÇÃO:

Nome: _____
Idade: _____ Sexo: _____ Cor: _____
Naturalidade (cidade e estado): _____
Profissão anterior: _____ Profissão atual: _____
Residência anterior: _____ Residência atual: _____
Há quanto tempo reside no local atual?(quantificar em meses e/ou anos) _____
Locais freqüentados nos últimos 20 anos (comunidades, cidades e estados): _____

2. HÁBITOS:

Trabalha ou tem lazer relacionado com terras (solo) ou vegetais? _____
Masca folhas ou plantas? _____
Palita os dentes com gravetos? _____
Utiliza cigarros de palha? _____
Tabagista: _____ Etilista: _____

3. CITOLOGIA DA MUCOSA BUCAL:

() lábio superior () lábio inferior () mucosa jugal direita () mucosa jugal esquerda
() periodonto superior () periodonto inferior () assoalho bucal
() borda lingual direita () borda lingual esquerda () palato

Outra área (somente se houver alteração): _____

Situação geral da higiene bucal: _____

4. PATOLOGIAS SISTÊMICAS OU LOCAIS (CAVIDADE BUCAL) ASSOCIADAS:

Ausência: _____ Presença: _____ Qual(s)? _____

5. TRATAMENTO PARA PCM:

Medicamentos utilizados _____

Tempo de tratamento (anos e meses): _____

Houve interrupção no tratamento? _____ Quanto tempo? _____

Data: _____ / _____ / _____

Pesquisador

ANEXO 3 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DOUTORADO EM BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa sobre “ESTUDO DA PRESENÇA DO *Paracoccidioides brasiliensis* NO MUNICÍPIO DE BURITICUPU, AMAZÔNIA MARANHENSE”, que está sendo desenvolvida pela Universidade Federal do Pará.
2. Para que eu decida em participar ou não da pesquisa me foram prestadas as informações que seguem nos próximos itens.
3. O pesquisador orientador responsável pela pesquisa é o Prof. Dr. Ricardo Ishak, biomédico, Professor Titular da Universidade Federal do Pará.
4. O objetivo da pesquisa é a vigilância do *Paracoccidioides brasiliensis* e sua frequência na região.
5. Durante a pesquisa, o paciente deverá responder um questionário, depois será submetido à intradermoreção ou à raspagem da mucosa bucal.
6. Essa pesquisa não oferece riscos, porque as práticas são de uso rotineiro. Uma pequena quantidade de antígenos (0,1 mL) – paracoccidioidina e histoplasmina - será injetada intradermicamente no antebraço direito e esquerdo, ou será feita raspagem da mucosa bucal com espátula de madeira.
7. Serão utilizados materiais esterilizados descartáveis, não oferecendo risco para a pessoa.
8. Não haverá nenhum tipo de despesa para a participação da pesquisa, assim como não haverá nenhuma forma de pagamento para participação.
9. O grande benefício desta pesquisa para todos os que participam é possibilitar um melhor entendimento sobre o *Paracoccidioides brasiliensis* em nossa região, e o impacto de sua presença na determinação de infecções ou doenças.
10. A participação na pesquisa é sigilosa, isto significa que, somente os pesquisadores ficarão sabendo de sua participação. Os dados utilizados na pesquisa terão uso exclusivo neste trabalho, sem identificação individual do participante.

Assinatura do pesquisador responsável

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido(a) acerca do conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade aceito participar da pesquisa cooperando com a intradermoreação ou com a coleta de material para exame citopatológico bucal.

Buriticupu, ____ / ____ / ____

Assinatura do participante ou responsável

Prontuário: _____

Protocolo: _____