

GUSTAVO DA SILVA RODRIGUES

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E NEOPLASIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de mestre.

Porto Alegre

2007

GUSTAVO DA SILVA RODRIGUES

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E NEOPLASIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do grau de mestre.

Orientador:

Prof^o. Dr. Luiz Carlos Severo

Porto Alegre

2007

Rodrigues, Gustavo da Silva

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E NEOPLASIA/Gustavo da Silva Rodrigues.

--Porto Alegre, 2007.

xiii, 37f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Título em Inglês: Paracoccidioidomycosis and Neoplasia.

1. *Paracoccidioides brasiliensis*. 2. Paracoccidioidomicose. 3. Neoplasia.
4. Imunossupressão. 5. Linfoma de Hodgkin.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL.
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

Coordenador do Curso de Pós-Graduação: Prof^o. Dr. José da Silva Moreira

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Severo pela oportunidade em poder desenvolver este trabalho e principalmente pela orientação;

Aos meus pais Iseu e Tânia, meus irmãos Leonardo e Cristiane pela paciência, incentivo e apoio;

À minha namorada Adriana pela paciência, carinho, incentivo e apoio;

Ao meu amigo Flávio, pelas sugestões e apoio;

As amigas do Laboratório de Micologia da Santa Casa – Complexo Hospitalar, Porto Alegre: Cecília, Ilva, Inajara, Luciana, Alexandra e Melissa.

SUMÁRIO

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas e siglas	xii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	04
2.1 Objetivo geral.....	04
2.2 Objetivo específico	04
3 MÉTODOS.....	05
3.1 Delineamento e período do estudo.....	05
3.2 População do estudo	05
3.3 Instituição.....	05
3.4 Aspectos éticos.....	06
3.5 Diagnóstico de paracoccidiodomicose	06
3.5.1 Exame microscópico direto.....	07
3.5.2 Técnicas histológicas.....	07
3.5.3 Soromicologia	09
3.6 Diagnóstico de neoplasia.....	11
3.7 Colheita dos dados	11
3.8 Análise estatística dos dados	11
4 ARTIGO.....	12
4.1 Associação entre paracoccidiodomicose e neoplasia: relato de 24 casos (submetido ao periódico Mycopathologia sob o número MYCO930).....	12
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
6 ANEXOS.....	31
6.1 Anexo I – Instrumento para colheita dos dados.....	31
6.2 Anexo II – Declaração referente aos aspectos de Ética Médica.....	34
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

RESUMO

Pacientes com paracoccidioidomicose (PCM) podem apresentar comorbidades de natureza não infecciosa, tais como a doença de Hodgkin, leucemias e carcinomas. Neste sentido, o presente trabalho tem como objetivo avaliar clinicamente a associação entre paracoccidioidomicose e neoplasia.

Foi realizado um estudo retrospectivo durante um período de 35 anos (1972-2007), das fichas clínicas de 802 pacientes com diagnóstico da micose, provenientes dos arquivos do Laboratório de Micologia, Santa Casa - Complexo Hospitalar, Porto Alegre. Vinte e quatro casos (3,18%) apresentaram concomitantemente algum tipo de neoplasia. Foram estudados aspectos demográficos, hábitos de vida, manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais, evolução e tratamento realizado em ambas as doenças. O diagnóstico da paracoccidioidomicose foi feito através do exame micológico direto, histopatologia e/ou soromicologia; todos os casos de neoplasia tiveram confirmação histopatológica e/ou citopatológica.

Todos os pacientes eram do sexo masculino, com idade entre 40 e 65 anos, com uma mediana de 53 anos. Manifestações relacionadas ao aparelho respiratório foram as principais queixas quando do diagnóstico da micose. Predominou o envolvimento pulmonar seguido por tegumentar e ganglionar. Em 12 pacientes o diagnóstico da PCM precedeu o da neoplasia, em 10 foram simultâneos, e em dois a neoplasia foi identificada anteriormente à micose. Houve concomitância de lesões entre as duas doenças em 66,6% dos casos. Os carcinomas representaram 95,8% das neoplasias, dos quais o de pulmão foi o mais freqüente, com 15 casos (62,5%); um paciente tinha doença de Hodgkin. A diferença entre a freqüência de carcinoma

brônquico na população estudada e na população sem a micose foi estatisticamente significativa ($p = 0,0015$). A terapêutica da PCM consistiu, isoladamente, de sulfas (29,2%), sulfametoxazol-trimetoprim (20,8%), cetoconazol (12,5%), itraconazol (12,5%) e anfotericina B (4,2%); houve combinação entre drogas em dois casos e substituição em uma oportunidade. A conduta antineoplásica mais empregada foi cirúrgica (11/24) seguida da radioterápica (9/24), quimioterápica (3/24) de um não se obteve relato. Cura micológica foi observada em doze casos, em nove a evolução é desconhecida e três pacientes foram ao óbito.

Em conjunto, os resultados mostraram que existe uma associação entre a paracoccidiodomicose e neoplasia.

ABSTRACT

Patients with paracoccidioidomycosis may have comorbidities of non-infectious, such as Hodgkin's disease, leukaemia and cancers. Thus, the present study aims to evaluate the clinical association between the paracoccidioidomycosis and neoplasia.

A retrospective study was conducted over a period of 35 years (1972-2007) through the revision of chips clinics from 802 patients with clinical diagnosis of mycosis, from the archives of Mycology Laboratory, Santa Casa - Complex Hospital, Porto Alegre. Twenty-four cases (3.18%) had some form of cancer concurrently. They were studied demographics, habits of life, leading clinical, radiological and laboratory, as well as developments in treatment done in both diseases. Paracoccidioidomycosis was diagnosed based on direct mycological exam, serologic and/or histopathologic evidence. All cases of cancer were confirmed by histopathologic and/or cytopathologic examination.

All patients were male, aged between 40 and 65 years, with a median of 53 years. Disturbs related to the respiratory system were the main complaints. Lung involvement was the most predominant, followed by the tegumentary and lymphatic. In 12 patients the diagnosis of paracoccidioidomycosis preceded that of neoplasia, 10 were simultaneous, and in two to neoplasia was identified prior to mycosis. There was a concomitance between both of the illnesses in 66,6% of the cases. The cancers accounted for 95.8% of the cancers of the lung, which was the most frequent, with 15 cases (62.5%); one patient had Hodgkin's disease. The difference between the frequency of bronchial carcinoma in the studied population and the population without mycosis was statistically significant ($p = 0.0015$). The

paracoccidioidomycosis therapy consisted alone of sulfas (29,2%), sulfamethoxazole-trimethoprim (20,8%), ketoconazole (12,5%), itraconazole (12,5%) and amphotericin B (4,2%); there was a drug combination in both cases and a substitution in a given opportunity as well. The most used antineoplastic procedure was the surgical one (11/24), followed by radiotherapy (9/24) and chemotherapy (3/24). The mycological cure was noticed in twelve cases; in nine of the cases the evolution is unknown and three patients died. Together, the results showed that there is an association between paracoccidioidomycosis and cancer.

Lista de tabelas

Artigo

Tabela 1 Características dos pacientes com associação entre paracoccidioidomicose e neoplasia 19

Tabela 2 Paracoccidioidomicose associada à neoplasia: casos da literatura 20

Lista de abreviaturas e siglas

°C - grau Celsius

°GL - grau Gay-lussac

% - porcentagem

cm - centímetro

DMSO - dimetil-sulfóxido

g - grama

h - hora

HIV - vírus da imunodeficiência humana

min - minuto

ml - mililitro

mm - milímetro

μl - microlitro

μm - micrômetro

NaCl - cloreto de sódio

NPT - nutrição parenteral total

R.P.M. - rotações por minuto

1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM), inicialmente conhecida como blastomicose brasileira, blastomicose sul-americana ou doença de Lutz-Almeida-Splendore, foi observada pela primeira vez no Brasil em 1908, por Adolpho Lutz em dois pacientes que apresentavam lesões ulcerosas na boca e enfartamento ganglionar cervical (Wanke e Londero, 1998).

A PCM é uma infecção fúngica sistêmica, de caráter granulomatoso e progressão insidiosa, causada pelo fungo dimórfico, *Paracoccidioides brasiliensis*, que a 25°C, apresenta forma miceliana sendo saprófita de plantas e do solo, e a 37°C, apresenta forma patogênica de levedura (Brummer e cols., 1993; Bethlem e cols., 1999; Borges-Walmsley e cols., 2002; San-Blas e cols., 2002; Costa e cols., 2005).

É endêmica na América Latina, principalmente em regiões úmidas subtropicais com muitos rios e montanhas. A porta de entrada do fungo é o trato respiratório superior, através da inalação de conídios. Nos pulmões, os fungos, na forma micelial, são fagocitados por macrófagos locais, ocorrendo a transformação para o estado leveduriforme. A partir desse órgão, pode haver disseminação para outros órgãos ou sistemas, via linfahematogênica e, na dependência da imunidade do hospedeiro, pode ou não desenvolver a doença (Brummer e cols., 1993; Bethlem e cols., 1999; Borges-Walmsley e cols., 2002; Costa e cols., 2005).

Clinicamente, as lesões podem manifestar-se em diferentes formas ou permanecerem assintomáticas no indivíduo infectado por longos períodos de tempo. Agrupando-se os sinais e sintomas da PCM, esta pode apresentar-se sob a forma de

dois padrões principais: 1- Forma aguda ou juvenil, normalmente grave, de evolução rápida, afetando predominantemente jovens de ambos os sexos e comprometendo principalmente células do sistema retículo-endotelial; 2- Forma crônica ou adulta com instalação lenta, gradual, observada com maior frequência em indivíduos adultos (entre 30 e 50 anos), sendo as mulheres menos afetadas (Brummer e *co/s.*, 1993; Wanke e Londero, 1998).

A PCM pode manifestar-se associada a outras infecções, como tuberculose, cromoblastomicose, esporotricose e síndrome da imunodeficiência adquirida; associada a linfoma, leucemia e carcinoma e, como micose oportunista em pacientes submetidos à terapia imunossupressora (Severo e *co/s.*, 1980; Londero e *co/s.*, 1987; Londero e Ramos, 1990; Brummer e *co/s.*, 1993; Marques e Shikanai-Yasuda, 1994; Goldani e Sugar, 1995).

Embora a proporção de pacientes neoplásicos acometidos por infecções fúngicas tenha aumentado drasticamente nas últimas três décadas, até o momento, exceção feita aos estudos de Leão e Mendes (1980) e Conceição (1996), poucos trabalhos têm dado ênfase à associação entre PCM e neoplasia.

A imensa maioria dos artigos científicos é constituída de relatos de casos, isolados ou no contexto de estudos clínico-epidemiológicos de casuísticas hospitalares da PCM (Gonzalez e cols., 1957; Machado Filho e Miranda, 1961; Rapoport e cols., 1974; Severo e cols., 1979a; Severo e cols., 1979b; Severo e cols., 1980; Ronquillo, 1983; Gonçalves e cols., 1984; Esper e cols., 1985; Bodey e cols., 1992; Valle e cols., 1992; Marques e Shikanai-Yasuda, 1994; Maymó Argañaraz e cols., 2003; Paniago e cols., 2003; Pato e cols., 2007).

A melhor compreensão dessa associação no desenvolvimento de ambas as doenças ou no favorecimento de uma pela outra, pode permitir a realização de medidas preventivas, intervenções terapêuticas precoces, mais efetivas e seguras, diminuindo o erro diagnóstico e o tempo das internações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar clinicamente a associação entre paracoccidiodomicose e neoplasia.

2.2 Objetivo específico

Constatar que tipo de neoplasia é mais prevalente na associação com a paracoccidiodomicose;

Investigar se o processo crônico da PCM pode predispor à transformação maligna;

Avaliar o impacto da paracoccidiodomicose no decorrer do processo neoplásico;

Verificar se os efeitos do tratamento quimioterápico favorecem ao desenvolvimento da paracoccidiodomicose oportunista;

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento e período do estudo

Estudo de coorte retrospectivo e observacional, janeiro de 1972 e dezembro de 2007.

3.2 População do estudo

À população do estudo foram incluídos todos os casos consecutivos de paracoccidiodomicose associado à neoplasia diagnosticados na Santa Casa - Complexo Hospitalar no período de 1972 (primeiro caso de PCM) a 2007.

3.3 Instituição

A Santa Casa de Porto Alegre é um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por sete hospitais, que ao todo somam mais de 1.076 leitos, 132 dos quais são de terapia intensiva. É uma Instituição com mais de 200 anos de existência, servindo como hospital-escola à Faculdade de Medicina da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Por ano, ocorrem na Instituição 52.000 internações e 708.000 consultas ambulatoriais. Cerca de 60% dos leitos do hospital são destinados a pacientes do Sistema Único de Saúde, e 40% a pacientes particulares ou conveniados.

(fonte: http://santacasa.org.br/santacasa/desempenho_assistencial.asp, acesso 23/08/2007).

3.4 Aspectos éticos

O estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética da Santa Casa – Complexo Hospitalar de Porto Alegre, garantido o anonimato dos pacientes incluídos na pesquisa, tendo sido aprovado sob parecer número 826/05. No anexo II consta declaração referente a aspectos de ética, enviado ao Comitê de Ética.

3.5 Diagnóstico de paracoccidioidomicose

O diagnóstico “padrão ouro” para PCM é a visualização direta das leveduras multibrotantes em fluídos biológicos e cortes histológicos, ou isolamento do fungo de espécimes humanos (Brummer e cols., 1993).

A soromicologia geralmente fornece resultados precoces superiores ao cultivo (de crescimento lento) e a histopatologia. Contudo, a ausência de resposta sorológica não exclui PCM, particularmente em pacientes imunocomprometidos.

Dessa forma, o diagnóstico foi baseado em: exame microscópico direto, técnicas histológicas e soromicologia.

3.5.1 Exame microscópico direto

Realizado mediante a visualização de *P. brasiliensis* em preparado a fresco a partir de uma variedade de espécimes: escarro, biópsia, líquido, lavado brônquico ou broncoalveolar e drenagem de fístulas e linfonodos.

Procedimento: Coloca-se uma pequena porção do material entre lâmina e lamínula e, por pressão, torna-se delgado o preparado. Em caso de espécime clínico muito grosso, e de difícil observação, adiciona-se hidróxido de potássio a 20 % e tinta Parker azul negro permanente na proporção 3:1, como soluções clarificante e colorante, respectivamente. A observação microscópica se realiza com lente de 40X.

Leitura: Ao microscópio, a levedura é esférica, com tamanho entre 5 a 35 μm com uma parede refringente. Podem ter um ou vários brotamentos com istmo estreito ou podem se apresentar em cadeias unidas por uma fina ponte citoplasmática.

3.5.2 Técnicas histológicas

As colorações de Gram e Ziehl-Neelsen não são úteis; a coloração de Giemsa demonstra os organismos somente quando eles são abundantes. Os cortes corados com hematoxilina-eosina possibilitam observar formas típicas de *P. brasiliensis*, porém maior sensibilidade é obtida com coloração pela prata, na qual os fungos coram-se intensamente pela solução de prata-metanamina, assumindo a tonalidade

acastanhada e contrastando com as demais estruturas celulares, que adquirem a coloração verde.

Procedimento: Método Gomori-Grocott (Técnica rápida)

1º Identificar e desparafinar os cortes em estufa a 64 °C por 15 min; após fixar às lâminas em: xilol (10 min); álcool 96 °GL (1 min) e posteriormente, hidratar com água destilada por 10 min;

2º Em um béquer, adicionar ácido crômico 5 % e aquecer até a temperatura de 64 °C; após imergir as lâminas por 1 min; Desprezar a solução após o uso.

3º Deixar as lâminas esfriarem e em seguida, lavar com água destilada por 3 vezes;

4º Em um outro béquer, verter metabissulfito de potássio 1 % e imergir as lâminas por 1 min; Desprezar a solução após o uso.

5º Lavar as lâminas com água destilada por 3 vezes;

6º Em uma proveta colocar 30 ml de DMSO e em outra 50 ml de água destilada, 4 ml de Borato de sódio 5 % e 50 ml de prata metanamina. Misturar em béquer ambas as soluções e colocar as lâminas dentro, aquecendo-as até 74 °C. Retirar as lâminas. Observar ao microscópio o corte controle. Se a coloração estiver adequada, passe-se para a próxima etapa, se não, deixar as lâminas por mais 1 min;

7º Deixar as lâminas esfriarem e em seguida, lavar com água destilada por 3 vezes;

8º Em um béquer, imergir as lâminas em cloreto de ouro 0,1 % por 1 min;

9º Lavar as lâminas com água destilada por 3 vezes;

10º Em um béquer, imergir as lâminas em tiosulfato de sódio 2 % por 1 min; Desprezar a solução após o uso.

11º Lavar as lâminas com água destilada por 3 vezes;

12º Em um béquer, imergir as lâminas em verde claropor 1 min; Desprezar a solução após o uso.

13º Desidratar as lâminas em álcoois: 96 °GL (1 min); 99 °GL (1 min) e xilol (15 min);

14º Com bálsamo do Canadá, montar os cortes entre lâmina e lamínula.

3.5.3 Soromicologia

A reação de imunodifusão radial dupla é um exame indireto de imunoprecipitação em gel, no qual os componentes da reação se difundem radial e passivamente, formando linhas de precipitação no ponto de equilíbrio. Esta técnica se fundamenta nas reações antígeno-anticorpo do *P. brasiliensis*. Esta técnica tem especificidade 98,9 % e sensibilidade entre 84,3 %, permitindo detectar até 3 bandas de precipitado antígeno-anticorpo no gel de ágar (Brummer e cols., 1993).

Colheita do material: O paciente deverá estar em jejum, ou fora dos períodos de digestão para evitar a lipemia. A colheita de 5 a 10 ml de sangue venoso deverá ser asséptica e o sangue, transportado ao laboratório em frasco estéril com tampa de borracha, sem anticoagulante. O frasco deve ser conservado em temperatura ambiente até a formação do coágulo. A remessa do sangue ao laboratório deverá ser feita em 24 h. O soro é separado segundo os preceitos técnicos a fim de evitar a hemólise. Adicionar mertiolate na concentração final de 1:10.000, a partir da solução estoque 1:100.

Procedimento:

1º Pipetar 3 ml de agarose 1 % em salina sobre lâmina de vidro (25 x 75 mm);

2º Esperar esfriar e, com um molde perfurador (um orifício central e 6 periféricos), fazer orifícios de 3 mm de diâmetro e retirar o ágar.

3º Colocar, no orifício do centro, 10 µl de antígeno; nos orifícios superior e inferior, soro anti-antígeno (soro controle); e nos orifício laterais, soros suspeitos;

4º Incubar 12 h em câmara úmida;

5º Lavar 1 h em citrato de sódio a 5 %;

6º Deixar em solução de NaCl a 0,85 % durante 24 h, fazendo 3 a 4 trocas;

7º Envolver em papel filtro umedecido em água destilada e secar a 37 °C por 12 h;

8º Molhar as lâminas envolvidas no papel filtro, retirando com cuidado o papel;

9º Lavar com água destilada para retirar fragmentos do papel filtro sobre o gel;

10º Corar com solução corante (Amido Schwartz 0,1 g, ácido acético 20 ml) durante 5 min. Descorar com solução descorante.

Leitura e interpretação dos resultados: Todo soro suspeito que forme uma linha de precipitação com identidade total com a linha de precipitação do controle é considerado positivo.

3.6 Diagnóstico de neoplasia

A confirmação diagnóstica de neoplasia foi realizada através de exame anatomopatológico e/ou citopatológico de material obtido por biópsia, aspiração ou em peça cirúrgica no Laboratório de Patologia Clínica da Santa Casa – Complexo Hospitalar.

3.7 Colheita dos dados

Os dados foram colhidos através de formulário padronizado (Anexo I), sendo que informações adicionais foram obtidas nos prontuários médicos dos hospitais nos quais os pacientes tiveram atendimento.

3.8 Análise estatística dos dados

Foram empregados testes comparativos entre proporções (qui-quadrado), adotando-se 5,0% como nível de significância.

4 ARTIGO

Associação entre paracoccidioidomicose e neoplasia: relato de 24 casos

Gustavo da Silva Rodrigues¹, José da Silva Moreira²,

João Carlos Prolla³, Luiz Carlos Severo⁴.

1. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas - Mestrado e Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (POA), Rio Grande do Sul (RS); Bolsista Capes;

2. Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS; Pneumologista do Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa - Complexo Hospitalar, POA, RS;

3. Professor Adjunto do Curso de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas da UFRGS; Citopatologista da Santa Casa - Complexo Hospitalar, POA, RS;

4. Pesquisador 1B do CNPq; Professor Associado, Departamento de Medicina Interna, UFRGS, POA, RS, Brasil.

Endereço para correspondência: Dr. Luiz Carlos Severo, Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa - Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS, Brasil. Fax: 55 51 3214-8410. E-mail: severo@santacasa.tche.br

Resumo

Foram revisados 24 casos de associação entre paracoccidiodomicose (PCM) e neoplasia. Manifestações relacionadas ao aparelho respiratório foram as principais queixas. Predominou o envolvimento pulmonar seguido por tegumentar e ganglionar. O diagnóstico da PCM foi efetuado através da soromicologia, histopatologia e exame micológico direto, e todos os casos de neoplasia tiveram confirmação histopatológica e/ou citológica. Em 12 pacientes o diagnóstico da PCM precedeu o da neoplasia, em 10 foram simultâneos, e em dois a neoplasia foi identificada anteriormente à micose. A neoplasia mais prevalente foi carcinoma brônquico (15 casos); um paciente tinha doença de Hodgkin. Houve concomitância de lesões entre as duas doenças em 66,6% dos casos. A terapêutica da PCM consistiu, isoladamente, de sulfas, sulfametoxazol-trimetoprim, cetoconazol, itraconazol e anfotericina B; houve combinação entre drogas em dois casos e substituição em uma oportunidade. A conduta antineoplásica mais empregada foi cirúrgica seguida da radioterápica e quimioterápica. Cura micológica foi observada em doze casos, em nove a evolução é desconhecida e três pacientes foram ao óbito. Os dados obtidos são discutidos em comparação com a literatura.

Descritores: *Paracoccidioides brasiliensis*; Paracoccidiodomicose; Neoplasia; Imunossupressão; Doença de Hodgkin.

Abstract

Twenty four cases of association between paracoccidioidomycosis and neoplasia have been revised. Disturbs related to the respiratory system were the main complaints. Lung involvement was the most predominant, followed by the tegumentary and lymphatic. The PCM diagnosis was done through seromycology, histopathology and direct mycological exam, and all cases of neoplasia were confirmed by histopathologic and/or citologic examination. The most prevalent tumor was bronchial carcinoma (15 cases); one patient had Hodgkin's disease. There was a concomitance between both of the illnesses in 66,6% of the cases. The PCM therapy consisted alone of sulfas, sulfamethoxazole-trimethoprim, ketoconazole, itraconazole and amphotericin B; there was a drug combination in both cases and a substitution in a given opportunity as well. The most used antineoplastic procedure was the surgical one, followed by radiotherapy and chemotherapy. The mycological cure was noticed in twelve cases; in nine of the cases the evolution is unknown and three patients died. The obtained data are discussed in comparison with the literature.

Keywords: *Paracoccidioides brasiliensis*; Paracoccidioidomycosis; Cancer; Immunosuppression; Hodgkin's disease.

Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) constitui-se na mais relevante micose sistêmica da América Latina - causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, com porta de entrada pulmonar [1]. Dependendo do estado imunológico do hospedeiro, a infecção primária regride ou evolui para uma doença progressiva com curso agudo, subagudo ou crônico [1, 2].

Poucos estudos têm dado enfoque à associação entre PCM e neoplasias [3,4]. De um modo geral, os trabalhos publicados são constituídos de relatos de casos isolados [5-10] ou no contexto de pesquisas clínico-epidemiológicas de casuísticas hospitalares [11-17].

No presente trabalho apresenta-se uma série de 24 casos de associação entre PCM e neoplasia, com uma revisão da literatura sobre o assunto.

Métodos

Foram revisados todos os casos de associação PCM e neoplasia nas fichas clínicas de 802 pacientes com diagnóstico da micose, provenientes dos arquivos do Laboratório de Micologia da Santa Casa - Complexo Hospitalar, Porto Alegre, RS, Brasil, no período entre 1972 e 2007.

O diagnóstico da micose foi confirmado pela visualização de *P. brasiliensis* em espécime clínico por exame micológico direto, cortes histológicos corados pela

coloração Gomori-Grocott e/ou detecção de anticorpos específicos por imunodifusão radial dupla.

A confirmação diagnóstica de neoplasia foi realizada através de exame anatomopatológico e/ou citopatológico de material obtido por biópsia, aspiração ou em peça cirúrgica.

Foram levantados dados demográficos, hábitos de vida, principais manifestações clínicas, radiológicas e laboratoriais, bem como evolução e tratamento realizado em ambas as doenças.

O estudo foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa - Complexo Hospitalar, tendo sido aprovado sob parecer número 826/05.

Testes comparativos entre proporções (qui-quadrado) foram empregados, adotando-se 5,0% como nível de significância.

Resultados

Dos 802 pacientes com PCM revisados, 98,5% eram fumantes, e 24 (3,18%) deles apresentaram concomitantemente algum tipo de neoplasia durante o período da evolução da micose (Tabela 1). Todos os 24 pacientes eram do sexo masculino, 23 eram brancos e um negro (caso 11). A idade variou entre 40 e 65 anos, com mediana de 53 anos. Doze pacientes (50,0%) eram agricultores; os demais exerciam profissões variadas. Os 24 pacientes com neoplasia eram fumantes, e três deles também etilistas (casos 9, 11 e 18).

Os sintomas que levaram à consulta foram, em todos os casos, relacionados ao aparelho respiratório (dispnéia, tosse produtiva, hemoptise). Outras manifestações descritas foram perda de peso, disfagia, anorexia e febre.

O diagnóstico da micose foi realizado, em conjunto, através da soromicologia (10/24), exame microscópico direto (9/24) e histopatologia (5/24). Isoladamente, estes métodos firmaram o diagnóstico em 14 doentes: histopatologia (7), soromicologia (3) e exame microscópico direto (4). Os 24 casos foram classificados conforme critérios sugeridos por Wanke e Londero [2], na forma pulmonar crônica, em 9 casos (37,5%) com comprometimento apenas pulmonar (unifocal) e em 13 (54,2%) comprometimento de 2 ou mais órgãos (multifocal); doença oportunística em dois pacientes (casos 21 e 24).

Os carcinomas representaram 95,8% das neoplasias, dos quais o de pulmão foi o mais freqüente, com 15 casos (62,5%). Histologicamente, 10 dos casos de tumor de pulmão foram classificados como carcinoma de células escamosas, dois dos quais com metástases (casos 12 e 16); 4 como adenocarcinoma, e um como carcinoma de pequenas células. Carcinomas epidermóides foram também observados em pele (2), língua (2), bexiga (um) e laringe (um). Houve um caso de adenocarcinoma de esôfago, um de células transicionais de rim, e um paciente apresentou-se com doença de Hodgkin (tipo esclerose-nodular com predominância linfocitária).

Em relação à seqüência cronológica do diagnóstico das duas doenças, observou-se que em 12 pacientes a PCM precedeu o aparecimento da neoplasia, em 10 foram simultâneos, e em dois a neoplasia foi identificada anteriormente à micose. O sítio da neoplasia e da PCM foi o mesmo em 16 pacientes (66,6%), sendo 15 no pulmão e um na língua. Em nove pacientes os sítios foram diferentes, um dos quais tinha linfoma.

A conduta terapêutica antineoplásica foi cirúrgica em onze pacientes, radioterápica em nove, quimioterápica em três e de um não se obteve relato. O

tratamento da micose foi realizado com sulfanilamídicos em 29,2% dos casos; sulfametoxazol-trimetoprim em 20,8%; cetoconazol em 12,5%, itraconazol em 12,5%; anfotericina B em um caso. Houve combinação entre sulfametoxazol-trimetoprim e cetoconazol no caso 5, e entre sulfa e cetoconazol no caso 6, e ocorreu substituição medicamentosa de sulfametoxazol-trimetoprim e cetoconazol por itraconazol no caso 8. Cura micológica foi observada em doze pacientes; em nove, a evolução ficou desconhecida, e três pacientes foram ao óbito (casos 16, 21 e 23).

Tabela 1 – Características dos pacientes com associação entre paracoccidioidomicose e neoplasia.

Caso (referência)	Idade	Paracoccidioidomicose		Carcinoma/Linfoma ^a			Diagnóstico da neoplasia, intervalo
		Local	Terapia	Órgão	Histologia	Terapia	
1	59	Pulmão, boca	Sulfametoxazol-trimetoprim	Pulmão	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 6 anos
2	49	Pulmão, laringe	Sulfametoxazol-trimetoprim	Pulmão	Adenocarcinoma	Cirurgia	Simultâneo
3	63	Pulmão, laringe, linfonodos	Sulfametoxazol-trimetoprim	Pulmão	Células escamosas	Não efetuada	Posterior, 4 anos
4	62	Pulmão ^b , boca	Sulfametoxazol-trimetoprim	Bexiga	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 12 anos
5	57	Pulmão	Sulfametoxazol-trimetoprim, Cetoconazol	Pulmão	Adenocarcinoma	Cirurgia	Posterior, 2 anos
6	56	Pulmão, boca	Sulfamídica, Cetoconazol	Rim	Células transicionais	Cirurgia	Simultâneo
7	42	Pulmão, laringe, boca	Sulfamídica	Pulmão	Adenocarcinoma	Cirurgia	Posterior, 2 meses
8	51	Pulmão, laringe, boca	Sulfametoxazol-trimetoprim, Cetoconazol, Itraconazol	Pele	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 3 meses
9	40	Pulmão, linfonodos	Cetoconazol	Pulmão	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 6 anos
10	50	Pulmão, linfonodos	Itraconazol	Pulmão	Células escamosas	Cirurgia	Simultâneo
11	54	Pulmão	Sulfamídica	Pulmão	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 3 anos
12	46	Pulmão	Anfotericina B	Pulmão, metástases	Células escamosas	Quimioterapia	Simultâneo
13	65	Pulmão	Sulfamídica	Pulmão	Células escamosas	Radioterapia	Simultâneo
14	52	Pulmão	Itraconazol	Língua	Células escamosas	Cirurgia	Simultâneo
15	41	Pulmão, boca	Cetoconazol	Laringe	Células escamosas	Cirurgia	Simultâneo
16	49	Pulmão	Cetoconazol	Pulmão, metástases	Adenocarcinoma	Radioterapia	Posterior, 4 anos
17	51	Pulmão, laringe	Sulfamídica	Esôfago, metástases	Adenocarcinoma	Cirurgia	Simultâneo
18	52	Pulmão	Sulfametoxazol-trimetoprim	Pele	Células escamosas	Cirurgia	Posterior, 1 ano
19	56	Pulmão	Itraconazol	Pulmão	Células escamosas	Radioterapia	Posterior, 10 anos
20 (7)	59	Complexo primário	Não efetuada	Pulmão	Células escamosas	Cirurgia	Simultâneo
21 ^{cd} (6)	55	Pulmão	Não efetuada	Pulmão	Pequenas células	Quimioterapia	Anterior, 6 dias
22	58	Pulmão, laringe	Sulfamídica	Pulmão	Células escamosas	Cirurgia	Posterior, 3 meses
23	57	Pulmão, língua	Sulfamídica	Língua	Células escamosas	Radioterapia	Simultâneo
24 (8)	48	Pulmão	Sulfamídica	-	Nodular, linfocitária ^a	Quimioterapia	Anterior, 7 anos

Legendas: a = Linfoma de Hodgkin; b = Associado à tuberculose pulmonar; c = Concomitância com infecção por *Strongyloides stercoralis*, cujas larvas foram encontradas em exame citológico e em esfregaço do escarro; d = Diagnóstico da micose feito à necropsia.

Discussão

A associação entre PCM e neoplasias foi referida na literatura pela primeira vez em 1933 [4]. Desde então, há registros de poucos casos (Tabela 2), dos quais três estão incluídos na presente série (casos 20, 21 e 24).

Pacientes com PCM podem apresentar co-morbidades de natureza não infecciosa associadas, tais como a doença de Hodgkin, leucemias e carcinomas (Figura 1). Em recente revisão, os dados clínicos de 12 pacientes com carcinoma mostraram que, na maioria dos casos, ambas as doenças foram simultaneamente diagnosticadas (58,3%), e acometeram o mesmo órgão ou tecidos circunjacentes (83,3%), sugerindo uma possível relação entre ambas as condições [18].

Tabela 2: Paracoccidioidomicose associada à neoplasia: casos da literatura.

	Nº. de Casos	Classificação Histológica	Referência
CARCINOMAS (85)			
Pulmão	34	Epidermóide (7), indiferenciado de pequenas células (4), indiferenciado de grandes células (1), adenocarcinoma (2) e não especificado (10)	[3-7,11,12, 15,16,18]
Pele	08	Basocelular (3), espinocelular (3) e não especificado (2)	[4,13]
Boca			
Língua	05	Epidermóide (1), espinocelular (2) e não especificado (2)	[4,13,14,18]
Palato	02	Epidermóide (1) e espinocelular (1)	[4,13]
Laringe	05	Epidermóide (2) e não especificado (3)	[4,10,14,18]
Esôfago	04	Epidermóide (2), espinocelular (1) e não especificado (1)	[4,9,11]
Estômago	03	Não especificados	[3,14]
Bexiga	02	Não especificados	[4,12]
Próstata	03	Adenocarcinoma	[3,4]
Rinofaringe e trato digestivo	01 cada	Indiferenciado	[4]
Pênis, supra-renal, cólon, rim e paratireóide	01 cada	Não especificados	[4,12,14]
Sem referência à localização do tumor	20	Não especificados	[3,4,17]
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS (08)			
Linfomas	06	Doença de Hodgkin (4) e não especificados (2)	[3,4,8]
Leucemias	02	Mielóide crônica (1) e linfóide crônica (1)	[4,18]
Total	92		

A neoplasia é doença multifatorial [4,5,10]. Assim, nos pacientes em que o carcinoma (CA) e a micose acometeram diferentes locais (casos 4, 6, 8, 14, 15, 17 e 18) e/ou em mesmo sítio extrapulmonar (caso 23), provavelmente podem ter sido coincidências casuais.

Não há evidência de carcinogenicidade atribuível ao *P. brasiliensis* [19]. Mesmo assim, outras condições na PCM podem predispor as células à transformação maligna: a disfunção da imunidade celular, particularmente de T *helper* e subpopulações de linfócitos supressores, macrófagos e/ou *natural killer*; estimulação antigênica do sistema linforeticular; condições locais como inflamação crônica; e, fatores associados, como tabagismo [3,4,18].

A disfunção da imunidade celular e a estimulação antigênica são especuladas por comprometer órgãos linfóides predispondo-os à transformação maligna, como ocorre em imunodeficiências e doenças autoimunes [3,18]. Outro fator implicado na carcinogênese é a metaplasia escamosa. Esta foi observada em estudo da citologia do escarro e lavado brônquico em 33% dos pacientes com PCM [20].

Os carcinomas representaram 95,8% da casuística (Tabela 1) e 90,4% dos casos relatados (Tabela 2), sendo o de pulmão o mais prevalente (62,5%). O número médio de fumantes do sexo masculino com mais 30 anos (40% dos homens, 35% deles tabagistas), entre os anos de 1970 (população total: 6.664.891 indivíduos) e 2007 (população total: 10.582.887 indivíduos), situou-se em torno de 620.000 no estado do Rio Grande do Sul [21,22]. A média anual do número de casos de câncer de pulmão nessa população masculina situou-se em torno de 1400 [23]. Como praticamente 100% das pessoas com câncer de pulmão ou com PCM são fumantes, esperar-se-ia que entre os 802 pacientes com PCM – todos do sexo masculino –

ocorressem 1,8 casos (0,22%) dessa neoplasia; entretanto, verificaram-se 15 casos (1,87%) – uma diferença significativa ($p = 0,0015$).

É conhecido o desenvolvimento de CA em regiões fibrosas cicatriciais pulmonares de uma infecção prévia, como por *Mycobacterium tuberculosis* [24-26] ou *Histoplasma capsulatum* [27]. Na maioria dos casos a cicatriz é uma resposta desmoplásica ao tumor [24,25,28]; todavia, pode preceder o CA. Essa informação poderia, eventualmente, explicar a ocorrência da PCM e CA no mesmo local ou em tecidos próximos nos pacientes 1-3, 5, 7, 9, 11, 12, 16, 19 e 22 desta série, e nos casos similares bem documentados [3,4,18]. Todavia, as lesões da PCM encontradas no pulmão foram de doença ativa, e não cicatriciais. Contudo, elas poderiam representar a reativação de processo quiescente, presente já desde o início da infecção, o qual poderia ser muito antigo, contado em 16 ou mais anos [1].

Sabe-se da correlação entre gravidade da forma clínica na PCM e grau de imunodepressão [29]. O CA por si só parece não ter interferência na história natural clínica da PCM [6]. Neoplasias de origem hematológica comprometem a imunidade do hospedeiro [1]. Assim, pacientes com tumores sólidos apresentam a forma crônica e mortalidade similar aos imunocompetentes, exceto naqueles submetidos à terapia citotóxica ou com disseminação da doença neoplásica. Ao passo que, quando combinada a linfoma ou a leucemia a infecção tende a ter um curso clínico mais grave e uma maior mortalidade [18].

Drogas imunossupressoras, como os quimioterápicos e os corticosteróides, bem como a ação depressora do próprio linfoma ou leucemia induzem a reinfecção e/ou a reativação de lesões quiescentes, comumente de localização pulmonar, da PCM [8]. Esse comportamento oportunístico do *P. brasiliensis*, em que a

apresentação clínica tende a ser similar ao das formas agudas ou subagudas disseminadas [2], foi verificada nos casos 21 e 24.

Nos pacientes com CA, em contraste com os portadores de linfomas e/ou leucemias, raramente ocorrem infecções fúngicas graves. Os principais fatores de risco no desenvolvimento da micose associada nesse grupo de pacientes são constituídos pelo uso de drogas imunossupressoras e pela disseminação da doença neoplásica. Na presente série, entretanto, a micose precedeu o encontro do tumor em 12 pacientes, e em 10 o diagnóstico foi simultâneo, não tendo eles, portanto, ainda recebido nenhum tipo de tratamento antineoplásico.

Uma vez que o hábito tabágico fora o mesmo entre os pacientes somente com PCM, ou com PCM e neoplasia, e o fato de ter ocorrido um significativo maior número de câncer de pulmão entre os com PCM sugere algum fator adicional para esta associação, o qual pode ser comum para a instalação de ambas as condições, como vigilância imunológica diminuída, ou que uma das condições esteja favorecendo outra, podendo ser o caso de a lesão inflamatória crônica antiga da PCM aumentar as chances de desenvolvimento da neoplasia [1,18], a qual costuma apresentar um demorado período de latência, até seu aparecimento clínico [30].

Referências

1. Brummer E, Castañeda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microbiol Rev. 1993;6:89-117.
2. Wanke B, Londero AT. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Collier L, Blows A, Sussman M, editors. Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. 9th edition. London: Arnold; 1998. p. 395-407.
3. Leão RC, Mendes E. Paracoccidioidomycosis, neoplasia and associated infections. Allergol Immunopathol. 1980;8:185-8.
4. Conceição YTM. Paracoccidioidomicose e câncer. Frequência da associação em estudo de necropsias [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1996.
5. Gonzalez HD, Moreira JMA, Tchoulamjan A, Urtubey C. Paracoccidioidomycosis y carcinoma de pulmon. Prensa Med Arg. 1957;44:468-72.
6. Severo LC, Londero AT, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary paracoccidioidomycosis in an immunosuppressed patient. Mycopathologia. 1979;68:171-4.
7. Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CFC. The primary pulmonary lymphnode complex in paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 1979;67:115-8.

8. Severo LC, Palombini BC, Utz E, Braun SN. Paracoccidioidomicose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente, em paciente imunossuprimido. *J Pneumol.* 1980;6:21-2.
9. Esper FE, Moraes DM, Santos EP, Rocha A. Associação de megaesôfago chagásico com carcinoma de esôfago fistulizado para a aorta, megaduodeno e blastomicose Sul-americana - Relato de um caso. *Rev Col Bras Cir.* 1985;12:29-33.
10. Maymó Argañaraz M, Luque AG, Tosello MEA, Perez J. Paracoccidioidomycosis and larynx carcinoma. *Mycoses.* 2003;46:229-32.
11. Ronquillo TEF. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose na República do Equador. *Rev Pat Trop.* 1983;12:345-419.
12. Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. *O Hospital (Rio J).* 1961;60:21-62.
13. Rapoport A, Santos IC, Andrade Sobrinho J, Faccio CH, Menucelli Júnior R. Importância da Blastomicose sul americana (BSA) no diagnóstico diferencial com as neoplasias malignas de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cab Pesc.* 1974;1:13-33.

14. Gonçalves AJR, Somogy LA, Braga MP, Pedrosa MC, Carvalho FG, Vieira ARM, Silva MISP, Matos HJ. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-americana): Experiência de um hospital geral. *Arq Bras Med.* 1984;58:237-43.
15. Valle ACF, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1992;34:107-15.
16. Pato AM, Giusiano G, Mangiaterra M. Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes Province, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2007;39:161-5.
17. Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Alberto Thomaz Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:455-9.
18. Marques SA, Shikanai-Yasuda, MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS, and cancer. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 393-405.
19. Ribeiro-Vieira RAMA, Ribeiro DA, Salvadori DMF, Marques SA. Paracoccidioidomycosis: no genetic damage in human peripheral blood cells of patients assessed by single-cell gel (comet) assay. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40:476-8.

20. Tani EM, Franco M. Pulmonary cytology in paracoccidioidomycosis. *Acta Cytologica*. 1984;28:571-5.
21. Atlas Socioeconômico Rio Grande do Sul [Homepage on the Internet]. Porto Alegre: Estados brasileiros mais populosos 1940 - 2007, 2007 [cited 2007 Dec 27]. Available from: <http://www.scp.rs.gov.br/ATLAS/#>
22. Netto ICO. Epidemiologia do tabagismo no Rio Grande do Sul [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
23. Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul [Homepage on the Internet]. Porto Alegre: Principais Causas de Mortalidade no Rio Grande do Sul [cited 2007 Dec 12]. Available from: www.saude.rs.gov.br
24. Oliveira TB, Cury PM. Câncer de pulmão. *HB Científica*. 2002;9:25-38.
25. Auerbach O, Garfinkel L, Parks VR. Scar cancer of the lung: increase over a 21 year period. *Cancer*. 1979;43:636-42.
26. Kung IT, Lui IO, Loke SL, Khin MA, Mok CK, Lam WK, So SY. Pulmonary scar cancer. A pathologic reappraisal. *Am J Surg Pathol*. 1985;9:391-400.
27. Yoneda, K. Scar carcinomas of the lung in a histoplasmosis endemic area. *Cancer*. 1990;65:164-8.

28. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer*. 2001;85:473-83

29. Mota NGS, Rezkallah-Iwasso MT, Peraçoli MTS, Audi RC, Mendes RP, Marcondes J, Marques SA, Dillon NL, Franco M. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1985;79:765-72.

30. Garland LH, Coulson W, Wollin F. The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer*. 1963;16:694-707.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A distribuição, segundo a ocupação, faixa etária e sexo da população estudada foram compatíveis com a epidemiologia dessa micose, ressaltando-se apenas, que a paracoccidioidomicose pode acometer pacientes do sexo feminino.

Em todos os casos as manifestações relacionadas ao aparelho respiratório foram descritas como queixa principal quando do diagnóstico da micose. Outras manifestações relatadas foram perda de peso, disfagia, anorexia e febre.

O envolvimento pulmonar pela micose foi o mais prevalente seguido pelo tegumentar; concomitância de lesões entre as duas doenças foi verificada em 66,6% dos casos.

O intervalo de tempo entre o diagnóstico de ambas as doenças variou de 6 dias a 12 anos sendo que, em 50 % dos casos o diagnóstico da PCM precedeu o da neoplasia; em 41,2 % foi simultâneo; e em 8,4 % a neoplasia foi identificada anteriormente à micose.

Os carcinomas predominaram tanto na nossa casuística (95,8 %) quanto nos casos relatados (90,4 %), sendo que o de pulmão foi o mais prevalente, com 15 casos (62,5 %).

Não há evidência de carcinogenicidade atribuível ao *P. brasiliensis*. No entanto, a lesão inflamatória crônica antiga da PCM pode aumentar as chances de desenvolvimento da neoplasia.

A diferença entre a frequência de carcinoma brônquico na população de pacientes com PCM e na população geral sem a micose foi estatisticamente significativa pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,0015$).

As formas mais graves da micose estão relacionadas com a imunodepressão causada pela neoplasia de origem hematológica, disseminação do carcinoma e/ou terapia citotóxica. Já o carcinoma por si só não parece ter interferência na história natural clínica da PCM.

Drogas imunossupressoras podem induzir a reinfecção e/ou a reativação de lesões quiescentes da PCM, como visto em dois casos dessa série.

A PCM não foi considerada fator determinante dos óbitos, tendo sido este, atribuída a doença de base (neoplasia).

Em conjunto, os resultados sugerem que exista uma associação entre paracoccidioidomicose e neoplasia.

6 ANEXOS

6.1 Anexo I

Instrumento para colheita de dados

Dados de identificação

Nome: Registro.....
Data internação:..... Idade:..... Sexo: () M () F
Hospital..... N° caso:.....

Condições predisponentes

Diabete mellitus () Sim () Não () Não informado
Insuficiência renal () Sim () Não () Não informado
HIV () Sim () Não () Não informado
Drogas imunossupressoras () Sim () Não () Não informado
Neutropênico () Sim () Não () Não informado
Sepse bacteriana () Sim () Não () Não informado
Transplante () Sim () Não Órgão:..... Tempo:.....
Outros:.....
Fumante () Sim () Não () Não informado Tempo:.....
Etilista () Sim () Não () Não informado Tempo:.....
Ocupação () Agricultor () Outra

Dados clínicos

Motivo internação:.....
Unidade internação () Clínica () Cirúrgica
Cateter () venoso central () arterial
NPT () Sim () Não () Não informado N° de dias:.....
Terapia intensiva () Sim () Não () Não informado
Ventilação mecânica () Sim () Não () Não informado
Febre () Sim () Não () Não informado Máx.....°C N° dias.....
Hipotermia () Sim () Não () Não informado Mín.....°C N° dias.....

Avaliação de cada episódio de paracoccidioidomicose:

Espécime clínico:

- Escarro
- Lavado brônquico
- Raspado das lesões
- Biópsia Local.....
- Outro

Exame direto: Positivo NegativoCultivo: Positivo Negativo

Isolamento do mesmo microorganismo de outros sítios:

 Sim Não Local (is):.....Diagnóstico sorológico: Sim NãoDiagnóstico Histopatológico: Sim Não Coloração:.....

.....

Achados radiológicos: Sim Não Características:.....

.....

Forma da PCM:.....

Lesões: Sim Não Local: cutâneas mucosas Outras.....Lesões disseminadas: Sim Não Local:.....Lesões recidivas Sim Não Local:.....

Deterioração clínica sem outra explicação:

Co-infecção: Sim Não Agente (s):.....**Terapia antifúngica:**Sulfanilamídicos Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....Sulfametoxazol - Trimetoprim Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....Fluconazol Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....Anfotericina B Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....Itraconazol Sim Não Não informado Há quanto tempo:.....

Outros

Avaliação de cada episódio de neoplasia:

Tipo.....

Diagnóstico: () anterior à PCM () simultâneo à PCM () posterior à PCM

Metástase: () Sim () Não () Não informado Há quanto tempo:.....

Terapia antineoplásica: () Sim () Não () Não informado Há quanto tempo:.....

Qual.....

Evolução

() Alta hospitalar Data:..... Duração internação:.....

() Óbito Data:.....

() Complicações Qual(is):.....

6.2 Anexo II

Declaração referente a aspectos de Ética Médica

O presente estudo é exclusivamente epidemiológico, não envolvendo a realização de qualquer intervenção terapêutica. Todas as informações clínico-epidemiológicas necessárias para o estudo serão obtidas através de revisão de prontuários, não havendo qualquer contato direto entre investigadores com os pacientes. A pesquisa tem interesse puramente científico.

As informações referentes aos pacientes serão mantidas em completo sigilo; os autores firmam compromisso com a confidencialidade garantido o sigilo quanto à identificação dos pacientes incluídos no estudo.

O projeto será enviado ao Comitê de Ética em Pesquisa Santa Casa de Complexo Hospitalar Porto Alegre. Certificamos que o estudo observará todos os padrões éticos estabelecidos pela Instituição.

Sem mais, colocamo-nos à disposição para qualquer informação adicional.

Gustavo da Silva Rodrigues

Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profº Dr. Luiz Carlos Severo

Micologista e Pneumologista, Doutor em Medicina

Professor Adjunto, Faculdade de Medicina , Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Pesquisador 1B do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Argañaraz, MM; Luque, AG; Tosello, MEA & Perez, J. Paracoccidioidomycosis and larynx carcinoma. **Mycoses**, **46**:229-232, 2003.

Bethlem, EP; Capone, D; Maranhao, B; Carvalho, CRR; WANKE, B. Paracoccidioidomycosis. **Curr Opin Pulm Med**, **5**:319-325, 1999.

Bodey, G; Bueltmann, B; Duguid, W; Gibbs, D; Hanak, H; Hotchi, M; Mall, G; Martino, P; Maunier, F; Milliken, S; Naoe, S; Okudaira, M; Scevola, D; Van't Wout, J. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, **11**:99-109, 1992.

Borges-Walmsley, MI; Chen, D; Shu, X; e cols. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Trends Microbiol**, **10**:80- 7, 2002.

Brummer, E; Castaneda, E & Restrepo, A. Paracoccidioidomycosis: an Update. **Clin Microbiol Rev**, **6**:89-117, 1993.

Conceição, YTM. Paracoccidioidomicose e câncer. Frequência da associação em estudo de necropsias. São Paulo, 1996. (Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Costa, MAB; Carvalho, TN; Araújo, CRJ; Borba, AOC; Veloso, GA, Teixeira KS. Manifestações extrapulmonares da paracoccidioomicose. **Radiol Bras**, **38**:45-52, 2005.

Esper, FE; Moraes, DM; Santos, EP; Rocha, A. Associação de megaesôfago chagásico com carcinoma de esôfago fistulizado para a aorta, megaduodeno e blastomicose Sul-americana - Relato de um caso. **Rev Col Bras Cir**, **12**:29-33, 1985.

Goldani, LZ & Sugar, AM. Paracoccidioomycosis and AIDS: an overview. **Clin Infect Dis**, **21**:1275-81, 1995.

Gonçalves, AJR; Guerra, S; Jesus, PLL. Paracoccidioomicose aguda escavada associada a carcinoma de paratiróide. **F Med (Br)**, **81**:623-26, 1980.

Gonzalez, HD; Moreira, JMA; Tchoulamjan, A; Urtubey, C. Paracoccidiosis y carcinoma de pulmon. **Prensa Med Arg**, **44**:468-72, 1957.

Leão, RC & Mendes, E. Paracoccidioomycosis, neoplasia and associated infections. **Allergol Immunopathol**, **8**:185-188, 1980.

Londero, AT & Ramos, CD. Paracoccidioomicose. Estudo clínico e micológico de 260 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. **J Pneumol**, **16**:129-32, 1990.

Londero, AT; Santos, W; Silva, LA; Ramos, CD. Paracoccidioidomicose associada por droga imunossupressora em paciente com lúpus eritematoso sistêmico. **J Pneumol**, **13**:224-6, 1987.

Machado Filho, J & Miranda, JL. Considerações relativas à Blastomicose Sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 384 casos consecutivos. **Hospital**, **60**:375-412, 1961.

Marques, SA & Shikanai-Yasuda, MA. Paracoccidioidomycosis associated with immunosuppression, AIDS, and cancer. In: FRANCO M, LACAZ C S, RESTREPO-MORENO A, DEL NEGRO G, eds. **Paracoccidioidomycosis**. Boca Raton: CRC Press. 393-405, 1994.

Pato, AM; Giusiano, G; Mangiaterra, M. Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes Province, Argentina. **Rev Argent Microbiol**, **39**:161-165, 2007.

Rapoport, A; Santos, IC; Andrade Sobrinho, J; Faccio, CH; Meneucelli JR, R. Importância da Blastomicose sul americana (BSA) no diagnóstico diferencial com as neoplasias malignas de cabeça e pescoço. **Rev Bras Cir Cab Pesc**, **1**:13-33, 1974.

Ronquillo, TEF. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose na República do Equador. **Rev Pat Trop**, **12**:345-419, 1983.

San-Blas, G; Nino-Vega, G; Iturriaga, T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. **Med Mycol**, **40**:225- 42, 2002.

Severo, LC; Geyer, GR; Londero, AT; Porto, NS; Rizzon, CFC. The primary pulmonary lymphnode complex in paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, **67**:115-8, 1979a.

Severo, LC; Londero, AT; Geyer, GR; Porto, NS. Acute pulmonary paracoccidioidomycosis in an immunosuppressed patient. **Mycopathologia**, **68**:171-74, 1979b.

Severo, LC; Palombini, BC; Utz, E; Braun, SN. Paracoccidioidomicose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente, em paciente imunossuprimido. **J Pneumol**, **6**:21-2, 1980.

Valle, ACF; Guimarães, RR; Lopes, DJ; Capone, D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, **34**:107-15, 1992.

Wanke, B; Londero, AT. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Collier, L; Billows, A; Sussman, M; eds. **Topley & Wilson's microbiology and microbial infections**. 9th edition. London: Arnold; 1998. p. 395-407.