

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO DE SAÚDE E AMBIENTE

**WILMA BATISTA DE MATOS**

**A GEOGRAFIA DA PARACOCCIDIODOMICOSE NO  
ESTADO DO MARANHÃO BRASIL**

São Luís

2009

**WILMA BATISTA DE MATOS**

**A GEOGRAFIA DA PARACOCCIDIODOMICOSE NO  
ESTADO DO MARANHÃO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Antonio Rafael da Silva

São Luís

2009

**WILMA BATISTA DE MATOS**

**A GEOGRAFIA DA PARACOCCIDIODOMICOSE NO  
ESTADO DO MARANHÃO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde e Ambiente, da Universidade Federal do  
Maranhão, para obtenção do título de mestre.

Aprovada em:    /    /

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Dr. Antonio Rafael da Silva** (Orientador)  
Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

---

**Profa. Dra. Aurigena Antunes de Araújo**  
Doutora em Ciências  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

---

**Profa. Dra. Azizedite Guedes Gonçalves**  
Doutora em Ciências Biológicas (Microbiologia)  
Universidade de São Paulo

---

**Profa. Eloísa da Graça do Rosário Gonçalves**  
Doutora em Medicina Tropical  
Fundação Oswaldo Cruz do Rio de Janeiro

A meus pais, pela dedicação e inteira doação na  
minha formação.

A Alexandro, por ter acrescentado razão e beleza  
aos meus dias e me feito mais feliz.

## AGRADECIMENTOS

À Deus por iluminar meu caminho e me dar forças para seguir sempre em frente.

À minha família, e em especial ao meu pai, pelas noites mal dormidas, pelo despertar antes do sol nascer, pelos dias de trabalho árduo enfrentados pela busca do sustento físico e moral da nossa família. Suas qualidades são motivo do nosso orgulho, sua sede de viver nos enche de esperança.

Ao professor Dr. Antonio Rafael da Silva pela orientação e idealização deste trabalho. Por sua perspicácia na luta a favor de melhores dias no campo da saúde e por sua militância em prol dos acometidos por doenças infecciosas e parasitárias em nosso Estado.

Ao CAPES, instituição que me propiciou uma bolsa de pesquisa que muito contribuiu para o desempenho desse trabalho.

À toda equipe de profissionais do Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias-UFMA. A Dra. Eloísa da Graça do Rosário Gonçalves, Dra. Maria Neusa Sousa Cavalcante, Vera Lúcia Lopes de Barros, Carmen Lúcia Gomes, José Augusto Vieira, Francisco das Chagas Ribeiro Moraes, Joab Ferreira Silva Filho, Kleber José Silva, Francisco Silvanildo de Oliveira Figueiredo, meus sinceros agradecimentos pelo companheirismo que reforçam a atividade em equipe e nos faz cumprir o dever de atender aqueles que precisam do nosso trabalho.

Ao Dr. Carlos Henrique Nery Costa, então diretor do Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela-Piauí (IDTNP), por conceder os dados levantados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) dessa instituição.

À toda equipe do SAME do IDTNP pelo apoio necessário e solidário durante a minha estadia nesse estabelecimento.

À João Souza dos Santos e Eurides Costa Farias Rodrigues pelo trabalho desenvolvido no Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazonia Maranhense (NEMTPA) de Buriticupu.

À Liliane Martins admirável exemplo de competência e humildade que de forma direta e indireta, muito contribuiu para o desfecho dessa pesquisa.

Meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que de alguma forma doaram um pouco de si para que a conclusão deste trabalho se tornasse possível.

*“Para quem queira ver, há luz suficiente, para quem não quer, há bastante obscuridade”*

*Blaise Pascal*

## RESUMO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo série de casos, sobre a Paracoccidioidomicose (PCM), no Estado do Maranhão. Foi realizado em duas etapas, a primeira, um levantamento dos casos atendidos de 1997 a 2007 no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela no Piauí (IDTNP), no Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias e no Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazônia (NEMPTA) da Universidade Federal do Maranhão, a segunda, um estudo clínico-epidemiológico de casos acompanhados no CREDIP no período de 2004 a 2007. Foram catalogados 216 casos, destes 197 foram atendidos no IDTNP, 15 no CREDIP e 4 no NEMPTA. As regiões central e oeste foram as que apresentaram o maior número de casos com 22% e 48%, respectivamente. O destaque foi para as microrregiões de Pindaré (58 casos), Imperatriz (46 casos) e Caxias (24 casos), demonstrando serem áreas importantes para estudo. A prevalência foi maior em masculinos com 88,4% dos casos e a proporção entre homens e mulheres foi de 8:1. A maioria dos acometimentos ocorreram acima dos 14 anos com residência na zona rural e tinham como principal ocupação a lavoura ou o manejo do solo (67,2%). Os 15 casos diagnosticados e tratados no CREDIP, estavam na forma crônica da doença. A sintomatologia mais comum foi linfadenomegalia (53,3%). Os exames histopatológicos foram realizados em 11 pacientes com 66,6% de positividade e a microscopia direta em 12, com 73,3% de positividade, comprovando que quando há lesão acessível o exame microscópico direto deve ser indicado principalmente por sua simplicidade. Saber a distribuição geográfica e a epidemiologia da PCM no Maranhão são de extrema importância para o conhecimento da atual situação dessa micose em nosso Estado.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose, Estado do Maranhão, Distribuição, Geografia.

## ABSTRACT

This is a descriptive study type series of cases on Paracoccidioidomycosis (PCM) in the State of Maranhão, carried out in two phases: first, a survey of cases treated from 1997 to 2007 at Piauí's Natan Portela Institute of Tropical Diseases in ( IDTNP), at the Reference Center of Infectious and Parasitic Diseases and at the Pre-Amazon Tropical Medicine Research Center (NEMPTA) of the Federal University of Maranhão, secondly, a study of clinical cases seen by CREDIP from 2004 to 2007 . 216 cases have been cataloged, 197 have been seen at IDTNP, 15 at CREDIP and 4 at NEMTPA. The central and western regions have been the ones presenting the largest number of cases with 22% and 48% respectively. The Pindaré micro-region (58casos), Imperatriz (46casos) and Caxias (24 cases) stood out, showing these are important areas for the studies. The prevalence was higher in men with 88.4% of cases, and the proportion between men and women was 8:1. Most affected people were older than 14 years of age, with residence in the rural area and had farming or soil works as main occupation (67.2%). From the 15 cases diagnosed and treated at CREDIP, only one was considered subacute, and the most common symptom was lymphadenopathy (53.3%). The histopathological tests have been performed in 11 patients with 66.6% of positivity, and direct microscopy has been performed in 12 patients with 73.3% of positivity. Only in one patient the *P. brasiliensis* could not be found, showing that when there is an accessible lesion the direct microscopic test of material obtained from the lesions should be indicated primarily by its accuracy and simplicity.

Keywords: Paracoccidioidomycosis. State of Maranhão.



## LISTA DE SIGLAS

CREDIP	- Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
EFC	- Estrada de Ferro Carajás
FUNASA	- Fundação Nacional de Saúde
HDIC	- Hospital de Doenças Infecciosas e Parasitárias
IDTNP	- Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela
IDTNP-PI	- Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela no Piauí
LABGEO	- Laboratório de Geoprocessamento
NEMTPA	- Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazonia
PCM	- Paracoccidiodomicose
PCR	- Reação da Polimerase em Cadeia
SAME	-Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SUS	- Sistema Único de Saúde
TB	- Tuberculose
UEMA	- Universidade Estadual do Maranhão
UFMA	- Universidade Federal do Maranhão

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1	Distribuição dos casos de Paracoccidiodomicose por gênero e ano de acometimento de 1997 a 2007 no Maranhão .....	31
Gráfico 2	Atividades ocupacionais exercidas pelos pacientes acometimentos por Paracoccidiodomicose no Maranhão de 1997 a 2007.....	44
Mapa 1	Divisão municipal da Região Carajás – Maranhão .....	38
Mapa 2	Representação gráfica da temperatura média anual e precipitação anual da região oeste e central do Maranhão .....	40
Mapa 3	Representação gráfica da geologia da região de Carajás .....	41

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Tabela geral de casos de paracoccidiodomicose catalogados de 1997 a 2007 .....	32
Tabela 2	Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Norte de 1997 a 2007. ....	34
Tabela 3	Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Sul de 1997 a 2007. ....	34
Tabela 4	Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Leste de 1997 a 2007.....	35
Tabela 5	Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Oeste de 1997 a 2007. ....	36
Tabela 6	Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Centro do MA de 1997 a 2007 ...	37
Tabela 7	Distribuição dos pacientes com paracoccidiodomicose por faixa etária e gênero, MA 1997 a 2007. ....	42
Tabela 8	Distribuição por gênero e grupo etário de 216 pacientes de paracoccidiodomicose. ....	43
Tabela 9	Distribuição dos casos de crianças com até 14 anos de idade com paracoccidiodomicose de acordo com a região e município de origem.....	43
Tabela 10	Sintomas referidos pelos pacientes atendidos no Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias-UFMA, 2003 a 2007.....	45
Tabela 11	Casos de paracoccidiodomicose atendidos no Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias-UFMA segundo o local do acometimento e o método de confirmação do diagnóstico....	46

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
<b>2.1</b>	<b>Histórico</b> .....	15
<b>2.2</b>	<b>Agente etiológico</b> .....	16
<b>2.3</b>	<b>Ecologia</b> .....	17
<b>2.4</b>	<b>Epidemiologia</b> .....	20
<b>2.5</b>	<b>Patogenia</b> .....	21
<b>2.6</b>	<b>Diagnóstico laboratorial</b> .....	22
<b>2.7</b>	<b>Terapeutica-Profilaxia-Controle</b> .....	23
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	26
<b>3.1</b>	<b>Geral</b> .....	26
<b>3.2</b>	<b>Específicos</b> .....	26
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	27
<b>4.1</b>	<b>Aspectos geográficos</b> .....	27
<b>4.2</b>	<b>Tipo de estudo</b> .....	28
<b>4.3</b>	<b>Fonte de dados</b> .....	28
<b>4.4</b>	<b>Distribuição espacial dos casos de paracoccidiodomicose</b> .....	29
<b>4.5</b>	<b>Caracterização ambiental</b> .....	29
<b>4.6</b>	<b>Ficha de inquérito clínico-epidemiológico</b> .....	29
<b>4.7</b>	<b>Análise e interpretação dos resultados</b> .....	30
<b>4.8</b>	<b>Aspectos éticos</b> .....	30
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	31
<b>5.1</b>	<b>Distribuição geográfica dos casos</b> .....	31

<b>5.2</b>	<b>Caracterização ambiental das áreas com maior acometimento .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3</b>	<b>Idade e Gênero .....</b>	<b>42</b>
<b>5.4</b>	<b>Atividade Ocupacional .....</b>	<b>44</b>
<b>5.5</b>	<b>Aspectos Clínicos.....</b>	<b>44</b>
<b>5.6</b>	<b>Diagnóstico Laboratorial .....</b>	<b>45</b>
<b>5.7</b>	<b>Tratamento .....</b>	<b>47</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES E SUGESTÕES .....</b>	<b>56</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>66</b>
	<b>ANEXO .....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Ao longo das últimas décadas têm sido observadas grandes alterações na frequência, nas características demográficas da população atingida e na distribuição geográfica da PCM. Dependendo da região a incidência se alterou, sem que se possa justificar totalmente as suas causas (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Nestas condições, o conhecimento das regiões endêmicas dessa doença, sua morbidade, sua prevalência e incidência devem ter como base, dados contidos em relatos da infecção humana pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, agente etiológico da PCM, e suas variadas manifestações (LONDERO, 1978).

A literatura refere que o Brasil registrou aproximadamente 80% dos casos relatados, estando situado no centro da área endêmica, nas Américas, tendo as suas regiões sudeste, sul e centro-oeste como as de maior ocorrência da doença. Embora seja considerada rara na Amazônia, nas últimas duas ou três décadas os casos vêm aumentando, principalmente em áreas de ocupação recente, onde o homem desmatou extensas áreas, lá implantando as atividades de agricultura e pecuária (WANKE et al., 2005).

O Maranhão, por ter parte do seu território em área considerada como Pré-Amazônia, apresenta condições climáticas apropriadas para o desenvolvimento de fungos de grande importância clínica como por exemplo *Fonsecae pedrosoi*, agente causal da Cromoblastomicose. Sobre este assunto, Silva (1999) em sua dissertação de mestrado, afirmou que essa micose tem comportamento endêmico no Estado do Maranhão, sendo também de grande importância para a região. Analisando as “reserváreas”, a autora demonstrou variação no grau de fertilidade, sendo em geral, solos de baixa fertilidade mas de áreas com alto índice pluviométrico, mostrando a importância da umidade para estes fungos.

Anteriormente, Veras (1995), em uma pesquisa sobre os casos de PCM atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela no Piauí (IDTNP-PI), verificou que, de 286 pacientes, 51,4% tiveram procedência do estado do Maranhão. Estes dados confirmam os achados descritos por outros autores que em seus estudos encontraram casos autóctones no estado do Maranhão (SILVA et al., 1982; HONÓRIO et al., 1990; OLIVEIRA et al., 1992).

Estudos mostram que a origem e a procedência dos casos de PCM quase sempre são da zona rural, sendo a lavoura a principal atividade ocupacional exercida pelos pacientes. Segundo o Laboratório de Geoprocessamento (LABGEO) da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), em nosso estado grande parte da população (60%) reside em zona rural e

trabalha na agricultura. A região da Pré-Amazônia situada na parte sudoeste do Maranhão, constitui-se na mais representativa do processo de expansão das novas fronteiras agrícolas do estado, receptor de correntes migratórias de outras regiões e de outros estados, principalmente o Pará e Tocantins (BRASIL, 1997; LABGEO, 2008).

Em trabalho de campo realizado no Núcleo de Estudos em Medicina Tropical no município de Buriticupu, quando acadêmica do curso de farmácia, tive a primeira experiência com essa patologia. Como o Maranhão possui casos relatados da doença, ao ingressar no mestrado em saúde e ambiente tive alguns motivos para a escolha desse tema, como a frequência de pacientes com essa nosologia à procura de atendimento médico no CRDIP e um levantamento no IDTNP-PI em 2006 à procura do número de maranhenses atendidos nessa instituição, onde obtivemos 38 casos de PCM de 2003 a 2004.

Confirmando esse achado, Veras (1995), afirmou em sua dissertação, ser o IDTNP o hospital de maior casuística de paracoccidiodomicose das regiões norte e nordeste. Diante disso, surgiu o interesse em realizar um trabalho mais apurado na tentativa de conhecer a distribuição geográfica, a epidemiologia, saber como estão sendo diagnosticados e tratados os casos de PCM no Maranhão e, assim, despertar o interesse dos órgãos públicos para uma doença que leva ao desgaste físico, financeiro e pode levar à morte se não receber o tratamento adequado.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Histórico

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose profunda, sistêmica, de natureza granulomatosa, causada pelo fungo termo-dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Apresenta-se clinicamente na maioria das vezes na sua forma crônica. É mais prevalente e endêmica na América Latina, os países com maior prevalência são Brasil, Argentina, Colômbia e Venezuela (MINAMI, 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006; OLIVERO et al., 2007).

Em 1908, Adolpho Lutz, médico cientista, relatou o caso de dois pacientes, internados na Santa Casa de São Paulo cujas lesões na boca foram minuciosamente descritas. Lutz identificou o fungo através do primeiro isolamento em cultura, diferenciando a forma filamentosa, obtida em laboratório, das leveduriformes encontradas nas lesões. Na ocasião, chamou a moléstia de micose pseudococcídica, distinguindo-a da coccidioidomicose, descrita anteriormente na Argentina (LACAZ et al., 2002).

Em 1912, Afonso Splendore, bacteriologista de origem italiana, relatou quatro casos de São Paulo com lesões bucais semelhantes às observadas por Lutz, dando o nome de *Zimonema brasiliensis* ao fungo. Esse trabalho foi publicado na Itália, nesse ano, em volume comemorativo ao 25º aniversário de ensino do Prof. Ângelo Celli (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Após os primeiros relatos, nos anos seguintes a micose despertou o interesse de diversos médicos e pesquisadores, que registraram um número crescente de novos casos. Em 1919 já se afirmava existir uma verdadeira epidemia blastomicótica no Estado de São Paulo. A falta de um consenso sobre a identidade e taxonomia do agente etiológico, geralmente confundido com *Coccidioides immitis*, despertou o interesse do médico e micologista Floriano Paulo de Almeida, que em uma série de estudos iniciados em 1927 demonstrou a distinção do agente do granuloma coccidióico, criando o gênero *Paracoccidioides* e revalidando a espécie *brasiliensis* sugerida por Splendore em 1912.

Em 1930, Almeida propôs a denominação atual do fungo. O nome da doença, paracoccidioidomicose, derivada do gênero criado por Almeida, tornou-se conhecido e amplamente aceito somente a partir de 1971, quando seu uso foi recomendado durante simpósio sobre a micose realizado na Colômbia (PAN AMERICAN SYMPOSIUM ON PARACOCCIDIOIDOMICOSIS, 1971).



A historiografia da paracoccidiodomicose liga-se portanto aos nomes de Adolpho Lutz (1855-1940), Alfonso Splendore (1871-1953) e Floriano Paulo de Almeida (1898-1977), com trabalhos fundamentais sobre essa infecção.

## 2.2 Agente etiológico

*Paracoccidioides brasiliensis* pertence à família *Moniliaceae*, ordem *Moniliales*, da classe *Hyphomycetes*. Trata-se de um fungo assexuado e termodimórfico, forma colônias de leveduras a 35 - 37°C e micélios filamentosos nas culturas mantidas entre 19° e 28°C. Na sua forma parasitária apresenta-se como levedura, com morfologia bastante característica (MINAMI, 2003).

Assim, nas lesões encontram-se abundantes células arredondadas, de paredes espessas, com contorno birrefringente, com ou sem gemulação, podendo atingir de 5 a 25µm no seu maior diâmetro. As características mais marcantes para assegurar o diagnóstico são o encontro de elementos leveduriformes de tamanho bastante variado e brotamento múltiplo; uma célula mãe pode exibir dois, três, quatro ou muitos brotos simultaneamente, até algumas centenas, quando assume o aspecto em “roda de leme”, descrito como patognomônico (VERONESI, 1996).

O habitat preciso de *P. brasiliensis* na natureza ainda não é bem conhecido. Acredita-se que sua fase micelial se encontre na natureza, no solo de terras tropicais e subtropicais, e que a infecção ocorre por inalação de partículas infectantes. Estas partículas (conídios), produzidas por um micélio a temperaturas menores de 26°C, são inaladas por um hospedeiro e quando chegam nos alvéolos pulmonares, se estabelecem neles. Uma vez dentro dos tecidos, produzem uma lesão primária, transformando-se na forma leveduriforme que migra para os nódulos linfáticos regionais constituindo o complexo pulmonar primário (McEWEN et al., 1987; OLIVERO et al., 2007).

O homem é considerado o hospedeiro definitivo. Embora *P. brasiliensis* tenha sido isolado de tatus (*Dasypus novemcinctus*), estes não são apenas portadores do fungo, já que alguns apresentaram lesões e mais recentemente Ricci et al. (2002), relataram o primeiro caso de PCM-doença em cão (WANKE et al., 2005; NEVES et al., 2006).

### 2.3 Ecologia

Embora tenham sido obtidos grandes avanços em vários aspectos da paracoccidioomicose, a eco-epidemiologia do *P. brasiliensis* ainda não está bem esclarecida. Acredita-se que o habitat do *P. brasiliensis* seja o solo, entretanto, desde o primeiro relato de PCM por Lutz (1908), há poucos isolados a partir dessa fonte. Quando se isolou o fungo na natureza, foram obtidos de amostra de solo da Argentina (NEGRONI, 1966), Venezuela (ALBORNOZ, 1971), e Brasil (SILVA-VERGARA et al., 1998), porém novas tentativas de isolamento não foram bem sucedidas (NEVES et al., 2006).

Outros trabalhos revelaram que plantações agrícolas podem estar relacionadas com a infecção pelo fungo. Vergara revelou que a paracoccidioomicose aparentemente está associada com o cultivo de café, por ter conseguido isolar o fungo do solo dessas plantações, por ser a plantação cafeeira maior em regiões e países com maior endemicidade da doença e por serem os índices da infecção maiores entre os que cultivam café, especialmente em trabalhadores com contato mais prolongado (VERGARA; LEITE; MARTINEZ, 1998).

Ono et al. (2002) observaram que vários agrotóxicos como fungicidas, inseticidas e herbicidas, inibem o crescimento de *P. brasiliensis* “in vitro”. Considerando que nas grandes plantações, são aplicadas quantidades significativas de agrotóxicos é possível que esse seja um dos fatores que tem dificultado o isolamento de *P. brasiliensis* a partir de amostras de solo.

Nas poucas vezes em que se isolou o fungo da natureza (Argentina, Venezuela e Brasil), desenvolveu-se quando artificialmente foi retirado a partir do solo e sobre folhas de vegetais na água. Essas evidências levam a crer que *P. brasiliensis* vive saprofiticamente em solo com detritos vegetais e outros materiais orgânicos, com suficiente umidade (SIDRIM; ROCHA, 2004).

Acredita-se que o fungo tenha sua fase saprofítica no solo sob a forma micelial. Durante os períodos chuvosos, quando há riqueza de nutrientes, o micélio apresentaria uma conidiação limitada ou ausente, utilizando a matéria orgânica em decomposição para aumentar o seu micélio vegetativo. Essa característica do fungo foi demonstrada por Lacaz (1991), Borelli (1972) e Restrepo-Moreno (1985), com o cultivo do fungo em cascas de árvores, folhas de café, excrementos de animais, extrato de levedura e etc. Durante os curtos períodos de seca ou de precipitação escassa observados nas “reserváreas”, o fungo tem sua sobrevivência ameaçada pela dessecação e portanto é induzido a assumir sua forma de resistência, caracterizada pela conidiação, em virtude da redução da disponibilidade de nutrientes. Talvez, dentro de uma reservárea, alterações no microclima de um micronicho particular induzam, também, esta conidiação independente das condições gerais predominantes em uma determinada época, podendo o ser humano infectar-se ao perturbar este ambiente (VERAS, 1995, p.9).

A dificuldade de isolamento do *P. brasiliensis* a partir do solo, levou vários pesquisadores à procura de novos mecanismos para auxiliar na busca do habitat desse fungo. Uma das abordagens possíveis seria a utilização de animais sentinela.

Conti-Diaz e Rilla (1989) acreditam que o fungo pode ser encontrado em áreas de reservas florestais, bosques, próximos a rios, tendo como reservatórios naturais anfíbios, peixes e artrópodes.

Pereira e Viana (1911) realizaram o primeiro estudo de infecção experimental com *P. brasiliensis* em cão. Os autores inocularam pus de pacientes com PCM em um cão e o animal morreu após 22 dias com sinais clínicos de PCM.

Mós e Fava Netto (1974), por outro lado, não conseguiram provocar PCM-doença em cães inoculados com suspensão da forma L de *P. brasiliensis*. Quatorze cães com sorologia negativa para PCM, foram inoculados com *P. brasiliensis* por via intratesticular. Em exame histopatológico do testículo, 24 horas após a inoculação, foi verificado processo inflamatório agudo acompanhado por edema e congestão acentuados. O fungo apresentava-se em número reduzido; porém nenhum dos animais desenvolveu PCM-doença.

Ono et al. (2001) realizaram um estudo epidemiológico em cães da região norte do Paraná para detecção de anticorpos anti-gp43 de *P. brasiliensis* por ELISA, e observaram uma positividade de 89,5% e 48,8% em cães da área rural e da periferia, respectivamente. Não foi possível isolar *P. brasiliensis* a partir de amostras de pulmão, fígado e baço de seis cães com sorologia positiva para PCM.

Fagundes (2002) encontrou uma positividade de 26,5% em estudo soroepidemiológico com 275 cães de áreas rurais da região de Botucatu (SP), utilizando ELISA com exoantígeno de *P. brasiliensis*.

Ricci et al. (2002) relataram o primeiro caso de PCM-doença em cão. Diagnosticou-se em fêmea da raça Doberman, de vida estritamente urbana, o animal apresentou aumento dos linfonodos cervicais e a confirmação da doença foi feita por meio de exame histopatológico, imunohistoquímica e de biologia molecular (PCR) do gânglio excisado e na demonstração de formas leveduriformes do *P. brasiliensis* em meio a infiltrado inflamatório crônico granulomatoso. O cão foi posteriormente tratado com Cetoconazol, com regressão do enfartamento ganglionar e cura aparente após dois anos de seguimento (RICCI et al., 2002; MARQUES, 2003).

Grose e Tramsitt (1965) capturaram morcegos (*Artibeus lituratus*) da zona tropical da Colômbia e amostras de material fecal foram coletadas do trato intestinal e

semeadas em ágar Sabouraud. Apenas em três, de um total de 243 morcegos analisados, foram isolados *P. brasiliensis* do material fecal.

Greer e Bolamos (1977) procuraram esclarecer a função dos morcegos na ecologia do *P. brasiliensis*. Isolado de *P. brasiliensis* de um paciente com PCM foi inoculada via oral em 24 morcegos da espécie *A. lituratus*. Foi observado que células leveduriformes persistiam na área retal até 8 horas, mas elas nunca apareciam em grande número e o fungo morria rapidamente (até 8 horas) no material fecal. Os autores sugeriram que essa espécie (*A. lituratus*) não deve ser importante na disseminação de *P. brasiliensis* na natureza.

Conti-Diaz et al. (1972), no Uruguai, realizaram inquérito epidemiológico de paracoccidioidomicose em 195 cavalos, por meio de reação intradérmica com paracoccidioidina, obtendo positividade em 23% deles.

Gutierrez et al. (1974) realizaram reação intradérmica com antígeno polissacarídico de *P. brasiliensis* em 293 bovinos na Colômbia e relataram positividade em apenas 6 animais.

O primeiro relato de isolamento de *P. brasiliensis* de tatus foi relatado por Naiff et al. em 1986. Foi feita a inoculação em hamsters com amostras de baço e fígado de tatus (*Dasytus novemcinctus*) capturados no Estado do Pará tendo sido isolado *P. brasiliensis* em 4 dos 20 tatus estudados. Os vários isolados de *P. brasiliensis* a partir de tatus *D. novemcinctus* capturados em áreas endêmicas da PCM e a demonstração de que esses animais podem apresentar PCM-doença (BORELLI, 1972; SILVA-VERGARA et al., 1998) confirmam o papel desse animal na eco-epidemiologia do fungo.

Gezuele (1989), isolou um fungo com características de *P. brasiliensis* em fezes de um pingüin (*Pyngoscelis adeliae*) da Antártida. Esse isolado foi posteriormente caracterizado por Garcia et al. (1993) por meio de métodos micológicos e imunológicos. Esse achado, permanece indefinido e, segundo Neves et al. (2006), é pouco provável que o fungo possa sobreviver no ambiente da Antártida.

Diante de várias tentativas de isolamento do fungo a partir de animais, as condições ecológicas favoráveis à existência do micro-habitat de *P. brasiliensis* onde houve isolamento do fungo e das áreas endêmicas com casos autóctones da micose, conhecidas como reservarias, foram as que apresentaram os limites de temperatura média ampliados até médias de 27°C, altitude que variou desde o nível do oceano até 1.700m acima deste, clima

úmido ou semi-úmido com precipitações bem distribuídas durante o ano (WANKE, 1976; RESTREPO et al., 1980; VERAS, 1995).

Mackinnon et al. (1960) demonstraram que o *P. brasiliensis* tem sua viabilidade bastante reduzida quando exposto à altas temperatura no ambiente por períodos de 12 a 31 dias.

## 2.4 Epidemiologia

A PCM é uma nosologia restrita ao continente americano, com distribuição heterogênea e circunscrita à América Latina, desde 23° de latitude norte e 34,5° de latitude sul do México até a Argentina. Países como o Chile, Guiana Francesa, Suriname, Nicarágua, Belize e em várias ilhas não há registros da doença. Casos relatados fora da área endêmica mostram que os pacientes acometidos visitaram ou residiram num país latino-americano (PANIAGO et al., 2003; SIDRIM; ROCHA, 2004; MATUTE et al., 2006).

Em âmbito mundial têm sido realizados vários estudos. Os inquéritos epidemiológicos em áreas endêmicas, baseados na reação da paracoccidiodina mostram que a infecção é bastante disseminada. Segundo Restrepo et al. (1968), na Colômbia, a prevalência de reações positivas em pessoas que habitam áreas endêmicas oscila entre 6 a 13%. Fava Netto (1965) no Brasil, encontrou uma prevalência de reações positivas em parentes de pessoas infectadas que pode chegar a 60%. Os países com os maiores registros de casos da doença são o Brasil, Colômbia e Venezuela, seguindo-se do Equador e Argentina.

Não sendo a PCM uma doença de notificação compulsória não se tem dados precisos sobre sua morbidade. Quando disponíveis são geralmente obtidos com base na experiência em serviços especializados que atendem pacientes com esta patologia.

Inquéritos epidemiológicos mostram que as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul são as que dispõem de maiores informações. Acredita-se que a incidência de PCM nas áreas endêmicas varia de 3 a 4 casos/milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes ao ano (COUTINHO et al., 2002).

Dados do Ministério da Saúde mostram que foram registrados 3.181 óbitos por PCM no Brasil entre 1980 a 1995, com uma taxa de mortalidade de 1,45 casos/milhão de habitantes. A região sul apresentou a maior taxa sendo o predomínio dos óbitos do sexo masculino. Os autores que participaram desse estudo apontam a PCM como a oitava causa de morte por doença infecciosa predominantemente crônica, superando até a Leishmaniose,

sendo a maior taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas (COUTINHO et al., 2002; MARQUES, 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

O Estado do Maranhão apesar de ser localizado na Região Nordeste, caracterizada pelo clima semi-árido, em sua maioria, é dominado pela vegetação de floresta, refletindo uma transição entre o nordeste semi-árido e a Amazônia úmida. Esta localização transicional contribui para a geração de condições ambientais e socioeconômicas peculiares. Veras, 1995, em seu estudo envolvendo 286 casos da doença (1980-1994), no Piauí, constatou que 51,40% provinham dos estados do Maranhão e 31,82% do Pará, evidenciando que o *P. brasiliensis* exista saprofiticamente nestes estados. Reforçando esses dados, vários autores têm publicado trabalhos ou relatado casos da doença que vem contribuindo para o conhecimento da distribuição geográfica da PCM no país e constatando que é um importante problema de saúde pública na Amazônia Legal Oriental.

## 2.5 Patogenia

Todas as raças são suscetíveis à infecção, fatores genéticos podem estar associados, bem como a má nutrição e o alcoolismo. As infecções assintomáticas podem ocorrer em indivíduos normais que vivem em área endêmica e tem reação intradérmica positiva à paracoccidioidina. Nas áreas endêmicas o contágio ocorre precocemente, com pico de incidência entre os 15 e os 19 anos. A resposta positiva ao teste é idêntica entre os sexos. Estima-se que 10% das populações do Brasil, Colômbia e Venezuela são infectadas (FERREIRA; ÁVILA, 2001; LACAZ et al., 2002).

A doença é mais freqüente em agricultores e ocorre principalmente em adultos do sexo masculino (80% a 90%) em idade entre 30 e 50 anos. Estas taxas diminuem nas faixas etárias abaixo de 30 anos e em crianças, onde ambos os sexos são igualmente afetados. A predominância no sexo masculino pode ser explicada pelo efeito inibitório dos estrógenos na transformação do fungo da fase M (filamentosa) para L (leveduriforme, parasitária) (FERREIRA; ÁVILA, 2001).

No *International Colloquium on Paracoccidioidomycosis* realizado em Medellin, Colômbia, 1986, a PCM foi classificada em PCM-infecção, PCM-doença de forma aguda ou subaguda (forma juvenil), forma crônica (tipo adulta) ou forma residual (seqüelas). A PCM crônica pode ser novamente subdividida, em PCM unifocal ou multifocal, conforme o número de locais de lesões (FRANCO et al., 1987).

A forma aguda ou subaguda (tipo juvenil) é habitualmente grave, de evolução rápida e afeta jovens. Tem comprometimento do sistema monocítico-fagocitário e geralmente ocorre uma depressão da resposta imuno-celular com o aumento da produção de anticorpos, divide-se em dois subtipos, moderada e grave. A Forma crônica (adulto), se caracteriza por se instalar no organismo de forma lenta e gradual, com alterações progressivas do estado geral. Ocorre principalmente em pacientes do sexo masculino com mais de 30 anos. Pode ser leve, moderada ou grave e classifica-se, ainda, em dois tipos, unifocal e multifocal.

Essa infecção quando não diagnosticada e tratada oportunamente, pode levar a formas disseminadas graves e letais, com rápido envolvimento dos pulmões, tegumento, gânglios, baço, fígado e órgãos linfóides do tubo digestivo (VERLI et al., 2005).

Até o momento não existem medidas profiláticas estabelecidas, uma vez que pouco se sabe sobre o que determina o desenvolvimento de manifestações clínicas, sendo o diagnóstico e tratamento precoces fundamentais para a recuperação dos pacientes (TELLES, 1997).

## **2.6 Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado pelo exame microscópico direto em amostra clínica, demonstrando a presença de células leveduriformes esféricas birrefringentes, com 10 a 30  $\mu\text{m}$  de diâmetro, de parede grossa e com múltiplos brotamentos, unidos por hastes estreitas às células-mãe. Na amostra clínica, podem também ser encontradas as formas de micélio que são formadas por hifas finas e septadas, clamidósporos terminais ou intercalados (KONEMAN et al., 2001; LACAZ et al., 2002; SIDRIM; ROCHA, 2004).

O fungo isolado em meio de cultura incubado a 37°C de 2 a 4 semanas, apresenta a característica em forma de algodão, constituída de filamentos curtos de cor branca (FAVANNETTO; BRITO; LACAZ, 1961). Os conídios presentes no micélio são elementos de propagação da espécie. Estes conídios apresentam longa viabilidade, sugerindo que esta é a forma de vida saprofítica do fungo na natureza, pois o crescimento do micélio é lento, apresentando colônias filamentosas, sedosas, brancas e cinza bronzeadas (RESTREPO-MORENO, 1985). Entre os testes sorológicos estão: a reação de fixação do complemento, a reação de precipitação em gel de ágar e outros (KONEMAN et al., 2001).

Um outro método diagnóstico é a pesquisa da hipersensibilidade tardia, com paracoccidiodina intradérmica, útil para a detecção em áreas endêmicas. O principal

componente antigênico é a GP43 (43 KDa), uma glicoproteína exocelular, contendo uma cadeia simples oligossacarídica que induz uma forte resposta humoral e pode ser detectada no soro de pacientes com PCM (TRAVASSOS et al., 2004).

Gomes et al. (2000) mostraram que a utilização da Reação da Polimerase em Cadeia (PCR), com *primers* baseados nas seqüências do gene da gp43, visando a detecção do DNA genômico de *P. brasiliensis* em amostras clínicas é uma excelente ferramenta e um método altamente sensível. Semighini et al. (2002) também analisaram diferentes isolados de *P. brasiliensis* pelo método “real time PCR,” usando sonda fluorescente derivada do gene que codifica a gp43 e observaram que este método pode detectar, no mínimo, 10 cópias desta seqüência de DNA, podendo assim ser usado para o diagnóstico da PCM.

No entanto, 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 continua sendo o principal método diagnóstico de PCM por ser um método rápido, simples e de baixo custo.

## 2.7 Terapêutica-Profilaxia-Controle

O tratamento da PCM iniciou-se no final da década de 30 do século passado empregando derivados sulfamídicos (VERONESI, 1996). A terapêutica da PCM inclui o uso de antifúngicos ativos contra o *P. brasiliensis*, além da retirada dos fatores de imunossupressão e melhora das condições orgânicas gerais (SIDRIM; ROCHA, 2004). A adesão ao tratamento é fundamental para se obter sucesso no tratamento, porém, muitos fatores a dificultam como o próprio tratamento prolongado, moradia longínqua e baixo nível sócio-econômico e cultural da maioria acometida por essa doença (WANKE et al., 2005).

As drogas eficazes contra o fungo pertencem a três grupos: anfotericina B, do grupo de antibióticos poliênicos, sulfadiazina e outros componentes sulfanilamídicos e o grupo de drogas azólicas com atuação sistêmica. A maioria dos sulfonamídicos mostram-se eficazes contra o *P. brasiliensis*, sendo a associação Sulfametoxazol-trimetoprim (SMZ/TMP) que atua sinergicamente na inibição da síntese de ácido fólico pela célula fúngica, a mais utilizada na prática clínica, por oferecer bons resultados com uma boa disponibilidade para o organismo e, principalmente, por estar disponível no sistema público de saúde. Porém apresentam alguns efeitos colaterais como o surgimento de irritações do tubo gástrico pelo tempo demorado de tratamento e pela quantidade de comprimidos ingeridos, principalmente



na fase inicial da doença, na dose de ataque que é de 2 comprimidos a cada 8 horas, via oral, na dose de 400mg de sulfametoxazol e 80 mg de trimetoprim, cada. Essa dose se estende até o desaparecimento dos sintomas, depois é reduzida para 2 comprimidos a cada 12 horas, esse tratamento com o cotrimoxazol se estende por 2 a 3 anos.

As drogas azólicas bloqueadoras do citocromo P 450 do fungo, danificando a membrana citoplasmática, mostraram-se eficazes na cura clínica da paracoccidiodomicose em cursos terapêuticos de 12 meses e de 6 meses. Como exemplo temos o Cetoconazol que integra o subgrupo dos imidazólicos. Em geral é bem tolerado, porém a monitorização da função hepática é indicada nos primeiros meses de tratamento. Falha terapêutica e reativação tardia das lesões ocorrem em até 15% dos casos, motivando prolongar o tratamento, conforme o caso, para 2 anos (SIDRIM; ROCHA, 2004). O itraconazol é mais eficaz que o cetoconazol e apresenta menor ocorrência de efeitos colaterais. Já o fluconazol, derivado triazólico, diferencia-se dos outros azólicos por apresentar boas propriedades farmacológicas, como boa absorção intestinal e obtenção de níveis terapêuticos no líquido cefalorraquiano e em vias urinárias. Utiliza-se a dosagem de 200 a 400 mg/dia, via oral, durante período mínimo de 6 meses. Cerca de 10% dos pacientes apresenta elevação assintomática das transaminases. A experiência com o fluconazol na terapêutica da PCM é limitada, mas indica boa eficácia com poucas falhas e recidivas em curso de 3 a 17 meses (LACAZ et al., 2002; SIDRIM; ROCHA, 2004; WANKE et al., 2005; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

Medidas profiláticas para o controle da PCM, não são estabelecidas, a possibilidade de penetração do fungo pela via inalatória foi sugerida desde a constatação dos primeiros casos de paracoccidiodomicose pulmonar (VERAS, 1995). O diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para a recuperação do paciente. O manejo terapêutico da paracoccidiodomicose deve obrigatoriamente compreender, além da utilização de drogas antifúngicas, o emprego de medidas que melhorem as condições gerais do paciente, como o incentivo ao abandono do tabagismo e etilismo e acompanhamento pós-terapêutico (WANKE et al., 2005).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Estudar a distribuição geográfica da Paracoccidiodomicose no Estado do Maranhão.

#### **3.2 Específicos**

- a) Localizar as áreas de ocorrência de casos de Paracoccidiodomicose, produzindo o mapa da distribuição da doença no Estado.
- b) Fazer levantamento das características ambientais das áreas com maior ocorrência de casos.
- c) Levantar os dados epidemiológicos e demográficos dos casos.
- d) Descrever os aspectos clínicos dos pacientes diagnosticados e tratados no ambulatório do Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Aspectos geográficos

O Maranhão está localizado no hemisfério sul, ocupando a porção ocidental da região Nordeste do Brasil, tendo como limites ao norte o Oceano Atlântico, a leste, o Piauí, ao sul e sudoeste limita-se com o Tocantins, e a noroeste com o Pará. Está incluído entre os nove Estados da Amazônia Legal. De acordo com o censo de 2006, possui uma área de 331.933,3 km<sup>2</sup>, população de 6.184.538 habitantes e densidade demográfica de 18,6 habitantes por km<sup>2</sup>. (IBGE, 2006).

O estado é coberto por uma vegetação composta por mata de cocais, campos inundáveis, mangues, cerrado e floresta amazônica, apresentando características ambientais físicas de três macrorregiões. Nos dizeres de Feitosa e Trovão (2006) “é como se o norte, o centro-oeste e o nordeste brasileiros fisicamente se encontrassem no Estado”. De clima tropical, é cortado por 12 bacias hidrográficas. Possui 217 municípios, distribuídos em cinco regiões geográficas: norte, na linha litorânea, oeste, seguindo a linha dos grandes rios (Gurupi, Tocantins, Itinga e foz do Araguaia), sul, compreendendo a Chapada das Mangabeiras, centro, abrangendo as bacias do Alto e Baixo Mearim e, leste, no curso do Parnaíba. O Maranhão está subdividido em 21 microrregiões, (FEITOSA; TROVÃO, 2006).

Sua economia está centrada na agricultura regional, sendo suas culturas principais: arroz, feijão, mandioca, milho e cana de açúcar. A maioria pratica a cultura das roças ainda no “toco”, com cultivo de pequenas áreas e utilização da mão-de-obra familiar. O cultivo do eucalipto é feito de forma mecanizada, com o rótulo de “reflorestamento” em grandes áreas já devastadas. Os principais produtos do extrativismo vegetal são: lenha e madeira em tora para produção de carvão vegetal, prática comum em nosso estado, principalmente na região oeste.

## 4.2 Tipo de estudo

Descritivo, do tipo série de casos, que se desenvolveu em duas etapas. A primeira, procedeu-se o levantamento dos casos registrados de 1997 a 2007, a sua distribuição por municípios e por regiões geográficas e as suas características demográficas, na segunda, a descrição clínica dos casos diagnosticados e tratados no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CREDIP) entre 2004 e 2007.

## 4.3 Fonte de dados

Os dados relativos aos pacientes incluídos no estudo foram obtidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela no Estado do Piauí, no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão e no Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazônia (NEMTPA), no município de Buriticupu. Também foram entrevistados vários profissionais que lidam com a doença.

Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (IDTNP).

Situado em Teresina, capital do Estado do Piauí, o Hospital de Doenças Infecto-contagiosas (HDIC), construído em 1973 entrou em funcionamento em 1974, devido a epidemia de meningite. Desde então vem funcionando com 70 leitos, distribuídos em 12 enfermarias. Desde o seu início, tornou-se referência no atendimento às doenças infecciosas e parasitárias dos estados em seu entorno, dos quais destaca-se o Maranhão.

Em fevereiro de 2000, o HDIC, por força da Lei Estadual 5.122 recebeu a denominação de Instituto de Doenças Tropicais Dr. Nathan Portella.

Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CREDIP)

O CREDIP dá suporte às pesquisas do Departamento de Patologia da UFMA e funciona em suas dependências. Tem como proposta diagnosticar, tratar e acompanhar as patologias infecciosas que acometem: a) pele, mucosas e tecido celular sub-cutâneo; b) doenças febris, como malária, calazar e toxoplasmose; c) micoses sistêmicas e cutâneas, principalmente a paracoccidiodomicose e a cromoblastomicose; d) co-infecções (associações entre as doenças acima e outras; e) acompanhar o tratamento dos pacientes encaminhados

para internação na rede pública do SUS; f) responder pareceres encaminhados de outras unidades de saúde da capital e do interior. Fruto de uma parceria entre a Universidade, a Secretaria de Estado da Saúde e Secretaria Municipal de Saúde no Município de São Luís entrou em funcionamento em 2003.

#### Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazonia (NEMTPA)

O NEMTPA dá suporte às atividades de pesquisa e extensão da Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Departamento de Patologia da UFMA, desde 1974, época da implantação do projeto pioneiro, denominado Colonização Agrícola de Buriticupu, localizado em extensa área de floresta, até então desabitada, situada a oeste do Maranhão, na Pré-Amazônia. É dessa época a parceria com a Superintendência de Campanha de Saúde Pública (SUCAM), no desenvolvimento de ações de combate às doenças endêmicas da região. Com a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS), e devido à Portaria 1399/99, que descentraliza o controle das endemias para estados e municípios, a UFMA ampliou a sua atuação acadêmica e científica na região, criando em 2000, o NÚCLEO DE ESTUDOS EM MEDICINA TROPICAL DA PRÉ-AMAZONIA.

#### **4.4 Distribuição geográfica dos casos de Paracoccidiodomicose(PCM)**

Após o levantamento em prontuários e livros de registro, procedeu-se a localização geográfica dos casos e o estudo epidemiológico por municípios, mesorregiões e microrregiões.

#### **4.5 Caracterização ambiental**

Após conhecer a localização geográfica dos casos, procedeu-se um levantamento sobre as condições ambientais das áreas com maior frequência de casos. Dados como, temperatura, umidade, pluviosidade, vegetação, e recursos hídricos foram levantados a partir de dados disponíveis no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (1997).

#### **4.6 Aspectos clínicos da paracoccidioidomicose**

Para o acompanhamento clínico dos pacientes atendidos no Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMA, seguiu-se a rotina de atendimento com o preenchimento da ficha de registro clínico (Apêndice A), que contém itens como, identificação, epidemiologia, história da doença atual, exames físico, complementares e específicos, tratamento, evolução e destino do paciente.

A partir das informações dos pacientes e da equipe de médicos do CREDIP-UFMA, foi possível estabelecer as principais manifestações clínicas e o método de confirmação do diagnóstico, bem como, avaliar o tratamento e o controle de cura os pacientes.

#### **4.7 Análise e interpretação dos resultados**

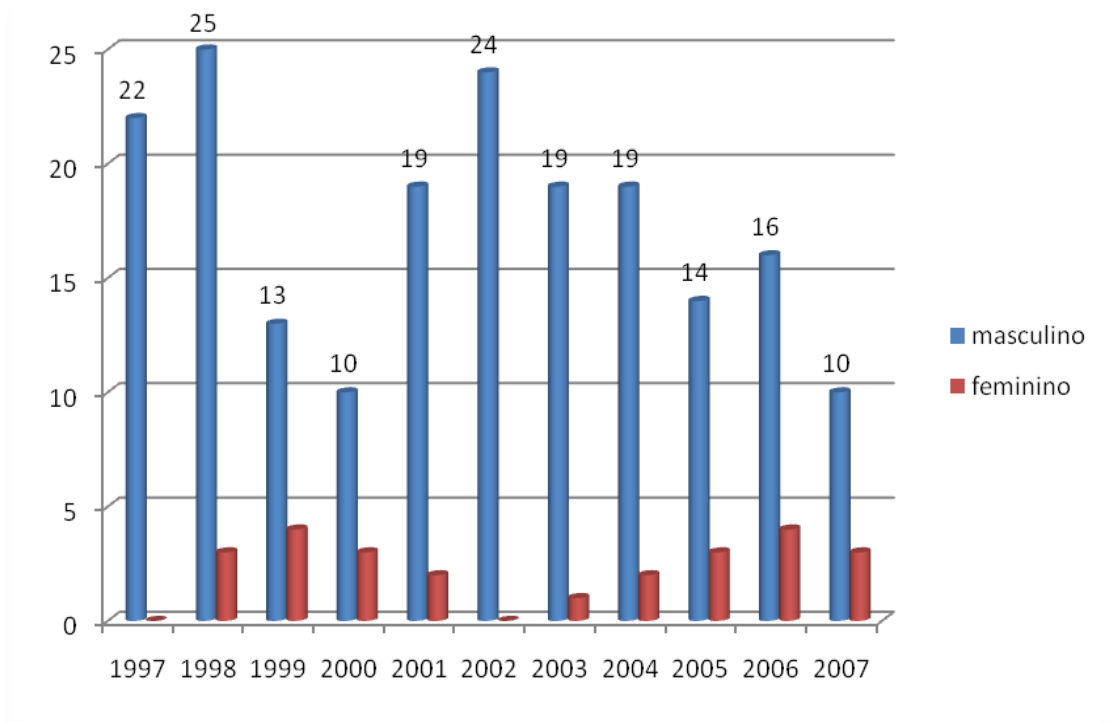
Os resultados obtidos foram armazenados em banco de dados utilizando-se a estrutura do programa Microsoft Excell (versão *Office 2007*) e analisados de acordo com a sua localização, origem e frequência, buscando-se melhorar as informações obtidas na primeira fase da pesquisa. A sua apresentação será na forma de tabelas e figuras.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Mesmo não havendo interferência do pesquisador na consolidação dos achados de casos e tampouco em seus desfechos, esta pesquisa, por ter a participação de seres humanos, foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Presidente Dutra(HUPD) da UFMA com o protocolo número 174/08.

## 5 RESULTADOS

Foram catalogados 216 pacientes com Paracoccidioidomicose, dos quais 197 foram atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela em Teresina-PI, 15, no Centro de Referências em Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMA e 4 casos, no Núcleo de Estudo em Medicina Tropical da Pré-Amazona Maranhense. A figura 1 mostra a distribuição temporal dos casos.



**Figura 1-** Distribuição temporal da paracoccidioidomicose por gênero e ano de acometimento, MA, 1997-2007.

### 5.1 Distribuição geográfica dos casos

Os 216 pacientes apresentados na figura 1 são oriundos de 80 municípios distribuídos nas cinco mesorregiões do Estado (tabela 1). Os municípios com maior número de casos foram Açailândia com 22 (10,2%), Buriticupu com 16 (7,4%), Imperatriz com 13 (6,0%), Timom com 12 (5,5%), Santa Luzia do Tide e Caxias com 9 (4,2%) cada um.

**Tabela 1** – Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose no estado do Maranhão catalogados de 1997 a 2007

REGIÃO	MUNICÍPIOS	MASCULINOS	FEMININOS	TOTAL
NORTE	Arari	1	0	1
	Miranda do Norte	1	0	1
	São Luís	5	0	5
	Viana	1	0	1
	<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8 (3,7%)</b>
SUL	Alto do Parnaíba	1	0	1
	Balsas	1	0	1
	Campestre do MA	1	0	1
	Estreito	1	0	1
	Loreto	1	0	1
	Porto Franco	1	0	1
	São Raimundo das Mangabeiras	1	0	1
	Tasso Fragoso	1	1	2
		<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>1</b>
LESTE	Buriti Bravo	1	0	1
	Capinzal do Norte	1	0	1
	Caxias	9	0	9
	Codó	2	1	3
	Coroatá	1	0	1
	Chapadinha	1	0	1
	Duque Bacelar	1	0	1
	Matões	1	0	1
	Nova Iorque	1	0	1
	Pastos Bons	1	0	1
	Parnarama	1	0	1
	Peritoró	1	0	1
	São Bernardo	1	0	1
	São Francisco do MA	1	0	1
	São João dos Patos	2	0	2
	Timbiras	1	0	1
	Timon	12	0	12
	<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>1</b>	<b>39 (18,1%)</b>
CENTRO	Arame	4	0	4
	Bacabal	3	1	4
	Barra do Corda	5	0	5
	Esperantinópolis	1	0	1
	Fotuna	1	0	1
	Governador Luiz Rocha	1	0	1
	Governador Archer	2	0	2
	Gonçalves Dias	0	1	1
	Grajaú	4	1	5
	Igarapé Grande	0	1	1
	Joselândia	2	0	2
	Lago do Junco	1	0	1
	Pedreiras	2	2	4



		3	1	4
	Pio XII			
	Porção de Pedras	1	0	1
	Presidente Dutra	3	0	3
<b>CENTRO</b>	São José dos Basílios	1	0	1
	São Luis Gonzaga	2	0	2
	Santa Filomena	1	0	1
	São Domingos	4	0	4
	São Roberto	1	0	1
	Sítio Novo	1	0	1
	Trizidela do Vale	1	0	1
	Tuntum	2	0	2
	<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>7</b>	<b>53 (24,5%)</b>
	Açailândia	18	4	22
	Altamira do MA	2	0	2
	Alto Alegre	1	0	1
	Amarante	2	0	2
	Bom Jardim	1	0	1
	Bom Jesus das Selvas	2	1	3
	Brejo de Areia	1	0	1
	Buriticupu	12	4	16
	Buritirana	1	0	1
	Turilândia	1	0	1
	Centro Novo	1	1	2
	Imperatriz	12	1	13
	Itinga	3	0	3
<b>OESTE</b>	João Lisboa	1	0	1
	Lagoa Grande	2	0	2
	Lago da Pedra	1	2	3
	Marajá do Sena	0	1	1
	Nova Olinda	1	0	1
	Paulo Ramos	3	0	3
	Santa Inês	5	0	5
	Santa Luzia do Paruá	2	0	2
	Santa Luzia do Tide	9	0	9
	São Francisco do Brejão	1	0	1
	São Pedro da Água Branca	3	0	3
	Vila Nova dos Martírios	1	0	1
	Vitorino Freire	5	0	5
	Zé Doca	2	0	2
	<b>TOTAL</b>	<b>93</b>	<b>14</b>	<b>107(49,5%)</b>
	<b>TOTAL GERAL</b>	<b>193</b>	<b>23</b>	<b>216</b>

O Maranhão possui 217 municípios distribuídos em 5 grandes mesorregiões (norte, sul, leste, oeste e centro), cada mesorregião está subdividida em microrregiões perfazendo um total de 21. Dos 217 municípios que compõem o Maranhão, 80 apresentaram casos de PCM. A região Norte apresentou 8 casos, correspondendo a 3,7% dos casos

registrados em três das seis microrregiões que compõem essa região. São elas: Aglomeração Urbana de São Luís, Baixada Maranhense, Itapecuru Mirim Lençóis Maranhenses, Litoral Ocidental Maranhense e Rosário, tabela 2.

**Tabela 2** - Distribuição dos casos de paracoccidiodomicose em masculinos e femininos por municípios da região Norte, MA de 1997 a 2007.

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
Aglomeração Urbana de São Luís	São Luís	5	0	5
	Arari	1	0	2
Baixada Maranhense	Viana	1	0	1
	Miranda do Norte	1	0	1
<b>TOTAL</b> %		<b>8</b>	<b>0</b>	<b>8</b> <b>3,7</b>

A região Sul apresentou 9 casos correspondendo a 4,2% do total. Essa região é formada por 19 municípios agrupados em três microrregiões. Somente 9 deles registraram casos da doença, tabela 3.

**Tabela 3** - Distribuição dos casos de paracoccidioidomicose em masculino e feminino por municípios da região Sul, MA de 1997 a 2007.

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
<b>Chapada da Mangabeiras</b>	Loreto	1	0	2
	São. Raimundo das Mangabeiras	1	0	
<b>Gerais de Balsas</b>	Alto Parnaíba	1	0	4
	Balsas	1	0	
	Tasso Fragoso	1	1	
<b>Porto Franco</b>	Campestre do MA	1	0	3
	Estreito	1	0	
	Porto Franco	1	0	
<b>Total</b>		<b>8</b>	<b>1</b>	<b>9</b>
<b>%</b>				<b>4,2</b>

A região Leste é composta por 44 municípios agrupados em seis microrregiões: Baixo Parnaíba Maranhense, Caxias, Chapadas do Alto Itapecuru, Chapadinha, Codó, Coelho Neto. Somente registraram casos de PCM 17 municípios dessa região, com destaque para a microrregião de Caxias, com 61,5% dos casos dessa região, (Timon 12 casos e Caxias 9 casos), tabela 4.

**Tabela 4** - Distribuição dos casos de Paracoccidiodomicose em masculino e feminino por municípios da região Leste, MA de 1997 a 2007.

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
<b>Baixo Parnaíba Maranhense</b>	São Bernardo	1	0	1
	<b>Caxias</b>	Buriti Bravo	1	0
	Caxias	9	0	
	Matões	1	0	
	Parnarama	1	0	
	Timom	12	0	
<b>Chapadas do Alto Itapecuru</b>	Nova Iorque	1	0	5
	Pastos Bons	1	0	
	São Francisco do MA	1	0	
	São João dos Patos	2	0	
<b>Chapadinha</b>	Chapadinha	1	0	1
<b>Codó</b>	Capinzal do Norte	1	0	7
	Codó	2	1	
	Coroatá	1	0	
	Paritoró	1	0	
	Timbiras	1	0	
<b>Coelho Neto</b>	Duque Bacelar	1	0	1
<b>TOTAL</b>		<b>38</b>	<b>1</b>	<b>39</b>
<b>%</b>				<b>18,1</b>

A região Oeste formada por 52 municípios agrupados em três microrregiões, Gurupi, Imperatriz e Pindaré, registrou 49,5% do total de casos. Os municípios de Açailândia, Buriticupu e Imperatriz apresentaram o maior número de casos dessa região (50,5%), tabela 5.

**Tabela 5** - Distribuição dos casos de PCM em masculino e feminino por municípios da região Oeste, MA de 1997 a 2007.

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
Gurupi	Centro Novo	1	1	2
	Turilândia	1	0	1
Imperatriz	Açailândia	18	4	22
	Amarante-MA	2	0	2
	Buritirana	1	0	1
	Imperatriz	12	1	13
	Itinga do MA	3	0	3
	João Lisboa	1	0	1
	S.Pedro Á. Branca	3	0	3
	Vila Nova dos Martírios	1	0	1
Pindaré	Altamira-MA	2	0	2
	Alto A. do Pindaré	1	0	1
	Bom Jardim	1	0	1
	Bom J.Selvas	2	1	3
	Brejo de Areia	1	0	1
	Buriticupu	12	4	16
	Lago da Pedra	1	2	3
	Lagoa Grande	2	0	2
	Maraj. do Sena	0	1	1
	N. Olinda	1	0	1
	Paulo Ramos	3	0	3
	Santa Inês	5	0	5
	Santa Luzia do Tide	9	0	9
	Santa Luzia do Paruá	2	0	2
	São Francisco do Brejão	1	0	1
	Vitorino Freire	5	0	5
	Zé Doca	2	0	2
<b>Total</b>		<b>93</b>	<b>14</b>	<b>107</b>
<b>%</b>				<b>49,5</b>

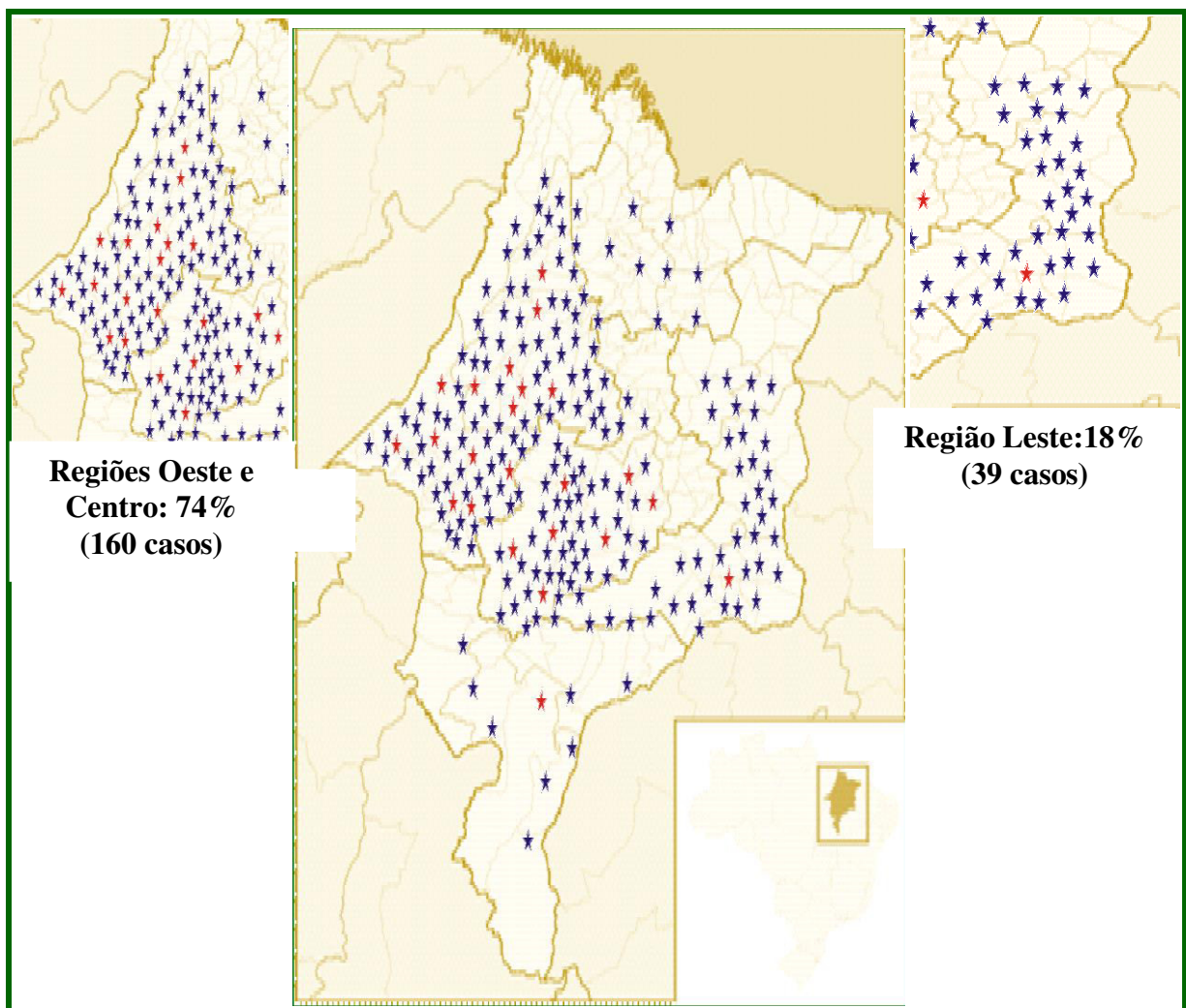
A região Centro é formada por 42 municípios distribuídos em três microrregião, Alto Mearim e Grajaú, Médio Mearim e Presidente Dutra, seguiu a região Oeste em registros de casos, com 53 (24, 5%), tabela 6.

**Tabela 6** - Distribuição dos casos de PCM em masculinos e femininos por municípios da região Centro do MA de 1997 a 2007

MICRORREGIÃO	MUNICÍPIO	MASCULINO	FEMININO	TOTAL
<b>Alto Mearim e Grajaú</b>	Arame	4	0	4
	Barra do Corda	5	0	5
	Grajaú	4	1	5
	Joselândia	2	0	2
	Santa Filomena	1	0	1
	Sítio Novo	1	0	1
	Tuntum	2	0	2
<b>Médio Mearim</b>	Bacabal	3	1	4
	Esperantinópolis	1	0	1
	Igarapé Grande	0	1	1
	Lago do Junco	1	0	1
	Pedreiras	2	2	4
	Pio XII	3	1	4
	Porção de Pedras	1	0	1
	São Luís Gonzaga	2	0	2
	São Roberto	1	0	1
	Trizidela do Vale	1	0	1
	<b>Presidente Dutra</b>	Fortuna	1	0
Gonçalves Dias		0	1	1
Governador Archer		2	0	2
Governador Luiz Rocha		1	0	1
Presidente Dutra		3	0	3
São Domingos		4	0	4
São J. Basílios		1	0	1
<b>Total</b>			<b>46</b>	<b>7</b>
<b>%</b>				<b>24,5</b>

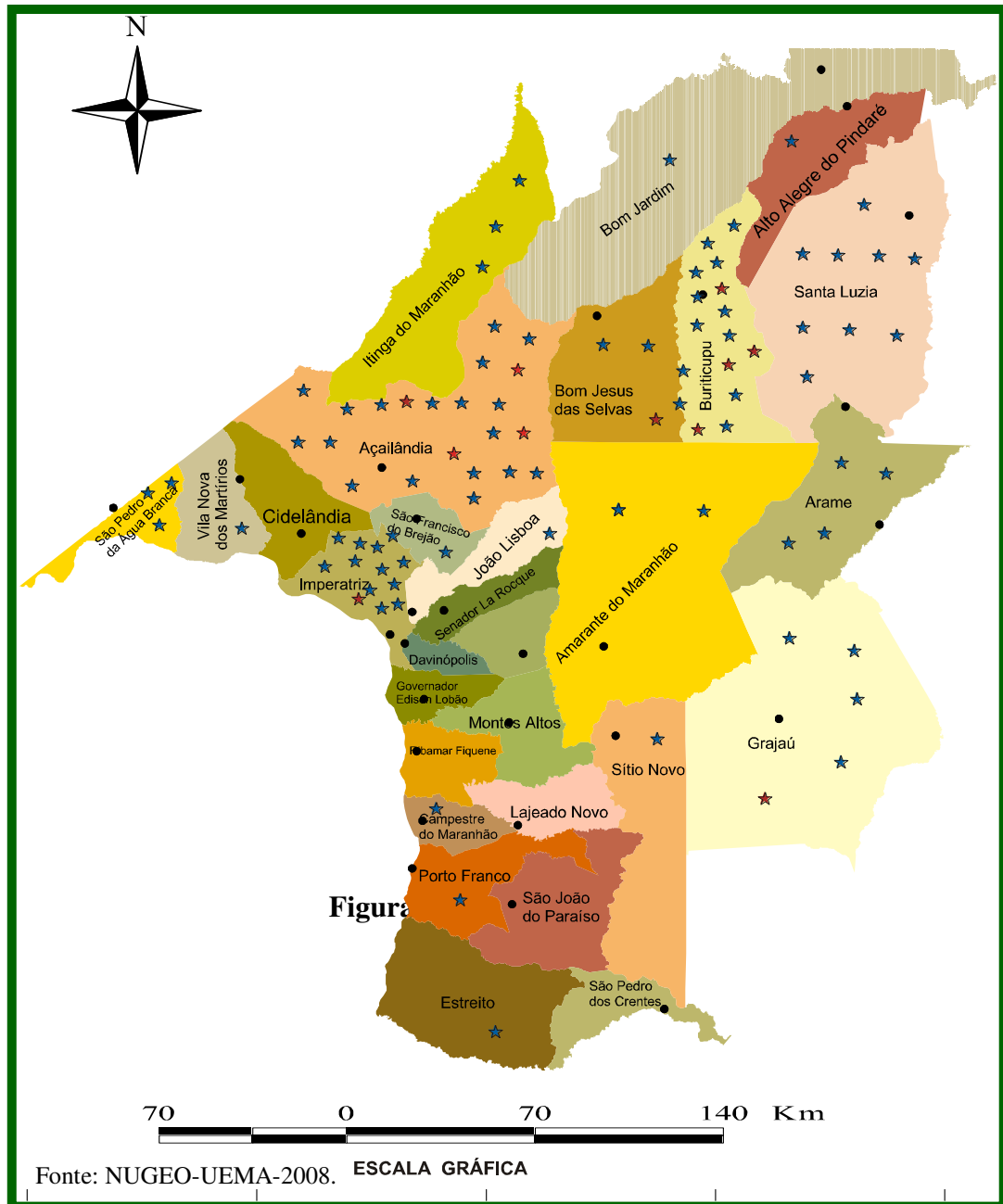
## 5.2 Caracterização ambiental das áreas com maior ocorrência de casos

As regiões oeste e centro do Estado do Maranhão concentraram 74% dos casos de Paracoccidiodomicose, com destaque para os municípios de Açailândia,, Buriticupu, Imperatriz, Santa Luzia do Tide. Chama-se a atenção que esses municípios fazem parte de uma grande área integrada pelos estados do Pará, Tocantins e Maranhão, que a partir da década de 1980, após a implantação do Projeto Grande Carajás, ficou conhecida com esse nome. A região leste concentrou 18% dos casos embora essa constatação mereça comentários na discussão. Os dados apresentados, encontram-se na figuras 2 e 3.



**Figura 2: Distribuição geográfica dos 216 casos de paracoccidiodomicose por regiões no Estado do Maranhão, 1997-2007 .**

Em território maranhense, a região de Carajás, possui uma extensão territorial de 18.739,6 km<sup>2</sup>, população de 260.800 habitantes e densidade demográfica de 13,9 hab/km<sup>2</sup>, figura 3.

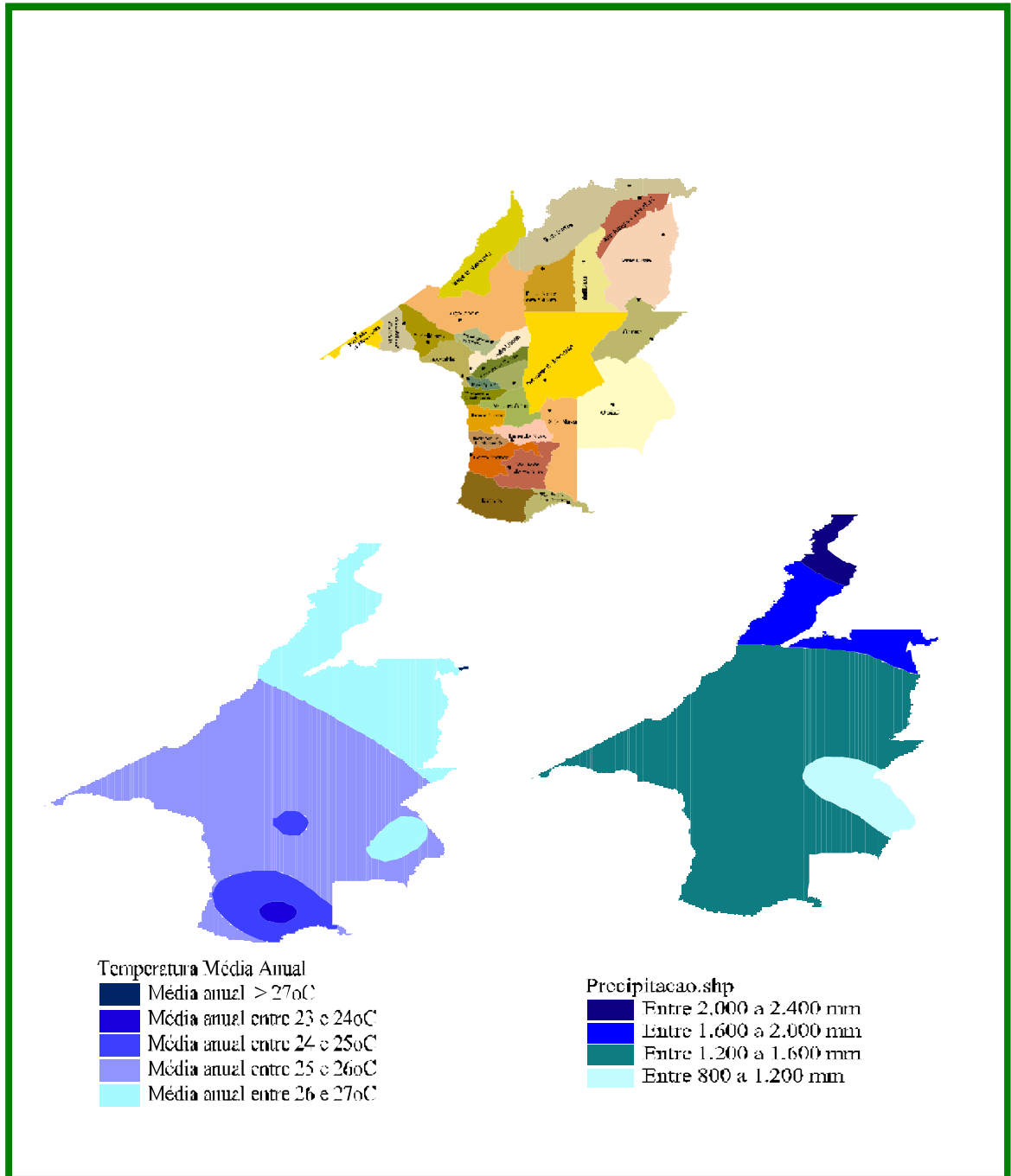


**Figura 3: Mapa da região oeste e central do Maranhão conhecida como Região de Carajás.**



Essa região inseri-se no conjunto hidrográfico formado pelas bacias do Pindaré, Tocantins e do Gurupi, sendo seus rios principais, Buriticupu, Gajuapara, Itinga, Pequiá, Açailândia, Água Branca, Novo Córrego, além dos lagos, Jacaré, Perdidos e Azul, encontrando-se nessas bacias as unidades de conservação: Reserva Biológica do Gurupi, Reserva do Ciríaco e Reserva Indígena Araribóia (LABGEO, 2008). Os transportes rodoviário e ferroviário têm papéis importantes no desenvolvimento da região, constituindo-se em fatores decisivos, tanto para o povoamento como para o crescimento de seus municípios. As rodovias mais importantes são a BR-010 (Belém/Brasília) e a BR-222, que liga o município de Açailândia ao de Santa Inês, no entroncamento com a BR-316, ao longo da qual, estão as cidades de Buriticupu e Bom Jesus das Selvas. A MA-125 liga as cidades de São Pedro da Água Branca, Vila Nova dos Martírios, Cidelândia e São Francisco do Brejão à BR-010. A Ferrovia Carajás/Ponta da Madeira e a Ferrovia Norte Sul, também cortam a região, sendo que o transporte intermunicipal é realizado pelas malhas de vicinais que ligam as sedes municipais aos povoados.

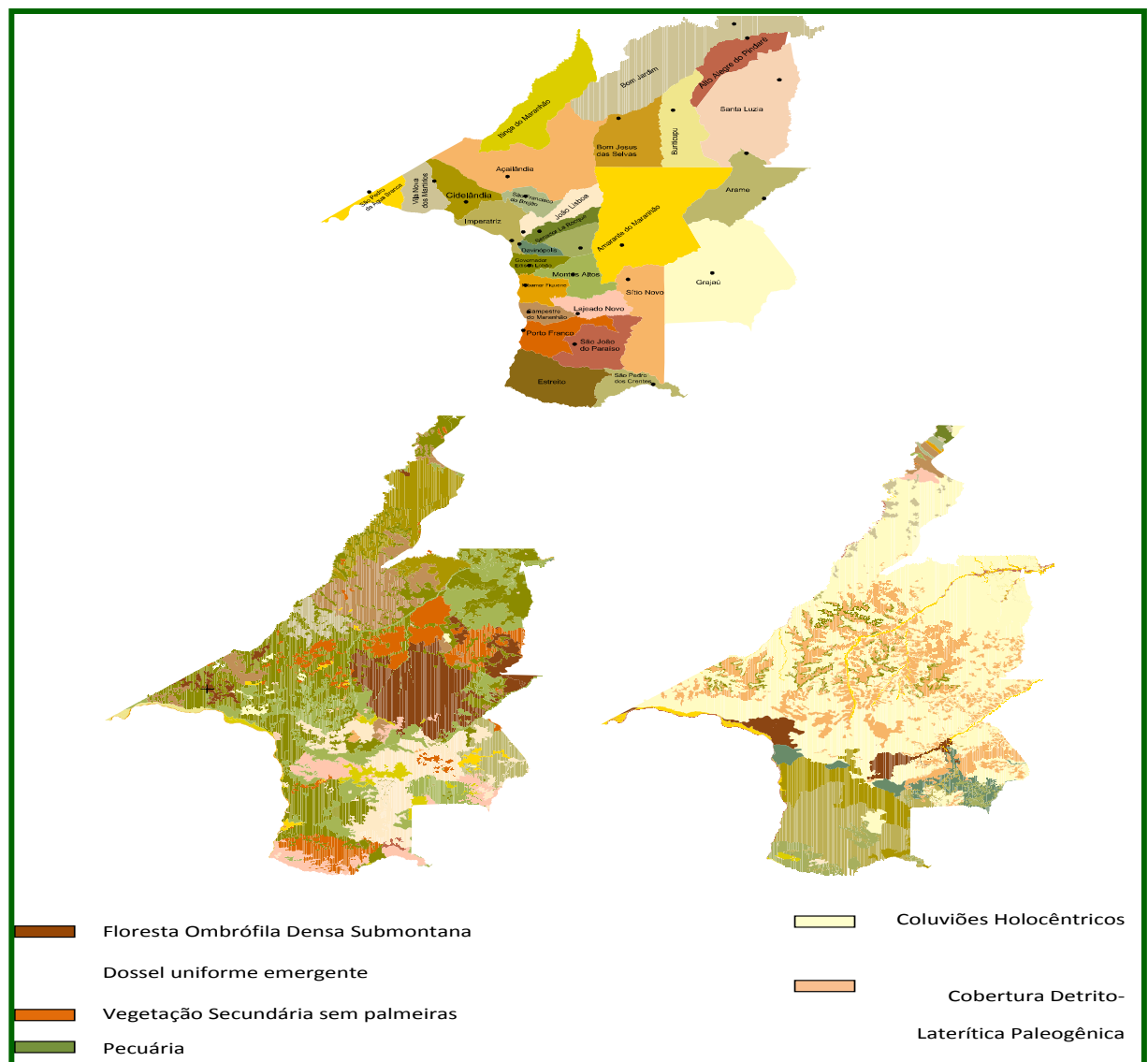
Essa porção do estado do Maranhão apresenta clima úmido, com temperaturas médias anuais de 25°C a 26°C e com precipitações pluviométricas anuais entre 1.200 a 1.600mm, (figura 4). A umidade relativa do ar varia entre 73 % e 79% (NETO et al., 2008).



Fonte: LABGEO-UEMA-2008.

**Figura 4:** Mapa da representação gráfica da temperatura média anual e precipitação anual da região de Carajás

Segundo Feitosa e Trovão (2006) a floresta ombrófila se apresenta de forma dominante nessa região conhecida como floresta amazônica e subdivide-se em floresta ombrófila aluvial, de platôs e submontana. A geologia da área é ocupada por faixa denominada Amazônia Maranhense, localizada no topo da Bacia Sedimentar do Parnaíba, que é representada pela formação Itapecuru, formada na Idade Cretácea Inferior composta de arenitos avermelhados com intercalações de argilito e siltito argiloso com extensas áreas conhecidas como Detrito-Laterítica (figura5) .O relevo é constituído por formas dissecadas, com a presença de alguns compartimentos mais elevados conhecidos como serras, mas, cuja morfologia, se assemelha ao relevo de Chapadas.



Fonte: NUGEO-UEMA-2008

**Figura 5** –Representação gráfica da geologia da região de Carajás

A lavoura temporária é a atividade mais importante da agricultura regional e suas culturas principais são: arroz, feijão, mandioca, milho e cana de açúcar, o cultivo do eucalipto (Foto 2, Anexo A) é feito de forma mecanizada, com o rótulo de “reflorestamento” em grandes áreas. Os principais produtos do extrativismo vegetal são: lenha e madeira em tora para produção de carvão vegetal. (NUGEO-UEMA, 2008).

### 5.35.3 Dados Epidemiológicos e demográficos

#### Idade e Gênero

Quanto ao gênero, 191 pacientes eram homens e 25 mulheres. A proporção entre homens e mulheres foi de aproximadamente 8:1. Observa-se que a PCM é doença de adulto atingindo 81,9% dos pacientes com idade acima de 20 anos. A menor idade entre os acometidos foi de 3 e a maior, de 71 anos (Tabela 7).

**Tabela 7** - Distribuição dos pacientes com paracoccidioidomicose por faixa etária e gênero, MA 1997-2007.

Faixa etária (anos)	Gênero		N	%
	Masculino	Feminino		
<b>0 -9</b>	9	4	13	6,0
<b>10- 19</b>	22	4	26	12,1
<b>20-29</b>	34	7	41	19,0
<b>30-39</b>	35	5	40	18,5
<b>40-49</b>	41	1	42	19,4
<b>50-59</b>	34	2	36	16,7
<b>≥ 60</b>	16	2	18	8,3
<b>Total</b>	<b>191</b>	<b>25</b>	<b>216</b>	<b>100</b>

A tabela 8, que separa a população em maiores e menores de 14 anos, vem corroborar os achados anteriormente citados quanto à idade, pois 90,3% dos acometidos são maiores de 14 anos. Considerando-se a relação de acometimento entre os gêneros e faixa etária, a proporção entre masculinos e femininos foi de 3:1 nos pacientes até 14 anos.

**Tabela 8** – Relação entre gênero e grupo etário dos 216 pacientes com paracoccidiodomicose, MA,1997-2007.

Grupo etário	Gênero		Total	Relação F/M
	Masculino	Feminino		
Até 14 anos	16	5	21	1:3
Maior de 14 anos	175	20	195	1:9
<b>Total</b>	<b>191</b>	<b>25</b>	<b>216</b>	<b>1:8</b>

De 21 casos de PCM, abaixo de 14 anos, 52,4% residem na região oeste do Estado. O município de Açailândia apresentou 7 casos, (tabela 9).

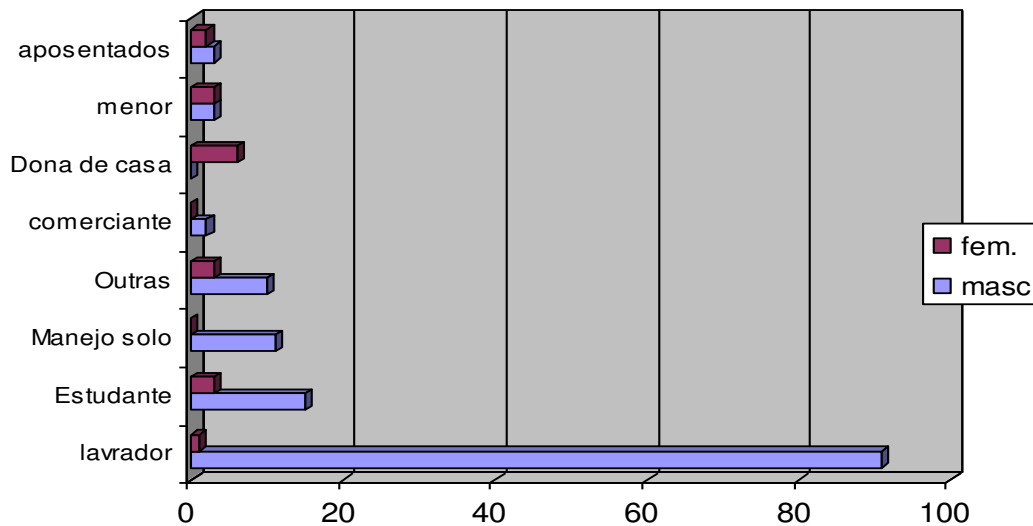
**Tabela 9** - Distribuição da paracoccidiodomicose em crianças até 14 anos de idade de acordo com a região e município de origem,MA, 1997-2007.

Região	Idade	Gênero	Município	Total	
				Casos	%
Oeste	03 anos	Masc	Açailândia	11	52,3
	13 anos	Masc.	Açailândia		
	08anos	Masc.	Imperatriz		
	09 anos	Masc	Açailandia		
	11anos	Masc	B. Jardim		
	14anos	Fem	Açailandia		
	04 anos	Fem.	Açailandia		
	14 anos	Masc.	Imperatriz		
	11 anos	Masc	Açailandia		
	05 anos	Fem	B. Jesus Selvas		
06 anos	Fem.	Açailandia			
Central	08 anos	Masc	Barra do Corda	5	23,8
	03 anos	Masc.	Trizidela do Vale		
	09 anos	Masc.	S. Domingos		
	09 anos	Fem.	Sítio Novo		
	09 anos	Fem.	Igarapé Grande		
Leste	10anos	Masc	Timon	4	19,2
	13anos	Masc	Caxias		
	12 anos	Masc	Timon		
	03 anos	Masc	Timon		
Norte	14 anos	Fem.	São Luís	1	4,7
<b>Total</b>				<b>21</b>	<b>100</b>

## 5.4 Atividade Ocupacional

Somente encontrou-se registro de ocupação em 153 pacientes, dos quais 103 (92 são lavradores e 11 desenvolvem atividades relacionadas ao manejo do solo). A figura 6 especifica o tipo de atividade que estavam registradas nos livros e nas fichas contendo o nome dos pacientes.

**Figura 6:** Atividades ocupacionais exercidas pelos 153 pacientes com paracoccidioidomicose, MA, 1997-2007.



## 5.5 Aspectos Clínicos

Dos pacientes atendidos no CREDIP todos cronicamente doentes, três deles, uma adolescente de 14 anos com lesão em mucosa oral (figura 7) e dois pacientes, um com 25 anos e outro com 31 anos com lesão de pele apresentavam a forma moderada da doença, ou seja, com lesões unifocais. Com exceção da menor os pacientes possuíam idade compreendida entre 22 e 78 anos.



**Figura 7-** J.S.G - 14 anos, feminina, estudante, apresentando lesão ulcerada em palato duro.

Dentre os motivos que levaram a procurar os serviços de saúde destacam-se: a longa evolução da doença, as dificuldades de encontrarem recursos e a longa busca na espera do diagnóstico. Ao se apresentarem no CREDIP, a maioria, com doença de longa evolução e com características evolutivas para gravidade, apresentavam ulcerações mucosas, nos tratos respiratórios superior e digestivo principalmente da boca e do nariz quase sempre acompanhados de intensa salivação, coriza nasal e dores à deglutição. Lesões cutâneas localizadas geralmente no rosto e extremidades, com eliminação de secreção, gânglios linfáticos aumentados sobretudo no pescoço (figura 8) e também nas regiões inguinal e axilar, emagrecimento e problemas respiratórios como tosse, geralmente produtiva, escarros sanguinolentos e palidez cutâneo-mucosa.



**Figura 8:** J.R.A, 34 anos, masculino, lavrador, com ulcerações na pele e linfonodos aumentados

Outros sintomas referidos foram, febre, dores de cabeça e no abdome e falta de ar, tabela 10.

**Tabela 10** – Sintomas referidos pelos pacientes atendidos no CREDIP, 2004 a 2007.

Sintomas e sinais	Nº vezes e	%
Cefaléia	4	26,7
Dores locais	12	80,0
Emagrecimento	11	73,3
Falta de ar	3	20
Febre	4	26,7
Palidez	6	40,0
Tosse	9	60,0

Ao exame físico a maioria dos pacientes apresentava quase sempre péssimas condições físicas, raramente palpava-se vísceras (fígado e baço) e a maioria com comprometimento de dois ou mais órgãos o predomínio sendo pele, mucosas, gânglios e pulmões como mostram as tabelas 11 e 12 .

As doenças que entraram no diagnóstico diferencial dos casos diagnosticados no CREDIP foram: leishmaniose tegumentar e leishmaniose mucosa, tuberculose ganglionar e tuberculose pulmonar, carcinoma de pele e de mucosa e infecções bacterianas.

Dois pacientes apresentaram co-infecção: um com tuberculose pulmonar e outro com hanseníase tuberculóide e tuberculose pulmonar.

**Tabela 11:** Correlação entre faixa etária, gênero e órgãos acometidos dos pacientes atendidos no CREDIP, 2004 a 2007.

Faixa Etária	Masculino	Feminino	Órgãos acometidos				
			pele	mucosas	gânglios	pulmões	laringe
10-19	-	1	não	1	não	não	não
20-29	2	-	1	1	1	não	não
30-39	5	-	2	2	4	1	não
40-49	3	-	3	1	1	3	não
50-59	1	-	não	não	1	1	1
>60 anos	3	-	1	3	1	2	1
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>-</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>2</b>



## 5.6 Diagnóstico Laboratorial

A confirmação do diagnóstico em 9 (60%) pacientes foi baseada na associação de exame micológico direto e histopatológico. Em 4 pacientes, somente o exame micológico direto foi confirmatório e nos outros dois, a confirmação se deu através da cultura e histopatológico, respectivamente. (tabela 11).

## 5.7 Tratamento

NO CREDIP o tratamento da PCM é feito no ambulatório. São internados somente os casos mais graves e aqueles que não responderam ao tratamento de escolha. Foi utilizado o Cetoconazol (200mg) na dose diária de 400mg em 8 pacientes e Sulfametoxazol (400mg) + Trimetoprima (80mg), dose diária de 800/160mg em quatro pacientes.

Em dois pacientes houve mudança de Sulfametoxazol para Cetoconazol. Em um houve mudança de Sulfametoxazol Trimetoprim para Itraconazol 200mg, devido o paciente ser hipertenso e estar em uso de hidroclorotiazida. Nos casos de não resposta ao tratamento de escolha e nas formas consideradas graves o tratamento utilizado foi Anfotericina B. Somente um paciente concluiu o tratamento com Sulfametoxazol + Trimetoprima.

Um dos pacientes deu entrada no CREDIP gravemente enfermo, dispnéico, em mal estado geral, sendo imediatamente internado no Hospital Tarquinio Lopes Filho pertencente à rede pública de saúde, onde faleceu.

**Tabela 11** - Casos de paracoccidioidomicose, segundo o local do acometimento e o método de confirmação do diagnóstico, MA, 1997-2007.

Pacientes		Forma da Doença	Local da lesão						Técnica diagnóstica		
			Gânglio Cervical	Pulmão	Mucosa oral	Mucosa nasal	Laringe	Pele	Histopatológico.	Microscopia	Cultura
1	F.P.L., masc, 48	Crônica	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
2	J.C.P., masc. 31	Crônica	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
3	E.S.S., masc.30	Crônica	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
4	R.N.M., masc. 78	Crônica	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
5	I.A.S., masc. 40	Crônica	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
6	J.M.S., masc. 56	Crônica	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não
7	J.S.G., fem. 14	Aguda Subaguda	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim
8	J.P.S.S., masc.25	Crônica	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não
9	A.G.R., masc.34	Crônica	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
10	N.D.C., masc. 49	Crônica	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim	Não
11	J.F.C., masc.33	Crônica	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não
12	G.P.O., masc.66	Crônica	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
13	R.S., masc.61	Crônica	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não
14	A.J.V.B., masc.22	Crônica	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
15	J.A.S., masc.39	Crônica	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não
<b>Total</b>			<b>8</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
<b>%positividade</b>			<b>53,3</b>	<b>46,6</b>	<b>46,6</b>	<b>13,3</b>	<b>13,3</b>	<b>46,6</b>	<b>66,6</b>	<b>73,3</b>	<b>6,5</b>

## 6 DISCUSSÃO

### Dados geográficos

Casos de paracoccidiodomicose foram encontrados em 36,8% dos municípios do Estado do Maranhão. Embora distribuídos em todas as regiões, a oeste, foi mais prevalente abrigando 49,5% dos casos.

Estudos mostraram alguns elementos que podem ajudar a compreender a expansão da doença nesta área específica. A ocupação e processo de expansão dessa região iniciaram na década de 1950 com a construção da BR-010 (Rodovia Bernardo Sayão), hoje conhecida como rodovia Belém-Brasília, com a formação de núcleos populacionais de trabalhadores dessa rodovia e agricultores de outros estados do nordeste atraídos pela posse da terra para desenvolvimento da agricultura e da pecuária. (NETO, 2008).

Historicamente, pode-se caracterizar esse momento como o início da colonização e desenvolvimento de atividades agrícolas, pecuárias, industriais e uma insipiente silvicultura. Muitas dessas atividades proliferaram mas, até hoje, a monocultura continua baseada no plantio do arroz, do feijão, do milho, da mandioca e da melancia atividades predominantes. Quanto a pecuária, é praticada de forma mais extensa, o que contribui para o desmatamento em larga escala de grandes áreas, comprometendo a cobertura florestal nativa e deixando o solo desprotegido, o que, conseqüentemente, produz poeira em maior quantidade. Uma e outra atividades merecem atenção para a contaminação e disseminação do solo pelo *P. brasiliensis*.

Outro fator que nos parece de extrema relevância é relativo às atividades industriais desenvolvidas pelas siderúrgicas implantadas na região, o que contribui para as mudanças ambientais. A produção de grande quantidade de calor pelos fornos das indústrias aumenta a temperatura e gera na área a sensação de estar numa verdadeira estufa. A silvicultura continua incipiente, sendo superada pela devastação da mata para a produção de carvão vegetal que abastecem os pólos guseiros que produzem diariamente muita fumaça e fuligem ameaçando a saúde da população residente dessas áreas. (Figura 3, Anexo B).

O município de Açailândia, pertencente a essa região, é o maior pólo guseiro das regiões norte e nordeste do Brasil. Lá existe sete siderúrgicas dentre as quais destacam-se a Vale do Rio Doce e a Petrobrás. Neste município e em outros dois, Buriticupu e Imperatriz, localizaram-se 46,7% dos casos autóctones da região. Suas posições estratégicas e o grande

fluxo migratório de trabalhadores oriundos de estados vizinhos Tocantins e Pará, estados que também registraram grande número de casos, segundo Veras 1995, e que geograficamente, apresentam situações ecológicas e ambientais que se assemelham às nossas.

Almeida e Albarelli (1988), descrevendo a procedência de casos de paracoccidiodomicose, foram os primeiros no Maranhão a suspeitar que as áreas acima descritas fossem as possíveis “reserváreas” do *P. brasiliensis*.

Veras (1995) descreve que encontrou 6 reserváreas de *P. brasiliensis* em municípios localizados na mesorregião oeste maranhense e microrregião do Alto Mearim e Grajaú, componentes da região centro. Como não encontrou casos autóctones nas mesorregiões norte, leste, sul o autor, concluiu que estas são fito-ecologicamente diferentes daquelas que apresentaram casos autóctones, provavelmente devido a vasta variação climática entre úmido, seco e sub úmido.

Ao contrário do que é reconhecido como micro-habitat de outros fungos como o *Histoplasma capsulatum* e *Blastomyces dermatitides* que proliferam em solos enriquecidos com fezes de aves ou morcegos e sobrevivem em áreas úmidas com vegetais em decomposição às margens de cursos d’água, pouco se conhece a respeito da reservárea da espécie *Paracoccidioides brasiliensis*, porém, alguns dados se somam para conhecimento do seu habitat. Como os achados a partir de vísceras de tatus (*Dasypus novemcinctus*), no sul do Estado do Pará, sugerindo, os autores desse trabalho, existir correlação entre o fungo e os animais capturados em áreas próximas a cursos de água, pois a vegetação natural havia sido modificada e substituída por distintas variedades de cultivo de espécies não nativas, como *Pinus* e *Eucalyptus*.(NAIF et al.1986 e NAIF e BARRETO ,1989).

#### Dados epidemiológicos e demográficos

Os 216 casos encontrados neste trabalho, mostra que a paracoccidiodomicose é uma doença crônica que acomete adultos, principalmente do sexo masculino na proporção de oito homens para uma mulher. A concentração da doença ocorreu na faixa etária entre 20 a 59 anos, com 73,6% dos casos, sendo mais poupados os extremos de idade, ocorrência que pode ser em função da provável baixa patogenicidade do *P. brasiliensis*, do seu longo período de incubação ou, talvez, devido a baixa expectativa de vida da população rural. Existem outras especulações sobre a baixa incidência na infância. Uma delas seria o fato de o período de latência dessa micose ser longo, podendo alcançar várias décadas e, mesmo sendo

adquirida na infância, pode se manifestar apenas na idade adulta devido o mecanismo de reativação de foco endógeno (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Veras (1995) encontrou elevado percentual de crianças com PCM no Maranhão e no Pará levantando a hipótese dessas crianças residirem em zona rural, bem próximas à mata, e apresentarem desnutrição protéico-calórica. Reforça esse achado o fato de que é comum nessas áreas de acometimento encontrar crianças trabalhando em carvoarias intensificando o contato direto com o fungo.

Apesar desses fatos, pode-se especular também que o rápido aumento da população brasileira fez surgir áreas de colonização com desmatamentos para atividades agrícolas e outras que envolvem a manipulação de solo, determinando então um crescimento de casos infanto-juvenis nestas últimas décadas (GONÇALVES; TERRA; PASSONI, 2000)

Apesar de não ser significante o maior acometimento de pacientes entre 41-50 anos, autores como Valle et al. (1993) mostraram em seus trabalhos, predominância desta faixa etária. Assim como outros autores (GREER e RESTREPO, 1977), encontramos redução no número de casos na faixa acima 60 anos de idade . Quanto à atividade profissional exercida pelos pacientes, 67,3% ocorreram em pacientes que tinham contato direto com o solo, principalmente lavradores.

O maior acometimento em homens merece por parte dos pesquisadores melhor aprofundamento. Trabalhos utilizando testes cutâneos com paracoccidiodina revelaram reatividade comparável em ambos os sexos, o que implica igual exposição ao fungo (LIMA et al. 2000; CAVALLO et al., 2002).

Lima et al (2000) mostraram esta assertiva realizando testes em 196 indivíduos residentes na Ilha de São Luís: dos 83 testes em masculinos, 19 (22,9%) foram positivos e de 113 testes em femininos, 22 (19,5%) positivos, concluindo não haver diferença estatística na prevalência de paracoccidiodomicose-infecção em relação ao sexo.

O baixo acometimento de menores (9,7% em nossa casuística) encontra respaldo em estudiosos que afirmam ser a patologia rara na infância, embora contradiga os primeiros achados de uma doença descoberta por pesquisadores brasileiros. Na realidade, a PCM foi reconhecida pela primeira vez em criança por Montenegro em 1911, três anos após a descrição dessa micose por Lutz em 1908 (Restrepo et al. 1970; Castro e Del Negro, 1976; Gonçalves et al., 2007).

## Aspectos Clínicos

Os 15 casos diagnosticados e tratados no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias podem ser classificados clinicamente como pertencentes à forma crônica, termo que não se refere necessariamente ao tempo de evolução da doença, mas principalmente à forma de seu aparecimento sendo a forma aguda a mais graves. Ambas as formas clínicas da doença podem evoluir com recorrências, podendo apresentar vários anos de evolução (BARBOSA, 1992).

Os sintomas mais referidos foram dores locais quando acometiam a orofaringe e dificuldade de deglutir, ambos repercutindo no estado geral pois contribuía para emagrecimento do paciente. Fatores que agravam a evolução da doença, tais como uso de álcool, fumo, má alimentação e associação com outras doenças, foram observados em nossa casuística. Tosse produtiva que acompanhava 60% dos nossos casos levou a se fazer diagnóstico diferencial com tuberculose pulmonar, pois existe semelhanças clínicas e radiográficas entre estas patologias, (RIZZONN et al. 1980, NETO, 2003). Dentre todas as associações é com tuberculose pulmonar e ganglionar que a literatura assinala freqüências que variam 5,5 a 19% (LEÃO; MENDES, 1980; PANIAGO et al., 2003). Taxas elevadas de comprometimento pulmonar são usuais em casuísticas descritas no Estado do Rio Grande do Sul onde há predomínio absoluto de doentes com a forma crônica da PCM. Nas demais casuísticas nacionais, com grande número de casos agudos-subagudos, as taxas são bem menores (PATO,2009).

Os locais do corpo mais acometidos pela PCM foram os gânglios cervicais, mucosa oral, pele e pulmão. A linfadenomegalia esteve presente em 8 dos nossos pacientes, embora as formas agudas e subagudas acarretem os gânglios com maior intensidade (FERREIRA, 1993).

A doença pode se apresentar associada a outras como tuberculose pulmonar, tuberculose ganglionar, hanseníase virchowiana, doença de Hodgkin, carcinoma de pulmão, esporotricose, cromoblastomicose, leishmaniose tegumentar, histoplasmose, criptococose e outras (DEL NEGRO, 1982).

No caso da associação da PCM + Tuberculose, encontrado em nossa casuística, (2 casos), a preocupação é que como as manifestações clínicas das duas doenças se assemelham, nos locais onde recursos médicos sejam mais escassos vários pacientes com PCM façam tratamento prévio para TB, mesmo sem a confirmação baciloscópic, que leva em geral a não

responderam ao tratamento específico para TB e só melhoraram após a introdução da medicação para PCM. Isso é possível de se observar em pacientes que moram na zona rural e que quando chegam até os centros mais especializados na capital, muitas vezes, já percorreram a vários médicos sem a conclusão diagnóstica (PATO, 2009).

No diagnóstico dessa micose quando existem lesões acessíveis cutânea, mucosa ou linfonodos superficiais flutuante ou supurado, o material coletado e clareado pelo hidróxido de Potássio a 20% e examinado pela microscopia direta, é o método preferido por sua simplicidade e acurácia (PANIAGO et al., 2003).

Quagliato Junior et al. (2007) afirmam que o tratamento incorreto aumenta a chance de seqüelas pulmonares, tais como fibrose, bronquiectasias e insuficiência respiratória crônica e que o erro diagnóstico é raro em casos tratados em serviços universitários, sendo mais comum em casos inicialmente conduzidos em unidades básicas de saúde devido dificuldades inerentes a esses serviços que dificultam o diagnóstico .(GOMES, 2008).

A terapêutica da paracoccidiodomicose é difícil e o doente geralmente procura o médico quando vários estigmas o definem como um mau candidato a cura, (VALLE et al., 1993). É o caso de alguns de nossos pacientes que ao ingressarem no serviço tinham passado por vários serviços e muitos médicos sem possibilidade de diagnóstico

A medicação mais utilizada pelos pacientes do CREDIP foi cetoconazol. Os resultados mostraram sua eficácia na terapêutica da paracoccidiodomicose sendo semelhante à observação de outros autores (RESTREPO et al., 1980). A associação sulfametoxazol e trimetoprim foi avaliada por Lopes e Armond (1968), Barbosa e Vasconcelos (1973), Pedrosa, Wanke e Coura (1974), com bons resultados e Del Negro (1982), como eficaz mas não vantajosa em relação as sulfas, clássicas. Valle et al. (1993), em seu estudo com 500 casos empregou sulfametoxazol+ trimetoprim em 62 pacientes. Dos 34 casos com tratamento completo, foi observada eficácia em 28 (82,3 %) e resistência em seis (17,6%).

Em nosso serviço Anfotericina B é droga de escolha para tratamento dos casos graves, as recidivas e intolerância ou hipersensibilidade ao cetoconazol e à associação Sulfametoxazol+trimetoprim.

Em resumo, a terapêutica da paracoccidiodomicose dispõe de arsenal variado de fármacos considerados eficazes, mas que apresentam limitações devido a toxicidade, interação medicamentosa e mesmo o custo, obstáculos a serem superados e considerados quando da prescrição (PRIPAS, 1988, MARQUES, 2003).

Com exceção de um os 14 pacientes todos foram tratados ambulatorialmente e os critérios de cura foram clínico, laboratorial e radiológico. Os casos tiveram acompanhamento

mensal durante o tratamento e os pacientes instruídos a comparecerem ao serviço 3 e 6 meses após os mesmos. Aonde se faz o controle de cura através de sorologias a positividade da reação de imunodifusão em gel de Agar pode preceder a recaída clínica (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

Em paracocidioidomicose é bom lembrar que o tratamento vai além da escolha do fármaco. É preciso garantir o retorno dos doentes, o medicamento e os cuidados necessários, pois são pacientes pobres, que moram em locais pobres e desassistidos de recursos médicos, geralmente distantes, por isso mesmo considerada uma doença negligenciada no Brasil. Infelizmente o Sistema Único de Saúde ainda não viabilizou as condições necessárias ao tratamento desses pacientes, tampouco os serviços locais de saúde se preocuparam em realizar diagnóstico precoce, mecanismo eficiente para impedir a cronicidade e o agravamento da doença.



## 7 CONCLUSÕES

- a) A paracoccidioidomicose(PCM) é uma importante nosologia encontrada em todas as regiões do Estado do Maranhão.
- b) Apesar de sua ampla distribuição foi mais prevalente nas regiões oeste e centro , com 48% e 22% dos casos, respectivamente.
- c) Os municípios que apresentaram maior número de casos foram Açailândia, Buriticupu , Imperatriz Santa Luzia do Tide, Caxias e Timon.
- d) A PCM no Estado do Maranhão é doença que acomete adultos (90,3%), principalmente do sexo masculino.
- e) A PCM predominou nas pessoas que desenvolvem atividades profissionais relacionadas ao uso do solo(60% dos casos).
- f) A forma de apresentação clínica de PCM nos casos vistos no CREDIP, foi a crônica.
- g) O exame direto de material retirado das lesões, clareado com Hidróxido de Potássio a 10% e visto na microscopia ótica, com aumento de 400 vezes, foi o método de primeira escolha por sua simplicidade e acurácia.
- h) Os pacientes apresentaram boa resposta aos fármacos utilizados no CREDIP para o tratamento da PCM.

## SUGESTÕES

- a) O Consenso Brasileiro para o tratamento da Paracoccidioidomicose afirma ser o Itraconazol a droga de primeira escolha. Portanto, o Sistema Único de Saúde (SUS), deve colocá-lo à disposição da rede de serviços de saúde.
- b) Apesar de existir local como referência para o diagnóstico e tratamento da PCM, há necessidade de leitos hospitalares para internação dos doentes graves.
- c) A associação entre Paracoccidioidomicose e Tuberculose não é incomum, assim, há necessidade de exames bacteriológicos exaustivos antes de se instituir esquemas de tratamento específicos para cada uma destas doenças.
- d) É preciso que os serviços de saúde criem condições para que seus técnicos estejam habilitados à realização de exame direto para o diagnóstico de PCM.
- e) Necessidade de maior interesse dos órgãos de saúde competentes para o paciente com PCM que é uma patologia grave que leva à morte se não diagnosticada e tratada de forma correta. E para isso, a DIVULGAÇÃO, a NOTIFICAÇÃO, são de grande importância para que venha à tona a real situação dos estados brasileiros.

## REFERÊNCIAS

ALBORNOZ, M. B. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia*, Oxfordshire, Inglaterra v.9, p.248-253, 1971.

ALMEIDA, I.; ALBARELLI, A. L. Paracoccidioidomicose: ocorrência no Maranhão. **Rev. Med.HSE**, São Luís, v. 2, n. 6, p. 19-25, 1988.

BAGLAGI, E. et al. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcintus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. **Am J Trop Med Hyg**, v. 58, p. 505-512, 1998.

BARBOSA, G.L. Paracoccidioidomicose na criança. **Rev. Pat. Trop.**, v. 21(2): 269-363, 1992.

BARBOSA, N.; VASCONCELOS, W.M.P. Ação do Sulfametoxazol associada ao Trimetoprim na terapêutica da blastomicose sul-americana. **Rev. Pat. Trop.**, v. 2, p. 329-339, 1973.

BORELLI, D. Some ecological aspects of paracoccidioidomycosis. In: Paracoccidioidomycosis. **PAHO Sci. Publication**, Washington, n. 254, p. 59-64, 1972.

BRASIL. Ministério de planejamento, orçamento e coordenação. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Zoneamento Geoambiental do estado do Maranhão**. Salvador: IBGE, 1997.

CASTRO, R. M.; DEL NEGRO, G. Particularidades clínicas da paracoccidioidomicose na criança. **Rev. Hosp. Clin.Fec. Med.**, São Paulo, v. 31, n. 3, p. 194-198, 1976.

CAVALLO, M. et al. Estúdio epidemiológico de la paracoccidioidomycosis em la comunidad de Guapa, município Andrés Eloy Blanco, estado Lara, Venezuela, octubre 2001-febrero 2002. **Rev. Soc. Vem. Microbiol.** Jul. 2002. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562002000200013&Ing=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000200013&Ing=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 15 maio 2009.

CONTI-DIAZ, I. A. et al. Encuesta mediante intradermorreacciones com paracoccidioidina e histoplasmina em caballos. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, v. 14, n. 6, p. 372-376, 1972.

CONTI-DIAZ, I.A.; RILLA, F. D. Hipótesis sobre el nicho ecológico de *Paracoccidioides brasiliensis*. **Rev. Méd. Uruguay**, v. 5, p. 97-103, 1989.

COUTINHO, Z. F. et al. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5, p. 1441-1454, set./out. 2002.

DEL NEGRO, G. Outras lesões: formas de ocorrência rara e associações com outros processos. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A.M. [Ed.]. **Paracoccidioidomicose**. São Paulo: Sarvier/Edusp, 1982. p.229-243.

DEL NEGRO, G. Tratamento, controle de cura: profilaxia. In: In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A.M. [Ed.]. **Paracoccidioidomicose**. São Paulo: Sarvier/Edusp, 1982. p. 271-283.

FAGUNDES, R. Q. **Pesquisa da paracoccidioidomicose em cães (*canis familiaris*) na região endêmica de Botucatu, São Paulo**. 2002. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Botucatu, Universidade Estadual Paulista – Unesp, São Paulo, 2002.

FAVA NETTO, C.; BRITO, T.; LACAZ, C.S. Experimental South American blastomycosis of the guinea pig. **Pathology Microbiology**, v. 24, p.192-206, 1961.

FAVA NETTO, F. C. Ocorrência familiar de blastomicose Sul-Americana. A propósito de 14 casos. **Rev. Inst. Med. Trop.**, São Paulo, n. 3, p. 332-336, 1965.

FEITOSA, A. C., TROVÃO, J. R. **Atlas Escolar do Maranhão: espaço geo-histórico e cultural**. João Pessoa: Grafset, 2006.

FERREIRA, A.W.; ÁVILA, S.L.M. **Diagnóstico laboratorial das principais doenças infecciosas e auto-imunes**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001..

FERREIRA, M.S. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidioidomicose. **Revista de Patologia Tropical**, v. 22, p. 267-406, 1993.

FRANCO, M. et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 20, n. 2, p. 129-132, 1987.

GARCIA, N. M. et al. *Paracoccidioides brasiliensis*: nova amostra isolada de fezes de um pingüim (*Pygoscelis adeliae*). **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 35, p.227-235, 1993.

GEZUELE, E. Aislamiento de Paracoccidioomicose SP de feces de pinguino de La Antartida. In: ENCUESTRO INTERNACIONAL SOBRE PARACOCCIDIOIDOMICOSIS, 4, Caracas, 1989. **Anais...** Caracas, 1989.

GIRALDO, R. et al. Patxogenesis of paracoccidioomicose: a model based on the study of 46 patients. **Mycopathologia**, n. 58, v. 2, p. 63-70, 1976.

GOMES, G.M. et al. PCR for Diagnosis of Paracoccidioomicose. **Journal Clinical Microbiology**, p. 3478-3480, 2000.

GOMES, E.; WINGETER, M.A.; SVIDZINSKI, T.S.E. Dissociação clínico-radiológico nas manifestações pulmonares da paracoccidioomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41(5): 454-458, set-out., 2008.

GONÇALVES, A. J. R.; TERRA, G.M.F.; PASSONI, L.F. Paracoccidioomicose infanto-juvenil: relato de 10 paciente recentemente observados na cidade do Rio de Janeiro: revisão da Literatura. Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. **Revista Médica**, Rio de Janeiro, p. 34-31, jan./mar. 2000.

GREER, D. L.; RESTREPO, A. La epidemiologia de La paracoccidioomicosis. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, v. 82, p. 428-445, 1977.

GROSE, E.; TRAMSITT, J.R. Paracoccidiodes brasiliensis from the intestinal tract of three bats (*Artibeus lituratus*) in Colombia. **Sabouraudia**, n. 4, p. 124-125, 1965.

GUTIERREZ, A. H. Encuesta sobre tuberculosis, histoplasmosis y paracoccidioomicosis en ganado lechero del Valle Del Aburra. **Antioquia Medica**, Medellin, Colombia, v. 24, p.339-358, 1974.

HONÓRIO, M.G et al. Paracoccidioomicose- forma aguda “tipo juvenil”- relato de 24 casos. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 26. **Anais...** Natal, 1990.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE. [Estatísticas]. 2006. Disponível em: <[http://www.ibge.gov.br/series\\_estatisticas/](http://www.ibge.gov.br/series_estatisticas/)>. Acesso em: 26 maio 2009.

KONEMAN, E. W. et al. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido**. 5. ed. Rio de Janeiro: MEDSI, 2001.

LABORATÓRIO DE GEOPROCESSAMENTO. São Luís: UEMA, 2008. Disponível em: <[www.labgeo.uema.br/](http://www.labgeo.uema.br/)>. Acesso em: 15 abr. 2009.

LACAZ, C. da S. et al. **Tratado de micologia médica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

LEÃO, RC, Mendes E. Paracoccidioidomycosis, neoplasia and associated infections. **Allergol Immunopathol (Madr)**, v. 8, n. 3, p. 185-188, 1980.

LIMA, H. S. et al. Avaliação da incidência de paracoccidioidomicose na Ilha de São Luís-Maranhão-Brasil. In: ENCONTRO NACIONAL DOS ESTUDANTES DE FARMÁCIA. 23. 2000. **Anais...**, [S.l.]: Enefar, 2000.

LONDERO, A.T. Epidemiologia. In: \_\_\_\_\_. **Paracoccidioidomicose: Blastomicose sul-americana**. [S.l.]: Sarvier, 1978.

LOPES, C.F.; ARMOND, S. Ensaio terapêutico em casos sulfa-resistentes de blastomicose sul-americana. **Hosp.** Rio de Janeiro, v. 73, p. 1245-1255, 1968.

MACEDO, R. C. L. Infecção natural de tatus por *Paracoccidioides brasiliensis* em Serra da Mesa, Goiás: estudo preliminar. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE MICOLOGIA, 2., 1999, Rio de Janeiro. **Anais...** Rio de Janeiro, 1999. p.192.

MACKINNON, J. E. et al. Temperatura ambiente y blastomycosis sudamericana. **An. Fac. Med. Montevideo**, v. 45, n. 310-318, 1960.

MARQUES, S.A. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. **An. Bras Dermatol**, Rio de Janeiro, v. 78, n. 2, p. 135-150, mar./abr. 2003.

MATUTE, D. R. et al. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. **Mol. Biol. Evol.**, v. 23, p. 65-73, 2006.

McEWEN, J. G. B et al. Experimental murine paracoccidioidomycosis induced by inhalation of conidia. **J. Med.Vet.Mycol.**, v. 25, p. 165-175, 1987.

MINAMI, P.S. **Micologia: métodos laboratoriais de diagnóstico das micoses**. São Paulo: Manole, 2003.

MORAES-VASCONCELOS, D. et al. Paracoccidioides brasiliensis disseminated disease in a patient with inherited deficiency in the beta1 subunit of the interleukin (IL)-12/IL-23 receptor. **Clin Infec Dis.**, v. 41, n. 4, p. 31-37, 2005.

MÓS, E. N.; FAVA NETTO, C. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose. I. Possível papel epidemiológico dos cães. Estudo sorológico e anatomo-patológico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, São Paulo, v.16, p.154-159, 1974.

MUSATTI, C.C. Imunidade celular. In: DEL NEGRO, G.D.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A.M. **Paracoccidioidomicose**: blastomicose sul-americana. São Paulo: Sarvier, 1982. p. 119-26.

NAIFF, R. D. et al. Paracoccidioidomicose enzoótica em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no estado do Pará. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v.28, p.19-27, 1986.

NAIF, R.D.; BARRETO, T. Novos registros de Paracoccidioides brasiliensis em tatus (*Dasypus novemcinctus*). In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PARASITOLOGIA. Rio de Janeiro, 1989. **Anais....** Rio de Janeiro, 1989. Abstract 197.

NEGRONI, P. El Paracoccidioides brasiliensis vive saprofiticamente em el suelo argentino. **Prensa Med. Argentina**, n. 53, p. 2381-2382, 1966.

NEVES, S. L. et al. Paracoccidioidomicose em animais silvestres e domésticos. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v. 27, n. 3, p. 481-488, jul./set. 2006.

OLIVEIRA, M.C.L.M. et al. Paracoccidioidomicose- aspectos epidemiológicos com ênfase no perfil residencial dos pacientes. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 25, Supl., p. 138, 1992.

OLIVEIRA, P.T. et al. Estudo de 54 casos de paracoccidioidomicose diagnosticados no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS. **R Med PUCRS**, v. 7, n. 4, p. 161-166, 1997.

OLIVERO, R. et al. Diagnóstico de paracoccidioidomicosis en el Laboratorio de Micología de la Universidad de Carabobo durante 14 años (1992-2005). **Rev. Soc. Ven. Microbiol.**, v. 27, n. 1, p.349-363, 2007. Disponível em: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562007000100006&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100006&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em: 15 jun. 2008.

ONO, M.A. et al. Inhibition of Paracoccidioides brasiliensis by pesticides: Is this a partial explanation for the difficulty in isolating this fungus from the soil. **Med Mycol**, v. 40, n. 5, p. 493-450, 2002.

ONO, M.A. et al. Canine paracoccidioidomycosis: a seroepidemiological study. **Med Mycol**, v. 39, n. 3, p. 277-285, 2001.

NETO, P. F. X. et al. **Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)**. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.* [online]. 2003, vol.69, n.5, pp. 622-627. ISSN 0034-7299. doi: 10.1590/S0034-72992003000500006.

PAN-AMERICAN SYMPOSIUM ON PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS, 1<sup>st</sup>, Medellin, 1971. **Proceedings**. Washington, D.C.: Pan American Health Organization, 1972. (PAHO - Scientific Publication, 254).

PANIAGO, A.M.M. et al. **Paracoccidiodomicose**: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 94, p. 455-459, jul./ago. 2003.

PANIAGO, A.M.M. et al. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no estado de mato grosso do sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, p. 455-459, jul./ago. 2003.

PATO, A.M.; GIUSIANO, G.; MANGIATERRA, M. Paracoccidiodomicosis asociada a otras patologias respiratórias em um hospital de Corrientes, Argentina. **Rev. Argent. Microbiol.** Disponível em <[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&jpid=S0325-75412007000300009&Ing=ptjnm=ISO](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&jpid=S0325-75412007000300009&Ing=ptjnm=ISO)>. Acesso em: 15 maio 2009.

PEDROSA, P.N.; WANKE, B.; COURA, J.R. Emprego da Associação sulfametoxazol + trimetoprim no tratamento da paracoccidiodomicose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 8, p. 159-165, 1974.

PEREIRA, M.; VIANNA, G. A propósito de um caso de blastomicose (*Pyohemia blastomycotica*). **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 1, p.65-83, 1911.

PRIPAS, S. Paracoccidiodomicose: atendimento a nível de assistência primária a saúde. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, 22:233, 1988.

QUAGLIATO JUNIOR, R. et al. Associação entre paracoccidiodomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. **J. bras. pneumol.**, v. 33, n. 3, p. 295-300, 2007.

RESTREPO, A. et al. Distribution of Paracoccidiodin sensitivity in Colômbia. **Am J. trop. Med.**, n. 17, p. 25-37, 1968.

RESTREPO, A. et al. Ketoconazole in paracoccidiodomycosis Long therapy study with prolonged oral therapy. **Mycopathologia**, n. 72, p. 35-45, 1980.

RESTREPO, A. et al. Paracoccidiodomycosis (south american blastomycosis): a study of 39 cases observed in Medellin, Colombia. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 19, n. 1, p. 68-76, 1970

RESTREPO-MORENO, A. The ecology of *Paracoccidiodides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**., v. 23, p.323-34, 1985.

RICCI, G. et al. Canine paracoccidiodomicosis: report on the first case of the literature. ARBS. **Ann Rev. Bio Sciences**., special issue, 2002.



RIZZON, C.F.C.; SEVERO, L.C.; PORTO, N.S. Paracoccidioidomicose-estudo de 82 casos observados em Porto Alegre-RS. **Rev. Ass. Med. Rio Grande do Sul**, v. 24, n. 1, p. 15-17, 1980.

SEMIGHINI, C.P. et al. Molecular identification of *Paracoccidioides brasiliensis* by 5' nuclease assay. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v. 44, p. 383-386, 2002.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Consenso em paracoccidioidomicose. **Rev. Soc. Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 297-310, maio./jun. 2006.

SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

SILVA, A. R. Paracoccidioidomicose: experiência do Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, XLII. **Anais....** São Luís-MA, 2006.

SILVA, C. M. P. **Estudo clínico e epidemiológico da cromoblastomicose no estado do Maranhão**. 1999. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 1999.

SILVA, J. F. et al. Paracoccidioidomicose: registro de 38 casos observados em Teresina (PI). **Rev. Bras. Cir.**, v. 72, n. 6, p. 365-367, 1982.

SILVA-VERGARA, M.L. et al. Isolation of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, State of Minas Gerais, Brazil. **Medical Mycology**, Oxford, v. 36, p. 37-42, 1998.

TELLES, F. Saúde no Paraná. **Boletim Epidemiológico**, Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, 1997.

TRAVASSOS, L.R. et al. The gp43 from *Paracoccidioides brasiliensis*: a major diagnostic antigen and vaccine candidate. In: DOMER, J. E.; KOBAYASHI, G. S. (Eds.). *The Mycota XII. Human Fungal Pathogens*, p. 279-296, 2004.

VALLE, A. C. F. et al. Tratamento da paracoccidioidomicose: estudo retrospectivo de 500 casos. I- Análise clínica, laboratorial e epidemiológica. **An. bras. Dermatol.**, v.67, n. 5, p. 251-254, 1993.

VERAS, K. N. **Paracoccidioidomicose**: estudo epidemiológico e clínico de pacientes internados no Hospital de Doenças Infecto-contagiosas (HDIC) em Teresina, Piauí. Identificação de Reserváreas nos Estados do Pará e Maranhão. 1995. Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1995.

VERGARA, M.L.S; LEITE, C.M.; MARTINEZ, R. Isolamento de *Paracoccidioides brasiliensis* de solo de Plantações de Café em Ibiá, Estado de Minas Gerais, Brasil. **Micologia Médica**, v. 36, p. 37-42, 1998.

VERLI, F. D. et al. 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. **Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 234-237, maio/jun. 2005.

VERONESI, R. Blastomicose Sul Americana (Paracoccidioidomicose). In: \_\_\_\_\_. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 1996.

WANKE, B. et al. Paracoccidioidomicose. In: COURA, J.R. (Org.). **Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. v. 2. p. 1193-1206.

WANKE, B. Paracoccidioidomicose. Inquérito intradérmico comparacoccidioidina em zona urbana do município do Rio de Janeiro. 1976. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1976.

## APÊNDICE A –

**CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS  
(UFMA-SES-SEMUS)**

Praça Madre Deus, 02- Térreo-Bairro Madre Deus- São Luís-MA

REGISTRO N°----- DATA---/----/---- Município que reside -----

**Identificação**

Nome-----

Endereço-----

Idade-----Data de Nascimento-----/------/------ Sexo-----Etnia-----

Grau de Escolaridade----- Profissão Atual (há quanto tempo?) -----

Profissão Anterior (há quanto tempo?)-----

**Dados Epidemiológicos**

Mora com quantas pessoas-----

Tempo de moradia atual-----

Tempo de moradia anterior-----

Conhece alguém com o mesmo problema Sim ( ) Não( ) Quem -----

Tem algum caso na localidade Sim ( ) Não ( )

Mora em zona rural ( ) urbana ( )

Realizou viagem-----

Adquiriu a doença no local onde mora Sim ( ) Não ( );

Origem do caso: Autóctone ( ) Importado ( ) Desconhecido ( ); Hábitos, consome bebida alcoólica Sim ( ) Não ( ); Fuma Sim ( ) Não ( );

**História da Doença Atual**

Informação cedida por----- Data do início ---/----/----

Emagrecimento-----Tosse-----Produção de secreção pulmonar-----Falta de ar-----

Febre-----Gânglios----- Protusão abdominal-----Dor abdominal----- Alterações na pele----- Alterações na mucosa----- Consultas anteriores: Sim ( ) Não ( )  
 Quantas ---- Internações Sim ( ) Não ( ), Quantas vezes----- Hospital (citar)-----  
 ----- Motivo da internação----- Tratamento realizado para -----  
 Realizou exames: Sim ( ) Não ( ), Quais exames: Direto ( );  
 Histopatológico ( ) Sorologia ( ) Imagem ( ) Outros ( ) Medicação utilizada-----  
 Por quanto tempo----- Percebeu alguma melhora Sim ( ) Não ( );

### ***Exame Físico***

Pulso----- Temp. axilar----- PA----- FR----- Peso-----  
 Ectopia: Estado Geral----- Orientado----- Fala----- Marcha----- Palidez-----  
 Mucosa e Fâneros-----  
 Gânglios-----  
 Ap. Cardiovascular-----  
 Ap. Respiratório-----  
 Abdômen----- Baço: Grau----- Fígado-----  
 Membros-----  
 Outros-----

### ***Exames Complementares***

Hemogramas: Hemácias----- Ht----- Hg----- Plaquetas-----  
 VHS-- Leucócitos----- Seg.----- Linf.----- Eosinófilos----- Monócitos--  
 Roteinograma: Albumina----- Globulina----- Alb/Glob----- TGO--  
 ----- TGP-- GGT----- Fosf. Alcal.----- Bilirrubinas D-----  
 ----- I----- Úréia----- Creatinina-Glicemia----- CD4-----  
 --CD8----- CV (HJV)----- Sorologia: IgG-----  
 ----- IgM----- IFI (calazar)----- Data---/---/---  
 - IDRM----- Mielograma----- Paracoccidioidina-----

Exame direto: Esfregaço----- Biópsia-----  
 Data-----/-----/-----

**Exames Específicos**

Data	Reação Intradermica	Sorologia		Exame Direto	Biópsia	Cultura	Inoculação
		IgG	IgM				

Tratamento (início----/----/----)

Droga-----Dose-----Duração--

Ambulância (A) Hospital (H) Residência A + R ( ) H + R ( )

**Evolução**

Data	Temp.	Peso	Fígado	Baço	Gânglio	Pele Mucosa	Ap. Resp.	Ap. C. V	Exames

DESTINO DO PACIENTE Alta ( ) Óbito ( ) Abandono ( )

OBSERVAÇÕES \_\_\_\_\_

Data----/----/-----

Médico

## ANEXO A –



**Foto 1** - Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela no Piauí (IDTNP-PI)



Fonte: Os verdes fotos

**Foto 2** - Plantação de eucalipto Açailândia-MA

## ANEXO B –



Fonte: [www.justicanostrilhos.org](http://www.justicanostrilhos.org).

**Foto 3** – Piquiá (Açailândia, MA)

Uma nuvem de fumaça e sujeira se levanta de repente das siderúrgicas e invade o povoado de Piquiá (casas, escola, posto de saúde).



**Foto 4**- Floresta Ombrófila (tropical umida) -Região Oeste do estado.

## ANEXO C –



**Foto 6** -: E.S.S, 30 anos, pardo, cabeleireiro



Matos, Wilma Batista de

A Geografia da Paracoccidiodomicose no Estado do Maranhão Brasil /  
Wilma Batista de Matos – São Luís, 2009.

71f.:il.

Impresso por computador (fotocópia)

Orientador: Antonio Rafael da Silva.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Maranhão,  
Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente, 2009.

1. Paracoccidiodomicose – Maranhão. 2. Distribuição  
geográfica. 3. Aspectos clínicos. I. Título.

CDU 616.992 (812.1)