

Stanley de Almeida Araújo

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO ANÁTOMO-CLÍNICO
DA PARACOCCIDIOIODOMICOSE EM MINAS
GERAIS. MEIO SÉCULO DE EXPERIÊNCIA -
AVALIAÇÃO DAS NECRÓPSIAS REALIZADAS NO
PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE 1944 ATÉ 1999,
NO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
E MEDICINA LEGAL, DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

Belo Horizonte

Universidade Federal de Minas Gerais

2011

Stanley de Almeida Araújo

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO ANÁTOMO-CLÍNICO
DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM MINAS
GERAIS: MEIO SÉCULO DE EXPERIÊNCIA -
AVALIAÇÃO DAS NECRÓPSIAS REALIZADAS NO
PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE 1944 ATÉ 1999,
NO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
E MEDICINA LEGAL, DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Enio Roberto Pietra Pedroso

Belo Horizonte
Universidade Federal de Minas Gerais

2011

Ficha Catalográfica

Araújo, Stanley de Almeida.
A663c Contribuição ao estudo anátomo-clínico da paracoccidiodomicose em Minas Gerais, meio século de experiência [manuscrito]: avaliação das necrópsias realizadas no período compreendido entre 1944 até 1999... / Stanley de Almeida Araújo. - - Belo Horizonte: 2011.
198f.: il.
Orientador: Enio Roberto Pietra Pedroso.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Paracoccidiodomicose/patologia. 2. Autopsia. 3. Estudos de Casos. 4. Paracoccidídeos. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Pedroso, Enio Roberto Pietra. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 460

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor

Professor Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora

Professora Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor da Pesquisa

Professor Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina

Professor Francisco José Pena

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina

Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenadora do Centro de Pós-graduação

Professora Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Clínica Médica

Professora Anelise Impeliziere Nogueira

Chefe do Departamento de Anatomia Patológica

Professora Helenice Gobbi

Coordenador do Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Professor Vandack Alencar Nobre Jr.

Sub-Coordenador do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Infectologia e Medicina Tropical

Professor Vandack Alencar Nobre Jr.

Professor Manoel Otávio da Costa Rocha

Professor Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Professor José Roberto Lambertucci

Professor Ricardo de Amorim Correa

Representante Discente

Stella Sala Soares Lima



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 34099640 FAX: (31) 34099641



UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **STANLEY DE ALMEIDA ARAUJO**, nº de registro 2009654590. Às quatorze horas do dia **três do mês de março de dois mil e onze**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa, para julgar o trabalho final intitulado: **"CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO ANATOMO-CLÍNICO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM MINAS GERAIS. MEIO SÉCULO DE EXPERIÊNCIA - AVALIAÇÃO DAS NECRÓPSIAS REALIZADAS NO PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE 1944 ATÉ 1999, NO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL, DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS"**, requisito final para a obtenção do grau de mestre em Ciências da Saúde – Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final, passou a palavra ao candidato, para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores, com a respectiva defesa do candidato. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença do candidato e do público, para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso /Orientador

Intituição: UFMG

Indicação: aprovado

Profa. Monica Maria Demas Alvares Cabral

Intituição: UFMG

Indicação: Aprovado

Profa. Ana Claudia Lyon de Moura

Intituição: FHEMIG

Indicação: aprovado

Pelas indicações, o candidato foi considerado: aprovado

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 03 de março de 2011.

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso Enio Pietra

Profa. Monica Maria Demas Alvares Cabral Monica Demas Alvares Cabral

Profa. Ana Claudia Lyon de Moura Ana Claudia Lyon de Moura

Prof. Vandack Alencar Nobre Junior/Coordenador Vandack Alencar Nobre Junior

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.

Coordenador do Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Infectologia e Medicina Tropical
Faculdade de Medicina - UFMG



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Enio Roberto Pietra Pedroso, Monica Maria Demas Alvares Cabral e Ana Claudia Lyon de Moura, aprovou a defesa de dissertação intitulada: **“CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO ANÁTOMO-CLÍNICO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM MINAS GERAIS. MEIO SÉCULO DE EXPERIÊNCIA - AVALIAÇÃO DAS NECRÓPSIAS REALIZADAS NO PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE 1944 ATÉ 1999, NO DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA E MEDICINA LEGAL, DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS”** apresentada pelo mestrando **STANLEY DE ALMEIDA ARAUJO** para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 03 de março de 2011.

Prof. Enio Roberto Pietra Pedroso
Orientador

Profa. Monica Maria Demas Alvares Cabral

Profa. Ana Claudia Lyon de Moura

Dedicatória

A meus pais Neuza e Cezar,
A meus irmãos Cezinha e Roberto,
A minha querida Juliana.

Agradecimentos

A Deus, por ser minha rocha, meu porto seguro. Por me guiar nas dificuldades, transformado-as em oportunidades de aprendizado e mostrando que as facilidades somente são conseguidas depois de grandes esforços.

A minha mãe por me ensinar que não há problemas que não podem ser resolvidos com paciência. A meu pai por ser exemplo e estimular cativar coisas boas coisas, pois só colhemos apenas aquilo que plantamos.

Ao Professor Enio Pietra, médico, professor e ser humano de infinita sensibilidade e benevolência. Todos seus ensinamentos e conduta profissional são o meu norte. Sou imensamente agradecido por ser meu orientador neste trabalho.

Ao Professor Pérsio por me conduzir nesse trabalho, sendo luz e força inspiradora para execução zelosa. Seus conselhos foram acalentadores e vão me acompanhar para sempre.

A professora Mônica pelo apoio incondicional, carinho e incentivo.

Aos professores da pós-graduação, especialmente aos professores Manoel Otávio e Dirceu Greco, devido à grande dedicação e esmero que fazem seu trabalho criam oportunidades únicas de aprendizagem que são essenciais para uma formação completa.

Aos colegas da pós-graduação que me ajudaram nessa caminhada, especialmente a Silvia.

A todos os amigos do ambulatório de Paracoccidiodomicose – João Paulo, Ana Cláudia, Ricardo, Maria Clara, Vinícius, Fernanda, Diogo, Juliana, Aline, Bernardo, Maria Carolina, Laura, André, Lílian, Weverton, Samuel e Carolina Venâncio.

Aos funcionários do CTR-DIP por toda ajuda, em especial, a Graça, Rosangela e Eni.

Aos funcionários do serviço de Anatomia Patológica - Ana Paula, Laudilene, Vera Lúcia, Fernanda, Marcus André, Ailton, Margarida e Joyce.

A Juliana por seu companheirismo, carinho e amor essenciais para me manter no caminho e dando sentindo a tudo que faço.

A Fernanda Chagas pela contribuição gráfica e artística.

Aos ausentes em corpo - meus avós (Carmelita, Pedro, José, Sebastiana e Efigênia), tio Magela, tio Roberto e Professor Pérsio. "Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós." **Saint-Exupéry**. "Deus nos dá pessoas e coisas, para aprendermos a alegria...Depois, retoma coisas e pessoas para ver se já somos capazes da alegria sozinhos...Essa... a alegria que ele quer" **Guimarães Rosa**

A todos os amigos e amigas que estavam sempre a postos para me levar ao fim dessa Odisseia (escola, cursinho pré-vestibular, faculdade, residência, mestrado e a mais difícil - a vida - com toda sua complexidade inerente). Por sempre acreditarem em mim e nunca esquivar nos momentos mais difíceis.

RESUMO

Palavras-chave: paracoccidioidomicose; estudo necroscópico; Anatomia Patológica.

A paracoccidioidomicose (PCM), causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb), constitui a micose sistêmica mais prevalente na América Latina. O Brasil está no centro da endemia, e com grande relevância apresenta o Estado de Minas Gerais. Acarreta custos sociais e econômicos derivados não apenas da doença ativa, sendo responsável por alta morbidade e mortalidade. No presente trabalho, procurou-se realizar um estudo abrangente e sistematizado dos casos fatais de paracoccidioidomicose observados em 55 anos (1944 a 1999) no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Dos 41 pacientes necropsiados com PCM nesse período, todos precediam do Estado de Minas Gerais e 71% eram do gênero masculino, com proporção de 2,4 homens para cada mulher. A média de idade foi de 27,8 anos, com predomínio de pacientes entre a faixa etária de 18 a 40 anos (46%). A cor parda foi encontrada em 44% dos pacientes. A ordem decrescente de frequência por mesorregiões do Estado de Minas Gerais foi de Central/Centroeste (36,6%), da Mata (19,5%), Vale do Rio Doce (17,1%), Vales do Rio Mucuri/Jequitinhonha (14,6%), Sul/sudoeste (4,9%), Norte/Noroeste (2,4%) e Alto Paranaíba/Triângulo Mineiro (2,4%). A agropecuária foi a principal atividade laborativa contando com 39% dos casos. Os sinais e sintomas constitucionais mais observados foram linfadenomegalias (79%), emagrecimento (72%), astenia/hipodinamia (65%), palidez cutâneo-mucosa (62%) e febre (52%). A forma clínica predominante foi a forma disseminada encontrada em 34% dos pacientes. As formas linfonodal, cutâneo-mucosa e pulmonar foram observadas, isoladas ou associadas a outras formas, em 59%, 56% e em 49% dos casos, respectivamente. As formas clínicas unifocais apresentaram esta distribuição: linfonodal (24%), cutâneo mucosa (22%), visceral (15%), pulmonar (7%), neurológica (5%) e óssea (5%). A apresentação anátomo-clínica predominante foi a forma aguda/subaguda, representada por 54% dos casos com envolvimento de 100% de linfonodos ($p<0,028$), 91% do baço ($p<0,001$), 68% do fígado ($p<0,024$) e 50% do trato gastrointestinal ($p<0,003$). A forma crônica/multifocal representou 46% dos casos e envolvimento de 79%, 73%, 42%, e 42% de linfonodos

($p < 0,028$), pulmões, baço ($p < 0,001$) e cutaneomucoso, respectivamente. A média do tempo de evolução para o óbito foi de 7,8 meses. Houve discordância diagnóstica entre as hipóteses clínicas e os achados anatomopatológicos em 28 dos 41 casos (68%). As parasitoses intestinais, esquistossomose e a tuberculose foram as principais infecções associadas encontradas. Não foi detectada nenhuma neoplasia associada. Estes dados revestem a grande importância do estudo necroscópico no aprofundamento de inúmeras questões relativas à doença de modo a melhor compreender o seu comportamento natural e poder traçar estratégias de controles epidemiológicos, métodos diagnósticos, e o entendimento da evolução clínica e terapêutica.

SUMMARY

Key words: paracoccidioidomycosis; necroscopic study; Anatomopathology.

Paracoccidioidomycosis (PCM), caused by a dimorphic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*, is the most prevalent mycosis in Latin America. Brazil is located in the endemic center, and Minas Gerais (MG) state has a great relevance. It entails social and economical costs not only caused by the disease itself, being responsible for high morbidity and mortality. In this study, it was attempted to conduce a comprehensive and systematic study of the lethal paracoccidioidomycosis cases observed in almost half a century experience (1944 to 1999) of the Anatomical Pathology and Forensic Department of the Medical School of the UFMG. From the 41 autopsied patients with PCM in this period, all came from MG state and 71% were male, with a ratio of 2.4 men to each woman. The average age was 27.8 years, with a predominance of patients aged between 18 and 40 (46%). The brown color skin was found in 44% of patients. The MG state mesoregions, presented by order of decreasing frequency, showed: Central/Centroeste (36.6%), da Mata (19.5%), Vale do Rio Doce (17.1%), Vale do Mucuri/Jequitinhonha (14.6%), Sul/Sudoeste (4.9%), Norte/Noroeste (2.4%) and Alto Paranaíba/Triângulo Mineiro (2.4%). Agriculture was the main working activity counting 39% of the cases. The most frequent signal and symptoms were lymphadenomegaly (79%), weight loss (72%), asthenia/hipodinamia (65%), mucocutaneous pallor (62%) and fever (52%). The predominant clinical form found was the disseminated type, corresponding to 34% of patients. Lymphonodal, mucocutaneous and pulmonary involvement were observed, isolated or associated with other forms, in 59%, 56% and 49% of cases, respectively. Unifocal clinical forms showed the following distribution: lymph node (24%), mucocutaneous (22%), visceral (15%), pulmonary (7%), neurological (5%) and bone (5%). The predominant anatomoclinical presentation was the acute/subacute form, represented by 54% of the cases. Lymph nodes involvement was present in 100% ($p < 0.028$), 91% spleen ($p < 0.001$), 68% liver ($p < 0.024$) and 50% of the gastrointestinal tract ($p < 0.003$). The chronic form/multifocal represented 46% of cases, showing involvement of 79%, 73%, 42%, and 42% of lymph nodes ($p < 0.028$), lungs, spleen ($p < 0.001$) and skin and mucosae, respectively. The average time of progression to death was 7.8 months. There was discordance between the clinical diagnosis

hypothesis and anatomopathological findings in 28 of 41 cases (68%). Intestinal parasites, schistosomiasis, and tuberculosis were major associated infections found. Associated neoplasia was not detected. These data show the great importance of the necropsy study in understanding several issues related to the PCM in order to better comprehend the natural behavior and be able to design strategies to epidemic control, diagnostic methods, clinical evolution and therapeutic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Conteúdo	Página
Figura 1	Fotocópia do original publicado por Floriano de Almeida 1930 sob o título - <i>Estudos comparativos do Granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro</i> - nos Anais da Faculdade de Medicina de São Paulo Volume V, pag. 140. Detalhes da forma leveduriforme em tecidos..... 32
Figura 2	Reprodução autorizada do original publicado por Aroeira Neves & Bogliolo 1951 sob o título - <i>Researches on Etiological Agentes of the American Blastomycosis</i> - na revista Mycopathologia et Mycologia Applicata, volume 5 pags. 140 e 142. Detalhes o aspecto morfológico adquirido pelo fungo em sua fase miceliana..... 34
Figura 3	Reprodução autorizada do original publicado por Vieira Silva et al 1974 sob o título - <i>Scanning electron microscopy of Paracoccidioides brasiliensis</i> – na revista Mycopathologia et Mycologia applicata volume 54 pags. 239 e 244. Detalhes das estruturas microscópicas do fungo no eletrônico de varredura tanto da fase leveduriforme e fase miceliana..... 35
Figura 4	Reprodução autorizada de artigo publicado por Shikanai-Yasuda <i>et al</i> 2006 com o titulo - Consenso em Paracoccidioidomicose – na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Volume 39 pag. 298. Mostra a distribuição geográfica de paracoccidioidomicose na América..... 39
Figura 5	Distribuição de procedência de 204 pacientes, com paracoccidioidomicose tratados no CTRDIP – HC/UFGM, entre as mesorregiões de Minas Gerais. Publicado nos anais do Congresso Mineiro de Infectologia 2008..... 40

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Conteúdo	Página
Gráfico 1 Distribuição da PCM entre os sexos de 204 pacientes atendidos no CTRDIP – HC/UFGM de 1978 a 2008. Publicado nos anais do Congresso Mineiro de Infectologia 2008.....	41
Gráfico 2 Ocupações mais prevalentes dos 204 pacientes atendidos no CTRDIP - HC/UFGM de 1978 a 2008. Publicado nos anais do Congresso Mineiro de Infectologia 2008.....	42
Figura 6 Modelo do ciclo de vida do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	43
Figura 7 Padrão histológico do processo inflamatório relacionado ao <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> . A – Granuloma compacto. B – Granuloma frouxo. C – Necrosante exsudativo. D – Misto Granulomatoso-necrosante.....	49
Figura 8 Colorações especiais para melhor identificação do <i>P. brasiliensis</i> . A - Coloração por PAS mostrando sua gemulação múltipla em “roda de leme”. B Coloração pelo método de Grocott mostrando leveduras de múltiplos formatos dentro de um granuloma de célula gigante.....	50
Figura 9 Mesorregiões de Minas Gerais – Separadas geograficamente por linhas e alocadas por diferentes cores em grupos por semelhanças de clima, temperatura e atividades geoeconômicas.....	141

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Conteúdo	Página
Gráfico 3 Coluna estatística de 29 dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do tempo de evolução para o óbito desde o início da atividade dos sinais e sintomas da paracoccidioidomicose e do gênero.....	146
Gráfico 4 Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos órgãos acometidos.....	147
Gráfico 5 Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da correlação anatomoclínica.....	160

LISTA DE TABELAS

Conteúdo	Página
Tabela 1	Frequência de acometimento dos órgãos/sistemas pela paracoccidioidomicose por diferentes autores..... 59
Tabela 2	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero..... 138
Tabela 3	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da faixa etária..... 138
Tabela 4	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da cor da pele..... 139
Tabela 5	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da procedência..... 140
Tabela 6	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função das suas ocupações principais.... 141

LISTA DE TABELAS

Conteúdo	Página
Tabela 7	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da sua forma clínica no momento de sua admissão hospitalar..... 142
Tabela 8	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da sua forma anatomoclínica..... 143
Tabela 9	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da sua forma anatomoclínica, por frequência de acometimento dos órgãos..... 144
Tabela 10	Distribuição de 29 dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função de seus sinais e sintomas principais relatados em sua admissão hospitalar..... 145
Tabela 11	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos órgãos acometidos..... 148 e 149

LISTA DE TABELAS

Conteúdo	Página
Tabela 12	Presença de outras doenças infectoparasitárias encontradas nos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM.....
	150
Tabela 13	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero e faixa etária.
	151
Tabela 14	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero e cor da pele.....
	151
Tabela 15	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da cor da pele e da faixa etária...
	152
Tabela 16	Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero e da procedência no Estado de Minas Gerais.....
	152

LISTA DE TABELAS

Conteúdo	Página
Tabela 17 Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da faixa etária e da procedência no Estado de Minas Gerais.....	153
Tabela 18 Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da procedência no Estado de Minas Gerais e a cor da pele.....	154
Tabela 19 Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da atividade ocupacional e o gênero.....	155
Tabela 20 Distribuição de 29 dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos sinais e sintomas e a faixa etária.....	156

LISTA DE TABELAS

Conteúdo	Página
Tabela 21	
Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da atividade ocupacional e a faixa etária.....	157
Tabela 22	
Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos principais órgãos/sistemas acometidos e do gênero no Estado de Minas Gerais.....	158
Tabela 23	
Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos principais órgãos/sistemas acometidos e da faixa etária Estado de Minas Gerais.....	159

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAAR	Báculo Álcool-Ácido Resistente
CTRDIP	Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias
EBP	Proteína de ligação a estrógeno (<i>Estrogen Binding Protein</i>)
ELISA	Ensaio imunoenzimático (<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
Forma L	Forma leveduriforme
Forma M	Forma micelial
Forma Y	Forma leveduriforme (do inglês <i>yeast</i> , levedura)
gp43	Glicoproteína de 43 kDa
HC	Hospital das Clínicas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFNg	Interferon gama
IgA, E, G, M	Imunoglobulina A, E, G, M
IgG anti-Pb	Imunoglobulina G anti- <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
IL	Interleucina
kDa	Kilodalton (unidade de massa atômica ou molecular)
MEXO	Antígenos extracelulares e de membrana (<i>Membrane and extracellular antigens</i>)
NK (células)	Células <i>Natural Killer</i>
PAS	Ácido Periódico de Schiff
Pb	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
PBMC	Células mononucleares de sangue periférico (<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>)
PCM	Paracoccidioidomicose
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
pH	Potencial hidrogeniônico
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
sTNF-R	Receptor solúvel de TNFa (<i>Soluble TNF receptor</i>)
TGFb	Fator de crescimento tumoral beta (<i>Tumor Growth Factor beta</i>)
TNFa	Fator de necrose tumoral alfa (<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>)
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

Conteúdo	Página
I INTRODUÇÃO.....	25
II REVISÃO DA LITERATURA.....	28
III JUSTIFICATIVA.....	60
IV OBJETIVO.....	61
V PACIENTES E MÉTODOS.....	62
VI RESULTADOS.....	65
VII DISCUSSÃO.....	161
VIII CONCLUSÕES.....	168
IX LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	169
X PERSPECTIVAS.....	170
XI REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	171
ANEXOS	
I Protocolo clínico dos pacientes com paracoccidiodomicose.....	193
II Termo de consentimento livre e esclarecido.....	197
III Aprovação do estudo pelo COEP.....	198

I INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é doença inflamatória granulomatosa sistêmica, descrita pela primeira vez por Adolpho Lutz (1908). O seu agente etiológico é o *Paracoccidioides brasiliensis*, um fungo assexuado e termo-dimórfico, que se desenvolve mais facilmente em ambientes de clima temperado ou quente, úmido, com verões chuvosos e invernos secos (BORGES-WALMSLEY *et al.*, 2002). O seu *habitat* natural é presumivelmente o solo, onde é encontrado como micélio, que é a sua forma infectante. A infecção é habitualmente deflagrada pela inalação de propágulos fúngicos, que alcançam o epitélio alveolar pulmonar onde se diferenciam na forma leveduriforme, sua forma parasitária (BAGAGLI *et al.*, 2008).

É doença endêmica na América Latina e a micose sistêmica mais prevalente, ocorrendo desde o México até a Argentina, com maior prevalência no Brasil, Venezuela e Colômbia. No Brasil apresenta maior prevalência nas regiões sudeste, sul e centro-oeste (MARTINEZ, 1997). Afeta principalmente adultos masculinos em áreas rurais e é a oitava causa mais comum de morte entre as doenças infecto-parasitárias crônicas recorrentes no Brasil, com taxa de mortalidade de 1,45 por milhão de habitantes, superando inclusive a leishmaniose (COUTINHO *et al.*, 2002).

Em Minas Gerais, sua prevalência real não está estabelecida, apesar dos diversos inquéritos epidemiológicos realizados (FAVA & FAVA NETTO, 1998; RODRIGUES & RESENDE 1996; FONTANA *et al.*, 2010) por intermédio de testes cutâneos, principalmente a com paracoccidioidina. É provavelmente subdimensionada pelo fato de não ser de notificação compulsória até recentemente (HAMDAN & ROCHA 1987; MARTINEZ, 1997; LONDERO & MELO, 1998), sendo estimada em áreas endêmicas na América Latina entre um a três por 100.000 habitantes (MARTINEZ, 1997).

O fungo pode ser destruído por células do hospedeiro imunologicamente competente ou, caso contrário, disseminar-se para outros órgãos e tecidos por via linfática ou hematogênica, caracterizando a PCM doença. Pode ainda permanecer viável formando um foco quiescente, que pode ser ativado posteriormente, originando sinais e sintomas tardios da PCM ou mesmo recidivar décadas depois (BENARD *et al.*, 2001; FRANCO, 1987; FRANCO *et al.*, 1993; MAMONI & BLOTTA, 2006; ARAUJO *et al.*, 2008).

O *P. brasiliensis* é capaz de se instalar em qualquer órgão ou tecido do corpo humano, sendo mais frequentemente acometidos: pulmões, linfonodos, pele, mucosa e suprarrenais; em menor proporção, baço, fígado, intestinos, pâncreas, ossos, órgãos genitais, sistema nervoso e rins (BENAIM-PINTO, 1961; BRASS, 1969; SALFELDER *et al.*, 1969; FRANCO *et al.*, 1987; BORGES-WALMSLEY *et al.*, 2002; MARQUES, 2003; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2006; LOPES *et al.*, 2009).

A PCM é classificada como infecção ou doença. A PCM doença é subdividida em forma aguda ou subaguda (do tipo juvenil), que pode ser moderada ou grave; e forma crônica (tipo adulto), uni ou multifocal, que podem ser leve, moderada ou grave (FRANCO *et al.*, 1987). A PCM doença ocorre apenas em pequena parte dos infectados, geralmente como forma crônica, observada em todas as faixas etárias, com maior incidência entre os 30 e 50 anos, predominantemente no gênero masculino (MARTINEZ, 1997).

A forma juvenil, menos frequente, é considerada o resultado da falência das defesas do hospedeiro contra o fungo, principalmente em sua imunidade celular, mas sua natureza é pouco conhecida. É quase sempre grave e contrasta-se com a forma adulta, normalmente mais localizada e menos agressiva. Bernard e colaboradores (1997) observaram, *in vitro*, ausência de resposta antígeno-específica de linfócitos ao antígeno da parede celular do *P. brasiliensis*, e também de estímulo a mitógenos ou a antígenos de *Candida albicans*, utilizando-se sangue periférico de crianças com PCM. Fatores relacionados ao indivíduo como condição clínica, estado nutricional e outros fatores também podem contribuir para esta imunodepressão secundária.

A forma adulta da PCM foi considerada, nos primórdios de sua descrição, como doença de tropismo para a pele e mucosas. Na década de 1950 foram identificados como sedes preferenciais: pulmões, mucosa oral, vias aéreas superiores, pele e gânglios linfáticos. As lesões primárias decorrentes de traumatismo no tecido cutaneomucoso são raras. A porta de entrada do agente é o trato respiratório. O granuloma epitelióide é a forma mais frequente de reação inflamatória ao *P. brasiliensis* (FERREIRA, 1997).

A doença pode evoluir desfavoravelmente com elevada morbidade e óbito em poucos meses quando não é suspeitada ou adequadamente diagnosticada.

A PCM é doença negligenciada inclusive pelas agências fomentadoras de pesquisa que tratam de doenças negligenciáveis, não estando contemplada para incentivos de pesquisa mesmo

entre estas doenças. Existem importantes lacunas a serem preenchidas para seu entendimento mais amplo no que diz respeito à epidemiologia, relação entre infecção-doença, imunologia, diagnóstico, patologia, terapêutica, e controle de cura. Portanto, estudo é fundamental para o entendimento adequado de sua importância epidemiológica, prevenção, identificação clínica e laboratorial, diagnóstico precoce, associação com outras doenças (especialmente com a tuberculose), controle e maior rapidez de cura.

O propósito deste estudo foi o de analisar amplamente os dados das necrópsias de pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFGM) e em outras instituições de internação hospitalar de Belo Horizonte cujos estudos anatomopatológicos foram realizados pelo Serviço de Anatomia patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFGM. A descrição desta série de necrópsia representa meio século de observação, e concentra uma das maiores casuísticas mundiais de PCM. O seu intuito é o de buscar mais informações sobre como o *Paracoccidioides brasiliensis* se relaciona com o ser humano e como entender o seu papel infectivo e patogênico, procurando, sobretudo determinar as suas características clínicas, formas anatomopatológicas associadas, e como estas relações evoluíram ao longo destes anos.

II – REVISÃO DA LITERATURA

Transcorrido o primeiro centenário da descrição no Brasil da PCM, muitos conhecimentos já foram estabelecidos na tentativa de elucidar a relação hospedeiro-meio-agente, visando a sua abordagem, diagnóstico e tratamento adequados. Todo progresso registrado vem propiciando cura e critérios de remissão e recidiva, além de redução de efeitos adversos da terapêutica. Contudo, o entendimento sobre a PCM ainda continua limitado, com inúmeros desafios a serem preenchidos, e todo aspecto de seu estudo deve ser considerado de grande valor.

II – 1 Histórico

Em 1908 na cidade de São Paulo o pesquisador Adolfo Lutz descreveu a doença em dois pacientes com a forma mucocutânea, isolando o fungo pela primeira vez e denominando-a hifoblastomicose pseudococcidióidica, diferenciando-a, assim da coccidioidomicose, anteriormente observada na Argentina por Posadas e Wernicke (1892). Alfonso Splendore também em São Paulo, cultivando e estudando o agente etiológico da hifoblastomicose pseudococcidióidica, enquadrou no gênero já conhecido – *Zymonema*, denominando-o *Zymonema brasiliense* Splendore, 1912.

Carvalho (1911), Gaspar Viana (1913) e outros discorreram sobre a doença na forma de monografias e teses. Na ocasião a doença passou a ser denominada de “blastomicose brasileira” e a seguir, devido relato de casos em outros países da América do Sul, como “blastomicose sul-americana”.

Florianio Paulo de Almeida após estudos sistematizados que objetivavam diferenciar esse novo agente sul-americano do *Coccidioides immitis* norte-americano escreveu “... acha razoável a criação de um novo gênero para o germen da fôrma brasileira e propõe a denominação *Paracoccidioides* F. de Almeida, 1930, em razão de apresentar alguma semelhança com o *Coccidioides*. Tendo como espécie a *P. brasiliensis* (SPLENDORE, 1912) cujos caracteres principaes são: 1. Dimensões: 1 a 40 micra, com aspectos esphericos com membrana de duplo contorno, ás vezes bem visível; 2. Reprodução: não se observa diferenciação dos esporos no interior da cellula, mas sim a sua disposição em volta do elemento em multiplicação, e sob aspectos vários, ora como bastonetes ora esphericos ou ovóide; 3. Culturas obtidas com certa

dificuldade, e desenvolvimento muito lento raramente se iniciando o seu aparecimento antes de 20 dias e 2 aspectos diversos conforme mantidos em meios de Sabouraud ou de gelose simples pH =7,4; 4. As inoculações em cobayos raramente dão resultado positivo, salvo quando feitas nos testículos; 5. No homem a porta de entrada principal do germen é a boca e anexos, aparecendo as lesões iniciais frequentemente nas amígdalas, língua, úvula etc. e rapidamente dando lesões ósseas ou pulmonares. O germen ainda não foi encontrado livre na natureza ...”.

Desta forma criou-se novo gênero dentro do reino Fungi – *Paracoccidioides*, revalidando o nome da espécie criada por Splendore (1912) o agente primeiramente descrito por Lutz. Estava, portanto, primeiramente “batizado” de acordo com as regras estabelecidas por Linneu, o agente etiológico desta nova micose.

Várias propostas de nomes foram feitas para denominar o agente da PCM, antes da aceitação universal de *Paracoccidioides brasiliensis*, como se observa a seguir: *Hiphoblastomycoses pseudococcidica* Lutz 1908; *Zymonema brasiliense* Splendore, 1912; *Zymonema histosporocellularis* Habersfeld, 1919; *Mycoderma brasiliense* Brumpt, 1922; *Monilia brasiliense* Vuillemin, 1922; *Proteomyces faveriae* Dodge, 1935; *Paracoccidioides cerebriformis* Moore, 1935; *Paracoccidioides tenuis* Moore, 1938; *Coccidioides histosporocellularis* Fonseca Filho, 1939; *Lutziomyces histosporocellularis* Fonseca Fialho, 1939; *Blastomyces brasiliensis* Conant & Howell Jr., 1941; *Aleurisma brasiliensis* Aroeira Neves & Bogliolo, 1951. Entre todos esses nomes propostos alguns não foram aceitos por terem sido baseados em observações errôneas e outros por não conseguirem distinguir o agente descrito de outros até então considerados como únicos (*Coccidioides immitis*). Além do mais, alguns autores, embora empregando metodologias adequadas e obtendo conclusões corretas na verdade identificaram outros agentes. Finalmente foram considerados dentre todos, especialmente, os nomes propostos por Moore 1935 & 1938 e Aroeira Neves e Bogliolo 1951.

Moore em 1935 descreveu um fungo que acreditava ser do mesmo gênero do *Paracoccidioides*, porem de espécie diferente denominando-o *P. cerebriformis*. Foi alocado em diferente espécie, pois compartilhava muitas semelhanças, contudo apresentava à cultura sob a forma miceliana aspecto cerebriforme de coloração marrom clara a creme. Lacaz e colaboradores mais de 60 anos depois (1997), fazendo uso das mesmas amostradas utilizadas por Moore, observou que o fungo conservava as mesmas características até então descritas. Contudo, estudos utilizando *Western blotting* para o antígeno dominante do *P. brasiliensis*, representado pela

glicoproteína de 43 kDa (gp43), mostrou que o *Paracoccidioides cerebriformis* não pertencia ao gênero *Paracoccidioides*, devendo-se considerar a PCM como infecção fúngica causada por uma única espécie de *Paracoccidioides* - *Paracoccidioides brasiliensis* (SPLENDORE, 1912) Almeida, 1930. Portanto o chamado *Paracoccidioides cerebriformes* deveria ser enquadrado em outro gênero requerendo para isso a realização de novos testes.

Em 1951 José Aroeira Neves e Luigi Bogliolo publicaram no *Researches on Etiological Agents of the American Blastomycosis* na revista *Mycopathologia et Mycologia Applicata* proposta de nova denominação do fungo sob o gênero *Aleurisma* LINK 1809, sob a forma de *Aleurisma brasiliensis*. Acreditavam que assim deveria ser denominado o agente causador da Doença de Lutz (Bogliolo 1950; Aroeira Neves and Bogliolo 1951; Bogliolo & Aroeira Neves 1952; Magalhães 1955) baseado em estudos sobre a semelhança do aspecto da forma miceliana em várias espécies de fungos dimórficos. A forma leveduriforme, clinicamente mais importante, é a que exibe diferenças mais profundas entre os gêneros dos fungos dimórficos, inclusive observando-se nessa forma a reprodução assexuada, considerada mais importante na classificação do gênero. Os autores declaradamente não haviam tido acesso aos trabalhos originais publicados por LINK 1809 e provavelmente não conheciam o fato de que este autor posteriormente havia mudado o nome daquele gênero, incluindo-o entre os *Sporotrichum* em 1818.

A PCM foi referida em muitas publicações como micose de tropismo predominantemente cutaneomucoso, sendo a infecção, contraída sob a forma inoculatória, por intermédio, devido ao hábito, comum na zona rural, de se mastigar em folhas de capim, usar talos e gravetos para palitar os dentes, ou até do uso de folhas de vegetais para realização do toalete, havendo ainda hoje publicações que veiculam esta ideia (Araujo 2003).

Miguel Pereira e Gaspar Viana (1911) descreveram o primeiro caso de comprometimento pulmonar da PCM na forma disseminada. Em 1919, Haberfeld fez o diagnóstico da PCM com acometimento exclusivamente pulmonar, sem que o paciente apresentasse as lesões cutâneas clássicas e mucosas, sugerindo já nesta época a hipótese da penetração do fungo por via inalatória, fato também considerado posteriormente por Almeida (1948), Lacaz (1951) e Aguiar Pupo (1965). Gonzalez Ochoa (1951; 1972), do México estabeleceu o conceito de que na maioria dos casos de PCM a porta de entrada do parasito seria pela via inalatória.

Verifica-se, desde o estabelecimento do agente etiológico da PCM e de sua forma de infecção natural, o estudo regular sobre a PCM no Brasil, nas Américas do Sul e Central, devido a singularidade da infecção nesta região e, portanto da necessidade de sua compreensão de seus vários aspectos. Além do mais, trata-se de doença não existente nos Estados Unidos nem na Europa (Lacaz *et al.*, 1963; Lauand, 1966; Minguetti *et al.*, 1983a,b).

II – 2 Agente etiológico

O *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore, 1912), Almeida, 1930 (Figura 1) é um fungo dimórfico, classificado atualmente e através de técnicas moleculares na seguinte categoria taxonômica: Superreino Eukaryota; Reino Fungi; Subreino Dikarya; Filo Ascomycota; Subfilo Pezizomycotina; Classe Eurotiomycetes; Subclasse Eurotiomycetidae; Ordem Onygenales; Família Onygenaceae; Gênero Paracoccidioides; Espécie *Paracoccidioides brasiliensis* (San-Blas et al 2002; Bagagli et al 2008).

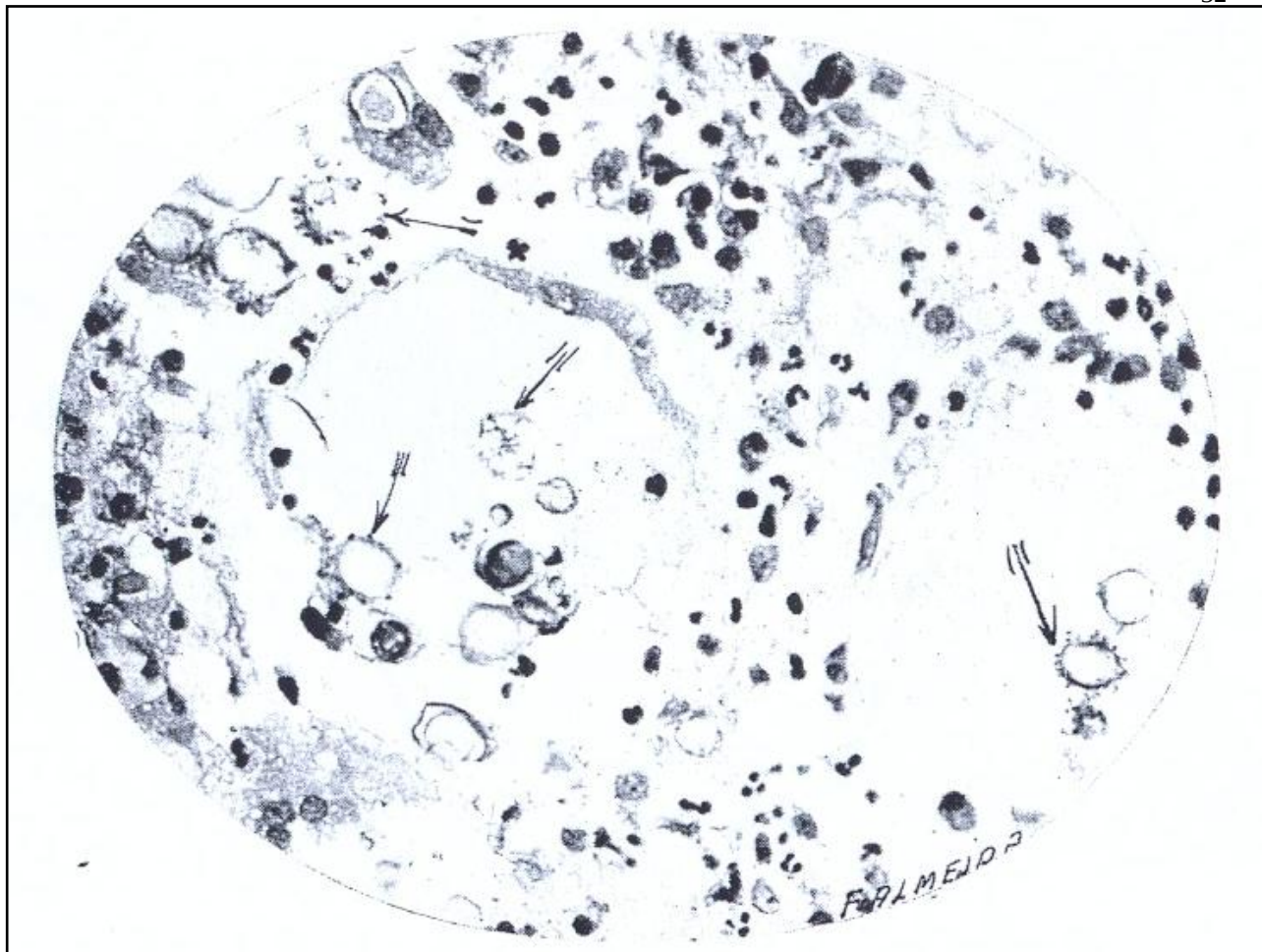


Figura 1 – Fotocópia do original publicado por Floriano de Almeida 1930 sob o título - *Estudos comparativos do Granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro* - nos Annais da Faculdade de Medicina de São Paulo Volume V, pag. 140. É possível observar nessa figura o aspecto típico de exoespurulações múltiplas da fase leveduriforme do *P. brasiliensis* (setas).

Desde que o isolamento deste fungo foi realizado por Lutz (1908), sua forma sexuada é desconhecida, sendo portanto considerada espécie de reprodução assexuada. Existem evidências, entretanto, que indicam a presença de recombinações, com o surgimento de espécies crípticas, morfologicamente idênticas, porém reprodutivamente isoladas entre si, e que podem ser diferenciadas por técnicas de biologia molecular. Matute e colaboradores (2006) identificaram pelo menos três espécies de *P. brasiliensis* filogeneticamente distintas: S1, PS2 e

PS3, capazes de produzir PCM em humanos e em tatus, com diferenças de patogenicidade (Carvalho *et al.*, 2005; Hebeler-Barbosa *et al.*, 2003).

As colônias de *P. brasiliensis* podem apresentar aspectos morfológicos distintos, dependendo do meio de cultivo (Aroeira Neves & Bogliolo 1950) e, principalmente da temperatura de incubação (Figura 2). Esse fenômeno, denominado dimorfismo, é reversível (Borges-Walmsley, 2002; Brummer *et al.*, 1993; San-Blas, 1993a,b). Apresenta-se, à temperatura ambiente, sob a forma micelial denominada forma M. Suas colônias são inicialmente lisas e, posteriormente, cobrem-se por micélio aéreo branco-bronzeado, comparados por Lutz (1908) a “pêlos de ratinhos brancos”. São encontrados, à microscopia, filamentos micelianos finos, septados, com esporos terminais ou intercalares denominados “aleurias” (Aroeira Neves & Bogliolo 1951). Nesta condição não possuem estruturas típicas da espécie (Brummer *et al.*, 1993; Garcia *et al.*, 1993; Marques, 1998).

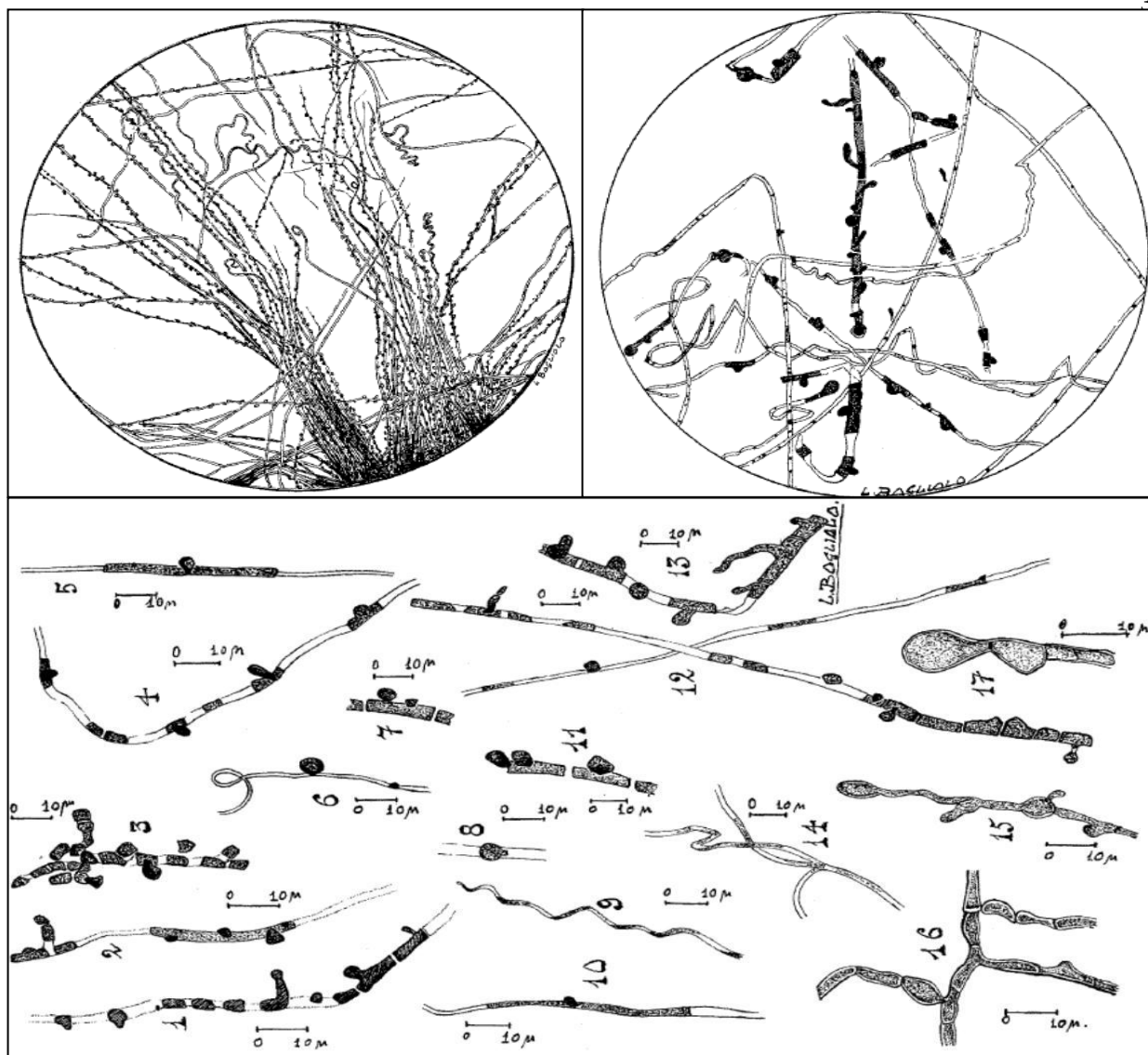


Figura 2. Reprodução autorizada do original publicado por Aroeira Neves & Bogliolo 1951 sob o título - *Researches on Etiological Agents of the American Blastomycosis* - na revista *Mycopathologia et Mycologia Applicata*, volume 5 pags. 140 e 142. Nos desenhos acima, é possível observar com detalhes o aspecto morfológico adquirido pelo fungo em sua fase miceliana. Micélios aéreos delgados de 3 a 4 micras de diâmetro e ênfase nas estruturas esporulantes constituídas por artrósporos, esporos retangulares ou cilíndricos que fazem parte do micélio) e aleuriosporos (esporos ovalados produzidos lateralmente por artrósporos de 3 a 10 micras de diâmetro. As numerações se referem às diferentes amostras coletadas de pacientes, sendo que a de numero 30 curiosamente se refere à necropsia de número 5 da casuística descrita no presente trabalho.

Como pode ser visto na figura 3, *P. brasiliensis* apresenta-se como a forma de levedura (forma L ou Y – do inglês *yeast*), ao ser incubado a 37°C, com colônias cêreas, rugosas ou cerebriformes, de cor creme a bronze. O padrão mais comum ao exame microscópico é o de células leveduriformes, relativamente grandes de 5 a 25 micrômetros no seu maior diâmetro, com parede espessa birrefringente, observadas por Bogliolo em colaboração com Oscar Versiani em *Proceedings of the Fourth International Congress on Tropical Medicine and Malária* (Washington 10 a 18 de maio, 1948). A forma parasitária pode ser observada em duas formas de gemulação múltipla e simples, posteriormente foram descritas formas randômica ou mesmo ausente. Podem ser verificadas outras formas como: pequenas (com diâmetro médio de 5 micrometros); filamentosas, semelhantes a tubos germinativos; caliciformes, em halter, e células com septações (Brummer *et al.*, 1993; Garcia *et al.*, 1993; Marques, 1998).

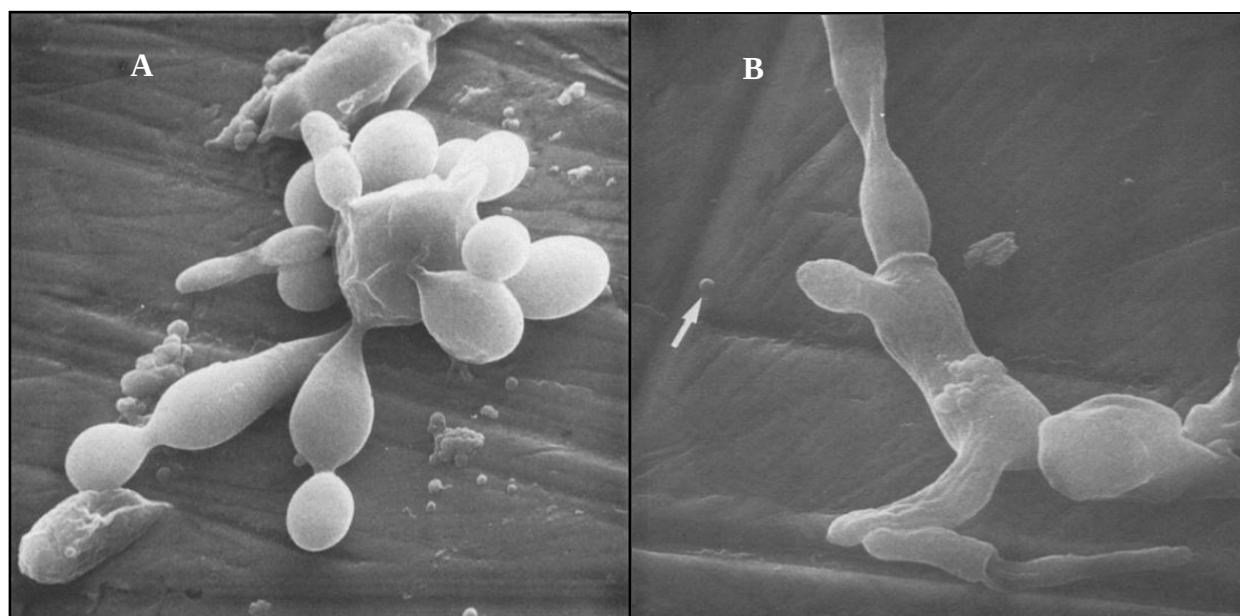


Fig. 3(A, B) Reprodução autorizada do original publicado por Vieira Silva e colaboradores (1974) sob o título - *Scanning electron microscopy of Paracoccidioides brasiliensis* – na revista *Mycopathologia et Mycologia Applicata* volume 54 pags. 239 e 244. Notam-se detalhes das estruturas microscópicas do fungo no eletrônico de varredura tanto da fase leveduriforme (A) e fase miceliana (B). Os aspectos são semelhantes aos já descritos por F. de Almeida em 1930 e Aoreira Neves & Bogliolo (1951).

II – 3 *Habitat* e Geopatologia do Fungo

A localização precisa do *habitat* do *P. brasiliensis* ainda não está plenamente estabelecida. Mackinnon e colaboradores (1953) verificaram que a maioria dos casos de PCM ocorria em pessoas em contato com florestas para suas atividades laborativas, principalmente ao longo de rios em que são observados altos índices pluviométricos, invernos curtos, verões chuvosos, e temperaturas anuais em torno de 17 a 24°C (Bagagli *et al.*, 2008; Bopp & Bernardi, 1967; Borelli, 1961; Calle *et al.*, 2001; Chirife & Del Rio, 1965), notadamente com a presença de árvores não-nativas, dos gêneros *Pinus* e *Eucalyptus* (Bagagli *et al.*, 1998; Barrozo *et al.*, 2010). Reforça a importância climática estudo epidemiológico que relatou, em 1985, no Estado de São Paulo, em Botucatu, surto temporal de PCM ($P < 0.005$) que foi precedido pelo mais forte *El Niño* dos últimos 50 anos, em 1982/1983, aliado a alta umidade relativa do ar em 1984 com provável aumento na liberação de conídias (Barrozo *et al.* 2010).

O fungo pode ser isolado, ocasionalmente, a partir do cultivo do solo de áreas endêmicas de PCM (Albornoz, 1971; Negroni, 1966; Silva-Vergara *et al.*, 1998; Shome & Batista, 1963), sendo também capaz de se desenvolver em solos argilosos ou arenosos, desde que a taxa de umidade seja elevada. O crescimento do fungo é prejudicado ou inibido pela alta concentração no solo de alumínio intercambiável ou de ácido (Terçarioli *et al.*, 2007). Na Colômbia, são observadas taxas significativamente mais elevadas de PCM-infecção em pessoas que mantêm contato com tatus (Grossi, 1970; Cadavid & Restrepo, 1993; Restrepo *et al.*, 2001), assim como na Amazônia em áreas antes não consideradas endêmicas para o *P. brasiliensis* (Fonseca *et al.*, 1999). Em populações indígenas que baseiam suas atividades no extrativismo, não há relatos de casos de PCM e a reatividade à paracoccidioidina varia de 6,4% a 14,9%. Porém, entre índios que praticam a agricultura, a PCM já foi diagnosticada e a intradermoreação com paracoccidioidina é positiva em mais de 40% dos indivíduos (Coimbra Jr *et al.*, 1994). Na Argentina, em área de construção de usina hidrelétrica às margens do rio Paraná, onde não havia relato prévio da infecção, a positividade à paracoccidioidina foi encontrada em 11,4% dos habitantes da região (Mangiaterra *et al.*, 1999), sugerindo que as mudanças ambientais provocadas pelo homem e relacionadas, especialmente, ao revolver ou escavar o solo, são importantes para a formação de aerossóis infectivos do fungo.

O *P. brasiliensis* já foi isolado do trato intestinal de morcegos – *Artibeus lituratus* (Grose & Tamsitt, 1965), do fígado e cólon de sagüi – *Saimiri sciureus* (Johnson & Lang, 1977), das fezes de pingüim – *Pygoscelis adeliae* (Garcia *et al.*, 1993) e do fígado, baço, pulmões e linfonodos mesentéricos de tatus-galinha – *Dasypus novemcinctus* (Bagagli *et al.*, 1998; Bagagli *et al.*, 2003; Naiff *et al.*, 1986; Vergara & Martinez, 1999). Os tatus-galinha não são apenas reservatórios de *P. brasiliensis*, uma vez que eles também podem ser acometidos pelo fungo com desenvolvimento, nos órgãos já mencionados, de granulomas ricos em células leveduriformes comprovados por exame anatomopatológico (Bagagli *et al.*, 1998; Vergara & Martinez, 1999). O *P. brasiliensis* foi recentemente isolado por técnicas de biologia molecular no tatu-do-rabo-de-porco – *Cabassous centralis* (Corredor *et al.*, 2005). Em outras espécies de tatus, porém, como *D. kapplari*, *D. septemcinctus* e *Euphractus sexcinctus*, que compartilham os mesmos hábitos dentro das reserváreas de *P. brasiliensis*, não foi demonstrada positividade em tentativas de isolamento do fungo (Restrepo *et al.*, 2001).

A positividade sorológica em cães que habitam ambiente rural, suburbano e urbano situa-se em 89,5%, 48,8%, e 14,8%, respectivamente (Costa & Fava-Netto, 1978; Mós & Fava-Netto, 1974; Ono, *et al.*, 2000; Fontana 2010). A reatividade à paracoccidioidina foi respectivamente de 38,1% e 13,1% nos cães procedentes de regiões rurais e suburbanas. Entretanto, o *P. brasiliensis* não foi isolado de amostras do cultivo de nenhum desses animais, ou observado em exame anatomopatológico de seus órgãos à necrópsia (Fontana 2010). A PCM em cães provoca linfadenomegalia cervical com infiltrado inflamatório granulomatoso repleto de leveduras (Ricci *et al.*, 2004). As galinhas *Gallus domesticus* de área endêmicas como o Mato Grosso e Paraná apresentam evidências sorológicas por ensaio imunoenzimático - ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) de anticorpos para gp43 do *P. brasiliensis*, provavelmente pelo grande contato da ave com o solo (Oliveira *et al.* 2010).

II – 3 Interação Parasita-Hospedeiro e Fatores de Virulência do Fungo

Existem várias suposições sobre a existência de fatores que favoreçam a ligação do fungo às células do hospedeiro, como: 1. os estrógenos diminuem ou retardam a transformação de *P. brasiliensis* de sua forma M para Y, por intermédio da interação com alguns de seus receptores; 2. a proteína de ligação ao estrógeno (*Estrogen Binding Protein* – EBP) presente no citoplasma

do fungo e de atividade ainda não esclarecida para a célula fúngica, possui maior afinidade pelo estradiol, em relação aos demais estrógenos, sendo possível que tenha efeito de proteção em relação às mulheres, ou as tornem mais resistentes ao desenvolvimento da PCM-doença (Franco, 1987; Franco *et al.*, 1987; Salazar 1988; Franco *et al.*, 1993; Restrepo *et al.*, 1984; Blummer *et al.* 1993); 3. a glicoproteína de peso molecular 43 kDa (gp43), denominada antígeno E₂ de Yarzabal, é uma proteína que atua como receptor de laminina, provavelmente, responsável pela adesão de leveduras de *P. brasiliensis* às células do hospedeiro. Popi e colaboradores (2002) mostraram que essa proteína inibe a capacidade de fagocitose de macrófagos de camundongos e sua atividade fungicida. Este é o mais importante antígeno exocelular do fungo em sua fase leveduriforme, provavelmente, seu principal fator de virulência (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Camargo & Franco, 2000; Hogan *et al.*, 1996; Mendes-Giannini *et al.*, 2000; Travassos *et al.*, 1995). Acredita-se que essa molécula proteja o fungo contra o ataque de leucócitos do hospedeiro (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Hogan *et al.*, 1996); 4. existe uma serina-tiol proteinase exocelular de *P. brasiliensis* em fase leveduriforme que cliva, *in vitro*, proteínas humanas (laminina, fibronectina, colágeno tipo IV e proteoglicanos) associadas com a membrana basal em pH neutro. A gp43 *per se* poderia mediar a ligação a laminina, agindo sinergicamente com a enzima degradadora da membrana basal, que parece ser potencialmente relevante na disseminação do fungo pelos tecidos do hospedeiro (San-Blas *et al.*, 2000); 5. os fungos com melanina são menos susceptíveis à fagocitose mediada pelo macrófago (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Gómez *et al.*, 2001; Gómez & Nosanchuk, 2003; Silva *et al.*, 2006) ou pelo complemento, e aos efeitos fungicidas e fungistáticos de várias substâncias, como Anfotericina B e azólicos (Silva *et al.*, 2006).

II – 4 Epidemiologia

A PCM é a micose sistêmica mais prevalente na América Latina, com a maioria dos casos verificados no Brasil (80%), Colômbia e Venezuela. É descrita do México (latitude 23° N) à Argentina (latitude 34° S) (Figura 4). Não há relato de casos no Chile, Nicarágua e Guiana. Observam-se lado a lado áreas de alta e de baixa prevalência da doença. A sua incidência é estimada em um a três casos por 100.000 habitantes em áreas endêmicas da América Latina (Brummer *et al.*, 1993; Restrepo *et al.*, 2001; Restrepo, 1985). Estudos na Colômbia estimaram

que 9% da população tiveram contato com o fungo (Torrado *et al.*, 2000). Em algumas áreas do Brasil, a PCM-infecção ocorre em até 43,8% da população (Brummer *et al.*, 1993; Coimbra Jr *et al.*, 1994; Maluf *et al.*, 2003; Martinez *et al.*, 2003; Restrepo *et al.*, 2001).

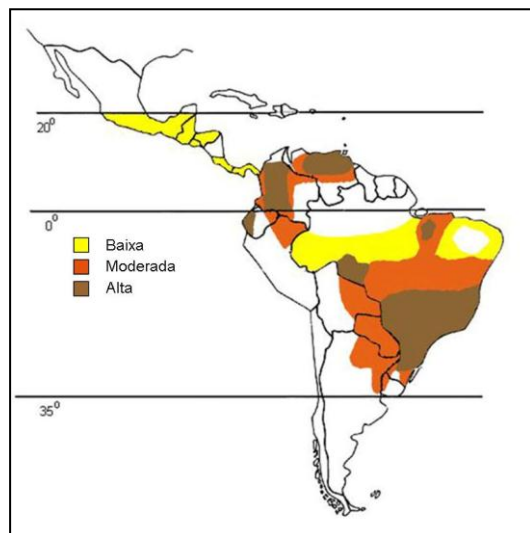


Figura 4. Reprodução autorizada de artigo publicado por Shikanai-Yasuda *et al* 2006 com o título - Consenso em Paracoccidioidomicose – na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical Volume 39 pag. 298. Mostra a distribuição geográfica de paracoccidioidomicose na América.

A PCM é endêmica em todo o Brasil, registrando-se 3181 óbitos por PCM no Brasil, entre 1980 a 1995. Isto representa média anual de 198,81 mortes e taxa de mortalidade de 1,45/1.000.000 de habitantes, a maior entre as micoses sistêmicas e a oitava entre as doenças infectoparasitárias crônicas recorrentes, superando a leishmaniose (Coutinho *et al.*, 2002). A taxa de letalidade varia entre 2 a 23%, podendo atingir 30% quando associada com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Marques, 1998; Marques *et al.*, 1998; Coutinho *et al.*, 2002; Godoy *et al* 2006). As maiores taxas de mortalidade por 1.000.000 de habitantes no Brasil são verificadas no Sul (2,59) e Centro-Oeste (2,35), seguidas, em ordem decrescente, pelo Sudeste (1,81), Norte (1,06) e Nordeste (0,20). As taxas mais elevadas são encontradas nos Estados do Mato Grosso do Sul (4,39), Rondônia (3,65), Paraná (3,52) e Mato Grosso (3,22) (Coutinho *et al.*, 2002; Bittencourt *et al.*, 2005).

O Estado de Minas Gerais localiza-se no centro dessa endemia. O ambulatório de Referência em Paracoccidioidomicose do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz do Hospital das Clínicas da UFMG teve até 2008, 204 pacientes matriculados em acompanhamento regular com o diagnóstico de PCM (Pedroso *et al.*, 2008) e distribuídos de forma irregular em todo o seu território (Figura 5).



Figura 5. Distribuição de procedência de 204 pacientes com paracoccidioidomicose tratados no CTRDIP – HC/UFGM, entre as mesorregiões de Minas Gerais. Publicado nos anais Congresso Mineiro de Infectologia 2008.

II – 4.1 Sócio Demografia

A PCM-doença é mais comum em indivíduos que se encontram na faixa etária entre os 30 e 50 anos de idade (Blotta *et al.*, 1999; Brummer *et al.*, 1993; Marques *et al.*, 1998; Nogueira *et al.*, 2006a; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006), acometendo 5,4 a 10,0 homens para cada mulher, provavelmente pela maior exposição do homem (Blotta *et al.*, 1999; Marques *et al.*, 1998; Paniago *et al.*, 2003; Bicalho *et al.*, 2001; Godoy & Reichart, 2003; Verli *et al.*, 2005) ao fungo. A casuística do CTRDIP – HC/UFGM (Gráfico 1) até 2008 mostra a relação de 4,1 homens para cada mulher (Pedroso *et al.*, 2008).

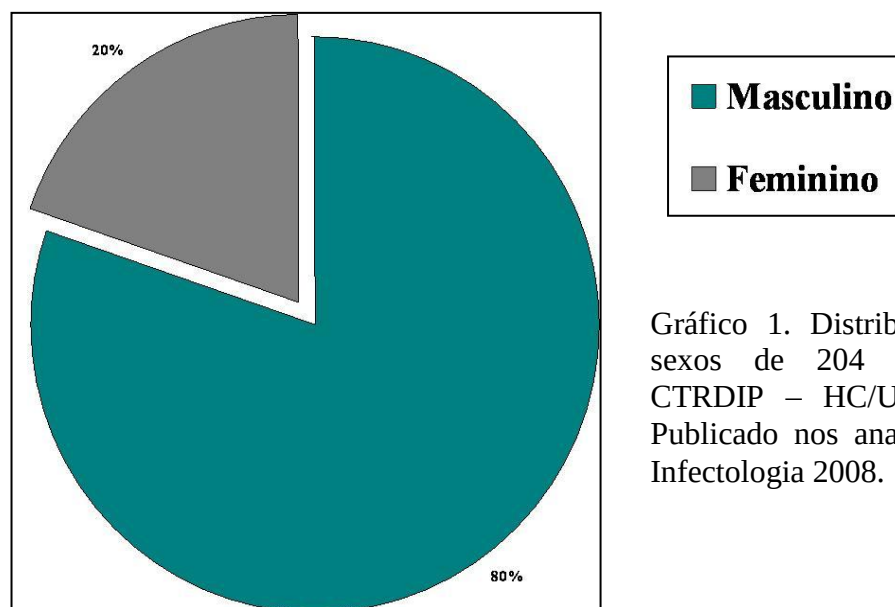


Gráfico 1. Distribuição da PCM entre os sexos de 204 pacientes atendidos no CTRDIP – HC/UFGM de 1978 a 2008. Publicado nos anais Congresso Mineiro de Infectologia 2008.

Em inquéritos soro-epidemiológicos com paracoccidiodina, entretanto, não se observa diferença entre os gêneros masculino e feminino, sugerindo que a progressão da infecção de subclínica para clínica seja mais comum entre os homens. Não há diferença significativa na proporção entre gêneros entre as crianças. Após os 50 anos de idade, tende a ocorrer aumento relativo na razão de mulheres acometidas. Esses dados sugerem certa influência hormonal no desenvolvimento da PCM, provavelmente associada à proteína de ligação a estrógeno (EBP) presente no citoplasma de *P. brasiliensis* (Brummer *et al.*, 1993; Camargo & Franco, 2000; Franco, 1987; Franco *et al.*, 1987,1993; Restrepo *et al.*, 1984). As atividades que envolvem o manejo do solo estão relacionadas à aquisição da PCM e incluem práticas agrícolas, terraplenagem, jardinagem, transporte de produtos vegetais, entre outras. Os trabalhadores rurais são os mais comumente acometidos, entretanto, existem relatos de PCM em pessoas que nunca saíram de áreas urbanas (Brummer *et al.*, 1993; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A porcentagem de trabalhadores rurais acometidos nas diversas populações de pacientes estudados varia de 44,3 a 76,2%. As atividades ligadas à construção civil também são relatadas em 5 a 20% dos casos (Bicalho *et al.*, 2001; Blotta *et al.*, 1999; Godoy & Reichart, 2003; Marques *et al.*, 1998; Paniago *et al.*, 2003; Verli *et al.*, 2005).

Até 2008 dos 204 pacientes atendidos no CTRDIP - HC/UFGM segundo publicação de Pedroso *et al.* 2008 observa-se a seguinte distribuição de acordo com a ocupação profissional

destes pacientes: lavradores (38,7%), trabalhadores da construção civil (28,9%), estudantes (8,8%), do lar (6,9%) e domésticas (2,5%), outras atividades laborais (9,8%) e 4,4% não informados (Gráfico 2).

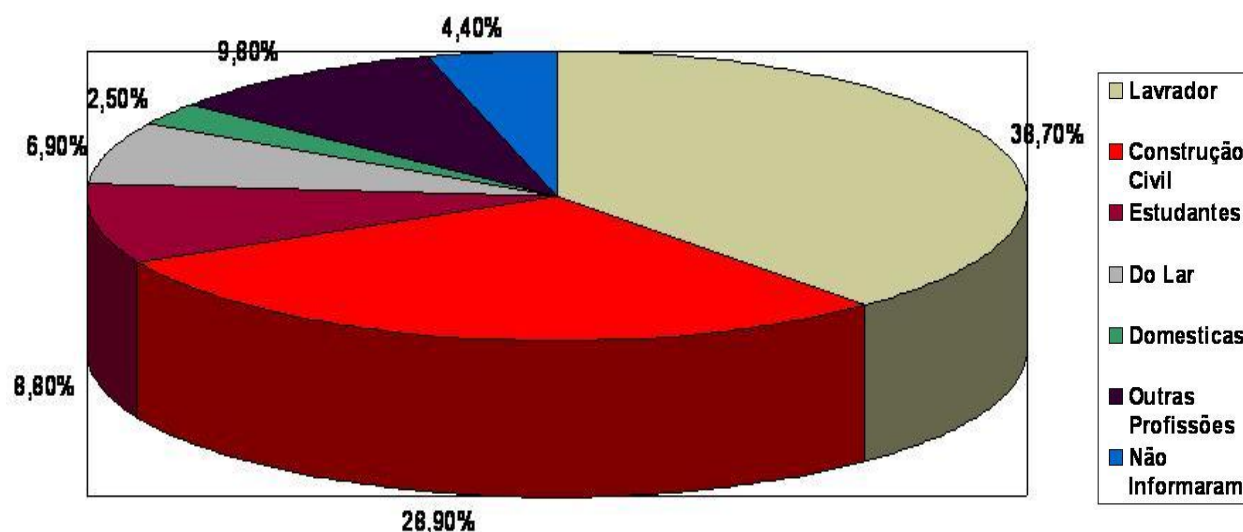


Gráfico 2 – Ocupação mais prevalentes dos 204 pacientes atendidos no CTRDIP - HC/UFGM de 1978 a 2008. Publicado nos anais do Congresso Mineiro de Infectologia 2008.

A influência da etnia é difícil de estabelecer, dada a grande miscigenação presente nas áreas de endemicidade da PCM. Contudo, os indivíduos da cor branca parecem ser acometidos com maior frequência do que os de outras etnias (Brummer *et al.*, 1993). O risco de desenvolver PCM varia entre 4,3 a 29,2 vezes em portadores de HLA-B40 (Goldani *et al.*, 1991; Lacerda *et al.*, 1988). Em pacientes com PCM, a frequência de HLA-A2, B7, B21 e dos haplótipos B40/Cw1 e A2/B40 está aumentada e com correlação positiva. Na Colômbia, o risco de contrair PCM é 5,5 vezes maior entre os portadores de HLA-A9 e B13 (Restrepo *et al.*, 1983). Esses dados sugerem a presença de susceptibilidade genética à PCM.

II – 4.2 Modo de infecção:

O *P. brasiliensis* penetra o corpo humano, na maioria das vezes, pelas vias aéreas, provocando, habitualmente, lesões orofaríngeas ou laríngeas primárias. As manifestações pulmonares podem decorrer diretamente da inalação de células fúngicas ou da disseminação linfática ou hematogênica, a partir das lesões primárias (Borges-Walmsley *et al.*, 2002; Franco *et*

al., 1987). Podem ser verificadas lesões primárias na pele (Proença *et al.*, 1981), inclusive na região perianal (Gimenez, 1994) em indivíduos com hábito de realizar higiene local com folhas de vegetais. Modelo de ciclo de vida do *Paracoccidioides brasiliensis* (Figura 6).

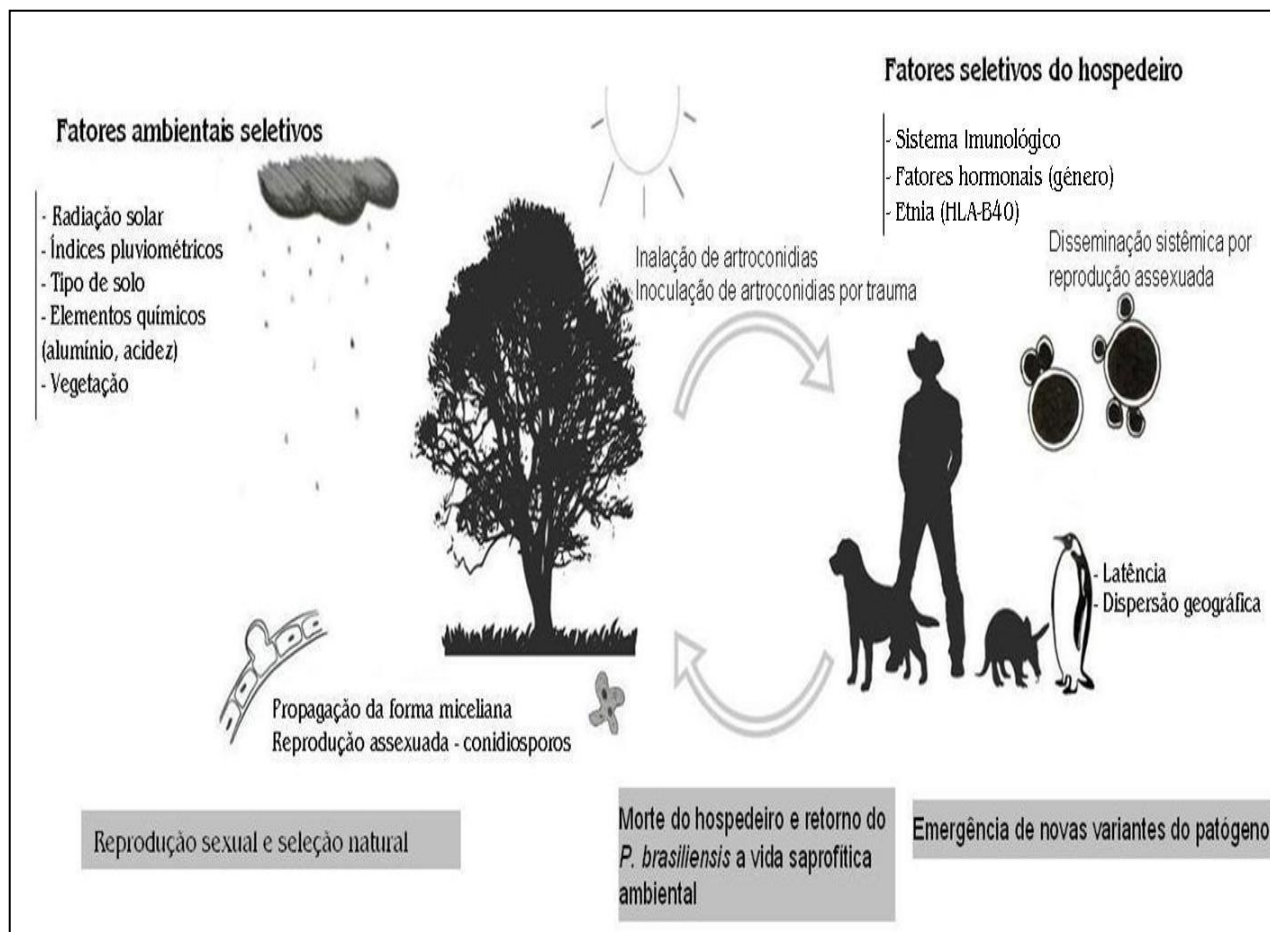


Figura 6 – Modelo do ciclo de vida do *Paracoccidioides brasiliensis*

A resistência à infecção por *P. brasiliensis* associa-se com a ativação efetiva de fagócitos, enquanto a ativação policlonal de linfócitos B, com a elevação dos níveis de anticorpos específicos, resulta em disseminação do fungo e maior gravidade da doença (Calich *et al.*, 1998). Calich e Kashino (1998) verificaram em camundongos que a produção precoce de altos níveis de Fator de Necrose Tumoral (TNF) alfa e Interferon (IFN) gama seguida por secreção de Interleucina (IL) 12 e IFN gama induz um fenótipo resistente à infecção por *P. brasiliensis*. A secreção transitória e discreta de TNF alfa e IFN gama, associada à produção de IL-5, IL-10 e Fator de Crescimento Tumoral (TGF) beta, ao contrário, é própria de animais susceptíveis, que

desenvolvem doença progressiva (Bernard 2008). É importante o papel das citocinas tipo Th1, em especial, de IFN gama e TNF alfa, na determinação da resistência imunológica do hospedeiro contra *P. brasiliensis* (Diniz *et al.*, 2001; Bozzi *et al.*, 2004, 2006). A administração de IL-12 também desempenha papel protetor em camundongos, deflagrando intenso infiltrado inflamatório mononuclear nos pulmões, com menor disseminação do fungo para outros órgãos (Arruda *et al.*, 2002). Foram obtidos resultados similares por Romano e colaboradores (2002) ao adicionar IL-12 e anticorpos monoclonais neutralizantes anti-IL-10 a culturas de células mononucleares de sangue periférico (*Peripheral Blood Mononuclear Cells* – PBMC) de pacientes com PCM. Souto e colaboradores (2003) demonstraram que o IFN gama modula a produção de quimiocinas nos pulmões de camundongos infectados com *P. brasiliensis*, ao induzir quimiocinas tipo Th1 e seus receptores. Pina e colaboradores (2004) demonstraram que camundongos deficientes em IL 4, quando infectados por *P. brasiliensis*, apresentam concentrações pulmonares mais elevadas de IFN gama e menores de citocinas tipo Th 2, como IL-5 e IL-10. Este padrão resulta na formação de granulomas coesos e bem organizados, aumentando a capacidade de destruição do patógeno pelos macrófagos alveolares e, em consequência, redução da carga fúngica. Os pacientes com PCM aguda (tipo juvenil) apresentam concentrações séricas aumentadas de citocinas tipo Th2, isto é, IL-4, IL-5, IL-10 e TGF beta 1, e de anticorpos específicos tipo IgG4, IgE e IgA (Nogueira *et al.*, 2006b; Mamoni *et al.*, 2002; Mamoni & Blotta, 2005). Os pacientes com PCM crônica (tipo adulto) possuem ativação preferencial da resposta imunológica tipo Th1 e baixos níveis séricos de anticorpos específicos (Mamoni *et al.*, 2002). O estabelecimento de inatividade clínica nos pacientes com PCM crônica durante o tratamento precede a remissão da atividade inflamatória mensurada pelos marcadores sorológicos e imunológicos, com mudança de padrão de resposta imunológica de Th1 para Th2. O pico tardio das citocinas tipo Th2 pode refletir o fenômeno de imunorregulação ou resultar do balanço fisiológico entre as respostas Th1e Th2. Os anticorpos IgG anti-Pb e os receptores solúveis de TNF (sTNF-R2 e sTNF-R1), em ordem decrescente apresentam boa correlação na discriminação dos grupos de controles sadios e de pacientes com PCM crônica não tratada (Lyon *et al.*, 2009).

II – 5 Manifestações Clínicas

A PCM apresenta período de incubação longo, em média de 15 anos, variando de um a 60 anos (Brummer *et al.*, 1993; Ginarte *et al.*, 2003; Kamei *et al.*, 2003). Se expressa em seu período de estado, em geral, de forma arrastada, crônica, com acometimento de vários órgãos e sistemas, entretanto, podendo manifestar-se de forma aguda (Padilha-Gonçalves, 1996).

Pode ser classificada como de acordo com Franco *et al.*(1987) e Montenegro (1986) em:

- PCM-infecção: período em que se encontra silenciosa, sem manifestações clínicas aparentes. O paciente pode desenvolver, nesse período, resposta imunológica específica contra o fungo, podendo tornar-se positiva a resposta à intradermoreação com paracoccidioidina. Esse período é caracterizado por uma das três possibilidades de evolução:
 1. Regressão do foco infeccioso, com destruição do fungo e formação de cicatrizes estéreis; ou
 2. Regressão do foco infeccioso, com manutenção de fungos viáveis e formação de foco quiescente; que pode ser responsável por manifestações tardias ou recidivas da doença; ou
 3. Progressão do acometimento, levando ao aparecimento de sinais e sintomas;
- PCM-doença: caracterizada pelo aparecimento de manifestações clínicas, por intermédio da evolução direta do complexo primário, constituído da lesão de inoculação e de lesões linfáticas associadas, da reativação de algum foco quiescente do complexo primário (re-infecção endógena), ou de re-infecção exógena após infecção prévia. A PCM estabelecida como doença pode evoluir de dois modos:
 1. Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil): a partir da lesão primária, em geral, não detectada, em que se observa a progressão rápida por disseminação linfática ou linfo-hematogênica ao sistema mononuclear fagocitário com acometimento de baço, fígado, linfonodos e medula óssea, com posterior disfunção desses órgãos, de forma moderada ou grave. Pode evoluir à semelhança de doença linfoproliferativa sistêmica, como leucemia ou linfoma. Representa 5% a 15% dos casos de PCM-doença. Ocorre igualmente em ambos os gêneros, sendo mais

comum entre a primeira e a segunda décadas de vida. A sua taxa de letalidade é, em média, superior a 10%, e o seu pior prognóstico associa-se com a presença de icterícia e ascite (Nogueira *et al*, 2006a). A resposta imunológica humoral apresenta-se, em geral, com altos títulos de anticorpos, e a resposta celular bastante deprimida. O exame histológico evidencia a presença de granulomas frouxos com muitas formas leveduriformes do fungo reproduzindo-se ativamente;

2. Forma crônica (tipo adulto): a partir do complexo primário ou de foco quiescente, a doença progride lentamente, para manifestações clínicas variáveis, desde leves a intensas, eventualmente, fatais. Constitui em 85% a 95% dos casos de PCM-doença sendo mais comum em adultos masculinos. A sua apresentação clínica mais freqüente é como forma pulmonar ou tegumentar com ou sem linfadenomegalia reacional. A resposta imunológica é variável, de acordo com a gravidade das manifestações clínicas. A forma crônica apresenta, ao exame histopatológico, mais granulomas epitelióides compactos, com menor número de células fúngicas. Pode ser:
 - 2.1. Unifocal: quando é acometido um único órgão ou sistema, sendo com mais freqüência afetado o pulmão, caracterizando a forma pulmonar. É eventual, o envolvimento mucocutâneo isolado (forma unifocal tegumentar). A doença pode se manifestar, rara e exclusivamente, em um foco de disseminação a distância, em qualquer outro órgão, o que caracteriza a forma unifocal extrapulmonar;
 - 2.2. Multifocal: o fungo dissemina-se por via broncogênica, linfática ou hematogênica, e a infecção atinge outros órgãos ou sistemas, como pele, mucosas, linfonodos, sistema nervoso central, intestinos, ossos, adrenais e órgãos genitais;
3. Formas residuais ou seqüelas: apesar de não haver mais formas viáveis do fungo, a fibrose resultante do processo inflamatório pode resultar em várias disfunções, dependendo do órgão afetado (insuficiência pulmonar, adrenal, renal, colestase, etc.).

A doença, de natureza dinâmica e polimórfica, costuma apresentar recidivas, nas quais as manifestações clínicas podem diferir daquelas ocorridas em episódios prévios. Variações na intensidade, extensão, disseminação e características das lesões dependem basicamente de alterações da virulência do fungo e flutuações da resposta imunológica do hospedeiro. Todos esses fatores tornam complexo o estabelecimento de classificação adequada para a doença (Franco *et al.*, 1987; Padilha-Gonçalves, 1996).

A palavra cura não é apropriada para a PCM, uma vez que pela dificuldade de erradicação fúngica, os pacientes têm risco potencial de apresentarem recidiva tardia, assim, o termo mais adequado é “cura clínica” ou “cura aparente” (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Araujo *et al.*, 2009).

II – 6 Diagnóstico

O diagnóstico etiológico e das repercussões anatomofuncionais sobre os vários órgãos e sistemas acometidos requer a realização de exames complementares à avaliação clínica.

II – 6. 1 Micológico: o diagnóstico de certeza da PCM é estabelecido pelo encontro de células fúngicas em exames microbiológicos. O exame direto de espécimes clínicos diversos, de acordo com a forma clínica da doença, permite estabelecer o diagnóstico da PCM pelo encontro de células leveduriformes de *P. brasiliensis* identificadas com relativa facilidade pela sua morfologia peculiar. O fungo apresenta crescimento lento e às vezes difícil em meios de cultura, demorando em média duas a três semanas para iniciar seu desenvolvimento em ágar Sabouraud-dextrose, à temperatura ambiente ou a 37°C, com taxa de isolamento de 86 a 100% a partir dos espécimes clínicos. A inoculação de material coletado das lesões suspeitas de PCM pode ser feita em animal suscetível como hamster, rato ou camundongo, em geral, por via testicular ou intraperitoneal, o que permite a sua identificação em tecidos ou culturas. Esse método é utilizado quase que exclusivamente em laboratórios de pesquisa (Brummer *et al.*, 1993; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

II – 6.2 Anatomopatológico: a identificação do parasita em tecidos constitui método diagnóstico de maior relevância na prática clínica, sendo considerado o padrão ouro, pois possibilita a identificação de certeza do agente etiológico em 95% dos casos (Restrepo 1978, Camargo 2008). O processo inflamatório da PCM pode assumir padrões que se correlacionam com a resposta imunológica do paciente (Camargo e Franco, 2000; Marques 1998), como:

- Granulomatoso-epitelióide:
 1. Granuloma compacto: o granuloma é bem definido, de padrão tuberculóide, formado por células epitelióides e células gigantes multinucleadas, freqüentemente numerosas, muitas contendo o fungo degenerado, em quiescência ou em reprodução ativa. Podem ser observados linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células *Natural Killer* (NK). É considerado o padrão mais eficiente para limitar a disseminação do patógeno (Figura 7 A);
 2. Granuloma frouxo: a reação epitelióide é mal definida. São observadas células gigantes multinucleadas em número variável e inflamação predominantemente exsudativa, com edema e congestão, conferindo o aspecto frouxo à lesão (Figura 7 B);
- Necrosante-exsudativo: a necrose pode ser isquêmica, por falta de aporte sanguíneo; caseosa, semelhante à observada nas lesões de tuberculose; gomóide, liquefativa, com fungos numerosos; ou supurativa, em padrão semelhante a abscesso, com numerosos neutrófilos e fungos (Figura 7 C);
- Misto (granulomatoso-necrosante): representa a combinação dos elementos descritos acima, com padrão granulomatoso na periferia da lesão e necrose central (Figura 7 D).

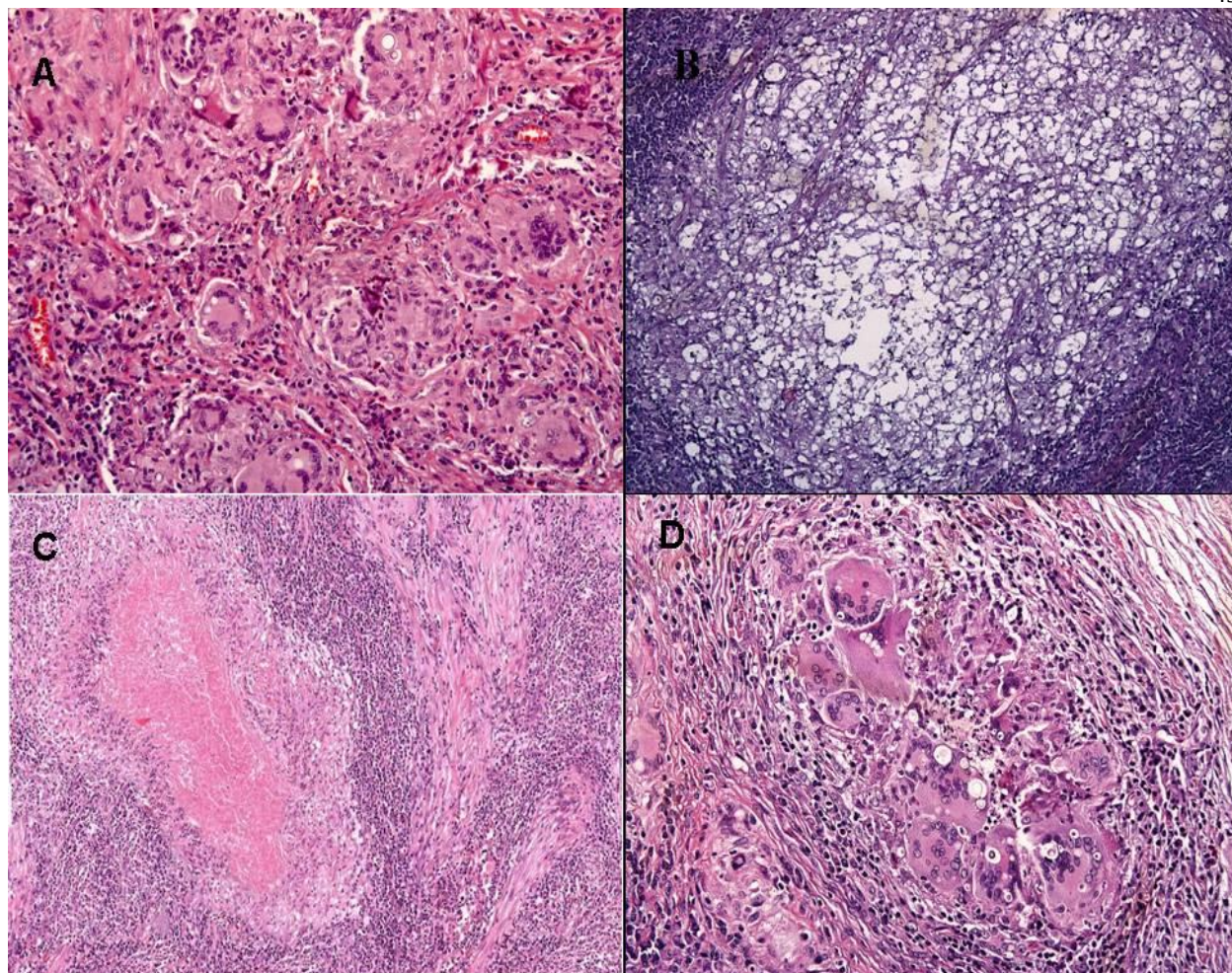


Figura 7 – Padrão histológico do processo inflamatório relacionado ao *Paracoccidioides brasiliensis*. A – Granuloma compacto. B – Granuloma frouxo. C – Necrosante exsudativo. D – Misto Granulomatoso-necrosante.

O fungo pode ser visualizado em sua fase leveduriforme por observadores experientes e observação acurada, em coloração de rotina como Hematoxilina e Eosina (HE). Para o diagnóstico do *P. brasiliensis* devem ser usadas colorações específicas como PAS (ácido periódico de Schiff) e à base de prata como o Grocott (Figura 8).

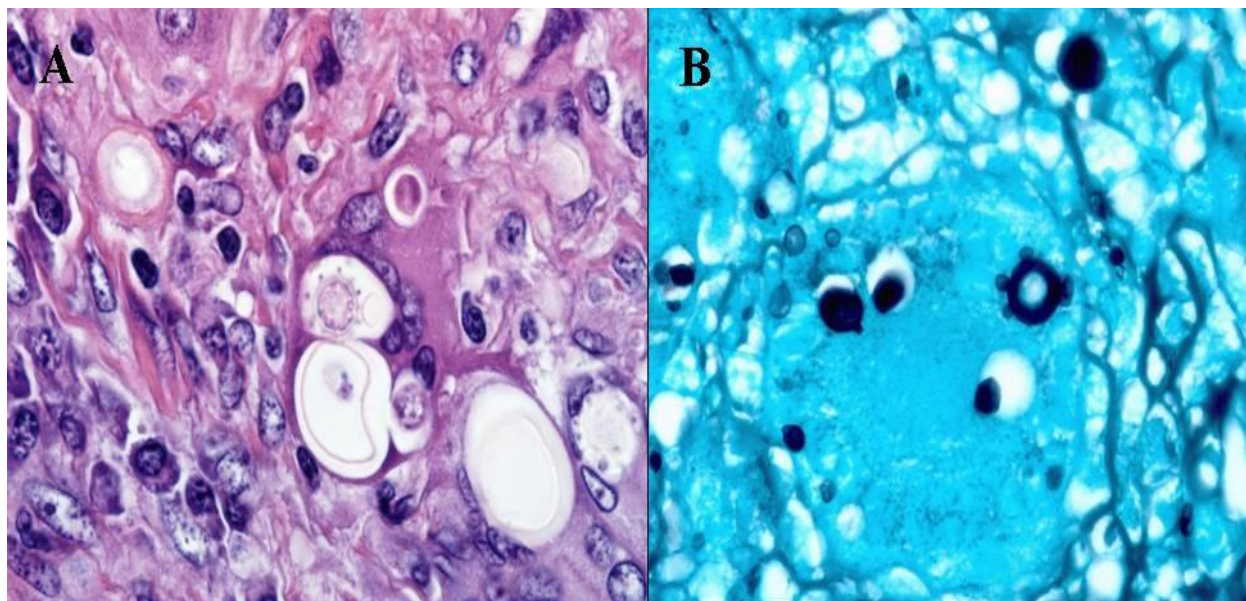


Figura 8 – Colorações especiais para melhor identificação do *P. brasiliensis*. **A** - Coloração por PAS mostrando sua gemulação múltipla em “roda de leme”. **B** Coloração pelo método de Grocott, mostrando leveduras de múltiplos formatos dentro de um granuloma de célula gigante.

II – 6. 3 Sorológico: os métodos sorológicos auxiliam tanto no diagnóstico inicial quanto no controle de cura. Os métodos diagnósticos indiretos utilizam as reações sorológicas, que são as mais empregadas na prática clínica. A sensibilidade desses testes situa-se entre 85% a 100%, de acordo com as técnicas padronizadas e a utilização de antígenos adequados (Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Camargo 2008). A PCM não determina, em geral, deficiência na produção de anticorpos específicos, desde que não exista imunossupressão. O título de IgG anti-*P. brasiliensis* na forma aguda disseminada é, em geral, mais elevado do que na forma crônica localizada (Brummer *et al.*, 1993; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). É frequente o encontro na PCM de IgM em paciente com lesão linfonodal; e de IgA quando a doença possui menos de um ano de evolução. O aumento de IgE é visto na forma ativa com deficiência da imunidade celular, em geral, com evolução aguda ou subaguda grave (Brummer *et al.*, 1993). O antígeno mais utilizado em reações sorológicas para detectar a doença é a gp43, principal antígeno exocelular do *P. brasiliensis* presente fase leveduriforme. A sua utilização pode apresentar, entretanto, reação cruzada com portadores de histoplasmose, lobomicose e, mais raramente, aspergilose (Camargo

& Franco, 2000; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A técnica sorológica mais utilizada para diagnóstico da infecção por *P. brasiliensis* é a imunodifusão dupla, com sensibilidade de 65% a 95% e especificidade em torno de 97%. A contra-imunoeletroforese, com especificidade semelhante e sensibilidade discretamente superior, representa recurso diagnóstico confiável. Ambos os testes, por serem qualitativos e quantitativos, permitem acompanhamento de controle de cura (Camargo & Franco, 2000; Marques, 2003; Camargo 2008). O ELISA é mais o rápido e mais apropriado para teste simultâneo de grande número de soros (Pons *et al.*, 1976; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A sua sensibilidade e especificidade situam-se, respectivamente, em torno de 100% e 88% (Mendes-Giannini *et al.*, 1984). A sua especificidade pode atingir 97% a 100% com o uso da técnica de “ELISA-abs”, em que é feita a absorção prévia do soroteste com filtrado antigênico de *H. capsulatum* (Camargo & Franco, 2000; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

A técnica de *immunoblotting* permite especificar os tipos de anticorpos séricos contra os diversos determinantes antigênicos do fungo. A elevada reatividade com a IgG é observada por outros quatro determinantes antigênicos: antígenos com 70, 52, 43 e 20-21 kDa, além da observada com a gp43 que é o antígeno imunodominante reconhecido por 100% dos pacientes. Este método, embora seja muito sensível e permita seguimento da redução dos títulos ao longo do tratamento, possui custo elevado (Blotta & Camargo, 1993; Camargo *et al.*, 1989; Camargo & Franco, 2000; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A resposta sorológica analisada pela técnica do ELISA contra antígenos extracelulares e de membrana do *P. brasiliensis* (em inglês “Mexo” - membrane and extracellular antigens) apresenta sensibilidade de 96,6% em relação ao controle e de 81,2% em relação a outras doenças infecciosas. A proteína pb28 extraída por este método é também de grande utilidade para o diagnóstico, apresentando reação com 100% dos soros dos pacientes com PCM, ao passo que não reage com nenhum soro de outras infecções (Reis *et al.* 2005). Estão também sob avaliação os resultados de dois antígenos clonados: pb27 e pb40. Estudos analisando o soro de pacientes para anti-pb27 e anti-pb40 por técnica de ELISA mostram sensibilidade de 96% e especificidade de 100% (Fernandes *et al.*, 2008). A reação em cadeia da polimerase tem sensibilidade altíssima, entretanto, o desafio para sua utilização consiste no desenvolvimento de substratos específicos (*primers*) para a reação, e a preservação na amostra, da integridade do material genético do fungo. Este método, porém não é

utilizado de rotina para diagnóstico da PCM, sendo restrito a centros de pesquisa (Gomes *et al.*, 2000; Marques, 2003; Ricci *et al.*, 2007; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006, Camargo 2008).

II – 6. 4 Intradermoreação: a intradermoreação não tem valor para o diagnóstico da PCM-doença, entretanto, é de valor em inquéritos epidemiológicos para a identificação de indivíduos que tiveram contato com o fungo, isto é, para a PCM-infecção. Os antígenos disponíveis são denominados de paracoccidioidinas. A reatividade a esses antígenos pode constituir-se em método útil na aferição do estado imunológico dos pacientes com as diversas manifestações da PCM. A conversão da intradermoreação de paciente com doença grave durante o tratamento representa sinal de melhora da imunidade celular, e consequentemente de melhor prognóstico (Brummer *et al.*, 1993; Negroni & Robles, 1974).

II – 7 Tratamento

Existem vários medicamentos disponíveis e eficazes para o tratamento da PCM, entretanto, apresentam limitações devido à sua toxicidade, interação medicamentosa ou custo. O *P. brasiliensis* é fungo sensível à maioria das drogas antifúngicas (Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A sulfamidoterapia oral, utilizando Sulfadiazina ou a combinação Sulfametoxazol e Trimetoprim (800 mg/160 mg, a cada oito ou 12 horas), apesar da menor eficácia em comparação com os demais esquemas terapêuticos, tem custo relativamente baixo e está disponível na rede pública de saúde de quase todos os municípios do Brasil (Ribeiro, 1940). Esta combinação está indicada, principalmente, nos casos benignos ou localizados da doença ou usada como terapia de manutenção, a ser iniciada após seis meses de tratamento com outra droga. A finalidade é reduzir as recidivas da doença, que são muito comuns. Devido à menor eficácia antifúngica dessa classe de drogas, sugere-se um tratamento mais longo, de dois a cinco anos, caso sejam usadas isoladamente. A taxa de recidivas é alta podendo atingir 35% nos pacientes acompanhados por 10 anos após término do tratamento (Brummer *et al.*, 1993; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A Anfotericina B (Lacaz & Sampaio, 1958) deve ser reservada para os casos graves e que necessitem de pronta intervenção, devido à sua elevada toxicidade sistêmica, sobretudo renal, e via de administração intravenosa. A dose diária varia de acordo com a tolerância do paciente, sendo no máximo 50 mg/dia, até que seja atingida a dose

acumulada que varia de acordo com a gravidade clínica (1,5 g até 5 g). A Anfotericina Lipossomal tem toxicidade bastante inferior, porém seu custo é muito elevado. A resposta terapêutica à Anfotericina (B ou lipossomal) é usualmente rápida, entretanto, deve ser administrada em associação com a sulfamidoterapia para evitar as recidivas, que podem ocorrer em 20 a 30% dos casos (Brummer *et al.*, 1993; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). Os derivados azólicos constituem ótima opção. O seu uso, na maioria dos casos, pode ser suspenso com segurança em 12 a 18 meses de tratamento. O Itraconazol (100 a 200 mg/dia) constitui-se na droga de escolha, por sua eficácia e tolerância. Permite o controle das formas leves e moderadas em menor tempo e com taxa de recidivas entre 3 a 5%. O Cetoconazol (200 a 400 mg/dia) é a alternativa, mais acessível, também eficaz, entretanto, possui hepatotoxicidade significativa e interação com inúmeras drogas. A sua taxa de recidiva após três anos de sua administração é de 11%. O Fluconazol (150 a 450 mg/dia) não é tão eficaz quanto os demais azólicos. É utilizado por via endovenosa como droga de escolha em casos de acometimento do sistema nervoso central, por ser o azólico de melhor penetração na barreira hemato-encefálica (Brummer *et al.*, 1993; Marques, 2003; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

II - 8 Controle de cura e profilaxia

Os critérios para definição de cura da PCM, segundo o Consenso em Paracoccidioidomicose (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006) são os seguintes:

- Clínico: regressão dos sinais e sintomas da PCM, incluindo a cicatrização das lesões tegumentares, involução das linfadenopatias e recuperação do peso corporal. A presença de manifestações clínicas residuais que, eventualmente, persistam, sejam elas: respiratórias, laríngeas, gastrintestinais, adrenais e neurológica, não representam atividade da doença;
- Radiológico: estabilização de alterações à telerradiografia de tórax, ultra-sonografia abdominal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética, registradas com intervalo de três meses;
- Sorológico: títulos negativos ou baixos (inferiores a 1:2) de testes sorológicos anti-*P. brasiliensis*, observados em duas amostras de soro coletadas com intervalo de seis meses, após intervalo recomendado de tratamento com cada droga, de acordo com a gravidade clínica.

Os pacientes devem ser avaliados mensalmente até atingirem a inatividade clínica, o que usualmente ocorre nos primeiros três meses de tratamento. A seguir, os retornos passam a ser trimestrais ou semestrais. Os controles clínico, micológico e imunológico devem ser realizados a intervalos semestrais e, a seguir, anualmente, a fim de se fazer diagnóstico precoce de recidiva e instituir prontamente a sua terapêutica. A intradermoreação com paracoccidioidina deve ser realizada antes e após o tratamento, podendo haver a sua viragem com a terapia apropriada, indicando melhora da resposta celular imunológica adaptativa do paciente contra o parasita (Brummer *et al.*, 1993; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). A profilaxia da PCM é assunto complexo, haja visto que seu agente etiológico não foi identificado até o presente em seu *habitat* natural e parece estar associado a hospedeiros animais, o que torna inviável a sua erradicação. O desenvolvimento de imunobiológico para a imunização contra a PCM (Deepe, 1997) constitui-se uma proposição a ser pesquisada, buscada ou perseguida, e baseia-se, no momento, na tentativa de promover a estimulação combinada para múltiplos epítomos do *P. brasiliensis* envolvendo linfócitos B e/ou T (Iwai *et al.*, 2007).

II - 9 Paracoccidioidomicose: associação a outras doenças infecciosas

A associação da PCM com outras doenças infecciosas é frequentemente abordada na literatura, especialmente sob a forma de relatos de casos e raramente sob a forma de grandes series ou estudos controlados. São reportadas co-infecções por malacoplaquia (ROCHA *et al.* 1997), criptococose (BERNARD *et al.* 1996), HTLV (LÉON *et al.* 2010), tuberculose (TORRES-PEREIRA 2007, LEÃO & MENDES 1980, PANIAGO *et al.* 2003, TRESOLDI *et al.* 2005, QUALIATO *et al.* 2007), esquistossomose (SHIKANAI-YASUDA *et al.* 1995a), HIV (PEDRO *et al.* 1989, NOBRE *et al.* 2003, PANIAGO 2005), dentre outros. Assim, há poucas evidências de predisposição desses microrganismos ocasionarem superinfecção ou coinfecção, sendo provavelmente uma coparticipação fortuita.

Existem muitos relatos sugerindo, desde a descoberta do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV) que o *P. brasiliensis* poderia evoluir de forma oportunística após o estabelecimento da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). Este fato já é observado

com outras doenças infecciosas como a candidíase, neurotoxoplasmose, criptococose, histoplasmose, coccidioidomicose, leishmaniose, micobacteriose e pneumocistose (NOBRE *et al* 2003; AMPEL 2007; PANIAGO *et al.* 2005; SILVA-VERGARA *et al* 2003). A partir da disseminação do vírus da imunodeficiência humana na América Latina e no Brasil, com a sua interiorização, era de se esperar que, diante da perspectiva de associação com a PCM-infecção, haveria grande aumento nos números de casos de PCM-doença, deflagrando fenômeno semelhante o que ocorreu nos Estados Unidos da América com a coccidioidomicose (AMPEL, 2007). Contudo, até o início dos anos 2000, Bernard e colaboradores mostram apenas 79 casos relatados na literatura, havendo desde então alguns outros casos (MOREJÓN *et al.* 2009; PANIAGO *et al.* 2003, SILVA-VERGARA *et al.* 2003; GODOY *et al.* 2006). A manifestação da PCM em paciente com SIDA associa-se com manifestações graves e mais comumente com formas disseminadas (GODOY *et al.* 2006, MOREJÓN *et al.* 2009). Isso mostra que muitos aspectos relativos à PCM ainda precisam ser desvendados. Chiarella e colaboradores 2007, em estudo feito em camundongos mostrou que os animais “knockout” para os linfócitos TCD4⁺ não eram facilmente infectados com o *P. brasiliensis* ou apresentavam a doença mais bem controlada que os animais “knockout” para linfócitos TCD8⁺, os quais tinham a PCM disseminada. Por analogia, a transposição desses dados para a infecção humana em que ocorre depleção dos linfócitos TCD4⁺ e aumento dos TCD8⁺ pressuporia haver certa “proteção” para a infecção ou reativação da PCM.

A associação entre PCM e tuberculose (TB) é reconhecida há muito tempo. As doenças podem ocorrer de forma simultânea ou sequencial. A sua associação varia de 5,5% a 19% (PANIAGO *et al.* 2003; LEÃO & MENDES, 1980; VALE 1992). Como a apresentação clínica das duas doenças pode ser semelhante, há superestimação dessa associação e muitas vezes confusão diagnóstica. Há número considerável de pacientes com tratamento prévio para TB, sem confirmação baciloscópica, em que a ausência de melhora evidenciou posteriormente a presença de PCM (QUAGLIATO JR 2007). Bellismo-Rodrigues (Prelo), em estudo epidemiológico com 1.000 pacientes encontrou coinfeção com tuberculose em 8,3% dos pacientes, taxa semelhante à encontrada com doença de Chagas (8,1%) nessa mesma população.

Os outros agentes infecciosos e parasitários encontrados em coinfeção com a PCM parecem mais relacionados ao acaso, sendo importantes as características regionais e as endemias coexistentes da região habitada pelo ser humano como: esquistossomose, leishmaniose

e criptococose. Ainda podem ser atribuídas causas de imunossupressão relacionada a neoplasias, estado nutricional, transplantes (SHIKANAI-YASUDA *et al.* 1995b) e dependência química.

II - 10 Paracoccidioidomicose e neoplasias

A associação entre câncer e PCM é considerada desde 1933 e baseada, especialmente, em relatos de casos, estudos clínico-epidemiológicos, e de necrópsias, sendo raros os trabalhos controlados. A maior incidência de neoplasias malignas pode ser atribuída à disfunção da imunidade celular na PCM-doença. A forma aguda e crônica multifocal da PCM associa-se com a hiporreatividade transitória aos antígenos do *P. brasiliensis* e a resposta imune tipo TH2, caracterizadas pelo aumento da secreção de citocinas IL4 e IL10 (OLIVEIRA *et al.* 2002, PERACOLI *et al.* 1991). A estimulação contínua das células epiteliais e do sistema mononuclear fagocítico por antígenos do fungo podem predispor estas células à transformação maligna (SHIKANAI-YASUDA 2008). A inflamação granulomatosa e a hiperplasia pseudoepiteliomatosa observadas nesta e em outras doenças crônicas podem, simultaneamente, simular neoplasias bem diferenciadas e levar a diagnósticos anatomopatológicos errôneos ao invés de PCM (KAMINAGAKURA 2006).

Considerando-se a maior parte dos casos relatados de associação com outras neoplasias os diagnósticos mais frequentemente encontrados são os de carcinomas e neoplasias hemolinfopóieticas encontradas no mesmo sítio de acometimento pela PCM (SHIKANAI-YASUDA *et al.* 2008). Estes casos podem constituir desafios clínicos e histológicos pelo fato de que a coexistência destas doenças não é habitualmente considerada usual.

Muitos relatos ainda despertam a atenção para a similaridade clínica e radiológica entre a PCM e as doenças neoplásicas, como leucemias, linfomas, neoplasias do sistema nervoso central, carcinoma de próstata, tumor testicular e neoplasias primárias do trato biliar (CRUZ *et al.* 2010; LOPES *et al.* 2009; PRADO *et al.* 2005, ARAUJO *et al.* 1978).

Dois grandes estudos buscaram de forma mais contundente esclarecer esta situação, porém, apesar de conduzidos no mesmo centro, apresentaram diferentes resultados, como exposto a seguir: Conceição, em 1998, em estudo retrospectivo de 18 anos (1974-1991), com base em diagnósticos clínico, microbiológico, sorológico e necroscópico realizados no

Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, comparou casos de câncer em necropsias realizadas em um grupo geral e outro com PCM. Em 22409 pacientes submetidos à necropsia foram observados 4372 casos de câncer, 12 dos quais ocorreram entre 85 pacientes com PCM. A diferença entre a frequência de neoplasias malignas no grupo de pacientes com PCM e no grupo geral de pacientes necropsiados não apresentou significância estatística ($p = 0,26$). Leão e Mendes, em 1980, encontraram resultados diferentes ao comparar dois grupos com e sem PCM, observando a associação de neoplasias em 12 pacientes (8,2%) de grupo de 147 pacientes com PCM, com diferença estatística em relação ao grupo controle sem PCM constituído por 360 carcinomas (4,2%) em 7302 necropsias. Estes dados sugeriram incidência maior de neoplasias com a PCM.

Em meta-análise Shikanai-Yasuda e colaboradores (2008) observaram que em 95 pacientes que apresentavam neoplasias associadas a PCM, os carcinomas representavam 84,5% com predomínio dos carcinomas pulmonares, do trato digestivo (esôfago e estômago) e pele (carcinoma de células escamosas).

Pedroso e colaboradores, em 2008, observaram no CTRDIP-HC/UFMG associação de carcinoma em sítio de acometimento prévio pela PCM, obtendo-se taxa de incidência de 1.470,59 para 100.000 habitantes, superior à observada pelo Instituto Nacional do Câncer no mesmo ano que foi de 252,71 para 100.000 habitantes.

Por fim cabe ressaltar que grande parte desses estudos não aborda ou não separa os fatores carcinogênicos e carcinogenéticos envolvidos nessa população. Rodrigues e colaboradores (2010), por exemplo, demonstrou que a maior parte é de tabagistas ou ex-tabagistas com alta carga tabágica, etilistas ou ex-etilistas, ainda com grande exposição solar, ou seja, expostos aos principais fatores considerados de alto risco para vários carcinomas.

II - 11 Estudos Anatomopatológicos em séries de necrópsias

A necrópsia é reconhecida como padrão ouro no aprimoramento do diagnóstico e na aferição da qualidade da assistência médica, entretanto, sua prática encontra-se em declínio em todo o mundo. Este fenômeno representa grande apreensão quanto à perda dessa forma excepcional de controle de qualidade da prática médica, como na busca de alternativas que possam substituí-la com a mesma eficiência. A descrição de série de casos de necrópsias

constitui-se hoje oportunidade rara, devido à escassa atividade médica na realização de necrópsias clínicas e alvissareira em contar com os seus ensinamentos (Shojania & Burton 2008; Moreira et al 2009; Rocha 2010). São poucos os centros médicos que possuem estrutura e capacidade técnica para a realização desses exames em todo mundo; no Brasil, atualmente, apenas algumas escolas de medicina federais e estaduais ainda mantêm essa prática.

Os estudos sistematizados com casuísticas significativas de necrópsias são, portanto raramente disponíveis. As grandes séries de necrópsias que estudam a PCM como causas relacionadas ao óbito são relatadas em apenas seis centros (Tabela 1).

Em 1999, a *Agency for Healthcare Research and Quality*, do *US Department of Health*, contratou patologistas da Universidade da Califórnia em São Francisco e do *Stanford University Evidence-based Practice Center* para realizar um *evidence report* sobre a dificuldade de realização de necrópsia nos Estados Unidos e em outros países. O estudo resultou em extenso relatório publicado, que demonstrou a existência de imprecisões substantivas nas declarações de óbitos e nos sumários de alta hospitalar, quando se comparam com diagnósticos de necrópsia, influenciando as decisões das políticas de saúde e da pesquisa na área da epidemiologia (Shojania, et al 2002). A produção científica é também afetada, privando a pesquisa clínica da análise sistemática de necrópsias. Esse fato é demonstrado por estudo recente baseado em mais de 3.000 autópsias realizadas na primeira metade do século 20, enfocando padrões de metástases de diferentes tipos de neoplasias malignas, cujos resultados forneceram informações com aplicabilidade clínica direta, úteis na atualidade (Disibio & French 2008). Até meados da década de 1960, não se questionava o fato de que o controle de qualidade do atendimento médico, o aprimoramento profissional, a obtenção de estatísticas precisas de mortalidade e o planejamento de políticas de saúde só poderiam ser atingidos de forma satisfatória com elevadas taxas de autópsia, principalmente em hospitais de ensino. Este pensamento, entretanto, parece ter sofrido mudanças. No Brasil, há relativa escassez de publicações que abordam a situação das necrópsias, mas ha fortes indícios de que não difere muito do relatado na literatura internacional. De maneira geral, tem sido notada diminuição progressiva no número de autópsias hospitalares na maioria das instituições brasileiras. O declínio é atribuído a variedade de fatores, chegando-se mesmo a indagação se seria procedimento útil ou desejável. Este questionamento deve-se, em parte, à valorização de novos testes diagnósticos como ressonância nuclear magnética, tomografia computadorizada, exames sorológicos e do DNA que erroneamente são pensados como

superiores ao método “primitivo” de necrópsia, assim como a possível temor de processos judiciais oriundos de erros de diagnóstico apontados pela necrópsia.

Tabela 1: Frequência de acometimento dos órgãos/sistemas pela paracoccidioidomicose por diferentes autores.

Órgãos	Autores (Ano) – (Numero de casos Necrópsias)					
	Benaim Pinto (1961) (50)	Del Negro (1961) (56)	Brass (1969) (36)	Salfelder (1969) (11)	Dillon (1972) (14)	Botucatu (1992) (57)
Pulmões	69,6%	67,8%	75,0%	100,0%	42,0%	89,4%
Mucosas	55,6%	41,1%	40,0%	27,3%	NA	54,1%
Linfonodos	67,7%	64,3%	33,0%	90,9%	28,0%	100,0%
SNC	2,2%	12,5%	NA	9,1%	21,0%	22,8%
Suprarrenais	56,7%	48,2%	80,0%	36,4%	57,0%	49,1%
Baço	17,6%	39,3%	2,7%	54,5%	21,0%	22,8%
Fígado	29,0%	37,5%	27,0%	45,4%	21,0%	28,0%
Rins	6,2%	19,6%	8,3%	9,1%	14,0%	15,7%
Pele	31,3%	39,3%	2,7%	0,0%	64,0%	17,5%
Gastrintestinal	23,4%	28,4%	2,7%	18,2%	NA	14,0%
Coração	2,0%	NA	2,7%	NA	7,0%	3,5%
Medula Óssea	NA	NA	NA	9,1%	NA	10,5%
Reprodutor	6,2%	NA	2,7%	0,0%	NA	NA
Ossos	4,7%	5,3%	8,3%	NA	NA	NA

Mucosas: Mucosas (Oral, Faríngea, laríngea); SNC: sistema nervoso central; Reprodutor: aparelho reprodutor (testículos, próstata, ovários, útero); NA: dados não assinalados pelos autores.

III JUSTIFICATIVA

Apesar de transcorridos mais de 100 anos da descrição da PCM ainda persistem muitos pontos obscuros que comprometem seu completo entendimento. Em todos os aspectos da relação hospedeiro-agente-meio ambiente, existem questões que requerem aprofundamento para que se possa delinear com mais precisão a sua fisiopatologia, imunogênese, características clínicas, tratamento e controle de cura. Trata-se de missão, naturalmente, para ser perseguida na América Latina e, especialmente, no Brasil. Portanto, são justificáveis todos os esforços empreendidos para ampliar a compreensão global desta doença, visando a sua prevenção e controle futuros.

IV OBJETIVO

IV - 1 Geral

Descrever os achados morfológicos das necrópsias realizadas em crianças e adultos portadores de PCM pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG).

IV – 2. Específicos

IV – 2.1. Descrever em pacientes com PCM as características:

- Anatomopatológicas;
- Clínicas;
- Imaginológicas;
- Histoimunopatológicas;

IV – 2.2. Correlacionar as alterações anátomo e clínico-patológicas descritas pelo exame necroscópico em função da:

- Faixa etária;
- Gênero;
- Cor;
- Profissão;
- Naturalidade;
- Procedência;
- Sintomatologia;
- Acometimento de órgãos e sistemas;
- Mecanismos anatomofuncionais principais de alterações clínicas;
- Mecanismos de morte.

V PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, observacional, transversal, em que foi realizada a revisão de todos os dados provenientes das necrópsias e coleta dos dados procedentes dos prontuários, incluindo exames e estudos de imagem de todos os 41 pacientes com PCM, crianças e adultos, no Serviço Anatomia Patológica do HC/UFG.

V - 1 Coleta de dados

As informações foram coletadas de 41 requisições de necropsias, que acompanhavam o paciente após o seu óbito, no encaminhamento ao Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG, após autorização escrita feita por seu responsável.

Foram obtidos outros dados clínicos por intermédio de consulta a prontuários médicos arquivados no Serviço de Arquivo Médico e de Estatística (SAME), e dos registros de pacientes atendidos no Ambulatório do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP) do Serviço de Diagnóstico e Tratamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias (SED/DIP) do HC/UFG. Estas informações foram registradas em protocolo elaborado para este fim (ANEXO I), transcritas para banco de dados criado em programa específico para computadores (SPSS para Windows®).

V - 2 Análise estatística

Os dados coletados a partir do banco de dados foram submetidos a análises de frequência, media, mediana, e teste das hipóteses (valor p) sendo que foi considerado nível de significância um valor menor 0,05. Todos os cálculos foram feitos pelos programas GraphPad Prism versão 4.00 para Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) e SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

V - 3 Aspectos éticos

Os pacientes foram necropsiados após autorização dos familiares, mediante consentimento informado e esclarecido, por escrito, assinado por parente de primeiro grau ou cônjuge, de acordo com as normas do Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG.

Os familiares do paciente foram informados por intermédio de linguagem simples, sobre todos os aspectos mais importantes do estudo necroscópico (ANEXO II).

A identidade de cada paciente ou qualquer informação sobre a sua identificação foram preservadas utilizando-se, para este fim, das iniciais de seu nome ou, quando necessário, do número de seu registro, na apresentação de resultados ou relatórios.

Toda pesquisa foi registrado no SISNEP - Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa e submetida à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (ANEXO III).

V - 4 Pesquisa bibliográfica

O levantamento bibliográfico foi realizado nos bancos de dados da PubMed (Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América) e do SciELO (Scientific ELetronic Library Online) Os termos pesquisados foram selecionados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “paracoccidioidomycosis” ou “paracoccidioides” AND “immunology”, “epidemiology”, “ecology”, “serology”, “pathogenesis”, “treatment”, “autopsy” e “necropsy” Os termos foram pesquisados nos campos título e resumo. Não foram utilizados filtros de data, para se conseguir localizar trabalhos de importância histórica na investigação da doença. A partir das referências dos artigos lidos e de artigos indicados como correlatos pelo banco de dados PubMed e SciELO foram identificados outros trabalhos relevantes para o presente estudo.

V - 5 Critérios de exclusão

Todos os pacientes com as outras causas de morte que não seja por PCM foram excluídos por intermédio do exame anatomopatológico.

V - 6 Critérios de inclusão

Todos os pacientes com PCM necropsiados no período compreendido entre 1944 até 1999 foram incluídos neste estudo. O diagnóstico da PCM foi confirmado por identificação do fungo no exame histológico de órgãos, tecidos ou de culturas de tecidos.

VI RESULTADOS

As alterações clínicas e anatomopatológicas foram registradas de acordo com a sequência por ordem cronológica de sua realização:

V – 5.1. Paciente 1: necrópsia 229, realizada em 03/05/1944, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Oscar Versiani Caldeira, Patologista: Dr. José Lopes de Faria.

Nome	AA
Idade	21 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Lavrador
Residência	Antônio Dias/MG
Naturalidade	Antônio Dias/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose linfotegumentar, visceral e óssea
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose linfaticotegumentar das regiões: inframaxilar, laterais do pescoço, supraclavicular direita, supraespinhosa direita da escápula e axilar esquerda; óssea (membro direito: epífise inferior femoral, porção distal da diáfise femoral, epífise da tíbia, patela; clavículas, quartas costelas, incluindo medula óssea) e muscular (coxa); intestinal (intestino grosso); esplênica (peso do baço: 200g); Tuberculose miliar caseoprodutiva (pulmões, gânglios hilares pulmonares, brônquicos, traqueais, retroesternais), granulomas tuberculosos em certos pontos do pulmão direito; Aderências fibrosas dos pulmões à parede costal e do diafragma ao pulmão direito; áreas fibrosadas de médio tamanho no pulmão esquerdo; edema pulmonar discreto. Peso do pulmão: direito: 380 g; esquerdo: 400 g; Pneumonia crônica fibrosa, sem fungos, do pulmão direito; forte espessamento fibroso	

pleural direito;

Leptomeningite crônica fibrosa;

Intensa degeneração amilóide do fígado e baço. Peso do fígado: 2200 g;

Atrofia da tireóide com fibrose. Acentuado aumento dos lipóides das supra-renais.

V – 5.2. Paciente 2: necrópsia 282, realizada em 11/09/1944, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Josephino Aleixo, Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	JEG
Idade	27 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Lavrador
Residência	Rio Vermelho/MG
Naturalidade	Serro/MG
História clínica	
Admitido em 22/03/1944 devido ao aparecimento há seis meses, após dor de dente no último molar inferior direito, de ulceração da gengiva, que aumentou progressivamente até alcançar a mucosa da bochecha homolateral, propagando-se aos alvéolos e determinando a perda de todos os dentes da arcada inferior. Contraiu cancro venéreo aos 21 anos. Apresentava dificuldade em abrir a boca, o que impedia a inspeção adequada da cavidade oral. O lábio inferior está completamente lesado. A ulceração que destruiu a mucosa atingia a pele marginal numa superfície de 1,0 cm. O lábio superior estava indene na parte média e somente pequena porção junto da comissura estava exulcerada. As comissuras labiais também estavam ulceradas e a superfície da úlcera era granulosa, com pouca secreção amarelada. A borda que se encontra com a pele sã estava elevada e em certos pontos recoberta de crosta, com ulceração eritematosa acentuada, similar à que ocorre com as lesões leishmanióticas. Os pelos do bigode estavam respeitados, o mesmo ocorrendo com os da barba, junto do lábio inferior. A abertura da boca permitia observar a presença de secreção consistente, pegajosa, unindo os lábios numa membrana temporária, logo desfeita. Foi instituído tratamento com sulfadiazina, soroterapia,	

vitaminas e extrato de fígado. O paciente faleceu às 23 horas de 10/09/1944.

Os exames complementares revelaram: escarro com aspecto terroso, purulento, com sangue e pus, bacilo álcool ácido resistente negativo, e raros pneumococos. A biópsia de fragmento de lábio superior identificou a presença do *P. brasiliensis*.

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose cutâneo-mucosa
------------------	--------------------------------------

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose cutaneomucosa e linfonodal. Processo ulcerativo, altamente destrutivo dos lábios, da língua, das gengivas, de todo assoalho da boca, da úvula, da epiglote; ulcerações pequenas da parede posterior da faringe. Linfadenite supurativa dos gânglios submaxilares, cervicais e inguinais, bilateralmente; de intensidade menor nas regiões axilares. Paracoccidioidomicose pulmonar. Disseminação miliar, possivelmente recente, em ambos os pulmões; ligeira adenite aguda nos hilos pulmonares. Pequena cicatriz no ápice pulmonar direito. Peso do pulmão direito: 620 g; do esquerdo: 550 g. Exame a fresco dos nódulos miliares do pulmão: grande quantidade de esporos do *Paracoccidioides brasiliensis*;

Grave hipotrofia parda do coração (170 g);

Hipotrofia do fígado (700 g), e do baço (120 g);

Caquexia grave. Oligoemia;

Hidrocéfalo externo grave;

Balanopostite ulcerosa.

V – 5.3. Paciente 3: necrópsia 373, realizada em 04/01/1946, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Olinto Orsini, Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	MAI
Idade	34 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Negra
Profissão	Doméstica
Residência	Rio Vermelho/MG
Naturalidade	Rio Vermelho/MG

História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose linfotegumentar.
Diagnóstico anatomopatológico	
Linfadenite crônica coliquativa (paracoccidioidomicótica) dos gânglios cervicais, submentonianos, supra e subclaviculares, da região da nuca, axilares, epitrocleares, inguinais, do mediastino posterior e dos mesos. Peritonite e pleurite bilateral serofibrinosas, com disseminação miliar paracoccidioidomicótica no peritônio parietal e diafragmático e na pleura diafragmática. Paracoccidioidomicose hepática (fígado com 1200 g); esplênica (baço com 180 g); renal; e pulmonar, sendo nodosa nos dois primeiros órgãos; em forma de nefrite por eliminação no terceiro; miliar e de disseminação, provavelmente hematogênica, nos pulmões. Paracoccidioidomicose cutânea com lesões papuliformes por todo o corpo. Presença de lesões ulcerativas nas narinas e outras vegetantes nas regiões superciliares; Duas úlceras pépticas no estômago; Edema discreto das substâncias nervosas encefálicas (1.120 g); Intensa hipotrofia do coração (170 g); Estado caquético grave (1,60 m; 53 kg).	

V – 5.4. Paciente 4: necrópsia 412, realizada em 26/07/1946, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Alfredo Balena, Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	OJA
Idade	49 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Lavrador
Residência	Pompeu/MG
Naturalidade	Pompeu/MG
História clínica	
Há quatro dias começou a sentir dor retroesternal de grande intensidade, seguida de	

suores frios, logo após a ingestão de alimentos. Há cerca de dois anos, notou aumento de nódulos no pescoço, de forma progressiva, e disfagia. Observou o surgimento de edema de membros inferiores e dispnéia de esforço dois meses antes da sua internação. As nodulações nas regiões esternocleidomastóideas, supra-hióideas, cervical, inguinais, tornaram-se grandes e confluentes. Houve ulceração das nodulações esternocleidomastóideas direita, com drenagem externa, mediante trajeto fistuloso, poucos dias após a sua internação hospitalar. Em 01/06/1946 foi extirpado pequeno nódulo supra-hióideo e fragmentos do trajeto fistuloso. O exame histológico demonstrou a presença de *P. brasiliensis*. A cultura de material obtido de raspagem dessa nodulação também identificou esse fungo após semeadura em meio de cultura em tubo (manuscrito do Prof. Bogliolo). Evoluiu com intensa palidez cutâneo-mucosa. Iniciado tratamento com sulfadiazina, entretanto, faleceu em 26/06/1946 às 7 horas. A necrópsia foi realizada às 15 horas do mesmo dia.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose linfonodal

Diagnóstico anatomopatológico

Trajeto fistuloso abrindo-se na pele da região cervical direita e chegando até a parte direita da região supra-hióideana e à região parotídeana do mesmo lado secundária a supuração linfonodal. Paracoccidioidomicose pulmonar bilateral, miliar e ácino-nodular (Foto). Pequeno foco de nefrite por eliminação paracoccidioidomicótica à esquerda. Intensa degeneração albuminosa em ambos os rins;

Bronquite e bronquiolite purulentas difusas; broncopneumonite em focos disseminados, bilateralmente, em todos os lobos (pulmão direito: 840 g; esquerdo: 450 g);

Dilatação discreta de todas as cavidades cardíacas, com insuficiência funcional da mitral e da tricúspide. Miocardose (peso do coração: 300 g);

Anasarca (edema dos membros inferiores e da face, de todos os conjuntivos frouxos dos mesos, hidroperitônio, hidropericárdio hidrotórax bilateral,);

Discreta congestão da pia-máter;

Hipotrofia do fígado (920 g);

Fibrosis testis bilateral.



Foto do pulmão acometido pela paracoccidioidomicose – aspecto compacto e acinzentado.

V – 5.5. Paciente 5: necrópsia 445, realizada em 23/05/1947, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Olinto Orsini, Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	DRL
Idade	50 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Negra
Profissão	Doméstica
Residência	Lassance/MG
Naturalidade	Rio do Peixe/MG
História clínica	
Há oito meses passou a observar emagrecimento progressivo e nodulações que aumentaram progressivamente nas regiões inguinocrurais. Procurou em 17/04/1947 a Santa	

Casa de Misericórdia de Belo Horizonte para esclarecer a sua doença. Essas nodulações foram puncionadas e examinadas com a observação de grande número de células fúngicas, em geral esférica, com “duplo contorno”, frequentemente em gemação. Um fragmento por biópsia da lesão do lábio (PC 6143 de 19/05/1947) revelou a presença de *P. brasiliensis*. A radiografia dos pulmões evidenciou lesões miliares e outras maiores, nodulares, especialmente na metade superior do hemitórax direito. As reações de Wassermann, de Kahn, de Meinick, realizadas no soro revelaram-se fortemente positivas.

Relato de malária e doença reumática em sua história pregressa. Veio a falecer em 22/05/1947. A autópsia foi realizada no dia seguinte. Durante a autópsia o pus dos gânglios inguinais e inguino-crurais foi semeado em meio de Sabouraud glicosado, obtendo-se dessas amostras o desenvolvimento de culturas típicas do *P. brasiliensis*. Há nove anos foi a sua menopausa. G6/P3/A3.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose disseminada

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose cutâneo-mucosa. Lesões úlcero-vegetantes do lábio inferior e dos sulcos nasogenianos. Pequena úlcera, parcialmente cicatrizada no pequeno lábio direito. Fístula vagino-retal com inflamação crônica granulomatosa. Raras lesões papuliformes crostosas na região supra-hióidea. Disseminação nodular miliárica intensa recentíssima em ambos os pulmões. Nódulos miliares nos gânglios linfáticos dos hilos pulmonares, em alguns do mesentério, em alguns retroperitoniais pré-aórticos, em três da região inguinal esquerda;

Infarto vermelho com diâmetro máximo de sete centímetros na base do pulmão esquerdo, colocado no centro. Discreta pleurite fibrinosa reativa em correspondência com o infarto. Trombose dos pequenos ramos da artéria pulmonar, em correspondência com o ápice do infarto. Congestão e edema bastante intenso do pulmão direito. Peso do pulmão direito: 500 g; e do esquerdo: 200 g;

Hipotrofia do baço (100 g);

Hipotrofia parda do coração (240 g);

Estado de caquexia.

V – 5.6. Paciente 6: necrópsia 452, realizada em 27/06/1947, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Olinto Orsini, Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	MAS
Idade	22 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Doméstica
Residência	Ignorada
Naturalidade	Ignorada
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose disseminada.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose cutâneo-mucosa. Lesão vegetante, ulcerocrostosa, grave, difusa, dos lábios (estomatite moriforme). Lesões papuliformes vegetantes e ulcerocrostosas nas regiões supra-hióideas, infra-hióidea, supraclaviculares, esternocleidomastóideas, anterior do tórax e pré-vertebral. Úlceras planas, não vegetantes, em ambas as regiões inguinocrurais. Cicatrizes vastas aderentes aos planos profundos em ambas as regiões inguino-crurais. Lesões linfonodais. Adenite supurativa dos gânglios das regiões supra-hióidea, retro-auriculares, supraclaviculares, esternocleidomastóideas e inguinocrurais (especialmente à direita); e dos gânglios do mediastino anterior, do mesentério, do hilo esplênico e retroperitoniais, com celulite crônica reativa retroperitoniais, pré-aórticos e fibrose destes ao conjuntivo frouxo. Pequeno abscesso subcutâneo no terço médio da face interna do braço direito. Pequenas fístulas dos gânglios supurados das regiões supraclaviculares. Ulcerações vastas das amígdalas palatinas, dos pilares bucais, das gengivas, das porções bucal e faríngea, da laringe, especialmente da goteira faringolaríngea. Nódulos com aspecto caseoso no baço e também nódulos um pouco menores do que os anteriores descritos, alguns miliares, localizados em ambos os rins. Mastite supurativa à direita (positiva e riquíssima a pesquisa do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>). Numerosíssimos nódulos miliares (0,5 cm de diâmetro) em	

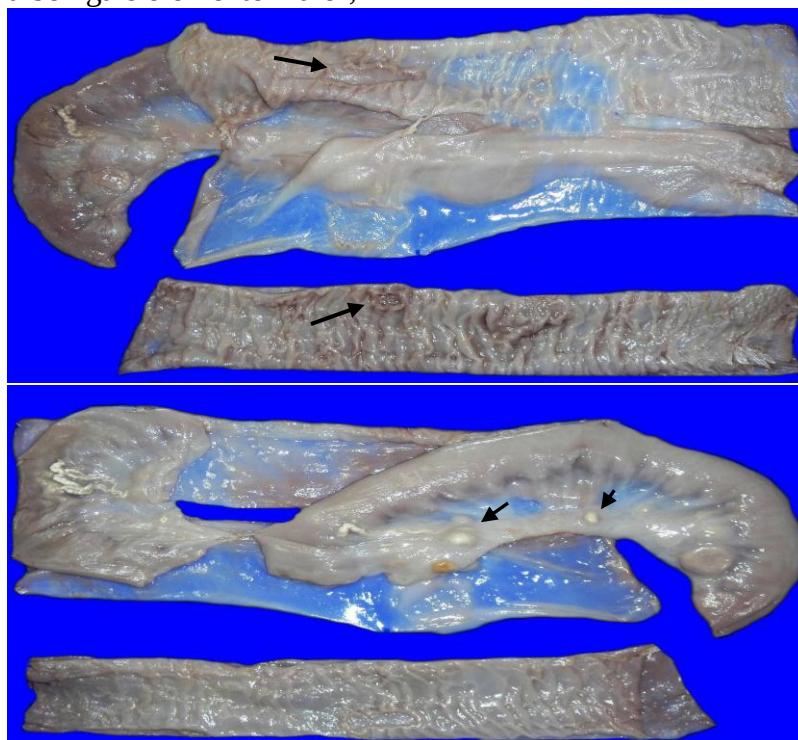
ambos os pulmões, com discretíssimo edema dos mesmos. Abscesso do timo (positiva e riquíssima a pesquisa do *Paracoccidioides brasiliensis*). Intestinal: úlceras pequenas (2,0 cm a maior) e nódulos ora isolados, ora confluentes, submucosos em todo o intestino delgado (íleo) e na porção ascendente do grosso (Foto);

Estado caquético. Oligoemia universal; Discreta ascite; Discreta degeneração albuminosa do fígado e dos rins;

Leve congestão da leptomeninge encefálica;

Intensa hipotrofia do coração, da aorta, do fígado; menor do baço e dos rins;

Anexite crônica, com sinéquia completa entre as trompas, os ligamentos, o útero, os ovários, o reto, a bexiga e o omento maior;



Segmentos de intestino delgado (íleo) e colón contendo úlceras e linfonodopatia regional causada pelo *P. brasiliensis*

V – 5.7. Paciente 7: necrópsia 458, realizada em 08/09/1947, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Josephino Aleixo; Patologista: Prof. Luigi Bogliolo.

Nome	GM
------	----

Idade	36 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Vaqueiro
Residência	Pitangui/MG
Naturalidade	Pitangui/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose disseminada
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: cutaneomucosa com lesão vegetante ulcerocrostosa grave e difusa em ambos os lábios, constituindo a chamada estomatite moriforme. Vastas ulcerações vegetantes das amídalas palatinas, dos pilares posteriores, das fauces e da parede até a goteira faringolaríngea, com destruição completa da epiglote; linfonodal: adenite supurativa dos gânglios das regiões supra-hióideas e esternocleidomastóideas, dos hilos pulmonares e do mesentério, sendo positiva a pesquisa de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>; pulmonar: nódulos miliares de 0,5 a 1,0 mm, disseminados em todo o parênquima pulmonar, perolados, enucleáveis e às vezes confluentes, nos quais foi abundante a pesquisa do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>; intestinal: úlceras pequenas de 1,0 a 1,5 mm de diâmetro, isoladas, de bordas pouco elevadas e de fundo purulento, situadas nas porções terminais do jejuno-íleo e no cólon ascendente; Broncopneumonite em focos à direita; Cisticercose no coração e nas paredes laterais dos ventrículos laterais do encéfalo; Baço hipotrófico infeccioso; Rins artério-escleróticos com discreta degeneração albuminosa; Oligoemia universal e caquexia.	

V – 5.8. Paciente 8: necrópsia 845, realizada em 07/08/1952, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Josephino Aleixo; Patologista: Prof. Edmundo Chapadeiro.

Nome	BJS
Idade	21 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Patos de Minas/MG
Naturalidade	Patos de Minas/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose cutaneomucosa
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: cutâneo-mucosa. Lesão vegetante úlcero-crostosa grave da mucosa dos lábios em sua parte média (estomatite moriforme) e do nariz. Vastas lesões exulcerativas, acometendo três quartos da região frontal, desde a região zigomática, malar à esquerda, esternocleidomastóidea e supraclavicular, mais intensa à esquerda. Úlceras planas, elípticas, não vegetantes, na região paraumbilical direita, na região inguinocrural esquerda e direita, na região ântero-interna da coxa direita e na região ântero-lateral do tórax, bilateralmente; linfonodal: adenite supurativa dos gânglios das cadeias paracervical, carotidianas, ganglionares acessórias do pescoço, esplênica (Foto), hepática e mesentérica, dos supra-epitrocleares, além dos espaços deltopeitoral, mediastinais anteriores (mais intensas), posteriores e traqueobrônquicos, justa pré e retroaórticos, e inguinais superficiais, mais intensa à direita. Pequena fístula ao nível dos gânglios da região supra-clavicular direita e duas maiores na região ântero-interna da coxa, terço superior; úlceras extensas das amígdalas palatinas com destruição quase total das mesmas; das gengivas; da face superior do véu palatino; da faringe ao longo do canal faringo-laríngeo; na laringe com destruição da borda superior da epiglote e das cordas vocais; pulmonar: nódulos miliares disseminados, de 0,5 cm, em todo o parênquima, mais intenso à direita; baço: nódulos miliares de 10,0 a 25,0 mm disseminados; úlceras: umas pequenas em cálice de 0,1 a 0,5 cm, outras maiores elípticas, de bordas ligeiramente elevadas e de fundo purulento situadas no jejuno e íleo; Tireoidite crônica granulomatosa com pequenos e numerosos abscessos;	

Acentuada dilatação das cavidades cardíacas e dos anéis atrioventriculares correspondentes; consecutiva insuficiência funcional das válvulas tricúspide e mitral (peso do coração: 320 g). É vastíssima placa de trabalho em correspondência com face anterior do coração.

Hidrotórax bilateral (à direita 400 mL e, à esquerda, 200 mL);

Hidroperitônio (2500 mL);

Discreto edema dos mesos e conjuntivos frouxos e discretíssimo edema dos membros inferiores, com mais acentuação à direita;

Discreta degeneração albuminóidea gordurosa do fígado (peso: 1350 g), e albuminosa dos rins (peso de cada: 120 g);

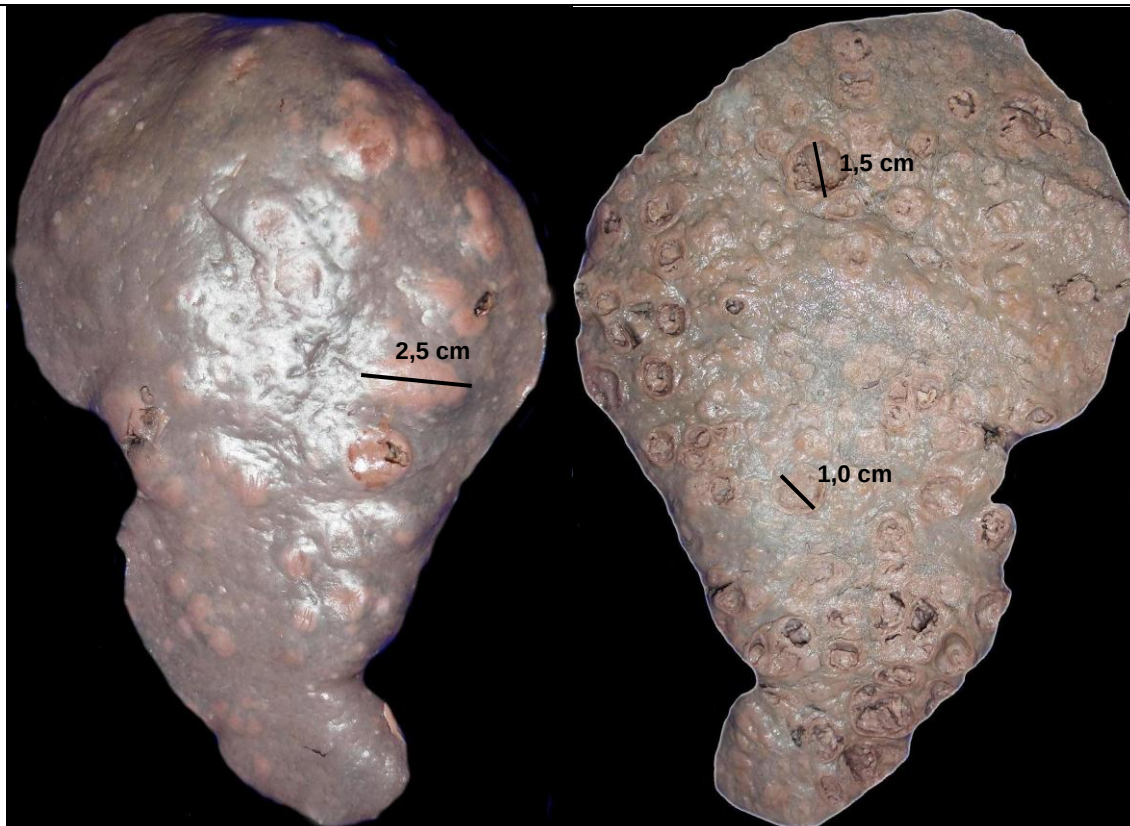
Para e perinefrite crônica bilateral mais intensa à direita;

Antiga pleurite produtiva com fortes aderências entre a pleura visceral e a parietal, em correspondência com o terço inferior e face externa e base do pulmão direito;

Discretíssima degeneração lipídica da aorta abdominal;

Oligoemia universal;

Caquexia grave (altura: 1,73 m e peso: 56,5 kg).



Baço apresentando vários nódulos subcapsulares e intraparenquimatosos
(abcessos determinados por infecção pelo *P. brasiliensis*)

V – 5.9. Paciente 9: necrópsia 947, realizada em 16/09/1953, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Oscar Versiani Caldeira; Patologista: Prof. Washington Luis Tafuri.

Nome	JAS
Idade	16 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Itabira/MG
Naturalidade	Itabira/MG
História clínica	
Não recuperada	

Hipótese clínica	Tuberculose linfonodal
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose linfonodal. Adenite supurativa de um gânglio do sulco deltopeitoral, à esquerda; de vários no côncavo da axila; de alguns submaxilares; das cadeias: jugular interna e externa, cervical transversa, anterior superficial, e anterior profunda; inguinais superficiais e profundas; coronária estomáquica; esplênica; hepática; mesentérica superior e inferior; e dos pré-aórticos; Oligoemia universal grave; Enfisema agudo vicariante, bilateralmente; Degeneração acentuada albuminosa do fígado (950 g) e dos rins (100 g à direita; 80 g à esquerda); Acentuada dilatação das cavidades cardíacas e dos anéis atrioventriculares correspondentes; consecutiva insuficiência funcional da tricúspide (circunferência do anel: 8,9 cm) e mitral (circunferência do anel: 7,0 cm); Hidrocéfalo interno e externo, acentuado; discretíssimo hidroperitônio (100 mL); edema das alças intestinais, mais intenso no intestino delgado, e edema intenso das bolsas escrotaís; Hipoplasia da aorta (circunferência ao nível da borda livre da veia sigmóide: 3,5 cm); Hipoplasia dos testículos. Hipoplasia do pênis. Hipotriquía pubiana e axilar; Antigas cicatrizes pequenas e retráteis na pele da região anterolateral do pescoço, bilateralmente. Duas cicatrizes anêmicas, planas na perna direita, terço inferior, e uma na região ântero-interna da coxa direita, terço superior.	

V – 5.10. Paciente 10: necrópsia 1194, realizada em 05/05/1955, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Oscar Versiani Caldeira; Patologista: Prof. Pedro Raso.

Nome	LC
Idade	20 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca

Profissão	Pedreiro
Residência	Teófilo Otoni/MG
Naturalidade	Almenara/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Tuberculose disseminada
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose linfonodal. Adenite supurativa dos gânglios das cadeias cervicais e carotidianas à esquerda, dos mediastinais anteriores e posteriores, traqueobrônquicos; dos justos, pré e retro-aórticos; das cadeias esplênica, hepática, mesentérica e pancreática, com compressão das vias biliares e consecutiva estase biliar e icterícia, dos inguinais superficiais. Nódulos miliáricos confluentes de 0,5 cm de diâmetro, disseminados no baço, com consecutiva esplenomegalia acentuada (1400 g). Pequenas úlceras de mais ou menos 0,5 cm de diâmetro, elípticas, de bordas ligeiramente elevadas, no intestino delgado; Broncopneumonite em pequenos focos confluentes das bases dos pulmões. Moderado edema e congestão dos pulmões; enfisema alveolar agudo das margens, bilateralmente. Pleurite crônica produtiva com forte aderência entre as pleuras visceral e parietal, em correspondência com os lobos médio e superior direito e ápice do esquerdo. Pleurite serofibrinosa com frouxa aderência entre as pleuras visceral e parietal, em correspondência com os focos de broncopneumonite; Degeneração albuminogordurosa moderada do fígado (peso do órgão: 1.150 g); Degeneração albuminosa discreta dos rins (peso de cada: 120 g). Hipotrofia do miocárdio (peso do coração: 200 g); Hidropericárdio (150 mL); hidroperitônio (1.500 mL);	

V – 5.11. Paciente 11: necrópsia 1376, realizada em 09/03/1957, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Oscar Versiani Caldeira; Patologista: Prof. Geraldo Tomé.

Nome	JAP
Idade	13 anos

Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Estudante
Residência	Rio Casca/MG
Naturalidade	Rio Casca/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Tuberculose miliar
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose cutâneo-mucosa. Lesões exulcerativas, afetando epiderme e porção superficial do derma, nas faces laterais e anterior do pescoço. Úlceras elípticas purulentas nas regiões supraventriculares. Linfadenite crônica purulenta nos gânglios das cadeias cervicais; nos das axilas (com formação de fístulas gangliocutâneas); nos dos hilos dos pulmões, fígado e baço; nos da cadeia lombossacra; nos pré e retroaórticos; nos mesentéricos (com formação de grande abscesso, por confluência de vários gânglios supurados) e nos dos epíplons e nos inguinais. Pequenas úlceras, entre quatro a cinco, no jejuno-íleo, sobre nódulos de 0,4 a 5 cm de diâmetro com bordas elevadas e fundo limpo e outra no bulbo duodenal, escavada, mais ou menos regular e com 1,5 cm de diâmetro. Paracoccidioidomicose miliar dos pulmões e fígado. Hepatite reacional (infiltrado inflamatório mononuclear intra e extralobular, hipotrofia dos hepatócitos, congestão). Paracoccidioidomicose esplênica, constituindo micronódulos isolados e miliares esparsos; áreas de fibrose reparativa. Estado reacional subagudo (200 g); Presença de ovos viáveis de <i>Schistosoma mansoni</i> em vaso hepático (900 g); Hipotrofia parda do miocárdio (peso: 100 g). Hidropericárdio (200 mL); Pleurite crônica produtiva bilateral, com formação de aderências bastante fortes entre as pleuras, parietal e visceral, em correspondência com as bases dos pulmões; Perfuração da úlcera duodenal e consecutiva peritonite aguda serofibrinopurulenta generalizada, com frouxas aderências das alças delgadas entre si e destas com o intestino grosso e com a parede abdominal; Oligoemia universal e caquexia grave (20 kg).	

V – 5.12. Paciente 12: necrópsia 1602, realizada em 07/03/1958, procedência da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte (MG), requisitante Serviço do Prof. Josephino Aleixo; Patologista: Dra. Neide Garcia de Lima.

Nome	JBC
Idade	18 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Itamarandiba/MG
Naturalidade	Itamarandiba/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose cutaneomucosa, linfonodal e intestinal
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose oral formação de granulomas dentários em ambas as arcadas e destruição óssea do maxilar superior ao nível do crânio e pré-molar direitos (1,5 cm no sentido da arcada e 1,0 cm em sentido ortogonal); intestinal: ulceração do delgado, com perfuração de uma das úlceras (0,3 cm de diâmetro), localizadas na face posterior do bulbo duodenal, para cavidade abdominal; intestino grosso: lesão nódulo-ulcerosa do cólon e nodosa do ceco (5,0 cm de diâmetro), com áreas de necrobiose caseosa; hepática: peri e pyleflebite paracoccidioidomicótica, com abscessos hepáticos consecutivos (1150 g); esplênica: miliar (150 g); gânglios mesentéricos: necrobiose paracoccidioidomicótica dos gânglios mesentéricos, do hilo hepático e da cadeia peripancreática, alguns com coliquação purulenta e extensão ao pâncreas; linfonodal: gânglios cervicais direitos e axilares, bilateralmente, com fusão purulenta dos mesmos; renal: nódulo caseoso paracoccidioidomicótico de 0,5 cm de diâmetro no rim esquerdo, no limite da cortical com a medular, próximo ao pólo inferior do órgão (100g); peritonite: crônica produtiva paracoccidioidomicótica, com aderências frouxas entre as alças do delgado e fortes entre o ceco e cólon ascendente e a parede abdominal; observação: no material dos gânglios, dos granulomas dentários, do intestino e fígado foram examinados a fresco os fungos. Foram conseguidas culturas do material do fígado e de um dos	

granulomas dentários.

Apendicite crônica blastomicótica;

Hipotrofia parda do miocárdio (150 g);

Caquexia (comprimento do corpo: 1,65 m; peso: 35,0 kg).

V – 5.13. Paciente 13: necrópsia 3954, realizada em 13/08/1960, procedência do Hospital da Cruz Vermelha, Belo Horizonte (MG), requisitante ilegível; Patologista: Dr. Guilherme Cabral Filho.

Nome	FT
Idade	37 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Gov. Valadares/MG
Naturalidade	Antônio Dias/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Tuberculose pulmonar miliar
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: pulmonar bilateral, com formação de várias cavernas apicais, medindo as maiores cerca de 4,0 cm de diâmetro. Disseminação miliar difusa a todo parênquima pulmonar. Fibrose pulmonar difusa; ganglionar dos linfonodos das cadeias submandibulares, jugulares interna e externa, esta última em confluência dos gânglios à esquerda; broncopneumonite em pequenos focos confluentes, bilateralmente. Intenso edema e congestão colaterais (peso do pulmão direito: 750 g; do esquerdo: 850 g). Pleurite crônica produtiva, com formação de fortes aderências entre os folhetos visceral e parietal das pleuras, em correspondência com ambos os ápices. Traqueobronquite crônica; o exame direto comprovou a presença do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>; <i>Cor pulmonale</i>. Hipertrofia e dilatação das cavidades direitas, sobretudo do cone da pulmonar. Dilatação do orifício atrioventricular direito; consecutiva insuficiência funcional da	

tricúspide. Discreta hipertrofia do ventrículo esquerdo (peso do coração 300 g);

Fígado cardíaco do primeiro grau (950 g). Baço e rins congestos (peso de cada rim: 200 g);

Congestão acentuada da leptomeninge e do tecido nervoso encefálico (1.250 g);

Caquexia acentuada (comp.: 1,55 cm; peso: 35,0 kg).

V – 5.14. Paciente 14: necrópsia 5542, realizada em 31/08/1961, procedência do Pavilhão Carlos Chagas, Hospital das Clínicas/UFGM, Belo Horizonte (MG), requisitante Profa. Nívea Nohmi; Patologista: Dr. Guilherme Cabral Filho.

Nome	RF
Idade	44 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Branca
Profissão	Lavadora
Residência	Santa Rita do Cedro/MG
Naturalidade	Santa Rita do Cedro/MG
História clínica	
Trabalhava na roça com plantio, inclusive serviço de capina; com o hábito de palitar os dentes com gravetos e capim. Há dez anos apareceu-lhe irritação na garganta com rouquidão e dificuldade para deglutir. Surgiu-lhe, concomitantemente, tumefação na região carotídea. Decorridos alguns dias a irritação desapareceu e não tardou a sofrer recaída com as mesmas características da primeira crise. Há três anos sua doença passou a ser contínua, isto é, não manteve períodos de acalmia. Emagreceu uns dez quilos com a moléstia atual. Apresentava mal estado de nutrição, caquexia que se instalou progressivamente. Pressão arterial: 60/30 mmHg. Pulso rítmico. Tosse intensa, no início com expectoração hemoptóica, há um mês. Dificuldade para deglutir. A pesquisa de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> foi positiva em biópsia de material, coletado na região faríngea. Bacilo álcool ácido resistente (BAAR) negativo no escarro. Telerradiografia de tórax: comprometimento intenso de todo parênquima pulmonar com	

cicatrizes, cavernas em ápice direito e micronódulos difusos.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose, tuberculose (com generalização)
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: pulmonar: cavernas irregulares no ápice do pulmão direito e nódulos múltiplos em ambos os pulmões e faringo-laringea, com ulcerações parcialmente cicatrizadas e retraídas, no istmo das fauces e destruição parcial da epiglote e das cordas vocais; focos de broncopneumonite nas bases e margens posteriores de ambos os pulmões. Congestão e edema colaterais; focos de hemorragia; Antracose acentuada; enfisema bolhoso das margens anteriores do ápice do pulmão esquerdo. Áreas de fibrose cicatricial, bilateralmente. (pulmão direito: 550 g; do esquerdo: 480 g). Pleurite produtiva antiga com formação de fortes aderências entre o folheto visceral e o parietal, ao nível do ápice direito; <i>Cor pulmonale</i>. Dilatação moderada das cavidades direitas e orifício atrioventricular correspondente com insuficiência funcional da tricúspide (250 g); fígado: congestão acentuada, especialmente centrolobular, com necrose de grupos de hepatócitos e degeneração hidrópica difusa; esteatose focal (1.450); Rins do choque. Isquemia glomerular e fenômenos degenerativos dos túbulos contorcidos, com necrose focal. Cisto solitário do rim direito (direito: 150 g; do esquerdo: 140 g); Baço apresentando minúsculos focos de necrose com infiltrado mononuclear, com raros granulócitos, neutrófilos, sem constituir granulomas completos (pesquisa de fungos e BAAR negativa); Enterite úlcero-membranosa nos 40,0 cm terminais do íleo, com peritonite fibrinohemorrágica, em correspondência com a área lesada; Caquexia intensa (comp.: 1,60 cm; peso: 35,0 kg); Hematoma subcutâneo na região frontal (traumático). Hipotrofia dos giros encefálicos e consecutiva dilatação dos sulcos. Hidrocéfalo externo. Lesões micronodulares (paracoccidioidomycóticas), medindo cerca de 0,5 cm de diâmetro, no centro do hemisfério cerebelar direito (950 g); Escaras de decúbito nas regiões sacrococcígeas e ambos os calcâneos.	

V – 5.15. Paciente 15: necrópsia 5725, realizada em 13/10/1961, procedência do Hospital Borges da Costa, Hospital das Clínicas/UFMG, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Pedro Batista (serviço do Dr. Osvaldo Borges da Costa); Patologista: Dr. Evaldo Alves D'Assumpção.

Nome	BIR
Idade	31 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Branca
Profissão	Doméstica
Residência	Mendes Pimentel/MG
Naturalidade	Tarumirim/MG
História clínica	
Há cerca de um mês apareceu-lhe hematúria, com coágulo de sangue associado (a paciente não expõe bem, se é metrorragia ou hematúria). Passou a sentir com a sua evolução disúria, retenção urinária, que a obrigava a se esforçar no ato da micção. Teve edema dos pés, que melhorou com repouso. Notou a presença de gânglios cervicais duros, consistentes e móveis. O abdômen era tenso e doloroso à palpação, especialmente, no flanco e hemitórax direito. Órgãos genitais externos normais.	
Hipótese clínica	Indeterminada. Infecção das vias urinárias
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: intestinal (numerosas úlceras de tamanho variável no jejuno e no íleo); hepática: fígado com 2050 g; baço com 600 g; Peritonite piofibrinosa aguda (200 mL de líquido na cavidade); Hipotrofia parda do miocárdio (150 g); Congestão intensa dos pulmões e rins; Pleurite crônica produtiva com fortes aderências entre as pleuras, visceral e parietal, bilateralmente.	

V – 5.16. Paciente 16: necrópsia 5785, realizada em 30/10/1961, procedência do Hospital das Clínicas (serviço de doenças infectoparasitárias), Belo Horizonte (MG), requisitante Prof. Nelson Ribeiro da Luz Lobo Martins; Patologista: Prof. Celso Pedro Tafuri.

Nome	TPB
Idade	19 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Branca
Profissão	Doméstica
Residência	Ponte Nova/MG
Naturalidade	Ponte Nova/MG
História clínica	
Em 27/09/1961 apareceu-lhe febre e tosse com expectoração mucosa, cor de terra. Hipertermia diária, aparecendo a qualquer hora do dia, 38 a 39° C. Concomitantemente, dor, a princípio branda, depois acentuada na região infra-mamária esquerda, abrangendo mais tarde a base posterior do hemitórax esquerdo. A dor permaneceu até no momento da internação hospitalar como pontadas, ventilatório-dependente. Até 08/10/1961 ainda era capaz de seus afazeres, porém persistia a febre, tosse e a dor já referida. A partir desta data, inapetência acentuada, astenia, distúrbios intestinais, cólicas, disenteria e tenesmo. Desde os últimos três dias hemoptóicos. Há alguns anos queixa-se de rouquidão, acentuada sobremaneira nos últimos 30 dias. Dor na garganta, principalmente à deglutição. Esteve por 72 horas no serviço de doenças infectoparasitárias do HC/UFMG. Ao se internar conseguia caminhar amparada por duas pessoas. Medicação feita: Penicilina, Cloranfenicol, transfusão de sangue, hidratação parenteral e alimentação líquida, por sonda gástrica. Piora rápida do seu estado geral. Em 29/09/1961 tornou-se torporosa, taquidispnéica. Parto prematuro em 28/09/1961 às 13 horas, de feto com cerca de 30,0 cm de comprimento (quatro para cinco meses). Ausência de hemorragia ou complicações obstétricas. Desde ontem abdômen excessivamente tenso e muito doloroso. Passada sonda retal, com eliminação de muitos gases, e desde então melena. Diminuiu a tensão abdominal. Pais vivos e seis irmãos sadios. Situação sócio-econômica precária. Residência em casa com assoalho e coberta de telha. Contatos freqüentes com águas, possivelmente contaminadas	

por cercarias. Nega ter sido picada por triatomídeo. Hábito de mastigar capim e palitar dentes com ramos. Algumas vezes, limpeza anal com vegetais.

Ao exame apresentava movimentos lentos, olhos profundos, palidez e emagrecimento acentuados. Enfartamento intenso dos gânglios linfáticos cervicais, submandibulares, supraclaviculares, axilares, inguinais. Rouquidão, tosse ligeiramente curta e úmida, febre, astenia e presença de ulcerações recobertas por crosta na face, fronte e algumas formações de 0,5 a 1,0 mm, situadas no pescoço e regiões infraclaviculares, estas vesiculadas. Hepatoesplenomegalia moderadas, fígado e baço duros. Gravidez de quatro a cinco meses.

A biópsia e exame direto de secreção purulenta de uma das úlceras revelaram grande quantidade de *Paracoccidioides brasiliensis*, muitos em multiplicação. Sopro sistólico mitral (++) . Ausculta respiratória e percussão revelam macicez nas bases. Exame direto de escarro: negativo para BAAR. Exame direto de secreção de úlcera infra-orbicular esquerda: positivo para *Paracoccidioides brasiliensis*. Radiografia de tórax dia 24/10/1961: aspecto normal.

Apresentou nas últimas 48 horas torpor; distensão abdominal acentuada e posterior diminuição, porém aparecimento de eliminação de grande quantidade de fezes escuras, cor de “borra de café”. Dispnéia e aparecimento nos membros superiores e inferiores de erupção puntiforme ou com 1 a 5 mm, às vezes vesiculadas. A coleta de material revelou a presença de *Paracoccidioides brasiliensis*. Hipotensão arterial.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose, tuberculose (com generalização)

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose: dos gânglios das cadeias peritrapeobrônquicos e mesentéricos, com formação de massas confluentes e consecutiva compressão e aderências aos planos vizinhos, principalmente às alças intestinais. Comprometimento visceral grave identificando-se presença do fungo no fígado e baço (hepatoesplenomegalia paracoccidioidomicótica, fígado de 2.500 g, baço de 645 g, miocárdio em órgão hipotrófico (coração de 245 g); intestinos, com formação de úlceras superficiais na mucosa;

Peritonite aguda fibrinopurulenta, com coleção de 150 mL de líquido purulento na cavidade e formação de frouxas aderências entre as alças intestinais e omento maior;

Congestão e edema acentuado dos pulmões. Bronquite crônica (peso de cada pulmão: 510 g);

Edema acentuado do tecido nervoso encefálico (1050 g); Gastrite crônica hipotrofiante; Hipotrofia da cortical das supra-renais; Útero gravídico; Oligoemia universal
--

V – 5.17. Paciente 17: necrópsia 5837, realizada em 09/11/1961, procedência DSP/SSPMG; requisitante DSP; Patologista: Dr. Guilherme Cabral Filho.

Nome	HLP
Idade	33 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Lavrador
Residência	Governador Valadares/MG
Naturalidade	Governador Valadares/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose (forma ganglionar e pulmonar). Acometimento intenso dos linfonodos de várias cadeias cervicais, com fístulas cutâneas, em correspondência, e dos gânglios das cadeias torácicas e abdominais. Inúmeras pequenas cavernas disseminadas em ambos os pulmões. Edema e congestão colaterais intensos (peso do pulmão direito: 1250 g; do esquerdo: 1100 g); Traqueobronquite crônica; Caquexia; O estado de putrefação das vísceras acentuado não permitiu outros diagnósticos.	

V – 5.18. Paciente 18: necrópsia 7555, realizada em 17/11/1962, procedência DSP/SVO; requisitante DSP/SVO; Patologista: Dr. Sad Zagloud Assrauy.

Nome	JV
Idade	44 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Belo Horizonte/MG
Naturalidade	Paraopeba/MG
História clínica	
Não recuperada	
Hipótese clínica	Tuberculose disseminada
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: pulmonar, com formação de pequenas e múltiplas cavernas e intensa fibrose, comprometendo os lobos superior e inferior do pulmão esquerdo, e lobos superior e médio do pulmão direito; supra-renal (de ambas) comprometendo difusamente o parênquima glandular (peso de cada supra-renal: 20 g); Broncopneumonite em grandes focos em ambos os pulmões; intenso enfisema colateral. Traqueobronquite catarral (peso do pulmão direito: 600 g; do esquerdo: 550 g); Cirrose hepática (doença de Morgagni-Laennec); Baço esclerocongestivo (peso do órgão: 250 g); Hidroperitônio (2500 mL); Degeneração albuminogordurosa dos rins (rim direito: 150 g; do esquerdo: 100 g); Caquexia (comprimento do corpo: 1,60 m; peso do corpo: 43,0 kg).	

V – 5.19. Paciente 19: necrópsia 9237, realizada em 25/10/1963, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Profa. Nivia Nohmi; Patologista: Prof. Celso Pedro Tafuri.

Nome	JNF
Idade	13 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda

Profissão	Servente
Residência	São Domingos do Prata/MG
Naturalidade	São Domingos do Prata/MG
História clínica	
Há dez meses enfartamento ganglionar das regiões pré-auriculares, cervicais, axilares e inguinais. Em seguida, dor abdominal noturna, constipação intestinal, alternando com crises de disenteria. Às vezes notava os movimentos peristálticos no abdômen. Inapetência e vômitos freqüentes. Desde então, emagrecimento acentuado. Surgiu-lhe edema nos membros inferiores e aumento de volume abdominal. Apresentava-se em estado de caquexia; com adenopatia cervical, axilar, inguinal; ascite, derrame pleural à direita, edema dos membros inferiores direito e esquerdo depressível; astenia pronunciada; tosse com expectoração clara, escassa; inapetência, disenteria, febrícula. Pai sofreu tuberculose pulmonar. Alimentação hipoproteica, possível contato com cercarias. A biópsia de linfonodo foi positiva para Paracoccidioidomicose. O <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> foi encontrado ao exame direto de secreção do linfonodo. Presença de anemia e hipoproteinemia. A telerradiografia de tórax revelou opacificação da base direita.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose disseminada: linfática superficial e profunda, intestinal, supra-renal, hepática, pulmonar, óssea. Tuberculose pulmonar. Esquistossomose.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose disseminada: acometimento dos linfonodos das cadeias mesentéricas, peri e retro-aórticos, peripancreáticos, cervical superficial e profunda, axilares e inguino-crurais, com extensa área de necrose caseosa, principalmente das cadeias mesentéricas; linfangite crônica produtiva, com provável obstrução dos canais linfáticos e consecutiva formação de extenso quilotórax à esquerda (1000 mL) e quiloperitônio (250 mL); pulmonar (disseminação miliar e nodular difusa, bilateralmente); pleurite fibrinopurulenta reacional à esquerda, com formação de frouxas aderências entre os folhetos visceral e parietal; colapso do pulmão esquerdo (peso do pulmão direito: 200 g; do esquerdo: 250 g); Colite ulcero-hemorrágica mais intensa no cólon transverso e descendente;	

Peritonite crônica exsudativa, com formação de espessas aderências entre as alças intestinais e destas com o peritônio parietal;

Miocardose. Dilatação das cavidades cardíacas e dos anéis átrios-ventriculares (peso do coração: 100 g);

Degeneração albuminogordurosa do fígado e dos rins (peso do fígado: 1200 g; de cada rim: 50 g);

Oligoemia;

Caquexia.

V – 5.20. Paciente 20: necrópsia 9250, realizada em 26/09/1963, procedência do Hospital São Vicente, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. José Guerra Lages (Serviço do Prof. Berardo Nunan); Patologista: Prof. Celso Pedro Tafuri.

Nome	CAF
Idade	9 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Estudante
Residência	Serro/MG
Naturalidade	Serro/MG
História clínica	
Aos três anos de idade surgiram-lhe caroços no pescoço que logo desapareceram. Há três meses aparecimento de tumorações cervicais, emagrecimento e febre. Estava sendo tratado com sulfa e evoluía bem, quando há dois dias surgiu-lhe dor abdominal, febre alta, piora progressiva. Houve ruptura de gânglio para a cavidade peritoneal. Presença de tumorações aderentes aos planos profundos na região cervical, axilar, inguinal. Hepatoesplenomegalia. Edema. Ascite. A biópsia ganglionar e a cultura do escarro revelaram a presença de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Presença de anemia, leucocitose. A radiografia de tórax era normal.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose disseminada
Diagnóstico anatomopatológico	

Paracoccidioidomicose disseminada: linfonodos das cadeias cervical superficial e profunda, axilares, inguinais e mesentéricos, com extensas áreas de necrose caseosa e esfacelo. Fusão dos gânglios das cadeias cervicais e formação de massas tumorais aderentes aos planos superficiais e profundos; hepática (disseminação miliar e nodular difusa); esplênica (disseminação miliar e nodular difusa); intestinal (nodular e ulcerada); intensa degeneração albuminogordurosa do fígado;

Nefrose simples;

Congestão e edema dos pulmões;

Edema encefálico;

Oligoemia.

V – 5.21. Paciente 21: necrópsia 10961, realizada em 06/07/1964, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Profa. Nivia Nohmi; Patologista: Prof. Alberto Nicolau Rick.

Nome	OOR
Idade	24 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Pedreiro
Residência	Belo Horizonte/MG
Naturalidade	Miradouro/MG
História clínica	
Tratamento para paracoccidioidomicose com comprovação histológica desde 09/04/1964. Em 10/05/1964 apresentou queixas respiratórias agudas, tendo sido isolados estafilococos e estreptococos no escarro. Apresentou em 21/06/1964 cefaleia, que não cedia aos analgésicos comuns, fotofobia, febre, hipóxia, dor na nuca e região lombar. Em 30/06/1964 foi internado com dispneia, roncos e sibilos, redução da temperatura corpórea e sudorese profusa a uma injeção de Dipirona, tornando-se inconsciente. Obteve discreta melhora algumas horas depois, voltando à lucidez. Recebeu a administração de Dipirona, com repetição das alterações anteriores, isto é: dispneia, estertores, e sudorese profusa.	

Presença de rigidez de nuca, hiperreflexia, sinais de Kernig, Brudzinsky e Lassegue presentes, sonolência e torpor. Temperatura corporal oscilou de 37 a 39°C. Ausculta cardíaca e pulmonar sem anormalidades. Em 03/07/1964 desenvolveu dispnéia intensa sugestiva de edema agudo de pulmão (idiossincrasia à Novalgina?), com exacerbação da sonolência, tendo surgido torpor e inconsciência, que se alternavam com outras de lucidez.

O exame de líquido revelou: 145 células/mL (95 mononucleares). Reação para globulinas positivas, glicose: 35 mg%, cloretos: 658 mg%, proteínas: 154 mg%, bacterioscopia: negativa.

Hipótese clínica	Meningoencefalite: paracoccidiodomíctica, tuberculosa, virótica, estafilocócica, paracoccidiodomíctose (pulmonar, faríngea, laríngea e linfonodal), tuberculose, edema agudo dos pulmões.
------------------	---

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidiodomíctose: intenso processo granulomatoso da laringe, com destruição parcial das cordas vocais. Disseminação miliar dos pulmões, nos linfonodos das cadeias cervicais superficiais e profundas, supra e subclaviculares, mediastinais, axilares, para-aórticos, mesentéricos, inguinais, superficiais e profundos;

Embolias pulmonares múltiplas, recentes, em ambos os pulmões;

Trombose da veia pulmonar direita;

Pleurite crônica produtiva, com sínfise pleural consecutiva do lobo superior do pulmão direito (pulmão direito: 750 g; do esquerdo: 650 g). Traqueobronquite catarro-purulenta crônica;

Leptomeningite fibrinosa da base do encéfalo. Congestão e edema moderado do encéfalo (1350 g). Pesquisa de BAAR, e de fungos negativas;

Tumor infectuoso agudo do baço (150 g);

Miocardose moderada (300 g);

Degeneração albuminogordurosa do fígado (1550 g), dos rins (150 g cada) e do pâncreas (120 g);

Hipotrofia acentuada da parede do intestino delgado. Ulcerações (cerca de 1 cm de diâmetro) na primeira porção do cólon ascendente (3 ulcerações).

V – 5.22. Paciente 22: necrópsia 17687, realizada em 07/10/1970, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante ilegível; Patologista: Prof. Romeu Cardoso Guimarães.

Nome	MFS
Idade	13 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Lavrador
Residência	João Pinheiro/MG
Naturalidade	João Pinheiro/MG
História clínica	
Há cerca de um mês notou aumento progressivo do volume do pé direito com dor intensa. Notou, 15 dias depois, aumento de linfonodos inguinais, submandibulares, axilares, cervicais. Surgiu febre, inapetência, emagrecimento, com perda de 3 kg. Queixa-se de dor torácica com tosse, expectoração mucosa. História de traumatismos leves e contato com vegetais (como lavrador). Paciente foi piorando progressivamente seu estado geral, apesar do tratamento estabelecido. História pregressa de possível meningite e malária. Fácies de sofrimento, em péssimo estado geral, descorado, músculos hipotônicos e hipotróficos. Pé direito aumentado de volume, gânglios aumentados de volume, dolorosos, aderentes. Impressão de presença de ascite.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose generalizada. Lesões ulcerativas com cerca de 3,0 cm de diâmetro no pé direito (externa e interna); infartamento ganglionar generalizado, às vezes purulento, às vezes nodular infiltrativo, mais proeminentes na região submandibular direita, linfonodos pré-escalênicos esquerdos, vários outros linfonodos cervicais, do hilo pulmonar, mesentéricos, do hilo hepático, para-aórticos, etc; lesões nodulares, às vezes purulentas no baço e fígado (peso do baço: 500 g; do fígado: 1400 g); peritonite recente com intensa deposição fibrinosa, generalizada; aderências fracas difusamente; mais fortes entre o fígado e peritônio parietal (líquido: 4000 mL);	

Pequeno fibroma cortical renal;
Pleurite com cerca de 200 mL de líquido seroso, bilateralmente; aderências fracas à esquerda e fortes à direita;
Desnutrição (comp. 1,30 m, peso: 22,0 kg).

V – 5.23. Paciente 23: necrópsia 17860, realizada em 02/04/1971, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante ilegível; Patologista: Prof. Alfredo José Afonso Barbosa.

Nome	CAS
Idade	33 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Doméstica
Residência	Felisburgo/MG
Naturalidade	Felisburgo/MG
História clínica	
Corrimento nasal, dor de garganta e dificuldade de deglutição há oito meses, seguida de tosse produtiva com expectoração mucosa; dispnéia aos mínimos esforços. Esteve em uso de sulfadiazina por vários meses.	
Apresentava-se dispnéica, caquética, com as mucosas descoradas e ressecadas e os linfonodos axilares e inguinais palpáveis. Presença de estertores crepitantes em todos os campos pulmonares, roncos e sibilos expiratórios. Fígado percutível até o flanco inferior direito.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada, tuberculose
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose miliar, ulcerosa e cavernosa em ambos os pulmões (peso de cada pulmão: 700 g); pleurite crônica produtiva bilateral com formação de fortes sinéquias entre as pleuras, principalmente à esquerda. Traqueíte catarral crônica; ileíte ulcerosa: formação de pequenas úlceras, esparsas, na mucosa, bordas regulares e pouco elevadas, fundo liso, ligeiramente hemorrágico e necrótico;	

Raros ovos de <i>Schistosoma mansoni</i> no íleo; Fígado: congestão, áreas de hemorragia e necrose hepatocitária centro/médiolobular (peso: 1850 g); Inflamação crônica granulomatosa constituindo micronódulos no rim (raros), baço e em linfonodos inguinais, axilares, mesentéricos, peribrônquicos e intertranqueais (células gigantes tipo Langhans e corpo estranho, com necrose mínima ou ausente); Caquexia (comprimento do corpo: 1,60 m; peso: 38,5 kg).
--

V – 5. 24. Paciente 24: necrópsia 18389, realizada em 11/09/1972, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante ilegível; Patologista: Prof. Luiz Otávio Savassi Rocha.

Nome	EAM
Idade	27 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Lavrador
Residência	Governador Valadares/MG
Naturalidade	Governador Valadares/MG
História clínica	
Há quatro anos observou a presença de linfadenomegalia e ascite, motivo pelo qual foi internado, tratando-se com Madribon, obtendo melhora. Há três meses abandonou o uso do medicamento, voltando a apresentar as manifestações anteriores da doença. Internou-se há três semanas, apresentando linfadenomegalias generalizada e ascite progressiva, hiporexia, astenia, com estado geral mal, piorando gradativamente. Presença de linfadenopatia cervical, supraclavicular, axilar, cubital, inguinal e poplítea, e caquexia. Mucosas visíveis hipocoradas e secas. Sem alterações respiratórias. A biópsia de linfonodo revelou a presença de paracoccidioidomicose e o exame de fezes de <i>Giardia lamblia</i> e <i>Trichuris trichiuris</i>. O hemograma era normal. O líquido ascítico revelou a presença de proteínas: 0,9 g%.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose linfonodal

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose: linfático-visceral, com acometimento universal dos linfonodos periféricos axilares, supraclaviculares, cervicais, occipitais, retroauriculares, inguinais, ilíacos, mesentéricos, peripancreáticos (Foto) entre outros e com fistulização de alguns deles; esplênica, com periesplenite crônica (peso: 200 g); hepática, em órgão com aparência micronodular e possível subversão da arquitetura lobular (1000 g); duodeno-jejunal, com lesões extensas jejunais e parte do duodeno, constituídas por hiperemia, espessamento, irregularidades e erosões superficiais da mucosa;

Congestão e edema moderado dos pulmões. Presença de conteúdo gástrico na luz da traquéia e brônquios principais. Broncopneumonia em pequenos focos isolados, terminal (peso de cada pulmão: 400 g). Congestão intensa e edema moderado do tecido nervoso encefálico (peso: 1370 g);

Hidroperitônio (5600 mL);

Desnutrição;

Cicatriz cirúrgica de 3,0 cm na fossa supraclavicular esquerda.



Pâncreas e porção duodenal contendo linfonodos aumentados e infectados por *P. brasiliensis* (setas)

V – 5.25. Paciente 25: necrópsia 18634, realizada em 14/06/1973, procedência do Hospital Carlos Chagas, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. José Maria Silva Ramos ilegível; Patologista: Prof. Pedro Celso Tafuri.

Nome	JAP
Idade	19 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Lavrador
Residência	Araponga/MG
Naturalidade	Araponga/MG
História clínica	
Foi transferido para o Hospital Carlos Chagas desde o Hospital de Pronto Socorro inconsciente e sem papeleta. Relato de linfonodomegalia generalizada de três meses de evolução com biopsia positiva para <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Estava inconsciente, com as mucosas ictéricas, em caquexia. Presença de cicatriz com cerca de 2 cm na região cervical esquerda e de gânglios axilares, inguinais e cervicais duros e aumentados de volume. A frequência cardíaca era de 140 bpm. O abdômen estava globoso, aumentado de volume; com ascite. O baço era tipo III de Boyd. O fígado era palpável à 8,0 cm do apêndice xifóide, e à 4,0 cm do rebordo costal direito, na linha hemiclavicular anterior. Discreta rigidez de nuca. A biópsia ganglionar revelou: paracoccidioidomicose. Outros exames revelaram: Hemoglobina 9,5 g%; Hemácias 3250000/mm³, Hematócrito 32%; Global de leucócitos 20000/mm³ (mielócitos 6%, bastonetes 34%, segmentados 33%, eosinófilos: 4%, basófilos 0,0%, monócitos 2%, linfócitos 8%, metamielócitos 12% plasmócitos: 1%); exame parasitológico de fezes: <i>Necator americanus</i>, <i>Ascaris lumbricoides</i>, <i>Giardia lamblia</i>. A telerradiografia de tórax: nada digno de nota. A pesquisa de leishmania: negativa.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose visceral e ganglionar. Linfoma. Leishmaniose visceral
Diagnóstico anatomopatológico	

Paracoccidioidomicose visceral generalizada grave: hepática grave e difusa; ganglionar generalizada, mais pronunciada nas cadeias mesentéricas, hilos esplênico e hepático, cadeia do tronco celíaco, formando massas confluentes e provocando aderências com os mesos e entre as alças do delgado; presença de células do *Paracoccidioides brasiliensis* no exame a fresco de material esplênico; pulmonar, com edema e congestão, com lesões micronodulares difusas, blastomicóticas;

Hipotrofia parda do miocárdio;

Edema do conjuntivo frouxo.

V – 5.26. Paciente 26: necrópsia 19080, realizada em 06/03/1975, procedência do Hospital Borges da Costa, Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Walder Costa; Patologista: Eduardo Alves Bambirra.

Nome	JOG
Idade	10 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Estudante
Residência	São Lourenço/MG
Naturalidade	Conceição Rio Verde /MG
História clínica	
Há quatro meses surgiram nódulos na região cervical, bilateralmente, que atingiram o diâmetro em torno de 0,3 cm. O informante (pai) “foi embora sem deixar outros detalhes da doença”. Apresentava temperatura axilar de 37,5°C; frequência de pulso de 150 bpm, arritmico; pressão arterial: 140/100 mmHg; frequência respiratória de 50 irpm. As mucosas estavam descoradas (+/4+). Ausência de edemas. Panículo adiposo escasso. Presença na região cervical de nódulo duro, aderente aos planos profundos de 10/4 cm de diâmetros. A região inguinal apresentava linfonodos hipertrofiados. O fígado era duro, com superfície lisa, palpável a 5,0 cm do rebordo costal direito. O baço era palpável a 5,0 cm do rebordo costal esquerdo, duro. O exame do aparelho respiratório revelou frêmito toraco-vocal hiperfonético,	

bilateralmente, roncos e sibilos.

Hipótese clínica

Não estabelecida. Sugerida pneumonia, linfoma.

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose ganglionar (universal) e visceral – pulmonar e esplênica (Foto). Presença de linfadenomegalia no hilo hepático e peripancreática, determinando compressão do colédoco e do ducto hepático comum, direito e esquerdo com colestase obstrutiva grave. Cirrose biliar secundária em evolução. Nefrose colêmica. Icterícia flava generalizada. Broncopneumonia purulenta bilateral, extensa e grave. Lesões agudas da mucosa gástrica e duodenal, hemorrágicas. Úlcera duodenal aguda (segunda porção), com base na serosa, medindo 2,0/1,0 cm em suas maiores dimensões. Gastroenterorragia recente e grave. Lesões viscerais do choque.



Baço aumentado de tamanho e com áreas confluentes de necrose determinada pelo *P. brasiliensis*

V – 5.27. Paciente 27: necrópsia 19.291, realizada em 10/09/1976, procedência do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Adolfo Correa Costa; Patologistas: Dr. Pêrsio Godoy e José Eymard Homem Pittella.

Nome	GT
Idade	15 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Doméstica
Residência	João Monlevade/MG
Naturalidade	João Monlevade/MG
História clínica	
Em janeiro de 1976 começou a observar a presença de dor epigástrica, com irradiação para o mesogástrio, e melhora com a alimentação. Apresentava, simultaneamente, crises de diarreia, com evacuações de fezes escuras, várias vezes ao dia, além de anorexia, febre moderada, cefaleia e emagrecimento progressivo. Notou o aparecimento, quatro meses após, o surgimento de lesão crostosa no lábio superior, que progrediu invadindo a mucosa oral. Internou-se em 28/08/1976. Apresentava-se lúcida e informando bem, muito emagrecida, hipocorada, com hipodesenvolvimento somático, afebril e sem edemas. Presença de múltiplas nodulações de 1,0 cm diâmetro, duros, indolores, e aderentes, nas cadeias cervicais, axilares e inguinais. Apresentava pulsos cheios e rítmicos, 120 bpm, bulhas cardíacas rítmicas e normofonéticas, e pressão arterial de 100/60 mmHg. O abdômen era doloroso à palpação profunda, com o fígado a dois cm e o baço a quatro cm do rebordo costal direito e esquerdo, respectivamente. A telerradiografia de tórax era normal. Evoluiu com febre vespertina diária de até 38,5°C, hiporexia, astenia progressiva e tonteiras frequentes quando se colocava em ortostatismo. A telerradiografia de tórax era normal. Sofreu queda no banheiro, uma semana após a sua internação hospitalar, evoluindo para coma superficial. O exame neurológico evidenciava três dias após, normalidade quanto aos reflexos pupilares e o fundo de olho, paresia facial central, hemiparesia esquerda, hipotonia muscular mais notável à esquerda, e rigidez de nuca. O líquido estava hemorrágico, com 120 células/mm³ (predomínio de polimorfonucleares), com exames bacteriológicos negativos. A pressão arterial evidenciou sistólica de 50 mmHg e diastólica inaudível, piora da perfusão periférica, taquipnéia, persistindo a taquicardia. Foi iniciada Sulfadiazina via oral, Ampicilina e Hidrocortisona endovenosa, entretanto, persistiu grave. Entrou em anúria 24 horas após, surgindo púrpuras	

múltiplas no tórax e hemorragia através da sonda nasogástrica, sendo transferida para o centro de tratamento intensivo (CTI) imediatamente.

Admitida no CTI em caquexia, bem hidratada, com edema discreto do tronco e nos membros superiores. Havia púrpuras petequiais no tronco, principalmente, nos locais onde foram aplicados os eletrodos do aparelho de eletrocardiograma (ECG), as escleróticas estavam avermelhadas, anictéricas, havia sangramento contínuo pelo nariz e pela boca (aqui era mais intenso ao nível da úlcera de lábio superior). A prova do laço foi positiva. Os linfonodos apresentavam diâmetro de 2,0 cm. A frequência respiratória era de 28 irpm, as extremidades quentes, com perfusão capilar diminuída (3+/4+). Não se conseguiu determinar a frequência dos pulsos, porque estavam muito finos e céleres. As bulhas cardíacas estavam rítmicas e normofonéticas, com 120 bpm. A sonda nasogástrica exteriorizava grande quantidade de líquido hemorrágico. A tensão abdominal impedia a palpação profunda. Pela sonda vesical de demora não drenava urina. Estava torporosa, gemendo muito, com resposta localizada aos estímulos dolorosos mais intensos. A comissura labial estava desviada para a direita, havia hemiparesia flácida esquerda e paresia flácida do membro superior direito. Hiporreflexia nos membros inferiores e arreflexia nos membros superiores. Movimentava o pescoço, mas tinha rigidez de nuca. As pupilas eram isocóricas e fotorreativas, os reflexos cílio-espinal e óculo-cefálico estavam presentes. O ECG era normal, a gasometria arterial mostrou PO_2 de 35 mmHg. A atividade de protrombina era de 42%, o fibrinogênio de 50 mg%, e as plaquetas $13800/mm^3$ (presença de plaquetas gigantes), e o coágulo de aspecto normal, com retração diminuída. O hemograma mostrava hemoglobina 9,0 g%, hemácias $3000000/mm^3$, hematócrito 27%, global de leucócitos $11200/mm^3$, com desvio à esquerda (bastonetes 28%, segmentados 64%, linfócitos 7%, eosinófilos 1%), anisocitose, granulações tóxicas nos neutrófilos, ortocromático em 100 leucócitos. Cloretos 95 mEq/L, Sódio 137 mEq/L, Potássio 4,5 mEq/L, uréia 77 mg% e creatinina 1,26 mg%. A radiografia de tórax simples no leito de má qualidade não permite interpretação segura; as de abdômen foram normais. Foram realizadas lavagem gástrica com NaCl 0,9% soro gelado, e administrado antiácidos, cristaloides e sangue total. Recebeu oxigenioterapia por cateter nasal, Sulfadiazina pela sonda nasogástrica, Gentamicina intramuscular, Anfotericina B, Hidrocortisona (em altas doses), Ampicilina, Oxacilina e Heparina endovenosa. Foi identificada pediculose, e usado inseticida

e touca nos cabelos. Submetida à monitorização eletrocardiográfica contínua. O exame neurológico constatou melhora em relação ao realizado 48 horas antes. Foram aventadas as hipóteses de meningoencefalite (granulomatosa ou inespecífica) e de osteomielite craniana.

A hipotensão e hemorragia digestiva não melhoraram, apesar das medidas tomadas. Foi iniciada a administração de Noradrenalina endovenosa, o que permitiu a elevação da pressão arterial de 40/30 mmHg para 80/60 mmHg, entretanto, a manutenção nestes níveis exigiu quantidades crescentes de noradrenalina. Recebeu 100 mg de Furosemida intravenosa, porque permaneceu as primeiras 20 horas no CTI com diurese de 20 mL, sem obtenção de diurese. Apresentou a seguir convulsões subentrantes, com parada respiratória, sendo ventilada com ambu e medicada com Diazepam endovenoso. As convulsões cessaram, entretanto persistiu a depressão respiratória, e houve queda de pressão arterial sistêmica sistólica para 40 mmHg, aparecendo ondas T em tenda ao monitor. A uremia mantinha-se em 77 mg%, a creatininemia passou para 3,8 mg%, a natremia atingiu 125 mEq/L, a potassemia 3,2 mEq/L, e a cloremia 89 mEq/L. Apresentou assitolia após três horas de evolução, não sendo tentada a reanimação.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose disseminada.

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose generalizada: linfonodal: linfonodos mesentéricos, peripancreáticos, da pequena e grande curvatura do estômago, formando massas resultantes de aderências e fusão dos linfonodos; esplênica, em órgão com numerosos infartos; hepática, miliar intensa; pulmonar e intestinal, miliar discreta.

Rins isquêmicos. Necrose tubular aguda de vários túbulos contorcidos, degeneração hidrópica dos túbulos preservados, com áreas de necrose por esfacelo, e cilindros granulares. Edema intersticial do tecido intertubular.

Úlceras gástricas agudas múltiplas, com base na lâmina própria da mucosa, no corpo do estômago.

Gastroenterorragia grave, com grande quantidade de sangue, em parte líquido, digerido ou coagulado, no estômago, duodeno e jejuno.

Hemorragias pulmonares múltiplas intra e extra-alveolares. Edema e congestão. Focos microscópicos de broncopneumonia. Pleurite crônica produtiva bilateral. Hidrotórax à direita (380 mL).

Hemorragias microscópicas no pâncreas. Hemorragia na mucosa vesical.

Púrpuras na pele do tronco e abdome.

Oligoemia hepática, fenômenos regressivos difusos dos hepatócitos; esteatose focal múltipla.

Miocardose: fenômenos regressivos difusos das fibrocélulas cardíacas. Hemorragia subendocárdica no ventrículo esquerdo, imediatamente abaixo da válvula aórtica.

Congestão e edema intenso da leptomeninge e do tecido nervoso encefálico. Focos microscópicos de hemorragia subaracnóidea. Focos de hemossiderina nos macrófagos perivasculares. Meningoencefalite granulomatosa: numerosos nódulos gliais e granulomas na substância branca subcortical do cérebro e cerebelo, nas bases da frente e no bulbo, sem reação aparente do tecido nervoso adjacente. Presença de número reduzido de fungos com as características morfológicas do *Paracoccidioides brasiliensis* no interior dos nódulos gliais. Áreas de dilatação dos espaços da substância branca dos hemisférios cerebrais, notando-se infiltrado discreto de mononucleares e macrófagos com hemossiderina em relação com os mesmos (Encefalite Granulomatosa por *Paracoccidioides brasiliensis*).

V – 5.28. Paciente 28: necrópsia 19751, realizada em 26/11/1979, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Marcelo O. Araújo; Patologistas: Drs. Renato A. Maciel e Virginia Hora Rios Leite.

Nome	MFG
Idade	20 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Doméstica
Residência	João Monlevade/MG
Naturalidade	João Monlevade/MG
História clínica	
Tabagista, contato com águas naturais. Há três meses surgiram-lhe lesões papulosas na região esternal, concomitantemente com febre e fraqueza. Foi, então, internada em Hospital de João Monlevade, com	

aparecimento de lesões papulosas e úlcera vegetante em todo o corpo, moriforme na orofaringe. Emagrecimento de 6,0 kg com a moléstia atual.

Apresentou à admissão adinamia intensa, fácies atípica, mucosas descoradas e pouco úmidas, ictéricas (+/4+), acianóticas, perfundindo bem. Presença de edema de membros inferiores (3+/4+), frio e depressível. As lesões pápulo-crostosas eram disseminadas e as ulcero-vegetantes e crostosas no tronco e face. Presença de erosão e secreção albunóide na orofaringe. Presença de linfadenopatia generalizada, alguns fistulizados, frequência cardíaca de 140 bpm, pulsos cheios radiais e rítmicos, bulhas rítmicas e normofonéticas. Murmúrio vesicular diminuído nas bases. Abdômen doloroso à palpação profunda, normotenso; fígado palpável a 5,0 cm do rebordo costal direito na linha hemiclavicular e a 12,0 cm do apêndice xifóide, liso, cortante e dolorido; baço a 12,0 cm do rebordo costal esquerdo na linha hemiclavicular, liso e duro não doloroso. Sem sinais de meningismo. Os exames de laboratório mostravam: hemoglobina 5,1 g%; hemácias $1890000/\text{mm}^3$; hematócrito 17%; leucócitos $17100/\text{mm}^3$ (bastonetes 6, segmentados 71, linfócitos 19, monócitos 0, eosinófilos 4) com 9 eritroblastos em 100 leucócitos. Uremia 45 mg%; creatininemia 1,0 mg%; glicemia 90 mg/dL; proteínas totais séricas 8,5 g% (albumina 3,6 g%, globulina 4,9 g%); cloremia 108 mEq/mL; natremia 142 mEq/mL; potassemia 4,1 mEq/mL.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose disseminada.

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose disseminada (cutaneomucosa, ganglionar e visceral): cutaneomucosa: lesões papulosas, pápulo-crostosas, ulceradas e ulcero-vegetantes ao nível da pele da face, tronco e membros, com maior exuberância na região frontal e no pavilhão auricular; lesões ulceradas na mucosa oral, língua e orofaringe; linfonodal: linfonodos cervicais, axilares, mediastinais, inguinais, peripancreáticos, peri-aórticos e mesentéricos, exibindo forma necrótico-purulenta, com raros granulomas bem constituídos; Hepática (peso do fígado: 2300 g): formação de numerosos granulomas repletos de fungos, de localização intra e extralobular, associados a fenômenos regressivos difusos e acentuados dos hepatócitos, com apagamento da arquitetura lobular; esplênica (peso do baço: 1450 g): inúmeros granulomas disseminados, associados à fibrose focal, estado reacional e congestão; Intestinal: lesões nodulares e ulceradas distribuídas segmentarmente, principalmente no intestino

delgado; Pulmonar discreta: granulomas esparsos, em fase proliferativa-reparativa; congestão, focos de hemorragia e áreas de colapso.

Edema cerebral discreto. Hérnia do úncus bilateral. Neurocisticercose (um cisticerco no lobo occipital esquerdo).

Desnutrição acentuada. Oligoemia. Edema dos membros inferiores. Adiantado estado de putrefação.

V – 5.29. Paciente 29: necrópsia 19907, realizada em 31/10/1980, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Fabiana de Miranda Mourar; Patologistas: Drs. Eduardo Alves Bambirra e Ana Margarida Miguel F. Nogueira

Nome	GSV
Idade	23 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Servente
Residência	Almenara/MG
Naturalidade	Almenara/MG
História clínica	
Admitido em péssimo estado geral. Há um ano e três meses apareceu-lhe diarreia de fezes líquidas, amareladas, sem sangue ou muco, acompanhada de dor peri-umbilical e febre não termo metrada. Abandonou o emprego três meses depois, ainda com diarreia, devido à fraqueza e ao emagrecimento. Foi internado em hospital da periferia de São Paulo (SP) recebendo alta um pouco melhor, voltando a trabalhar. Algum tempo depois (não sabia precisar quanto) notou o aparecimento de uma lesão ulcerada e dolorosa na narina direita e depois nódulos de localização retro-auricular esquerda, e cervical direito, pequenos, não dolorosos e de consistência dura. A diarreia persistia com as mesmas características já descritas. Retornou a Almenara (MG) observando o crescimento acentuado dos nódulos descritos, e o aparecimento de outras nodulações nas regiões axilares, inguinais, epitroclear e cervical. Foi internado em hospital em Almenara onde durante três meses recebeu 4,5 g de Sulfadiazina por dia, sem obtenção de melhora. Houve agravamento de seu estado geral,	

tornando-se desesperador, quando foi transferido para o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Apresentava péssimo estado geral, com caquexia, palidez cutaneomucosa (3+/4+), edema de membros inferiores (2+/4+), aranhas vasculares em grande número no tórax e membro superiores. Presença de lesões papulosas confluindo em placas de cor eritemato-violáceas na região frontal; e úlcero-vegetantes, parcialmente recobertas por crostas, no lábio superior, asa do nariz e pavilhão auricular, além de nodulações de tamanhos variados, a maior delas com 3,0/2,0 cm, localizada nas regiões cervicais, axilares, inguinais, retro-auriculares, dolorosas, flutuantes, aderidas aos planos profundos, fistulizadas, drenando secreção clara e fluída. Estava anictérico e acianótico, sem alterações no aparelho respiratório. A pressão arterial era de 100/70 mmHg, frequência de pulso igual a cardíaca de 120 bpm, bulhas cardíacas normoritmicas e normofonéticas. O abdômen apresentava-se distendido, doloroso à palpação no hipocôndrio e flanco direitos; fígado e baço não palpáveis (exame dificultado pela dor despertada).

Os exames de laboratório revelaram: hemoglobina 8,6 g/dL, hemácias $2930000/\text{mm}^3$, hematócrito 27%, global de leucócitos $12600/\text{mm}^3$ (bastonetes 5, segmentados 82, linfócitos 12, monócitos 1). O exame bacteriológico de secreção de linfonodo revelou: pesquisa de bacilo álcool ácido resistente (BAAR): negativa e a presença de *Paracoccidioides brasilienses*. A bioquímica sérica evidenciou: uremia 70 mg/dL, creatininemia 2,2 mg/dL, ionograma normal. A atividade de Protrombina era de 35%, a bilirrubina direta de 0,10 mg/dL e a total de 0,40 mg/dL, as transaminases séricas oxalacética de 27 U/L e pirúvica de 25 U/L. As proteínas totais séricas eram de 6,0 g% (albumina 3,2 g%, globulina 2,8 g%). A urina apresentava densidade de 1,30, pH de 6,0, proteínas (+/4+), epitélios 1 p/c, hemácias raras, leucócitos 2 por campo, cristais 0, sem cilindros (hialinos; granuloso), e a flora aumentada. O exame contrastado do esôfago e duodeno (REED) e trânsito delgado, revelaram alças duodenais dilatadas, esvaziamento gástrico e delgado retardados. A telerradiografia de tórax era normal.

Evoluiu com epigastria em queimação, afebril, diarreia líquida persistente, dor nos linfonodos fistulizados e fraqueza intensa. Recebeu medicação sintomática. Apresentou parada cardiorrespiratória na sala de exame radiológico vindo a falecer.

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose linfonodal e intestinal.
Diagnóstico anatomopatológico	

Paracoccidioidomicose generalizada: Linfonodal: com o acometimento de linfonodos submandibulares, cervicais, axilares e inguinais, bilateralmente, com fistulização na superfície cutânea; e também de peritraqueais, peribrônquicos, parahilares pulmonares, mesentéricos e paraórticos abdominais. Estes linfonodos constituíam, ao nível da cabeça do pâncreas, uma massa de 12,0/11,0/4,5 cm. Os linfonodos eram volumosos (até 5,0 cm no maior diâmetro), aderentes, formando massas, e ocupados, em geral, por conteúdo necrótico-purulento; mucosa-tegumentar: lesões cutâneas ulceradas e crostosas na fronte e no nariz; visceral: esplenomegalia (345 g); com o baço quase todo ocupado pela inflamação granulomatosa, com áreas de necrose; hepática (950 g), com muitos granulomas intra e extralobulares, às vezes confluentes, e numerosas células tipo Langhans, com parasitismo pobre, por vezes ausente, melhor revelado ao Grocott e intracelular, com esteatose em diminutos focos; delgado: lesões ulceradas, ovais, medindo até 3 cm de maior diâmetro, atingindo todas as camadas; grosso: numerosas ulcerações na região do ângulo hepático, determinando fibrose mural e extramural, com estenose parcial. Os intestinos continham lesões com numerosas leveduras de *Paracoccidioides brasiliensis* intra e extracelulares; Rins: com raros e diminutos granulomas. Hidroperitônio: 1000 mL de líquido amarelo-turvo. Esofagite erosiva e hemorrágica difusa atingindo os dois terços inferiores.

Hipotrofia do miocárdio (145 g), do fígado e da mucosa gástrica.

Congestão pulmonar moderada. Áreas de hemorragia e de hiperinsuflação.

Edema cerebral discreto (1305 g).

Caquexia.

V – 5.30. Paciente 30: necrópsia 20000, realizada em 14/06/1981, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Margarida M.C. Smith; Patologistas: Drs. Eduardo Alves Bambirra e Nivaldo Hartung Toppa

Nome	MAD
Idade	55 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Doméstica

Residência	São João Divino/MG
Naturalidade	Poté/MG
História clínica	
Há seis meses estava bem e trabalhando quando notou o aparecimento de dor abdominal epigástrica com irradiação para o hipocôndrio direito, alteração na cor da urina (cor de café), grande emagrecimento, febrícula vespertina com sensação de frio, calafrios e tremores, que cederam espontaneamente. Pais falecidos de causa ignorada, marido saudável, um filho é asmático, sete filhos vivos. Menopausa há 10 anos, G11/P9/A2. Ao ser internada apresentava-se emagrecida, ictérica, com halitose intensa. O murmúrio vesicular fisiológico era difusamente diminuído. Presença de linfonodos supraclaviculares palpáveis, pequenos e móveis. Frequência de pulso 108 bpm. Bulhas rítmicas e taquicardias. Circulação colateral discreta. Fígado palpado a 8,0 cm do rebordo costal direito, borda romba, superfície lisa. Baço palpado a 5,0 cm do rebordo costal esquerdo. Os exames laboratoriais revelaram: transaminases séricas oxalacética 68 U/L e pirúvica 74 U/L; fosfatase alcalina sérica 450 mg/mL; bilirrubina sérica total 2,7 mg/dL (indireta 1,5 mg/dL); proteínas séricas totais 6,9 g% (albumina: 4,4 g%); creatininemia 0,5 mg/dL; exame parasitológico de fezes: <i>Entamoeba coli</i>, <i>Schistosoma mansoni</i>. Biópsia hepática: paracoccidioidomicose.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose visceral. Esquistossomose hepatoesplênica.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose generalizada: Hepática grave: processo inflamatório crônico em atividade, granulomatoso, com extensas áreas de necrose, por vezes confluentes, acometendo grande parte do órgão; numerosas células gigantes do tipo Langhans e áreas de necrose encerrando o <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Peso do fígado: 1700 g; esplênica grave: destruição de quase todo parênquima pelo processo inflamatório crônico granulomatoso, em atividade, com extensas áreas de necrose, constituindo nódulos amarelo-esverdeados, pastosos ou friáveis, purulentos, ricos em <i>P. brasiliensis</i>; áreas de hemorragia recentes e antigas. Peso do baço: 1200 g; linfonodal: linfonodos das cadeias cervicais, axilares, paratraqueais, paraórtico, peripancreáticos e do hilo hepático (o maior deles medindo: 2,5/1,5/1,0 cm).	

Exibiam extensas áreas de necrose e numerosas células gigantes do tipo Langhans, com numerosos fungos; alguns linfonodos do hilo hepático drenavam material purulento; medula óssea esternal e costelas: inflamação crônica granulomatosa e áreas de necrose, ricas em fungos.

Icterícia generalizada intensa.

Nefrose colêmica.

Colecistite aguda e crônica inespecífica, discreta.

Peritonite crônica inespecífica fibrinosa.

Ascite sero-hemorrágica (3000 mL).

Nódulo de Gohn na porção superior do lobo inferior esquerdo. Congestão e edema pulmonar discreto/moderado. Pleurite crônica formando frouxas aderências, bilateralmente. Derrame pleural sero-hemorrágico bilateral (100 mL de cada lado).

Cistite crônica inespecífica discreta.

Hemangioma cavernoso do fígado, medindo 3,5 cm de diâmetro, na face ântero-superior. Esquistossomose hepática.

Caquexia.

V – 5.31. Paciente 31: necrópsia 20015, realizada em 23/07/1981, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Wellington Moraes de Azevedo; Patologistas: Profa. Ana Margarida Miguel F. Nogueira.

Nome	NMD
Idade	17 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Motorista
Residência	Teixeiras/MG
Naturalidade	Ponte Nova/MG
História clínica	
Há seis meses notou enfartamento ganglionar generalizado. Evoluiu com emagrecimento e febre noturna. Há um mês desenvolveu ascite e alterações do hábito	

intestinal com diarreia. Apresentava-se com palidez cutaneomucosa, linfadenomegalia generalizada, lesões úlcero-crostosas na pele, com sinais de condensação na base do pulmão e sopro sistólico de ejeção. Pressão arterial de 130/60 mmHg, intensa hepatoesplenomegalia e ascite. Punção de linfonodo com cultura positiva para *Paracoccidioides brasilienses*.

Evoluiu no hospital em coma superficial, anasarca e com episódios de hemorragia digestiva altas de origem não determinada.

Os exames de laboratoriais evidenciavam de desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, insuficiência renal, anemia, hipoproteïnemia, pesquisa de fungos positiva *Paracoccidioides brasilienses*.

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada, inclusive do sistema nervoso central; Hemorragia digestiva alta; Hipoproteïnemia grave e insuficiência hepática; Insuficiência renal; Desnutrição; Tuberculose; Hipertensão Porta.
------------------	--

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose generalizada: acometimento difuso do baço (1650 g), fígado (3300 g), especialmente, nos espaços porto-biliares, e cadeias linfáticas cervicais, supraclaviculares, paratraqueais, hilos pulmonares, mesentéricos, peripancreáticos, hilo hepático, paraórticos, inguinais, com áreas extensas de necrose e proliferação conjuntivo-vascular. Envolvimento focal do íleo nas placas de Peyer.

Broncopneumonia purulenta focal, em correspondência com a base do pulmão direito; acentuado edema e congestão colaterais; focos de hemorragia. Derrame pleural septado (100 mL) localizado na base do pulmão direito (peso do pulmão direito: 680 g). Pleurite crônica produtiva bilateral formando aderências fortes, difusas à direita e relacionadas com o lobo inferior à esquerda. Lesões úlcero-crostosas (0,5/1,0cm) na região frontal e malar direita com presença de *P. brasiliensis*. Paracoccidioidomicose hepática grave, determinando processo crônico produtivo granulomatoso intra e extralobular, constituindo verdadeiros septos, que por vezes comprometiam a arquitetura do órgão, formando nódulos, em geral incompletos (como na hipertensão porta).

Ascite (3500 mL de líquido amarelado e turvo). Peritonite crônica inespecífica e focal, em correspondência com estômago e colón.

Esofagite aguda ulcerada no terço inferior do órgão, de etiologia não determinada.
Edema acentuado dos membros inferiores.
Cicatriz cirúrgica recente de 4,5 cm na região cervical direita e cicatriz linear antiga (6,0/1,0 cm) no hipogástrio.
Desnutrição.
Hematomas recentes por punção venosa nos membros superiores.
Autólise acentuada, particularmente do pâncreas, intestinos e rins.

V – 5.32. Paciente 32: necrópsia 20.088, realizada em 15/02/1982, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Tatiana; Patologistas: Profa. Ana Margarida Miguel F. Nogueira e Helenice Gobbi

Nome	WJS
Idade	24 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Lavrador
Residência	Campo Belo/MG
Naturalidade	Campo Belo/MG
História clínica	
Foi alertado por seu pai, no final de 1978, de que apresentava tumefação na região cervical. Procurou atenção médica, sendo submetido à biópsia dessa lesão, e tratado com Sulfadiazina, 8 g/dia, durante tempo prolongado. Continuou a trabalhar, sem evidenciar sinais de doença. Fez controle ambulatorial irregular até julho de 1979, embora ingerisse regularmente os medicamentos, quando abandonou o tratamento por intolerância gástrica. Foi operado em junho de 1981 devido a uma hérnia inguinal. Começou a sentir em outubro desse ano dor em cólica, localizada no hipocôndrio direito, com queimor intenso, que aparecia algum tempo após as refeições e melhorava com vômitos. Evoluiu, desde então, com anorexia, febre, sudorese vespertina, adinamia, fraqueza, e emagrecimento de 15 kg em três meses. Em dezembro de 1981 surgiram-lhe nódulos generalizados (pescoço, axilas e regiões inguinais), indolores, com drenagem espontânea de secreção brancacenta. Procurou o Hospital das	

Clínicas em 23/01/1982. Etilista social. Tabagista de um maço por dia. Um irmão epilético e outro falecido de morte súbita. Apresentava-se alerta, caquético, com as mucosas hipocoradas (2+/4+), afebril (37,5° C). A pressão arterial sistêmica era de 110/80 mmHg, com a presença de gânglios cervicais, submandibulares, supraclaviculares, axilares, inguinais, alguns fistulizados (variando de ervilha a ameixa). Presença de ulcerações rasas com bordas elevadas no dorso em membro superior esquerdo e de pápulas ulceradas rasas, de limites imprecisos, secas, em narina esquerda. Bulhas taquicárdicas, com frequência de 120 bpm, e presença de B4. Sopro sistólico de ejeção em borda esternal esquerda II/VI. O abdômen apresentava sinal de Blumberg positivo, úraco palpável, peristaltismo presente, sendo identificadas duas massas, uma dura de limites imprecisos dolorosa em região umbilical, e outra com aspecto multinodular dolorosa em flanco inferior direito.

Em 30/01/1982 foi iniciada terapêutica com Anfotericina B, na dose de 1mg/kg em dias alternados. Em 05/02/1982, relatou aumento da dor abdominal, surgindo distensão abdominal, e diarreia serosanguinolenta. Foi observada tendência à retenção de escórias e aumento no grau de anemia preexistente. Dia 11/02/1982, houve piora do estado geral, com aumento da distensão abdominal, desidratação intensa, aumento dos vômitos, desaparecimento do peristaltismo e acidose metabólica. Foi indicada laparotomia de urgência. Foi feito pré-operatório visando à correção dos distúrbios hidroeletrólíticos e acidobásicos. Houve descompensação cardíaca pela grande infusão de líquido e o doente foi digitalizado. O procedimento cirúrgico durou duas horas, tendo sido realizado às 21,30 horas de 11/02/1982, e teve o seguinte resultado: alças de delgado com sinais de sofrimento crônico, presença de abscesso no hilo esplênico, raiz do mesentério invadida por gânglios gigantes e pequenos, presença de massa na região ileocecal causando obstrução. Foi realizada ileostomia e colocado dreno tubular em hilo esplênico. O pós-operatório cursou com agravamento geral. Foi reiniciada Anfotericina B como medida desesperadora. Estava em uso de digital, antibiótico de largo espectro (Penicilina Cristalina, Cefalosporina e Cloranfenicol). Havia aumentado um pouco a retenção de escórias, mas a diurese era satisfatória. Em 13/02/1982, foi identificada a presença de atrito pericárdico com três componentes. O paciente mostrava-se consciente, hemodinamicamente estável, com função ventilatória prejudicada tanto pela laparotomia quanto pela retenção de secreção pulmonar. Em 14/02/1982, apresentou leve melhora

subjetiva, sem alterações ao exame, em relação ao dia anterior. Foram feitos exames de rotina e cuidados de fisioterapia respiratória. Às 4 horas do dia 15 foi constatado óbito.

Os exames complementares revelaram em 30/01/82: potassemia 4,0 mEq/L; potássio urinário de 24 horas 26,6 mEq/L; uremia 47 mg%; creatininemia 1,4 mg%; hemoglobina 8,8 g%; hematócrito 27%; hemácias 3800000/mm³; leucócitos totais 8600/mm³ (bastonetes 5, segmentados 71, linfócitos 10, monócitos 1, eosinófilos 13); velocidade de hemossedimentação (VHS) 110 mm (1 hora). Em 04/02/82: uremia 147 mg%; creatininemia 1,9 mg%; hemoglobina 6,0 g%; hematócrito 20%; leucócitos totais 19800/mm³ (3800 bastonetes). Em 12/02/82: potassemia 5,5 mEq/L; potássio urinário de 24 horas 28,8 mEq/L; uremia 190 mg%; creatininemia 2,7 mg%; hemoglobina 11,3g%; hematócrito 34%. Em 14/02/82: potassemia 4,0 mEq/L; hemoglobina 10,4g%; hematócrito 33%; leucócitos totais 9500 (3800 bastonetes). Teste tuberculínico com derivado protéico purificado não reator. Cultura de secreção ganglionar: *Staphylococcus aureus* e negativo para bacilo álcool ácido resistente (BAAR). Em 15/02/82 (pós transfusão): hemoglobina 10,4 g%; hematócrito 33%; leucócitos totais 9500 (bastonetes 40, segmentados 54, linfócitos 1, eosinófilos 0, basófilos 0, metamielócitos 3). Presença de hipocromia com anisocitose. Granulações tóxicas em 100% dos neutrófilos. Cloremia 112 mEq/L; natremia 134 mEq/L; potassemia 4,0 mEq/L. Uremia: 1,90 mg%; creatininemia 2,7 mg%; proteínas séricas totais: 5,7g% (albumina 3,3 g%, globulina 2,4 %).

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada. Pós-operatório cirúrgico de obstrução intestinal.
------------------	---

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose generalizada, acometendo linfonodos superficiais (cervicais anteriores e posteriores, submentonianos, submandibulares, supraclaviculares, axilares, inguinais e epitrocleares) e profundos (mesentérios, paraórticos, peripancreáticos e dos hilos pulmonares), formando entre si massas resultantes de aderências e fusão; linfonodos cervicais posteriores, inguinais e axilares à esquerda apresentem fístulas cutâneas que drenam material necrótico rico em *Paracoccidioides brasiliensis* (*Aleurisma brasiliensis*). Esplenite e periesplenite paracoccidioidomicóticas, com extensas áreas de necrose. Abscesso subfrênico à esquerda, limitado pelo pólo superior do baço, grande curvatura do estômago e diafragma,

constituído por material necrótico, polimorfonucleares neutrófilos, fibrina e células gigantes albergando o fungo. Enterocolite paracoccidioidomicótica com obstrução intestinal ao nível da válvula ileocecal, devida ao espessamento acentuado das paredes da víscera pelo processo inflamatório e fibrose intensa. Perfuração por deiscência de sutura recente, próxima ao segmento estenosado e consequente peritonite fibrinopurulenta difusa. Peritonite crônica com formação de fortes aderências entre as vísceras. Apendicite e mesoapendicite paracoccidioidomicótica. Retocolite pseudomembranosa aguda e intensa. Paracoccidioidomicose miliar crônica acentuada do fígado. Colestase intracelular e intracanalicular. Paracoccidioidomicose discreta, microscópica das suprarrenais e rins. Paracoccidioidomicose mucosa e tegumentar. Ulcerações cutâneas, rasas, de fundo amarelado na mucosa nasal, mento, antebraço, punho direito e face da coxa direita. Escaras de decúbito em correspondência com o trocanter direito. Cicatrizes queiloideanas no ombro e braço direitos, na região peitoral direita e inguinal direita.

Pericardite fibrinosa leve, particularmente da face anterior e diafragmática.

Colelitíase: presença de cálculo esbranquiçado, de superfície irregular.

Esofagite aguda erosiva.

Incisão cirúrgica recente, suturada, pararectal interna direita, de 20 cm. Ileostomia no flanco direito; incisão cirúrgica no flanco esquerdo para drenagem de cavidade peritoneal.

Desnutrição grave.

V – 5.33. Paciente 33: necrópsia 20138, realizada em 18/07/1982, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Júlio Gama Bicalho; Patologistas: Dr. Nivaldo Hartung Toppa

Nome	MN
Idade	52 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Lavrador
Residência	João Monlevade/MG
Naturalidade	Ponte Nova/MG

História clínica

Procurou o Hospital das Clínicas da UFMG em 15/07/1982 para esclarecimento de lesões ao nível do pescoço, região mandibular e lábio superior de início há seis meses, associado com caquexia significativa, tosse produtiva, hemoptóicos, e desenvolvimento rápido de insuficiência cardíaca e respiratória. O diagnóstico presuntivo era de paracoccidiodomicose e/ou tuberculose pulmonar. Recebeu tratamento inicial com Sulfametoxazol-Trimetoprim, Penicilina G Cristalina e Gentamicina, com base nas alterações clínico-radiológicas. Era tabagista. À internação hospitalar apresentava frequência cardíaca igual à frequência de pulso de 128 bpm; frequência respiratória de 62 irpm; pressão arterial 90/50 mmHg, caquexia, sem cianose, e temperatura axilar normal, extremidades quentes com perfusão discretamente diminuída, musculatura atrofica e sudorese intensa. Presença de lesões nas regiões cervical direita e esquerda, nasofaringe e na região submandibular, unhas em vidro de relógio (hipocratismo digital), *ictus cordis* não visível nem palpável, ritmo cardíaco em dois tempos, bulhas abafadas, tórax com boa expansibilidade, tiragem intercostal importante frêmito toracovocal não pesquisado, estertores subcrepitantes e crepitantes em todo o campo pulmonar, alguns ronos difusos, abdômen escavado. Os exames complementares feitos até então revelaram: telerradiografia de tórax com condensação e broncograma aéreo, condensações micronodulares disseminadas bilateralmente, seios costofrênicos permeáveis; duas pesquisas de bacilo álcool-ácido resistentes (BAAR) negativas em escarro, pesquisa de fungos: negativa; glicemia: 70 mg%; proteínas séricas totais: 7,2 g% (albumina: 2,6 g%, globulina: 4,6 g%); hemoglobina 10,3 g%, hemácias $4200000/\text{mm}^3$, hematócrito: 34%, HCM 24,5, HbCM 30,5%, VCM 81; leucócitos $17800/\text{mm}^3$ (neutrófilos segmentados 92%, bastonetes 0%, eosinófilos 0%, basófilos 0%, monócitos 0%, linfócitos 8%).

Em 15/07/1982 foi identificada temperatura axilar de 39°C , ausência de diurese, com manutenção da taquicardia e taquidispnéia, e ausculta respiratória inalterada. Os exames complementares revelaram: hemoglobina: 10,2 g%; hemácias: $3560000/\text{mm}^3$, hematócrito: 32%; leucócitos: $12250/\text{mm}^3$ (bastonetes 13%, segmentados 79%, linfócitos 3%, monócitos 5%, eosinófilos 0%), ausência de formas atípicas e formas jovens; uremia: 33 mg%, creatininemia: 1 mg%. Iniciada a administração de Sulfametoxazol-Trimetoprim intramuscular de 12/12 horas, soroterapia, fisioterapia respiratória, oxigenioterapia e sintomáticos.

Em 16/07/1982 às 19 horas o paciente apresentava diálogo confuso, desidratação, anictérico, acianótico, com jugulares planas, febril, taquicardia, ritmo cardíaco em dois tempos.

Em 17/07/1982 aos 30 min foi notado o aumento da frequência cardíaca e aparecimento de terceira bulha. Iniciada a digitalização e diminuído o gotejamento do soro. Restante mantido. Às 14,30 horas do mesmo dia apresentava-se com tosse seca, pressão arterial sistêmica de 85/60 mmHg, frequência cardíaca de 128 bpm, temperatura axilar 37,0°C, frequência respiratória de 42 irpm, diurese de 400 mL, abdômen doloroso a palpação, peristaltismo presente e diminuído. O fígado era palpável a 4,0 cm do rebordo costal direito e a 6,0 cm do apêndice xifoide. Às 19,30 horas o paciente recobrou a lucidez, as mucosas estavam hidratadas e hipocoradas, com frequência cardíaca de 134 bpm, pressão arterial sistêmica de 80/50 mmHg, bulhas taquicárdicas em dois tempos. Suspenso o digital. Às 20,20 horas quando conversava, apresentou de repente torpor, diminuição dos batimentos cardíacos, extremidades frias. Recebeu oxigenioterapia, Furosemida, e Aminofilina. Em 10 minutos entrou em coma, sem febre, com diurese de 700 mL, pressão arterial sistêmica de 80/50 mmHg, frequência cardíaca de 108 bpm, temperatura axilar de 36,3°C, e frequência respiratória de 40 irpm. O exame neurológico era normal. Às 2,40 horas de 18/07/1982 foi constatado óbito.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose. Tuberculose. Septicemia.

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose generalizada: pulmonar grave e bilateral, caracterizada por processo inflamatório crônico produtivo granulomatoso, formando nódulos, por vezes confluentes, e determinando o aparecimento de microabscessos; com numerosas células gigantes, em sua maioria do tipo Langhans, encerrando o *Paracoccidioides brasiliensis*. É acompanhado de fibrose intensa e extensa, que substitui e apaga a arquitetura de ambos os pulmões. Presença de edema e congestão moderada. Pleurite e pericardite crônica produtiva formando fortes aderências, em relação com a face anterior e lateral dos pulmões e destes como pericárdio. Hidrotórax bilateral (200 mL). Hipertensão pulmonar secundária com a maioria dos pequenos ramos da artéria pulmonar com hiperplasia das células endoteliais e das miocélulas, com consequente redução da luz vascular. *Cor pulmonale* crônico (compensado).

Hipertrofia discreta e dilatação moderada da câmara de esvaziamento do ventrículo direito; linfonodos das cadeias cervicais com confluência, fistulização cutânea e drenagem de material purulento abundante em *Paracoccidioides brasiliensis*; das cadeias paratraqueais e mesentéricas, com o maior linfonodo medindo 2,0/1,5/1,0 cm com áreas de necrose, ora purulenta, ora caseosa, circundadas por processo inflamatório crônico granulomatoso produtivo com numerosas células gigantes, principalmente do tipo Langhans, contendo o parasito; suprarrenais com destruição parcial das glândulas e substituição por abscessos corticais e medulares, férteis em *Paracoccidioides brasiliensis*; cutaneomucosa: lesões ulceradas e granulomatosa do mento, lábio, nasofaringe e laringe; cerebral: forma tumoral do *Paracoccidioides brasiliensis* no encéfalo. Lesão nodular em vérmis cerebelar medindo 1,9/1,5cm, em correspondência há intensa inflamação crônica produtiva e granulomatosa gigantocelular em parte purulenta com exsudato linfoplasmocitário. Áreas de necrose de per meio com necrose purulenta, envolvendo externamente a lesão e separando do tecido nervoso adjacente, observa-se formação de cápsula fibrosa relativamente não vascularizada. Em toda extensão da lesão há grande quantidade de fungos com características morfológicas do *Paracoccidioides brasiliensis*. No córtex e na substância branca subcortical do lobo occipital esquerdo, existe lesão semelhante àquela descrita acima, faltando, entretanto, a necrose purulenta.

Hepatomegalia em órgão oligoêmico. Fenômenos regressivos difusos dos hepatócitos (degeneração granular e hidrópica), necrose focal de grupos de hepatócitos acompanhada de infiltrado granulomononuclear; edema extracelular com alargamento dos espaços de Disse (peso do fígado: 2000 g).

Necrose tubular aguda (insuficiência renal aguda, rins anóxicos). Hialinose arteriolar (hipertensão essencial benigna).

Miocardite e epicardite crônicas de etiologia chagásica.

Esquistossomose mansoni: hepática, com fibrose portal discreta; alguns granulomas esquistossomóticos intra e extralobulares; do pâncreas e linfonodos mesentéricos com a presença apenas de ovos viáveis e calcificados de *Schistosoma mansoni*, sem reação inflamatória.

Caquexia.

V – 5.34. Paciente 34: necrópsia 20.195, realizada em 26/02/1982, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Nice Miller; Patologistas: Eduardo Alves Bambirra e Márcia M.B. Rezende.

Nome	VTF
Idade	13 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Negra
Profissão	Estudante
Residência	Três Corações/MG
Naturalidade	Três Corações/MG
História clínica	
Apresentava doença febril que se agravou nos últimos 20 dias. Esteve internado por uma semana antes de ser transferido. - “É tudo que sabem”. Chegou torporoso, respondendo muito mal a estímulos, ictérico (+++/4+), edema palpebral discreto e de acentuado dos membros inferiores (++++/4+), caquético, pálido (+++/4+). Identificada poliadenopatia generalizada (gânglios duros, aderentes, com mais de 1,0 cm de diâmetro). O abdômen apresentava-se globoso, com hepatoesplenomegalia de consistência pétrea e superfície lisa. Fígado há 5,0 cm do rebordo costal direito e 11,5 cm do apêndice xifóide. Baço a 5,0 cm do rebordo costal esquerdo. Evoluiu com deteriorização do estado de consciência, agravamento do coma, instabilidade hemodinâmica e hemorragia digestiva. Abolição do peristaltismo nas últimas 30 horas. Presença de taquidispneia moderada à internação com frequência respiratória de 60 irpmín que evoluiu com respiração tipo acidótica (leve) no segundo dia e agônica no terceiro dia. A pressão arterial manteve-se em torno de 110-100/70-60 mmHg até manifestar sinais de hipovolemia antes do falecimento. Bulhas normorítmicas e hiperfonéticas nos focos da ponta. Os exames de laboratório evidenciaram: hemoglobina 8,9 g%; leucócitos totais 16700/mm³ (46 % bastonetes, 38% segmentados, 10% linfócitos, 1% monócitos), 5% metamielócitos, granulações tóxicas em 100% dos neutrófilos, hemácias em alvo. Em 23/11/1982 apresentava uremia: 26 mg%, creatininemia: 1,6 mg%; glicemia: 25 mg/dL; cloremia: 105 mmol/L; natremia: 138 mmol/L; potassemia: 5,9 mmol/L; transaminases séricas	

oxalacética: 380 U/L, pirúvica: 460 U/L, fosfatase alcalina sérica: 240 mg%; uricemia: 240 mg%; líquido normal.

Em 24/11/1982 apresentava: glicemia: 55 mg/dL; cloremia: 100 mmol/L, natremia: 140 mmol/L, potassemia: 5,2 mmol/L.

Em 25/11/1982 apresentava: uremia: 116 mg%, creatininemia: 2,0 mg%; glicemia: 65 mg%; cloremia: 85 mmol/L, natremia: 144 mmol/L, potassemia: 4,5 mmol/L.

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose disseminada e septicemia por outro micro-organismo.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose generalizada acometendo o baço, linfonodos cervicais, axilares, inguinais, mediastinais, mesentéricos e perivesicais, fígado, intestino delgado, estômago, suprarrenais, pulmões, brônquios, traquéia e pleuras. Enterorragia maciça (hemorragia digestiva baixa). Rins isquêmicos. Necrose tubular aguda focal e fenômenos regressivos difusos do epitélio dos túbulos contorcidos; isquemia glomerular e edema intersticial. Necrose hepatocitária centrolobular (necrose anóxica) e fenômenos degenerativos dos hepatócitos remanescentes. Peso do fígado: 1400 g. Hemorragia pulmonar extensa e bilateral; congestão pulmonar difusa. Compressão extrínseca do colédoco por linfadenomegalia; icterícia flava, colestase intra e extracelular, com formação de trombos biliares. Traqueíte aguda hemorrágica (traumática). Gastrite erosiva hemorrágica. Ascaridíase intestinal. Desnutrição. Hidroperitônio (600 mL de líquido amarelo-citrino).	

V – 5.35. Paciente 35: necrópsia 20275, realizada em 26/09/1983, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Lúcia Piedade; Patologistas: Eduardo Alves Bambirra e Helenice Gobbi

Nome	RDC
------	-----

Idade	16 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Parda
Profissão	Estudante
Residência	Santo Antônio do Amparo/MG
Naturalidade	Santo Antônio do Amparo/MG
História clínica	
Há seis meses começou com um processo “infeccioso” dentário, acompanhado de odinofagia, e a seguir apresentou dor torácica, tendo sido submetido a tratamento para “pneumonia”. Em seguida houve aparecimento de “caroços” na região cervical axilar, nádegas, rosto, couro cabeludo e tórax. Estes “caroços” fistulizaram e drenaram secreção purulenta. O exame revelava caquexia, mucosas hipocoradas, anictéricas e acianóticas, linfadenomegalia cervical, axilar e inguinal drenando líquido purulento, lesões pápulo-crostosas e gomosas no tórax, face e couro cabeludo, bulhas taquicárdicas e pulsos não palpáveis, roncos e estertores disseminados difusamente em todo tórax, abdômen tenso e doloroso com massas irregulares e móveis. Os exames laboratoriais evidenciaram: secreção cervical coletada: Gram, bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) e fungos negativos; escarro: BAAR e fungos negativos. Gram positivo para pneumococo; hemoglobina 8,9 g%, hemácias 3100000/mm³, hematócrito 29%, leucócitos totais 10200/mm³ (bastonetes 3%, segmentados 76%, linfócitos 20% e monócitos 1%); telerradiografia de tórax: lesões nodulares difusas em ambos os pulmões, principalmente nas bases. Lesões osteolíticas nas costelas, úmeros, clavículas e escapulas.	
Hipótese clínica	Tuberculose miliar. Paracoccidioidomicose pulmonar, linfonodal e óssea
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose generalizada: linfonodal: cadeias cervicais anteriores e posteriores, submentonianos, pré e retroauriculares, submandibulares, axilares, peitorais, inguinais, mesentéricos, peritraqueais, hilo pulmonar, peri-aórticos, hilo renal, bifurcação da aorta. Presença de necrose e de áreas de fibrose; pele da face, pescoço, abdômen, couro cabeludo e membros, com lesões extensas nas regiões de fistulização e drenagem de	

linfonodos; lesão em transição do palato mole e duro; pulmões: edema, congestão e áreas de hemorragia, focos microscópicos de inflamação granulomatosa paracoccidioidomicótica; ossos: lesões osteolíticas destrutivas no crânio até a intimidade meníngea (dura mater), costelas, clavículas, escápulas e úmero, com áreas de fratura patológica e infiltração por *P. brasiliensis* da medula óssea; baço e fígado: extensas áreas de necrose, repletas de fungos; congestão hepática; hipotrofia hepatocitária e dilatação sinusoidal; hipófise, rins, músculo esquelético, em correspondência a áreas com lesões da pele e ósseas determinadas pela infecção fúngica.

Nefrite intersticial crônica; congestão, hipotrofia e sinais de regeneração tubular.

Calcificações múltiplas da camada média das artérias musculares de diversos órgãos: baço, rins, linfonodos, pâncreas e intestinos, de etiologia não definida, porém sugestivas de calcificações metastáticas (secundária às múltiplas lesões ósseas). Rins: calcificações tubulares e paredes de pequenas artérias. Calcificações do endocárdio atrial esquerdo e das cúspides da mitral. Fenômenos regressivos das fibrocélulas; focos de necrose subendocárdica.

Edema cerebral discreto, congestão intensa dos vasos cerebrais. Aderência parcial das paredes ventriculares, do ângulo superior do ventrículo lateral à direita. Calcificação e fibrose epidurais ao nível da convexidade cerebral. Calcificações da média e espessamento intimal e hialinose das pequenas artérias do globo pálido.

Caquexia.

V – 5.36. Paciente 36: necrópsia 20385, realizada em 10/10/1984, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Stella Bastos; Patologistas: Dr. Nivaldo Hartung Toppa e Lúcia Porto Fonseca.

Nome	PCR
Idade	11 anos
Sexo	Feminino
Cor da pele	Branca
Profissão	Estudante
Residência	Espera Feliz/MG
Naturalidade	Divino/MG

História clínica

Possui diagnóstico de paracoccidioidomicose evoluindo com linfadenomegalia, esplenomegalia volumosa e hepatomegalia discreta realizada há 18 meses por intermédio de biópsia de gânglios. Iniciou tratamento com Sulfadiazina, com melhora dos sintomas. Houve reaparecimento há dois meses dos sinais e sintomas. Suspeitado de uso inadequado da Sulfadiazina ou de resistência do fungo à droga. Apresentava astenia, emagrecimento, úlceras de pele, hepatoesplenomegalia. Foi internada em 24/10/1984 com palidez mucosa, úlceras de pele, linfonomegalia submandibular e inguinal, abdômen distendido, fígado palpado a 6,0 cm do rebordo costal direito e baço a 14,0 cm do rebordo costal esquerdo, importante edema de membros inferiores. Presença de sopro sistólico grau III/VI mais audível no foco aórtico acessório.

Em 26/10/1984 às 10 horas começou a apresentar sinais de insuficiência cardíaca, feito uso de aminas vasoativas, com níveis de uréia e creatinina plasmáticas baixos. Evoluiu com piora, surgindo edema agudo de pulmão. Feito garroteamento dos membros inferiores sem resultado, entretanto, o óbito foi constatado em 28/10/1984 às 23 horas.

Os exames laboratoriais revelaram: em 26/10/1984: hemoglobina 4,1 g%, hemácias $1800000/\text{mm}^3$, hematócrito: 13%, leucócitos totais: $4400/\text{mm}^3$ (bastonetes 18, segmentados 12, linfócitos 48, monócitos 0, eosinófilos 18, metamielócitos 01, mielócitos 03), plaquetas $20000/\text{mm}^3$; proteínas séricas totais 6,2 g% (albumina: 2,7 g%, globulinas: 3,5 g%).

Em 27/10/1984 apresentava: hemoglobina 5,5 g/dL, hemácias $2000000/\text{mm}^3$, hematócrito: 21%; Urina rotina: proteínas ++, Hb ++, urobilinogênio +, bilirrubinas +, cristais de oxalato de cálcio, urato amorfo cilindros ausentes, flora aumentada (++++/++++), epitélios 6/campo, hemácias 8/campo, leucócitos 4/campo, grumos de piócitos. Uremia: 40 mg/dL; creatininemia: 1,2 mg/dL; cloremia: 100 mmol/L, natremia: 130 mmol/L, potassemia: 4,3 mmol/L.

Em 28/10/1984 apresentava: hemoglobina: 7,5 g/dL, hematócrito: 26%; uremia: 52 mg/dL, creatininemia: 1,4 mg/dL; cloremia: 52 mmol/L, natremia: 126 mmol/L; potassemia: 4,5 mmol/L. Eletrocardiograma taquicardia sinusal.

Hipótese clínica

Paracoccidioidomicose generalizada. Pancitopenia. Insuficiência cardíaca congestiva. Insuficiência renal aguda. Edema agudo dos

	pulmões.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose disseminada: pulmões: nódulos medindo em média 0,1 cm de diâmetro, disseminados bilateralmente; correspondendo a múltiplos granulomas em fase produtiva, raramente confluentes, com número variável de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Áreas de organização conjuntiva intra e extra-alveolar. Hemorragia intra-alveolar acentuada e bilateral. Derrame pleural sero-hemorrágico, bilateral (200 mL de cada lado); fígado: hepatomegalia (peso: 1150 g) consequente a intenso processo inflamatório granulomatoso intra e extralobular e acentuada proliferação de <i>P. brasiliensis</i>, com numerosas formas em multiplicação. Degeneração hidrópica dos hepatócitos, difusa, de grau moderado/acentuado; focos de necrose; baço: esplenomegalia (1840 g), com apagamento quase completo da estrutura do órgão por inflamação crônica granulomatosa rica em fungos; linfonodos: linfadenite crônica granulomatosa generalizada, encerrando numerosos granulomas confluentes, extensas áreas de necrose, hemorragia recente e incontáveis fungos; rins: granulomas esparsos com áreas centrais de necrose, contendo densos agrupamentos de <i>P. brasiliensis</i>, em formas reprodutivas; essas estão presentes nos glomérulos e isoladamente na cortical e medular. Necrose tubular aguda; pâncreas, intestino delgado, língua, traquéia, glândula salivar e pele, mostram focos de inflamação crônica granulomatosa discreta ou moderada, por vezes encerrando fungos, encéfalo: encefalite focal múltipla pelo <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> - focos múltiplos bem circunscritos, com arranjo nodular, distribuídos esparsamente no córtex do giro têmporo-occipital, substância branca subcortical do lobo temporal direito, putâmen e corpo mamilar à direita, amígdala direita, tecto e tegmento do mesencéfalo, raízes do III par craniano, base da ponte e camada molecular do córtex cerebelar direito. Edema cerebral discreto. <i>Cor pulmonale</i> crônico descompensado. Espessamento discreto da parede ventricular direita (0,3 cm). Dilatação das câmaras direitas (anel valvular da tricúspide: 6,5 cm). Lesões agudas da mucosa gástrica. Cicatrizes cirúrgicas antigas nas regiões inguinal e submandibular esquerdas, medindo 3,5 cm e 2,5 cm de comprimento, respectivamente.	

V – 5.37. Paciente 37: necrópsia 21056, realizada em 09/11/1989, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Fábio A.C. Guerra; Patologistas: Dra. Célia Savietto Pereira Barbosa e Marcilene Coelho.

Nome	GRS
Idade	11 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Estudante
Residência	Pedra da Anta/MG
Naturalidade	Pedra da Anta/MG
História clínica	
Há quatro meses surgiram-lhe emagrecimento, linfonomegalias e ascite, com agravamento de todas as queixas nos últimos 30 dias, quando foi feito diagnóstico de paracoccidioidomicose sistêmica. Encaminhada ao hospital para tratamento específico com desoxicolato de Anfotericina B, entretanto, faleceu antes de iniciar o tratamento. A causa imediata da morte decorreu de dificuldade respiratória por compressão abdominal. Estavam acometidas as cadeias cervicais de linfonodos, bastante aumentadas e com sinais inflamatórios. A ascite era volumosa com circulação colateral. Taquidispnéia. Sem alterações hemodinâmicas. Pressão arterial sistêmica 100/80 mmHg. Boa perfusão capilar. Os exames de laboratório revelaram: hemoglobina 6,8 g/dL, leucocitose com linfopenia acentuada e ionograma normal.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose generalizada.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose: linfonodal: linfadenite e perilinfadenite aguda e crônica granulomatosa generalizada (linfonodos retro-auriculares, cervicais, intertraqueobrônquicos, mediastinais, para-esofagianos, mesentéricos, para-aórticos, do hilo hepático), com numerosos fungos (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>) degenerados ou em reprodução; raros no baço e fígado (forma visceral). Cirrose hepática micro e macronodular de etiologia não determinada (Peso do fígado: 550 g). Hidroperitônio (6500 mL de líquido sero-fibrinoso). Colapso pulmonar subtotal e	

bilateral, por compressão. Pneumonia intersticial descamativa, focal. Congestão e edema pulmonares intensos. Peso de cada pulmão: 220 g. Baço esclerocongestivo (peso: 500 g). Edema cerebral discreto. Edema discreto dos membros inferiores. Caquexia moderada.

V – 5.38. Paciente 38: necrópsia 21344, realizada em 13/12/1991, procedência do Hospital Semper, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Fábriço Paulo Rosseti; Patologistas: Dr. Gil Patrus e Geraldo Brasileiro.

Nome	SMS
Idade	53 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Mecânico
Residência	Belo Horizonte/MG
Naturalidade	Jequitinhonha/MG
História clínica	
Internado para tratamento de paracoccidioidomicose no sistema nervoso central. Há duas semanas com distúrbios de marcha, tonturas, quedas da própria altura, cefaleia, náuseas, vômitos e dismetria. A tomografia computadorizada revelou lesão expansiva com hipocaptção central, sugerindo: neuroparacoccidioidomicose (abscesso?). Fez tratamento para a paracoccidioidomicose há nove anos. Passado de alcoolismo. O diagnóstico de paracoccidioidomicose foi feito na época por biópsia de lesão de pele e de granuloma intra-oral. Apresentava também lesões ulceradas e crostosas em membros inferiores. Foi medicado durante a internação com Anfotericina B convencional e posteriormente fluconazol devido à elevação das escórias nitrogenadas. Vinha apresentando febre e leucocitose importante devido à hipótese de endocardite não confirmada por ecocardiograma e hemocultura. Foi encaminhado ao Centro de Terapia Intensiva há 48 horas devido ao diagnóstico de septicemia associada a focos infecciosos pulmonares e urinários, evidenciados pela telerradiografia torácica e pelo exame de urina rotina. Apresentou também dor abdominal importante, em hipocôndrio direito e epigástrico, sem melhora com analgésicos. Iniciado tratamento para choque séptico, sem resposta, evoluindo com parada	

cardiorrespiratória não responsiva às manobras de ressuscitação cardiopulmonar.	
Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose cerebelar e cutânea em tratamento. Insuficiência suprarrenal secundária. Septicemia: choque secundário a infecção pulmonar ou urinária. Dor abdominal a esclarecer: pancreatite, úlcera, perfuração intestinal secundária, sequestro de líquido para terceiro espaço e choque. Etilismo. Distúrbio hidroeletrólítico.
Diagnóstico anatomopatológico	
Paracoccidioidomicose, acometendo extensamente a região medular e parte cortical da suprarrenal esquerda e, focalmente a suprarrenal direita, caracterizada pela presença de numerosos granulomas com células gigantes mononucleadas. Numerosos fungos com estrutura sugestiva de <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Associam-se fibrose e infiltrado inflamatório mononuclear. Observou-se, também, acometimento cutâneo, na região do joelho direito, com lesão caracterizada pela presença de granulomas contendo fungos. Notavam-se alterações cicatriciais: Fibrose da derme e alterações regenerativas do epitélio. Paracoccidioidomicose cerebelar, forma tumoral. Lesões nodulares no tronco encefálico e cerebelo, medindo a maior 1,5/0,7cm no córtex cerebelar esquerdo (Foto). Há extensa necrose purulenta envolvida por cápsula conjuntivo-vascular, em correspondência, contendo numerosas leveduras, com características morfológicas do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>. Broncopneumonia extensa em focos confluentes, acometendo lobo médio, porção superior do lobo inferior, porção inferior do lobo superior do pulmão direito e lobo superior do pulmão esquerdo. Enfisema crônico generalizado adulto. Pequeno infiltrado vermelho no pulmão direito: área com necrose de coagulação do parênquima, associada a hemorragia recente. Não foram identificados fenômenos tromboembólicos. Estrongiloidíase, invasiva e disseminada: muitos vermes adultos, larvas e ovos, na mucosa de intestino delgado e estômago. Presença de larvas na parede de intestino delgado (submucosa, muscular e serosa), no fígado e no pulmão, associadas a infiltrado inflamatório granulo mononuclear, rico em eosinófilos e reação gigantocelular tipo corpo estranho. Pielonefrite crônica, inespecífica, focal, bilateral: focos de infiltrado inflamatório mononuclear e fibrose intersticial. Esclerose de alguns glomérulos.	

Nefrocalcinose: múltiplos focos de calcificação distrófica acometendo especialmente epitélio tubular renal em correspondência, com medular.

Nefroesclerose vascular benigna (hialinose arteriolar).

Cardiopatia discreta e compensada (400 g). Miocardite crônica: infiltrado inflamatório focal e edema, dissecando fibras cardíacas. A microscopia óptica de rotina, não identificou agentes.

Aterosclerose de aorta, (ascendente), de grau discreto, não complicada.

Hialinose arteriolar no baço.

Hipoplasia neutrofílica, eritrocítica e megacariocítica da medula óssea de grau moderado. Eosinofília discreta.

Colite crônica, morfológicamente inespecífica. Infiltrado inflamatório de grau discreto e moderado na lamina da mucosa do cólon.



Forma tumoral cerebelar formada pelo *P. brasiliensis* determinando nódulo de 1,5cm de diâmetro.

V – 5.39. Paciente 39: necrópsia 21613, realizada em 08/11/1993, procedência do Hospital Odilon Behrens, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Maria Inês B. Pereira; Patologistas: Profa. Célia Savietto Pereira Barbosa e Prof. Eduardo Paulino Junior.

Nome	GFS
Idade	36 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Parda
Profissão	Vigilante
Residência	Belo Horizonte/MG
Naturalidade	Santa Maria do Suaçuí/MG
História clínica	
Há três meses notou cansaço, adinamia, fraqueza, tosse oligoprodutiva com eliminação de escarro inicialmente claro, posteriormente sanguinolento. Procurou atendimento médico porque nos últimos cinco dias evoluiu com agravamento das queixas anteriores, sendo internado, relatando ainda dor torácica que se agravava com os esforços e a tosse. Queixava ainda no momento da internação de dispneia, emagrecimento de mais ou menos 8 kg em dois meses. Não observou a presença de febre. Trabalhou por três anos em oficina de ferro velho. Etilista pesado e tabagista. Historia prévia de pneumonia aos 12 anos de idade. Negou comportamento de risco para síndrome da imunodeficiência humana adquirida. Apresentava ao exame: hipocorado (+++/4+), anictérico e febril (38,0°C); bulhas cardíacas normorítmicas e normofonéticas com sopro sistólico em borda esternal esquerda, frequência cardíaca de 90 bpm, pressão arterial sistêmica de 110/80 mmHg; murmúrio vesicular diminuído com crepitações difusas em ambos os pulmões; abdômen sem visceromegalias. Evoluiu com picos febris de até 38,5°C. Fez uso de Sulfametoxazol-Trimetoprim 800/160mg de 12/12hs com melhora discreta. Manteve-se sempre dispneico com frequência respiratória variando de 40 a 38 irpm, e uso de musculatura acessória para a ventilação. Piora súbita com insuficiência respiratória aguda que evoluiu no mesmo dia para o óbito. Os exames complementares revelaram: cinco pesquisas de bacilo álcool-ácido (BAAR) negativas; três pesquisas de fungos negativas; Gram em escarro apresentando flora moderada com predominância de cocos Gram-positivos, polimórficos e numerosos piócitos. No	

momento da internação: proteínas séricas totais 5,3 g% (albumina: 2,7 g% e globulinas: 2,6 g%); transaminase sérica oxalacética: 48 U/L, pirúvica: 62 U/L; fosfatase alcalina sérica: 88 U/L; bilirrubina sérica direta 0,2 mg% e indireta 0,2 mg%; hemácias 4000000/mm³; hemoglobina 9,6 g/dL; hematócrito 30%; leucócitos 24400/mm³ (segmentados 92, eosinófilos 0, bastonetes 0, monócitos 0, linfócitos 5), granulações tóxicas em 50% dos polimorfonucleares. Nova avaliação laboratorial 11 dias depois mostrou: leucócitos 33500/mm³ (segmentados 91%), granulações tóxicas em 95% dos polimorfonucleares. No dia seguinte a avaliação laboratorial mostrou: proteína c reativa sérica (PCR): 192; e dois dias após: leucócitos 19800/mm³ (segmentados 89%), ferro sérico: 13, capacidade latente de ligação do ferro: 211, capacidade de total de ligação do ferro: 224, saturação de transferrina: 6%, gasometria arterial: PO₂: 52,7, PCO₂ 34,8; urina rotina: 13 piócitos/campo

Hipótese clínica	Tuberculose pulmonar. Pneumonia. Síndrome da imunodeficiência humana adquirida.
------------------	---

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose, forma crônica multifocal, com destruição maciça do parênquima pulmonar, bilateralmente. Acometimento das cadeias de linfonodos peribronquicos, intertraqueobrônquicas, para-aórticas, cervicais anteriores e posteriores, peripancreáticos e mesentéricos, peribiliar hepático e tronco celíaco. Pleurite produtiva bilateral extensa. Hipertensão pulmonar grau I/II. *Cor pulmonale* crônico (peso do coração = 340 g). Miocardite crônica inespecífica focal. Pericardite crônica discreta associada a derrame pericárdico seroso-fibroso (100 mL). Hepatomegalia acentuada (peso do fígado 2320 g) com acentuada congestão sinusoidal e dilatação peri-veia centro lobular bem como veias suboculares. Degeneração hidrópica de grau acentuado. Presença de pigmento acastanhado no citoplasma de células de Keffer e espaços porta. Presença de granulomas epitelióides em fase necrótica-exsudativa, com presença de *P. brasiliensis*. Baço com congestão acentuada (peso do baço 200 g). Presença de granulomas semelhantes aos descritos no fígado com presença de esparsas leveduras com características morfológicas do *Paracoccidioides brasiliensis*.

Úlceras gástricas entrais em atividade, de localização pré-pilórica e pequena curvatura, a maioria medindo 3,4x 1,9, que é perfurada e tamponada pelo omento e corpo do pâncreas. Gastrite crônica do antro com atividade discreta.

Pielonefrite crônica focal, bilateralmente. Arteriosclerose benigna de grau discreto.
 Caquexia de grau acentuado.
 Edema cerebral de grau discreto.

V – 5.40. Paciente 40: necrópsia 21926, realizada em 30/09/1995, procedência do Hospital das Clínicas, Belo Horizonte (MG), requisitante Dra. Patrícia Fernandes; Patologistas: Profa. Helenice Gobbi e Luciana Almeida França.

Nome	AAP
Idade	56 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Mecânico
Residência	Contagem/MG
Naturalidade	Santo Antônio Manhuaçu/MG
História clínica	
No início do segundo semestre de 1994 procurou assistência médica dizendo ser tabagista e etilista por tempo prolongado, porém sentia-se bem até que surgiu emagrecimento, dor no flanco direito e fraqueza. Foram realizados alguns exames como ultrassonografia abdominal, que evidenciou a presença de massa na região da suprarrenal direita, e ácido vanilmandélico (VMA): 15,0 micro mol/24 horas (normal até 35), cortisol urinário: 63,3 (normal entre 10 e 90), epinefrina: 130,9 (normal menor que 140), norepinefrina: 1178,5 (normal menor que 1400), dopamina: inferior a 10,0 (normal menor que 30,0). Foi então submetido à laparotomia exploradora que revelou a presença de abscesso retroperitoneal localizado na região da suprarrenal direita, e o exame microbiológico mostrou tratar-se de paracoccidiodomicose. O abscesso foi drenado e o paciente transferido para o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais em 12/07/94. À internação queixou-se de tosse produtiva, dor torácica ventilatório dependente à direita, fraqueza, náuseas, vômitos, hiporexia e febre. A pressão arterial sistêmica era: 70/40 mmHg, peso: 44 kg. Os exames complementares apresentaram: hemácias 2690000/mm³; hemoglobina 7,4	

g%; hematócrito 22,1%; leucócitos $13400/\text{mm}^3$ (segmentares 11926, bastonetes 402, linfócitos 536, eosinófilos 134, linfócitos atípicos 536); glicemia 57 mg%; uremia: 79 mg%; creatininemia: 4,2 mg%; natremia: 140 mEq/L; potassemia: 4,3 mEq/L; cortisol basal sérico: 24 mcg%; cortisol pós-cortosina sérico: 36 mcg%. A ultrassonografia abdominal evidenciou coleções em suprarrenal direita e paravertebral, além de trombose de veia cava e veia renal direita. O exame de escarro era positivo para *Paracoccidioides brasiliensis*.

O tratamento realizado durante a internação constou de: Sulfadiazina (19 dias), Fluconazol (33 dias), Prednisona (10 mg/dia), Heparina e Varfarina. Recebeu alta hospitalar em 07/09/94. Após o uso de Varfarina, Fluconazol e Prednisona por seis meses, em ambulatório, os dois primeiros medicamentos foram suspensos, sendo iniciada Sulfametoxazol-Trimetoprim. Em 24/04/95 internou-se para suspensão da Prednisona que se deu sem intercorrências. O seu peso na ocasião era de: 58,0 kg. Em 20/06/95 realizou no ambulatório dosagem de cortisol (basal 12,9 mcg% e pós cortosina 21,8 mcg%).

Manteve controle ambulatorial regular até que se internou em 20/09/95. Mantinha melhora gradual até que há dois meses, começou a apresentar cansaço para as atividades habituais, e tosse produtiva principalmente matutina. Evidenciava: mucosas normocoradas e hidratadas; emagrecimento (peso 55 kg); temperatura corpórea normal; sem edemas e sem linfadenomegalias; eupneia, frequência respiratória de 20 irpm, murmúrio vesicular fisiológico, sibilos ins e expiratórios difusos; pulsos arteriais cheios, frequência de pulso 72 bpm, bulhas normoritmicas e hipofonéticas, pressão arterial sistêmica 120/80 mmHg (deitado), e 110/70 mmHg (em pé). A telerradiografia de tórax evidenciava cavitação em lobo superior direito. O exame de escarro era positivo para bacilo álcool-ácido resistente (++/4+). Foram realizados os seguintes exames: hemácias $4410000/\text{mm}^3$; hemoglobina 14,0 g/dL; hematócrito 41%; leucócitos $9000/\text{mm}^3$ (bastonetes 0%, segmentados 69%, linfócitos 26%, eosinófilos 4%, basófilos 1%), VCM: 93 %; HCM: 31,7 pg; CHbCM: 34,1 g/dl; plaquetas: $431000/\text{mm}^3$; urina rotina: pH 5; nitrito negativo; leucócitos 5/campo; proteína, glicose, cetona, urobilinogênio e bilirrubina negativos; presença de cilindros hialinos; glicemia de jejum: 98 mg%; uremia: 56 mg%; creatininemia: 1,1 mg%, natremia: 143 mEq/L; potassemia: 5,0 mEq/L; magnesemia: 1,8 mg%; transaminases séricas oxalacética: 13U/L, pirúvica: 1 U/L; fosfatase alcalina sérica: 15 U/L; proteínas séricas totais 6,8 g/dL (albumina 4,2 g/dL;

globulinas 2,6 g/dL); cortisol basal sérico: 15 mcg%; pós-cortrosina sérica: 20 mcg%.

Iniciado tratamento com Pirazinamida, Rifampicina e Isoniazida; Prednisona 5 mg (8 horas) e 2,5mg (16 horas), e mantido Sulfametoxazol-Trimetoprim. Evoluiu sem intercorrências e com desaparecimento dos sibilos (usando terbutalina por micronebulização) até o oitavo dia de internação, quando se queixou de empachamento pós-prandial e pirose. No nono dia de internação queixou-se de hiporexia. Apresentava-se consciente, orientado, acianótico, anictérico, sem edemas, normocorado e afebril. Estava eupneico, com frequência respiratória de 18 irpmín, murmúrio vesicular fisiológico sem ruídos adventícios; pulsos cheios, rítmicos, com frequência de 80 bpmín; bulhas cardíacas normorítmicas e hipofonéticas; pressão arterial sistêmica: 120/80 mmHg deitado e 110/80 mmHg em pé. O abdômen era indolor, peristáltico e sem massas ou vísceras palpáveis.

Recebeu alta para continuar tratamento em ambulatório. Às 16,50 horas, quando se preparava para deixar o hospital, apresentou mal-estar súbito. Ao ser avaliado pelo médico plantonista estava confuso, cianótico e sem pulsos periféricos palpáveis. Evoluiu rapidamente para parada cardiorrespiratória, sendo as manobras de ressuscitação cardiopulmonares infrutíferas. O óbito foi constatado às 17,30 horas de 29/09/95.

Hipótese clínica	Paracoccidioidomicose suprarrenal e abscesso retroperitoneal. Tuberculose pulmonar. Síndrome nefrótica e insuficiência renal. Tromboembolismo pulmonar maciço. Infarto agudo do miocárdio?
------------------	--

Diagnóstico anatomopatológico

Paracoccidioidomicose linfonodal e da suprarrenal direita, determinando áreas extensas de necrose e fibrose do parênquima glandular; numerosos fungos intra e extracelular. Suprarrenal esquerda sem alterações. Peritonite, perihepatite, periesplenite, perinefrite crônicas granulomatosas fibrosantes à direita, relacionadas ao processo da suprarrenal direita. Inflamação crônica granulomatosa caseificante por *Mycobacterium tuberculosis* no ápice do pulmão direito e em linfonodo do hilo pulmonar.

Enfisema pulmonar crônico do adulto, associada à bronquite crônica; bolhas subpleurais. Hipertensão pulmonar: hipertrofia discreta da média. Focos de fibrose e de colapso pulmonar. Congestão. Pleurite crônica produtiva formando fortes aderências à direita.

Aterosclerose coronariana atingindo a descendente anterior (cerca de 60% de oclusão

do lúmen no terço proximal), circunflexa esquerda (20% da luz) e placas na coronária direita. Trombose semi-ocludente, recente, da aorta abdominal (localizada abaixo da bifurcação das renais, até a bifurcação das ilíacas) e da ilíaca esquerda. Aterosclerose da aorta abdominal.

Pielonefrite crônica inespecífica discreta, bilateral.

Hepatite focal reacional. Degeneração hidrópica e congestão; diminutos focos de infiltrado inflamatório mononuclear intra e extralobular.

Epicardite crônica produtiva em placa e em faixa.

Variação anatômica dos grandes vasos da base encefálica. Encéfalo com evidências leves das alterações do envelhecimento. Cisto neuroglial da pineal. Minúsculo *cavum* do septo pelúcido.

Atrofia testicular. Oligospermia.

Desnutrição.

V – 5.41. Paciente 41: necrópsia 22509, realizada em 06/05/1999, procedência do Hospital João XXIII, Belo Horizonte (MG), requisitante Dr. Francisco de Assis Alves Ligeiro; Patologistas: Dra. Célia Savietto Pereira Barbosa e Antônio Hugo JFM Campos.

Nome	JDR
Idade	58 anos
Sexo	Masculino
Cor da pele	Branca
Profissão	Vendedor
Residência	Novo Progresso/MG
Naturalidade	Caetanópolis/MG
História clínica	
Internado no Hospital João XXIII de Belo Horizonte, no dia 21/04/1999, em decorrência de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, febre (38°C), confusão mental e hemiparesia esquerda. A tomografia computadorizada de crânio mostrou área hipodensa e hipocaptante parieto-occipital direita e circulação luxuriante perilesional. Era portador de hipertensão arterial sistêmica crônica, etilista, relato de hepatite (sic), e comportamento de risco para as doenças sexualmente transmissíveis. Apresentava nos últimos três meses, tosse e	

emagrecimento de aproximadamente 10 kg. Foi submetido à propedêutica para tuberculose, que se revelou negativa.

O teste rápido para a presença do vírus da imunodeficiência humana foi positivo. A radiografia do tórax era normal. Evoluiu, inicialmente, com melhora neurológica e da febre, apresentando, porém, em 30/04/1999 nova crise convulsiva e febre, seguidas de insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica. Foram negativas as pesquisas de BAAR e de fungos no líquido, em uro e hemoculturas. Recebeu tratamento para neurotoxoplasmose e sepse, sem sucesso. A tomografia computadorizada de crânio mostrou lesão hipodensa e não captante à esquerda e alterações periféricas difusas no córtex. O exame ELISA foi positivo para o vírus da imunodeficiência humana. O óbito foi observado em 06/05/1999.

Hipótese clínica

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Pneumocistose?
Citomegalovirose? Tuberculose? Neurotoxoplasmose?

Diagnóstico anatomopatológico

Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, fase final (crise; grupo IV, subgrupo C/CDC). Depleção linfóide acentuada em linfonodos, baço e outras formações. Toxoplasmose cerebral, forma tumoral. Infartos lacunares múltiplos na substância branca parieto-occipital bilateral, temporal direita e base da ponte. Áreas de necrose isquêmica, astrocitose fibrilar, rarefação da substância branca e palidez da mielina em todos os lobos. Microhemorragia antiga no tálamo. Encefalopatia hipóxico-isquêmica. Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Dano alveolar difuso (SARA) em fase exsudativa-proliferativa. Áreas de colapso pulmonar. Hidrotórax à direita: 600 mL e à esquerda: 800 mL de líquido amarelo-citrino. Peso do pulmão direito: 1140 g; do esquerdo: 880 g. Candidíase esofágica. Citomegalovirose focal nas suprarrenais e pulmões.

Paracoccidioidomicose disseminada: múltiplos granulomas confluentes, constituindo nódulos, com células gigantes do tipo corpo estranho e Langhans, contendo estruturas arredondadas com gemulação simples e múltipla do *Paracoccidioides brasiliensis*, predominantemente em várias cadeias de linfonodos (cervicais, intertraqueobrônquicos e para-aórticos) e no baço; granulomas isolados na medula óssea, pulmões e fígado.

Rins da hipertensão essencial benigna. Sistema pielocalicial dilatado com cálculo coraliforme à direita. Nefropatia hipóxico-isquêmica: isquemia glomerular; fenômenos

regressivos com necrose focal dos túbulos contorcidos; acentuado edema intersticial. Peso de cada rim: 220 g.

Cardiopatia hipertensiva. Hipertrofia concêntrica do miocárdio ventricular esquerdo (espessura da parede na câmara de ejeção: 2,0 cm; peso do coração: 495 g). Aterosclerose coronariana (30 a 50% de redução do lúmen); lesões das pequenas artérias intramiocárdicas. Aterosclerose formando placas ateromatosas, fibrosas e calcificadas nas artérias de grande calibre, vasos da base encefálica, carótidas, aorta torácica e abdominal.

Fígado: áreas de dilatação sinusoidal acentuada, associada à destrabeculação dos hepatócitos, degeneração hidrópica ou vacuolar difusa e esteatose focal, dilatação dos espaços de Disse; hiperplasia das células de Kupffer. Peso do órgão: 1950 g.

Hidroperitônio (300 mL de líquido amarelo-citrino).

Traqueíte crônica necrohemorrágica em atividade.

Oligospermia.

Medula óssea: hiperplasia global discreta, além de distúrbios da topografia e maturação.

V – 6. Estudo da correlação Anatomoclínica

As comparações entre laudos de necrópsias devem ser realizadas, idealmente, com prontuários médicos, o que diminui a ocorrência de erros advindos da utilização de requisições incompletamente preenchidas. Devido à impossibilidade de acesso a prontuários médicos de todos os pacientes, pois incluiria pacientes falecidos há mais de 50 anos na instituição estudada, a comparação dos diagnósticos feitos à autopsia com as hipóteses clínicas formuladas em vida, obrigatoriamente, teve que se valer da requisição de autópsia. Essa metodologia obriga a formulação de conclusões advindas exclusivamente do raciocínio clínico, não se baseando nos prontuários médicos ou resultados de testes diagnósticos, exceto nos casos em que estes se encontravam transcritos na requisição.

A análise da amostra foi feita pela comparação entre os dados apresentados na requisição clínica com os resultados anatomopatológicos observados.

Tomando-se a causa básica de morte, como definida pelo Centro Brasileiro de Classificação de Doenças (CBCD), o estudo comparativo permitiu estabelecer diferentes graus

de discordância entre os diagnósticos clínicos e de necrópsia, ou seja, identificou erros de diagnóstico, conforme estabelecido a seguir:

- concordância completa (CC): nos casos de concordância completa entre os diagnósticos clínicos e os da necropsia, ou seja, não houve erro diagnóstico;

- discordância parcial (DP): nos casos em que as hipóteses clínicas estavam corretas, porém incompletas. As situações enquadradas nessa categoria foram basicamente de situação onde a necrópsia caracterizava a presença ou ausência de outros sítios acometidos pela doença ou excluía ou confirmava comorbidades; ou, quando se evidenciava, pela autópsia, intercorrência em paciente cuja doença de base era conhecida clinicamente. São apresentados nessa categoria os seguintes exemplos:

- 1 – Paciente com o diagnóstico de PCM linfonodal e pulmonar e à necropsia foram identificados em concomitância da infecção em cérebro, adrenal e rins;

- 2 – Paciente com diagnóstico clínico de PCM sistêmica e à necropsia é também identificada *strongiloidíase* disseminada;

- 3 – Paciente com diagnóstico clínico de PCM e tuberculose e à necropsia somente é identificada a primeira.

- discordância total (DT): nos casos em que a necropsia revelou o diagnóstico correto, diferente do considerado pela clínica, ou mesmo em caso de ausência de um diagnóstico clínico; como exemplo, linfoma, considerado clinicamente, e PCM, definida pela autópsia. Também foram considerados como discordâncias totais os casos com existência de hipóteses consideradas pela clínica, mas refutadas pela autópsia, sem que esta, entretanto, apontasse um diagnóstico exato.

VI - 1 Aspectos clínico-epidemiológicos

Os 41 pacientes necropsiados no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG entre 1944 e 1999 distribuíram-se em relação à (as, ao):

VI - 1.1 Gênero: em 29 (71%) masculinos, e 12 (29%) femininos (Tabela 2). Esses dados mostram relação de 2,41 homens para cada mulher.

Tabela 2: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função do gênero.

Gênero	Pacientes	
	N	%
Masculino	29	71
Feminino	12	29
TOTAL	41	100,0

VI - 1.2 Faixa etária: foi subdividida em menores de 18 anos, entre 18 e 40 anos e maiores de 40 anos, constituídas, respectivamente, por 13 (32%), 19 (46%), e 9 (22%) pacientes, respectivamente. Essa distribuição etária distribuiu-se desde nove a 58 anos de idade, com mediana de 23 e média de 27,82 anos (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da faixa etária.

Faixa Etária	Pacientes	
	N	%
9 a 18 anos	13	32
18 a 40 anos	19	46
> 40 anos	9	22
TOTAL	41	100,00

VI-1.3. Cor da pele: observou-se a distribuição dos pacientes em faioderma (parda), leucoderma (branca), e melanoderma (negra) em, respectivamente, 18 (44%), 13 (32%), e 10 (24%) pacientes (Tabela 4).

Tabela 4: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da cor da pele.

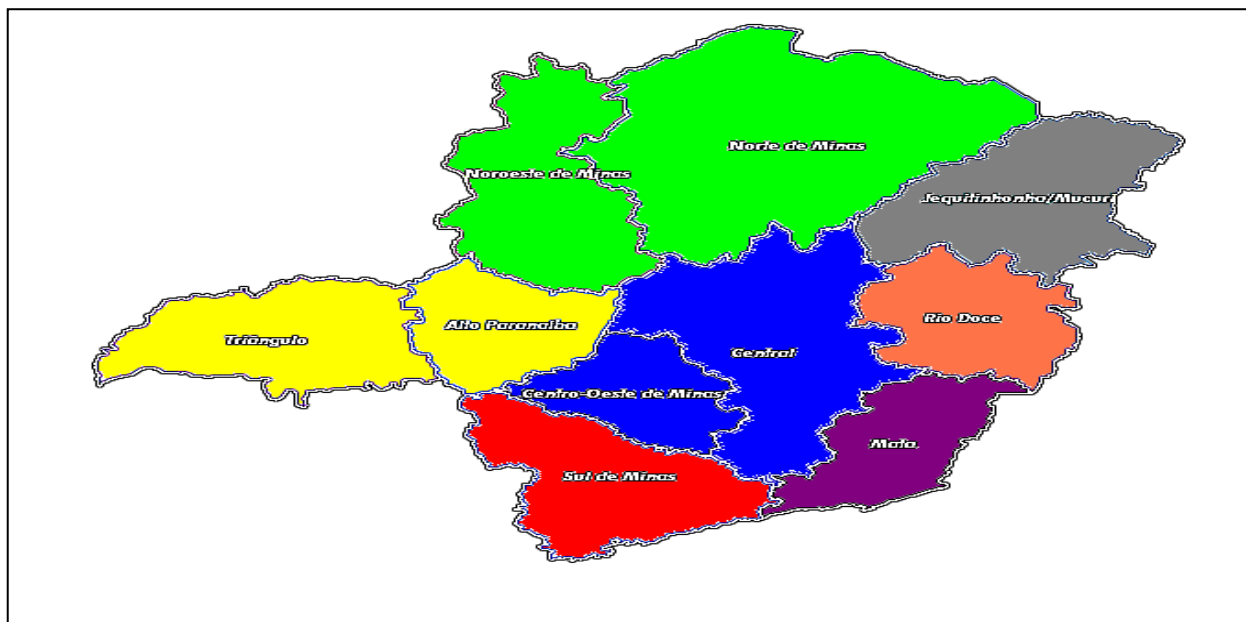
Cor da Pele	Pacientes	
	N	%
Branca	13	32
Negra	11	24
Parda	18	44
TOTAL	41	100,0

VI-1.4. Procedência: todos os pacientes são procedentes de Minas Gerais, com exceção de um, em que este dado não estava discriminado. Quanto às macrorregiões de procedência, a distribuição dos pacientes foi: 15 da Central/Centroeste (36,6%), 8 da Mata (19,5%), 7 do Vale do Rio Doce (17,1%), 6 do Vale dos Rios Jequitinhonha/Mucuri (14,6%), 2 do Sul/Sudoeste (4,9%), 1 do Norte/Noroeste (2,5%), e 1 do Alto Paranaíba/Triângulo (2,5%) (Tabela 5, e Figura 7).

Tabela 5: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da procedência.

Município	Mesorregião de Minas Gerais	N	%
Patos de Minas	Alto Paranaíba/Triângulo	1	2,44
Caetanópolis	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Campo Belo	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Itabira	Central/Centro-Oeste	1	2,44
João Monlevade	Central/Centro-Oeste	2	4,88
Paraopeba	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Pitangui	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Pompeu	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Rio do Peixe	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Rio Vermelho	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Santa Rita do Cedro	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Santo Antônio do Amparo	Central/Centro-Oeste	1	2,44
São Domingos do Prata	Central/Centro-Oeste	1	2,44
Serro	Central/Centro-Oeste	2	4,88
Conceição do Rio Verde	Sul-Sudoeste de Minas	1	2,44
Três Corações	Sul-Sudoeste de Minas	1	2,44
João Pinheiro	Norte/Noroeste	1	2,44
Almenara	Vale do Jequitinhonha/ Mucuri	2	4,88
Felisburgo	Vale do Jequitinhonha/ Mucuri	1	2,44
Itamarandiba	Vale do Jequitinhonha/ Mucuri	1	2,44
Jequitinhonha	Vale do Jequitinhonha/ Mucuri	1	2,44
Pote	Vale do Jequitinhonha/ Mucuri	1	2,44
Antônio Dias	Vale do Rio Doce	2	4,88
Governador Valadares	Vale do Rio Doce	2	4,88
Santa Maria do Suaçuí	Vale do Rio Doce	1	2,44
Santo Antônio Manhuaçu	Vale do Rio Doce	1	2,44
Tarumirim	Vale do Rio Doce	1	2,44
Araponga	Zona da Mata	1	2,44
Divino	Zona da Mata	1	2,44
Miradouro	Zona da Mata	1	2,44
Pedra da Anta	Zona da Mata	1	2,44
Ponte Nova	Zona da Mata	3	7,32
Rio Casca	Zona da Mata	1	2,44
Desconhecido	-----	1	2,44
TOTAL		41	100,0

Figura 9: Mesorregiões de Minas Gerais – Separadas geograficamente por linhas e alocadas por diferentes cores em grupos por semelhanças de clima, temperatura e atividades



VI-1.5. Atividades ocupacionais: as seguintes ocupações foram encontradas: agropecuária (lavrador e vaqueiro), do lar, estudante, serviço geral (motorista, mecânico, vigilante e vendedor), e construção civil em, respectivamente, 16 (39%), 9 (22%), 7 (17%), 5 (12%), e 4 (10%) pacientes (Tabela 6).

Tabela 6: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função das suas ocupações principais.

Ocupação	Pacientes	
	N	%
Agropecuária	16	39
Doméstica	9	22
Prestador de Serviço	5	12
Trabalhador da Construção Civil	4	10
Estudante	7	17
TOTAL	41	100,0

VI-1.6. Formas clínicas: a apresentação predominante foi a disseminada com 34%.

As apresentações clínicas linfonodal, cutaneomucosa e pulmonar foram observadas, isoladas ou associadas a outras formas, em 59, 56, e 49% dos casos, respectivamente. As formas unifocais linfonodal, cutâneo mucosa, visceral, pulmonar, neurológica e óssea apareceram em 24, 22, 15, 7, 5 e 5%, respectivamente. O diagnóstico clínico não estava presente em quase um quarto dos pacientes (24%) ou era equivocado (Tabela 7).

Tabela 7: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da sua forma clínica no momento de sua admissão hospitalar.

Formas Clínicas	Pacientes	
	N	%
Disseminada (generalizada)	14	34
Linfonodal	10	24
Cutaneomucosa	9	22
Visceral	6	15
Pulmonar	3	7
Neurológica	2	5
Óssea	2	5
Sem diagnóstico/diagnóstico errado	10	24
TOTAL	41	-

VI-1.7. Formas anatomoclínicas: a apresentação predominante foram as formas aguda ou subaguda (tipo juvenil) e crônica ou mista (tipo adulto) com 54 e 46%, respectivamente (Tabela 8).

Tabela 8: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da sua forma anatomoclínica.

Formas Anatomoclínicas	Pacientes	
	N	%
Forma aguda ou subaguda	22	54
Forma crônica ou mista	19	46
TOTAL	41	100,00

VI-1.8. Formas anatomoclínicas em função dos órgãos: os cinco órgãos mais acometidos por ordem decrescente em função das formas agudas ou subagudas (tipo juvenil) e crônicas ou mistas (tipo adulto) foram linfonodos (100,0%), baço (91%), fígado (68%) e trato gastrointestinal (64%); e linfonodo (79%), pulmão (74%), baço (42%), pele (37%) e fígado (31%), respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da sua forma anatomoclínica.

Órgão Acometido	Formas anatomoclínicas				TOTAL Pacientes	Valor-p
	Forma aguda ou subaguda		Forma crônica ou mista			
	N	%	N	%		
Linfonodo	22	100	15	79	37	< 0,028
Baço	20	91	08	42	28	< 0,001
Pulmão	11	50	14	74	25	< 0,12
Fígado	15	68	06	32	21	< 0,024
Trato gastrintestinal	14	64	03	16	17	< 0,003
Pele	09	41	07	37	16	< 0,78
Mucosa	09	41	05	26	14	< 0,33
Rim	05	23	03	16	8	< 0,58
Suprarrenal	02	9	04	21	6	< 0,28
Sistema nervoso central	03	14	03	16	6	< 0,84
TOTAL	22	-	19	-	41	-

VI-1.8. Sinais e sintomas: os sinais e sintomas gerais mais notados nos pacientes foram linfadenomegalias (79%), emagrecimento (72%), astenia/hipodinamia (65%), palidez cutaneomucosa (62%) e febre (52%). Os sinais e sintomas respiratórios principais foram dispneia (45%), tosse (41%), expectoração (34%) e dor torácica (17%). Os mais comuns sinais e sintomas relacionados ao aparelho digestivo foram distensão abdominal (48%), dor abdominal (38%), diarreia (21%), hemorragia digestiva (17%), icterícia (14%), odinofagia (14%) e vômitos (10%). Outros sinais e sintomas foram lesões cutâneas (45%), lesão mucosa (28%), sudorese (17%), cefaleia (14%) e colúria (3%) (Tabela 10).

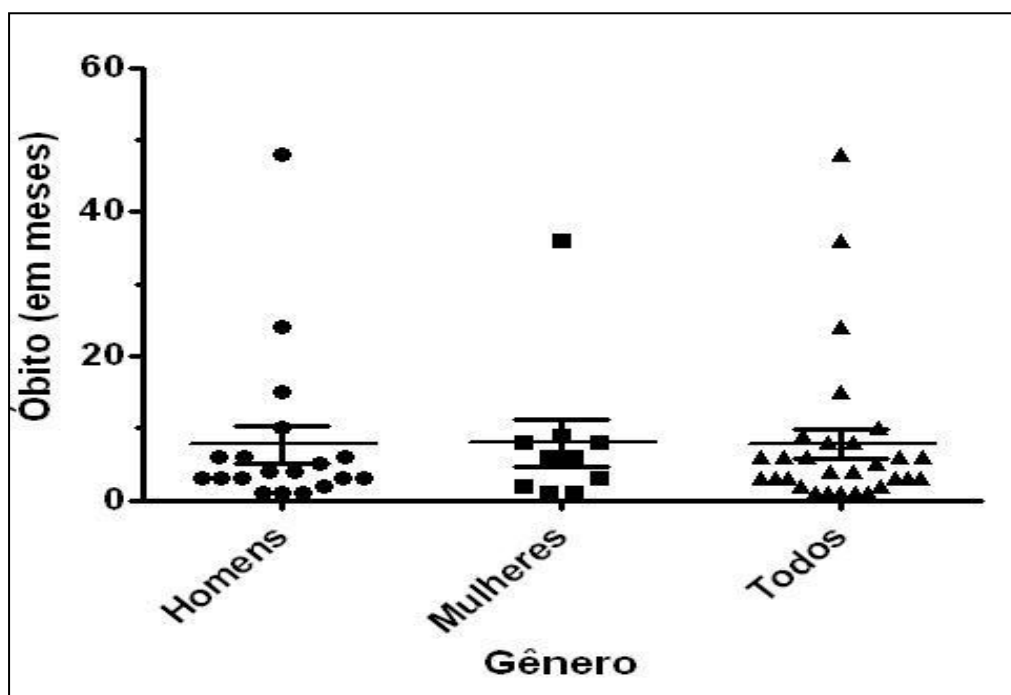
Tabela 10: Distribuição de 29* dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função de seus sinais e sintomas principais relatados em sua admissão hospitalar.

Sinais e Sintomas	Pacientes	
	N	%
Linfadenomegalias	23	79
Emagrecimento	21	72
Astenia/hipodinamia	19	65
Palidez cutaneomucosa	18	62
Febre	15	52
Distensão abdominal	14	48
Edema	14	48
Lesões cutâneas	13	45
Dispneia	13	45
Tosse	12	41
Dor abdominal	11	38
Expectoração	10	34
Lesão mucosa	8	28
Diarreia	6	21
Sudorese	5	17
Hemorragia digestiva	5	17
Dor torácica	5	17
Icterícia	4	14
Odinofagia	4	14
Cefaleia	4	14
Vômitos	3	10
Colúria	1	3
TOTAL	29	-

* - foi possível resgatar a história clínica de 29 dos 41 pacientes necropsiados.

VI-2.9. Tempo para óbito desde início dos sintomas: a média do tempo da ocorrência do óbito desde o reconhecimento da PCM em 29 dos 41 paciente necropsiados foi, entre os homens, com média de 7,8 meses; desvio padrão de 11,2 meses, e erro padrão de 2,6 meses. As mulheres apresentaram média de 8,0 meses; com desvio padrão de 10,3 meses; erro padrão de 3,3 meses. A análise global, considerando homens e mulheres, revelou média de 7,9 meses; desvio padrão de 10,7 meses; e erro padrão de 2 meses. A retirada dos valores extremos (“outliner”) torna a média de todos em 5,7 meses (Gráfico 3).

Gráfico 3: Coluna estatística de 29* dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do tempo de evolução para o óbito desde o início da atividade dos sinais e sintomas da paracoccidioidomicose e do gênero.



* - foi possível resgatar a história clínica de 29 dos 41 pacientes necropsiados.

Gráfico 4: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos órgãos acometidos.

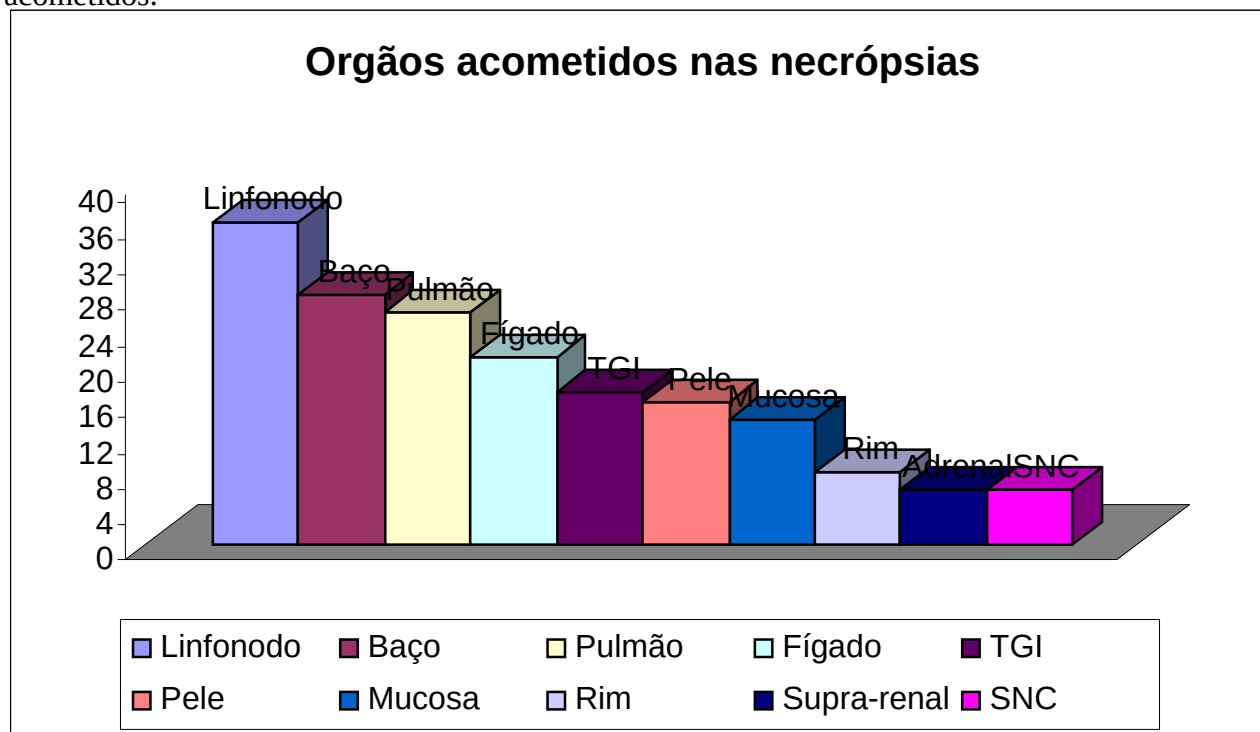


Gráfico 4 (continuação): Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos órgãos acometidos.

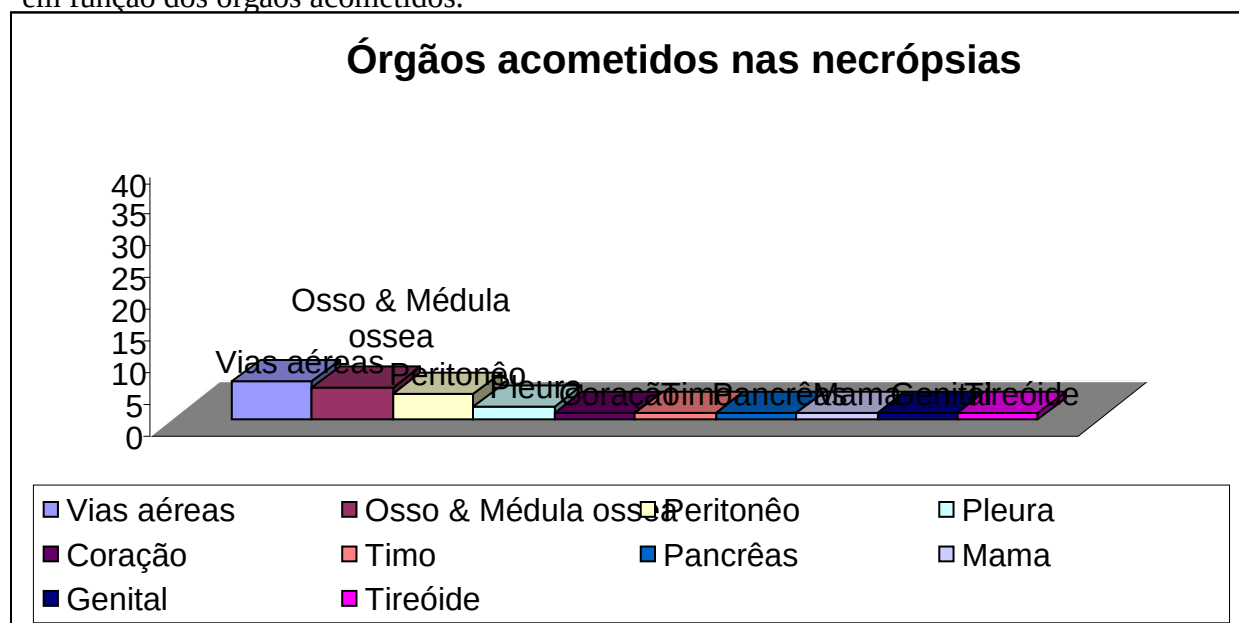


Tabela 11: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos órgãos acometidos.

Paciente	Linfonodo	Baço	Pulmão	Fígado	TGI	Pele	Mucosa	Rim	Adrenal	SNC
1	X	X			X	X				
2	X		X			X	X			
3	X	X	X	X		X	X	X		
4	X		X			X		X		
5	X		X		X	X	X			
6	X	X	X		X	X	X	X		
7	X		X			X	X			
8	X	X	X		X	X	X			
9	X									
10	X	X								
11	X	X	X	X	X	X	X			
12	X	X		X	X		X	X		
13	X		X							
14			X				X			X
15		X		X	X					
16	X	X		X	X					
17	X		X							
18			X						X	
19	X		X							
20	X	X		X	X					
21	X	X	X							
22	X	X		X		X				
23	X	X	X					X		
24	X	X		X	X					
25	X	X	X	X						
26	X	X	X							
27	X	X	X	X	X					X
28	X	X	X	X	X	X	X	X		
29	X	X		X	X	X	X			
30	X	X		X						
31	X	X		X	X					
32	X	X		X	X	X	X	X	X	
33	X		X			X			X	X
34	X	X	X	X	X				X	
35	X	X	X	X		X	X			X
36	X	X	X	X	X		X	X		X
37	X	X		X						
38						X			X	X
39	X	X	X	X						
40	X								X	
41	X	X	X	X						
TOTAL	37	28	25	21	17	16	14	08	06	06

Tabela 11 (continuação): Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função dos órgãos acometidos.

Paciente	Via Aérea	Osso/Medula Óssea	Peritônio	Pleura	Coração	Timo	Pâncreas	Mama	Genital	Tireoide
1		X								
2	X									
3			X	X						
4										
5									X	
6						X		X		
7	X									
8	X									X
9										
10										
11										
12		X	X				X			
13										
14	X									
15										
16			X		X					
17										
18										
19										
20										
21										
22										
23										
24										
25										
26										
27										
28										
29										
30		X								
31										
32										
33										
34	X			X						
35		X								
36	X		X							
37										
38										
39										
40			X							
41		X								
TOTAL	06	05	04	02	01	01	01	01	01	01

Tabela 12: Presença de outras doenças infectoparasitárias encontradas nos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG.

Outra doenças infecciosas e parasitárias associadas	Numero de pacientes/necrópsias
Tuberculose (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	2 pacientes - (1) e (40)
Esquistossomose (<i>Schistosoma mansoni</i>)	4 pacientes - (11), (23), (30) e (33)
Parasitoses intestinais	<i>Giardia lamblia</i> - 2 pacientes (24) e (25)
	<i>Necator americanus</i> - 1 paciente (25)
	<i>Trichuris trichiura</i> - 1 paciente (24)
	<i>Ascaris lumbricoides</i> - 1 paciente (25)
Pneumocistose (<i>Pneumocystis carinii</i>)	<i>Strongyloides stercoralis</i> - 1 paciente (38)
	1 paciente (41)
Neurotoxoplasmose (<i>Toxoplasma gondii</i>)	1 paciente (41)
Cisticercose	2 pacientes - (7) e (28)

VI-2. Relação entre as variáveis observadas

As diversas variáveis estudadas apresentaram as seguintes correlações:

VI-2.1. Relação entre gênero e faixa etária: a PCM acometeu, preferencialmente, o gênero masculino em todas as faixas etárias, desde o final da adolescência, até adulto jovem, e o início da vida adulta (Tabela 13).

Tabela 13: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero e faixa etária.

Gênero	Faixa Etária						TOTAL
	9 a 18 anos		19 a 40 anos		> 40 anos		
	N	%	N	%	N	%	
Masculino	10	76,92	13	68,42	6	66,66	29
Feminino	3	23,08	6	31,58	3	33,33	12
TOTAL	13	100	19	100	9	100	41

VI-2.2. Relação entre gênero e cor da pele: a distribuição dos pacientes em função da cor da pele não mostrou diferenças, não revelando predomínio étnico de acometimento pela PCM (Tabela 14).

Tabela 14: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função do gênero e cor da pele.

Cor da Pele	Gênero				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
Branca	9	31,03	4	33,33	13
Negra	9	31,03	2	16,66	11
Parda	11	37,93	6	50,00	17
TOTAL	29	100	12	100	41

VI-2.3. Relação entre faixa etária e cor da pele: a distribuição dos pacientes em faixa etária em função da cor da pele não mostrou diferenças, não revelando predomínio de acometimento por faixa etária e etnia pela PCM (Tabela 15).

Tabela 15: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da cor da pele e da faixa etária.

Faixa Etária	Cor da Pele						TOTAL
	Branca		Negra		Parda		
	N	%	N	%	N	%	
9 a 18 anos	3	23,08	3	27,27	7	41,18	13
19 a 40 anos	7	53,84	5	45,45	7	41,18	19
> 40 anos	3	23,08	3	27,27	3	17,64	9
TOTAL	13	100	11	100	17	100	41

VI-2.4. Relação entre procedência e gênero: houve predomínio de pacientes, tanto masculinos quanto femininos, provenientes das regiões Central e Centro/Oeste, do Estado de Minas Gerais (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função do gênero e da procedência no Estado de Minas Gerais.

Procedência (macrorregiões)	Gênero				TOTAL
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
Alto Paranaíba/Triângulo	1	3,45	-	0	1
Central/Centro-Oeste	9	31,03	6	50,00	15
Sul/Sudoeste	2	6,89	-	0	2
Norte/Nordeste	1	3,45	-	0	1
Jequitinhonha/Mucuri	4	13,79	2	16,66	4
Rio Doce	6	20,69	1	8,33	7
Mata	6	20,69	2	16,66	8
Desconhecido	-	0	1	8,33	1
TOTAL	29	100,00	12	100,00	41

VI-2.5. Relação entre procedência e faixa etária: houve predomínio de acometimento pela paracoccidiodomicose, independentemente do gênero, de procedência das regiões Central e Centro/Oeste, do Estado de Minas Gerais (Tabelas 17).

Tabela 17: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da faixa etária e da procedência no Estado de Minas Gerais.

Procedência (macrorregiões)	Faixa Etária (anos)						TOTAL
	09 a 18		19 a 40		> 40		
	N	%	N	%	N	%	
Alto Paranaíba/Triângulo	-	0	1	5,55	-	0	1
Central/Centro-Oeste	5	35,71	5	27,78	5	55,55	15
Sul/Sudoeste	2	14,28	-	0	-	0	2
Norte/Nordeste	1	7,14	-	0	-	0	1
Jequitinhonha/Mucuri	1	7,14	3	16,66	2	22,22	6
Rio Doce	1	7,14	5	27,78	1	11,11	7
Mata	4	28,57	3	16,66	1	11,11	8
Desconhecido	-	0	1	5,55	-	0	1
TOTAL	14	100	18	100	9	100	41

VI-2.6. Relação entre procedência e cor da pele: não foi observada relação entre a procedência do paciente com PCM e a sua cor da pele (Tabela 18).

Tabela 18: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função da procedência no Estado de Minas Gerais e a cor da pele.

Procedência (macrorregiões)	Cor da Pele						TOTAL (%)
	Branca		Negra		Parda		
	N	%	N	%	N	%	
Alto Paranaíba/Triângulo	-	0	0	0	1	5,8	5,8
Central/Centro-Oeste	4	30,8	5	45,4	6	35,3	66,1
Sul/Sudoeste	0	0	2	18,2	-	0	18,2
Norte/Nordeste	1	7,6	-	0	-	0	7,6
Jequitinhonha/Mucuri	2	15,4	0	0	4	23,5	38,9
Rio Doce	2	15,4	2	18,2	3	17,6	51,2
Mata	4	30,8	2	18,2	2	11,8	60,8
Desconhecido	-	0		0	1	5,8	5,8
TOTAL	13	100	11	100	17	100	100

VI-2.7. Relação entre procedência e atividade ocupacional: a atividade principal dos pacientes com PCM entre homens foi a agropecuária e mulheres a do lar (Tabela 19).

Tabela 19: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG, em função da atividade ocupacional e o gênero.

Ocupação	Gênero				TOTAL (%)
	Masculino		Feminino		
	N	%	N	%	
Agropecuária	16	55,17	1	8,33	63,50
Doméstica	0	0,00	9	75,00	75,00
Prestador de Serviço	5	17,24	-	0	17,24
Construção Civil	3	10,34	-	0	10,34
Estudante	5	17,24	2	16,66	33,90
Total	29	100,0	12	100	100

VI-2.7. Relação entre sinais e sintomas e a faixa etária: a presença de linfonodomegalias, emagrecimento e febre constituíram os sinais e sintomas predominantes em 29 dos 41 pacientes com PCM, em todas as faixa etárias (Tabelas 20).

Tabela 20: Distribuição de 29* dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG, em função dos sinais e sintomas e a faixa etária.

SINAIS E SINTOMAS	FAIXA ETÁRIA					
	09 a 18 anos		19 a 40 anos		> 40 anos	
	N	%	N	%	N	%
Linfonodomegalias	9	90	8	73	4	50,0
Emagrecimento	7	70	5	45	5	63
Astenia/hipodinamia	3	30	5	45	1	13
Palidez cutaneomucosa	7	70	6	55	1	13
Febre	6	60	6	55	5	63
Distensão abdominal	6	60	5	45	-	-
Edema	6	60	3	27	1	13
Lesões cutâneas	4	40	5	45	2	25
Dispneia	-	-	4	36	1	13
Tosse	2	20	3	27	4	50
Dor abdominal	3	30	5	45	3	38
Expectoração	3	30	3	27	3	38
Lesão mucosa	-	-	4	36	1	13
Diarreia	3	30	3	27	-	-
Sudorese	-	-	2	18	2	25
Hemorragia digestiva	3	30	1	9	-	-
Dor torácica	2	20	2	18	2	25
Icterícia	1	10	2	18	1	13
Odinofagia	1	10	2	18	-	-
Cefaleia	1	10	1	9	1	13
Vômitos	1	10	1	9	2	25
Colúria	-	-	-	-	1	13
TOTAL	10	-	11	-	8	-

* - foi possível resgatar a história clínica de 29 dos 41 pacientes necropsiados.

VI-2.7. Relação entre atividade ocupacional e a faixa etária: a atividade principal predominante entre homens e mulheres portadores de PCM foi a agropecuária e do lar, respectivamente (Tabelas 21).

Tabela 21: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM, em função da atividade ocupacional e a faixa etária.

Faixa Etária (anos)	Ocupação									
	A		D		P		C		E	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
9-18	3	18,7	1	11,1	1	20,0	1	25,0	7	100,0
19-40	9	56,3	6	66,7	1	20,0	3	75,0	0	0
> 40	4	25,0	2	22,2	3	60,0	0	0,0	0	0
TOTAL	16	100,0	9	100,0	5	100,0	4	100,0	7	100,0

Agropecuária: A; Do Lar: D; Prestação de serviço: P; Construção civil: C; Estudante:E

VI-2.8. Descrição dos órgãos acometidos: as Tabelas 22 e 23 descrevem a relação dos órgãos acometidos em função do gênero e da faixa etária, entre os pacientes com PCM submetidos à necropsia.

Tabela 22: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos principais órgãos/sistemas acometidos e do gênero no Estado de Minas Gerais.

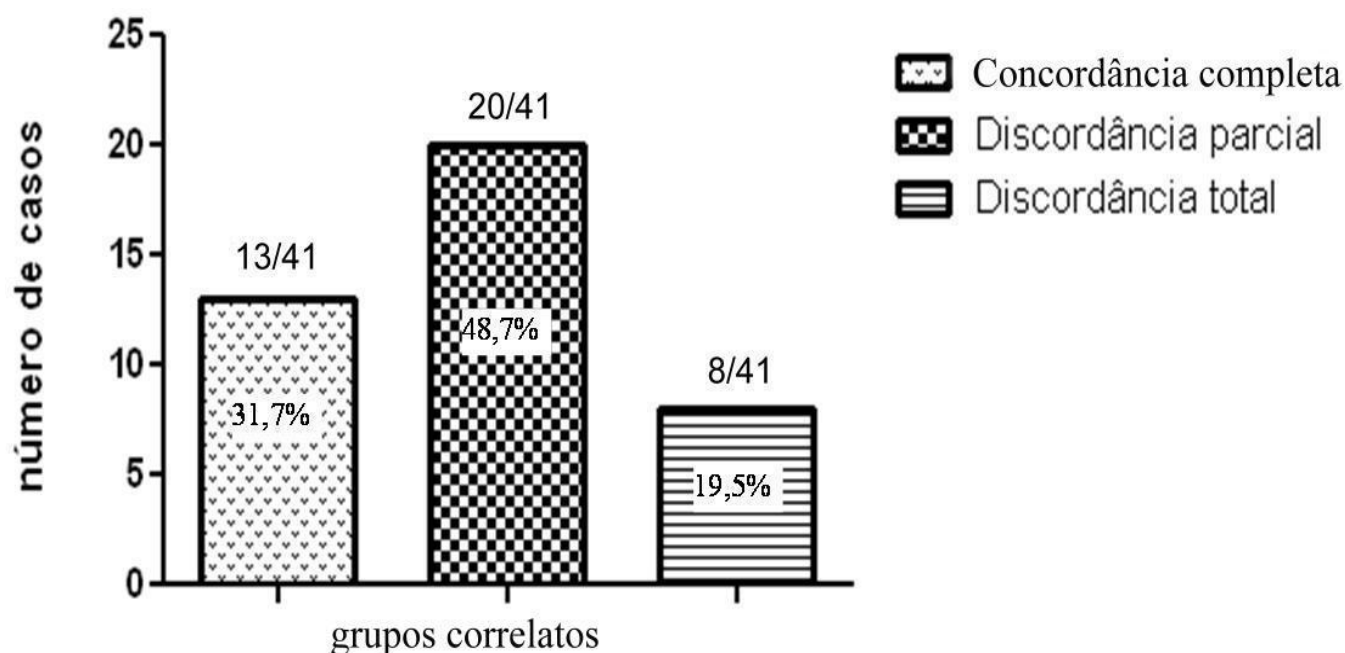
Órgão Acometido	Gênero (pacientes)				TOTAL Pacientes	Valor <i>p</i>
	Masculino (29)		Feminino (12)			
	N	%	N	%		
Linfonodo	27	93,1	10	83,3	37	< 0,34
Baço	18	62,1	10	83,3	28	< 0,19
Pulmão	16	55,2	9	75	25	< 0,24
Fígado	13	44,8	8	66,7	21	< 0,20
Trato gastrintestinal	10	34	7	58,3	17	< 0,15
Pele	11	37,9	5	41,7	16	< 0,82
Mucosa	7	24,1	7	58,3	14	< 0,042
Rim	3	10,3	5	41,7	8	< 0,026
Suprarrenal	6	20,7	0	0	6	< 0,095
Sistema nervoso central	2	6,9	4	33,3	6	< 0,035
TOTAL	-	-	-	-	41	-

Tabela 23: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos principais órgãos/sistemas acometidos e da faixa etária Estado de Minas Gerais.

Órgão Acometido	Faixa etária					
	09 aos 18 anos		19 aos 40 anos		> 40 anos	
	N	%	N	%	N	%
Linfonodo	13	100,0	18	94,7	6	66,7
Baço	11	84,6	15	78,9	2	22,2
Pulmão	7	53,8	12	63,2	6	66,7
Fígado	10	76,9	9	47,4	2	22,2
Trato gastrintestinal	7	53,8	9	47,4	1	11,1
Pele	3	23,1	9	47,4	4	44,4
Mucosa	4	30,1	8	42,1	2	22,2
Rim	2	15,4	5	26,3	1	11,1
Suprarrenal	1	7,7	1	5,3	4	44,4
Sistema nervoso central	3	23,1	0	0	3	33,3
TOTAL	13	100,0	19	100,0	9	100,0

VI-2.9. Correlação Anatomoclínica: a relação dos diagnósticos clínicos e os anatomopatológicos dos 41 pacientes com PCM necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia-Patológica do HC/UFG apresentou discordância total, parcial e ausente em 19,5, 48,8 e 31,7% dos casos, respectivamente (Gráfico 5).

Gráfico 5: Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidioidomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG, em função da correlação anatomoclínica.



VII - DISCUSSÃO

O percentual de 71 de pacientes do gênero masculino necropsiados com PCM obtido no presente estudo é semelhante aos dados clínico-epidemiológicos relatados na literatura que mostram frequências que variam entre 76,4 a 97,5% (AZEVEDO & LISBOA, 1980; MARTINS *et al.* 1984; CRUZ *et al.* 1989; VERLI *et al.* 2005; TRAD *et al.* 2006, LYON *et al.* 2009, PEDROSO *et al.* 2008a, FREITAS *et al.* 2010). A proporção entre o gênero masculino e o feminino foi de 2,4:1, sendo portanto menor que a encontrada em outros estudos de diversas regiões, estados e países, e próxima daquela observada em pacientes acompanhados ambulatorialmente no Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infetoparasitárias Orestes Diniz do HC-UFMG até 2008, que registrava proporção de 4:1 (PEDROSO *et al.* 2008). Os fatores que podem imprimir diferenças nas diversas casuísticas decorrem de variabilidade em relação ao clima, às características econômicas/laborativas, ou seja, a exposição ao agente, a genética do parasita e os hospedeiros em Minas Gerais. A presença de estrógenos constitui, provavelmente, fator de proteção da mulher à infectividade pelo *P. brasiliensis*, entretanto, o fator primordial para justificar a predominância da infecção entre os homens em todas as casuísticas, parece ser a maior participação masculina em atividades profissionais que requeiram contato com a terra. O perfil desta função laborativa tem modificado e atualmente vem sendo muito mais frequente a participação feminina no manuseio da terra o que só será observado em casuísticas futuras pela similaridade maior ou não de infectividade entre homens e mulheres.

A idade dos pacientes variou de 9 a 58 anos de idade com mediana de 23 e média de 27,82 anos, que se aproxima daquela encontrada por outros autores (CRUZ *et al.* 1989; AZEVEDO & LISBOA, 1980; VERLI *et al.* 2005; TRAD *et al.* 2006). Paniago e colaboradores (2003) observaram em 422 casos estudados, a mediana de 44 anos de idade e Campos e colaboradores (2008), em 112 pacientes, notaram média de 42 anos. Estes autores, quando separaram os pacientes em subgrupos por idade, segundo a classificação corrente (FRANCO *et al.* 1987), observaram a forma aguda/subaguda (tipo juvenil) predominante na segunda e terceira décadas de vida (média de 22,2 anos), enquanto a forma crônica foi observada na quarta e a sexta décadas de vida (mediana de 47,3 anos). O predomínio de pacientes acometidos pela PCM-doença neste estudo (46%) foi observado na faixa etária entre 18 e 40. Campos e colaboradores (2008) encontraram 56,5% de 112 pacientes em idade entre 20 e 49 anos; incidiu um pouco mais

que os 32,2% observados no trabalho de Leme (1989) que relatava o predomínio da PCM em importante período de produtividade laboral. Blotta e colaboradores 1999 encontraram, em 584 casos de PCM, uma das maiores séries conhecidas, maior incidência em homens entre 41 e 50 anos e em mulheres entre 11 e 40 anos.

A cor parda predominou entre os pacientes aqui apresentados (44%). Martins (1983) encontrou predominância de leucodérmicos (62,8%), assim como Leme (1989), que notou 51,0%. Nos estudos de series de necropsia e mesmo nos outros grandes estudos clínicos epidemiológicos os autores não apresentaram em seus dados relativos a cor dos pacientes (PANIAGO *et al.* 2003; TRAD *et al.* 2006; BLOTTA *et al.* 1999; VERLI *et al.* 2005; BENAIM-PINTO, 1961; DEL NEGRO, 1961; BRASS, 1969; SALFELDER, 1969; DILON, 1972; BOTUCATU, 1992). A classificação da cor da pele no Brasil possui pouco significado prático em relação à influência genética sobre a evolução de doenças. Cerca de 80% da população brasileira apresenta miscigenação, com interpenetração de várias etnias e, portanto, sem distinguir predominância de identidade genética que permita realçar a importância etiopatogenética desta ou daquela raça.

Os pacientes desta casuística eram todos procedentes de Minas Gerais de todas as mesorregiões, com exceção de um que não teve discriminada a sua naturalidade e procedência. A ordem decrescente de frequência por regiões foi de 36,6%, 19,5%, 17,1%, 14,6%, 4,9%, 2,4% e 2,4% das respectivas regiões Central/Centroeste, da Mata, do Vale do Rio Doce, dos Vales do Rio Mucuri/Jequitinhonha, Sul/Sudoeste, Norte/Nordeste e Alto Paranaíba/Triângulo Mineiro. Esta distribuição mostra a relevância e abrangência do Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFGM além de revelar a distribuição da doença em todo o estado. Cabe ressaltar a predominância da região Central/Centroeste provavelmente pela maior proximidade do serviço localizado na capital mineira das cidades interioranas e a tendência de encaminhamento de pacientes das regiões em divisa com o Estado de São Paulo para a capital paulista, o que tem sido cada vez menos observado devido ao sistema de organização do Serviço Único de Saúde (SUS) que tem como princípio a hierarquização de atendimento, com referência e contra-referência, no próprio estado de origem ou procedência do paciente.

A história ocupacional dos pacientes que compõem este trabalho é também semelhante à descrita pela literatura, com a maioria envolvida em atividades da agropecuária (39%). No trabalho de Ferreira (1966), os trabalhadores rurais representaram 51,4%. Outros autores

observaram índices semelhantes: 46% (BLOTTA *et al.* 1999), 45,5% (PANIAGO *et al.* 2003), e 44,3% (VERLI *et al.* 2005). LEME (1989) apresentou percentual mais elevado de lavradores, com 68,9%. COUTINHO *et al.* (2002) avaliaram os dados de 3181 óbitos por PCM no Brasil entre 1980 e 1995, tendo a história ocupacional evidenciado a prevalência em 55,8% de agricultores e 19,2% de trabalhadores da construção civil, considerando que provavelmente estes eram ex-trabalhadores rurais. Tais dados reforçam o aspecto de a PCM ser uma doença ocupacional. A tendência de urbanização da população brasileira observada nos últimos 25 anos certamente será observada em trabalhos futuros com predomínio da PCM em egressos de áreas rurais ou de trabalhadores de construção civil, cuja atividade em revolver terra é a que mais se assemelha à das atividades rurais.

O perfil epidemiológico dos pacientes com PCM, necropsiados no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG nos últimos 50 anos, foi caracterizado pela predominância de acometimento no sexo masculino, procedentes do interior do Estado, trabalhadores em idade produtiva da vida, pardos e predominantemente envolvidos em atividades da agropecuária. Estes dados estão de acordo com o consenso de que a PCM tem caráter ocupacional, mais frequentemente na população brasileira rural, masculina e de baixa renda (BETHLEM *et al.* 1991; COUTINHO *et al.* 2002).

Os sinais e sintomas gerais mais observados nos pacientes no presente estudo foram: linfadenomegalias (79%), emagrecimento (72%), astenia/hipodinamia (65%), palidez cutaneomucosa (62%) e febre (51%). Lyon e colaboradores (2009) encontraram dados semelhantes. PANIAGO e colaboradores (2003) relataram percentuais maiores destas manifestações, não constando em seu estudo a descrição de sintomas, como por exemplo adinamia. As lesões cutâneas e mucosas estão entre as mais observadas em vários estudos (FREITAS *et al.* 2010, PANIAGO *et al.* 2003, CAMPOS *et al.* 2008; BLOTTA 1999). No estudo aqui apresentado, possuem percentual até superior aos encontrados por esses autores, contudo ocupam a oitava (45%) e décima terceira manifestação (28%). A coincidência dos dados aqui apresentados em relação aos descritos pela literatura indica que a PCM apresenta evolução semelhante, independentemente, da região de procedência dos pacientes, revelando padrões de similaridade entre as populações humanas da América Latina e do Brasil e a semelhança de comportamento do hospedeiro frente ao agente, trazendo mais para a esfera de relação entre

agente-hospedeiro, e menos para a influência agente-ambiente, a resposta clínica à agressão de órgãos e sistemas.

A apresentação predominante da PCM foi como forma disseminada com 34,14% dos casos. As apresentações clínicas linfonodal, cutaneomucosa e pulmonar foram observadas, isoladas ou associadas a outras formas, em 59%, 56% e em 49% dos casos, respectivamente. Neste estudo observou-se a seguinte distribuição: as formas unifocais linfonodal (24%), cutâneo mucosa (22%), visceral (15%), pulmonar (7%), neurológica (5%) e óssea (5%). O diagnóstico clínico em quase um quarto dos pacientes (24%) não estava estabelecido ou foi equivocado antes da realização da necropsia. Exalta-se o valor da necrópsia, pois foi elucidativa para a compreensão desses casos.

O diagnóstico de PCM precisa ser enfatizado como diferencial de importância em áreas endêmicas e no Brasil, provavelmente, em todo o território, com expressiva expansão nas novas fronteiras agrícolas na Amazônia. Deve ser considerado sempre para que seja abordado convenientemente antes de tornar-se de gravidade a ponto de impedir a vida.

A apresentação anatomoclínica predominante foi como forma aguda/subaguda (tipo juvenil) que representou 54%, em faixa etária dos nove aos 23 anos de idade, com média de 16,5 anos, e relação homem/mulher de 2,7:1. Foi observado intenso comprometimento do sistema reticuloendotelial com diferença estatisticamente significativa da forma crônica/multifocal e o envolvimento de 100, 91, 68, 64 e 50% dos linfonodos ($p < 0,028$), baço ($p < 0,001$), fígado ($p < 0,024$), trato gastrointestinal ($p < 0,003$) e pulmões, respectivamente. A forma crônica/multifocal representou 46% dos casos, com maior incidência nas terceira e quarta décadas de vida, com idade variando entre 24 e 58 anos, média de 41 anos, relação homem/mulher de 2,2:1, e envolvimento de 79, 73, 42, e 42% de linfonodos ($p < 0,028$), pulmões, baço ($p < 0,001$) e cutaneomucoso, respectivamente. Estes dados são um pouco diferentes das informações apresentadas por PANIAGO e colaboradores (2003) - a forma aguda/subaguda (15,4%) predominou em doentes nas segunda e terceira décadas de vida (média de 22,2 anos), e a relação homem/mulher foi de 3:1. O comprometimento importante do sistema fagocítico-monocitário foi descrito em 95,4, 40, e 23,1% de linfadenomegalias, hepatomegalia e esplenomegalia, respectivamente. A forma crônica (84,6%) incidiu mais nas quarta, quinta e sexta décadas de vida (média de 47,3 anos) e a relação homem/mulher foi de 15:1. As lesões predominaram na orofaringe (66,4%) e nos pulmões. Os achados aqui encontrados discordam da

literatura onde com as formas crônicas multifocais são predominantes (LEME, 1989; BLOTTA *et al.* 1999; PANIAGO *et al.* 2003). O predomínio das formas agudas/subagudas no presente estudo pode ser atribuído ao fato de serem mais graves e naturalmente com maior mortalidade e com mais frequência de levarem ao óbito (NOGUEIRA 2006a). Ainda deve ser enfatizada, a grande prevalência de acometimento do baço, mesmo na forma crônica, o que valoriza a abordagem multisistêmica dos pacientes diagnosticados com PCM, como já é realizado nos pacientes acompanhados ambulatorialmente no Centro de Treinamento e Referência de Doenças Infetoparasitárias Orestes Diniz do HC-UFMG, incluindo como exames de rotina a ultrassonografia abdominal total, exame esse não previsto no consenso em paracoccidioidomicose (SHIKANAI-YASUDA *et al.* 2006).

A média do tempo do óbito de 29 dos 41 pacientes com PCM foi 7,8 meses entre os homens. A análise que considera todos os pacientes (homens e mulheres) revela média geral de 7,9 meses. A retirada dos valores extremos (“outliner”) revela que a média de todos ainda reduz para 5,7 meses. Esses números são comparáveis a aqueles registrados para leishmaniose visceral onde são observados evolução para óbito em dois a seis meses nos casos mais graves (OLIVEIRA *et al.* 2010, ALVARENGA *et al.* 2010). Esta evolução pode ser também comparada às neoplasias malignas agressivas, cujo tratamento disponível tem pouco impacto na sobrevida, como o glioblastoma multiforme, onde mais da metade dos pacientes evoluem a óbito em menos de 12 meses (ALLAHDINI *et al.* 2010) e ainda pior evolução que as neoplasias metastáticas inoperáveis e não tratadas por câncer colorretal que contam com sobrevida média de 8 meses (Prescrire Int. 2010). Apresenta prognóstico ainda mais sombrio quando comparadas as tratadas por cirurgia e quimioterapia (RAGNHAMMAR *et al.* 2001). Assim, a PCM é uma doença de notável gravidade e com evolução desfavorável em poucos meses semelhante a doença infecciosas reconhecidas (leishmaniose) e neoplasias de comportamento agressivo, sendo de grande importância o seu reconhecimento para instituição de terapias de controle/cura adequados.

Não foi observada em nossa casuística a concomitância de qualquer tipo de neoplasia, seja no sítio da infecção fúngica ou em outros órgãos e sistemas poupados pela doença. Contudo vários estudos estão tentando estabelecer correlação entre a atividade do fungo, os fatores imunológicos envolvidos e a consequente inflamação crônica com o desenvolvimento de neoplasias (CAMPOS *et al.* 2008; RODRIGUES *et al.* 2010; LEÃO & MENDES, 1980;

PEDROSO *et al.* 2008). A análise desta casuística mostra que são necessários estudos mais concisos para determinar a real associação entre a infecção e seu potencial carcinogênico. Ressalta-se ainda que em muitos desses pacientes seja comum a grande exposição solar (pacientes empenhados em atividades da agropecuária), maior fator associado às neoplasias de pele, e também a outros fatores como etilismo e tabagismo, sabidamente associados às neoplasias de boca, esôfago, estômago e pulmão, que constituem a maior parte das neoplasias encontradas nesses pacientes (SHIKANAI-YASUDA *et al.* 2008). Ribeiro-Vieira (2007) não relatou danos genéticos em células de sangue periférico em pacientes avaliados com paracoccidioidomicose, potencial genotóxico encontrado em outras doenças infecciosas.

Houve discordância diagnóstica entre as hipóteses clínicas e os achados anatomopatológicos em 28 dos 41 casos (68,2%) - a predominância foi a discordância parcial com 20 dos 41 casos (48,7%) e a discordância total correspondia oito dos 41 casos (19,5%). A relevância desses dados torna indiscutível a importância diagnóstica da necropsia. O estudo necroscópico sobrepuja qualquer método diagnóstico moderno sendo certamente o padrão ouro. Esses achados estão de acordo com Moreira e colaboradores (2009) que encontraram discordância diagnóstica em 68% das necrópsias feitas na década de 70 e 57% das necrópsias realizadas na década de 90. Apenas 31,7% (13 dos casos) apresentavam correlação anatomoclínica completa, ou seja, concordância completa.

A TBC foi suspeitada em 16 dos 41 pacientes necropsiados (39,02%), sendo confirmada em apenas um destes pacientes (caso nº 40). Ainda em um dos restantes (25 casos não suspeitos clinicamente para TBC) foi evidenciada a coinfeção (caso nº 1). Obtemos assim 4,8% de coinfeção de TBC e PCM. Tais dados estão de acordo com observações feitas por Quagliato Jr e colaboradores (2007) onde a associação clinicamente aceita há vários anos pode, na verdade, tratar-se de erro/confusão diagnóstica, e sua real associação ser muito inferior à descrita, como a de quase 20% proposta por Leão (1980). Pode até mesmo tratar-se de uma associação fortuita. Em comum, as duas doenças apresentam grande latência e recrudescência em hospedeiros que estão imunocomprometidos, podendo, por isso, às vezes aparecerem concomitantemente.

A infecção pelo HIV foi encontrada clinicamente em apenas um dos pacientes. Tal fato pode ser justificado por se tratar de uma doença relativamente nova no contexto das necropsias realizadas, uma vez que quase 90% das necropsias de PCM foram realizadas em período anterior a 1984, ano em que se descreveu o vírus. O caso, entretanto, manifestou-se de forma grave com

múltiplas coinfeções (GODOY *et al.* 2006). Outro fator que pode estar associado seria a relativa proteção para PCM que pode ser encontrada nos pacientes com a infecção pelo HIV, sugerida por analogia ao estudo feito em camundongos por Chiarella e colaboradores (2007). Concorrem ainda para o baixo número de casos a dificuldade de autorização dos familiares para realização das necrópsias, o baixo interesse econômico, político e mesmo médico na realização desse procedimento em franco declínio, mas de notável aplicabilidade clínica e até mesmo para a descoberta de novas doenças, entre elas a SIDA.

Outras doenças infectoparasitárias foram encontradas, principalmente parasitoses intestinais, que estão mais provavelmente associadas ao contexto socioeconômico, sanitário e endêmico. Destacou-se entre estas um paciente (caso nº 39) que apresentou concomitância de PCM e estrogiloidíase disseminada, não havendo qualquer relato referente a tal associação na literatura.

Estes dados revestem de grande importância a realização precoce do diagnóstico da PCM, doença que as próprias agências que cuidam de financiamento de doenças negligenciáveis costumam paradoxalmente negligenciar uma vez que possui tratamento efetivo, disponível, e acomete população que em sua quase totalidade depende da atenção do SUS, e que rapidez em seu reconhecimento, agilidade terapêutica para sua abordagem adequada, representam a linha divisória entre a vida e a morte.

VIII – CONCLUSÕES

- O perfil epidemiológico dos pacientes com PCM, necropsiados no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFG nos últimos 50 anos, foi caracterizado pela predominância de acometimento no sexo masculino, procedentes do interior do Estado, trabalhadores em idade produtiva da vida, pardos e predominantemente envolvidos em atividades da agropecuária.
- Linfadenomegalias, emagrecimento, astenia/hipodinamia, palidez cutaneomucosa e febre são os sinais e sintomas constitucionais mais observados, tendo sido a forma predominantemente observada a disseminada.
- A forma aguda/subaguda compromete geralmente múltiplos sistemas, envolvendo pacientes de menor faixa etária (crianças e adultos jovens). Notavelmente atinge o sistema reticuloendotelial com envolvimento estatisticamente significativo dos linfonodos, baço, fígado e trato gastrointestinal.
- A presença da doença no sistema reticuloendotelial, notavelmente o baço, nas formas aguda/subaguda e crônica/multifocal torna importante a abordagem multisistêmica da PCM, sendo interessante o screening através da ultrassonografia abdominal total.
- A forma crônica/multifocal é mais frequentemente observada em pacientes adultos e idosos. Comumente compromete os linfonodos, pulmões, baço e revestimento cutaneomucoso.
- A PCM, se não adequadamente diagnosticada e tratada pode levar ao óbito em tempo médio de 7,8 meses. É doença subaguda comparável a neoplasias malignas agressivas e ou outras infecciosas consideradas graves, como a leishmaniose visceral.
- Não foi observada associação a neoplasias.
- Tuberculose, parasitoses intestinais, esquistossomose, cisticercose e a SIDA foram doenças observadas em associação com os casos de PCM, mas nenhuma delas mostrou associação com significância estatística podendo ser uma associação fortuita.
- A necropsia revalidou sua acentuada importância diagnóstica na prática médica, confirmando-se como padrão-ouro por refutar ou contribuir para novos diagnósticos em quase 70% dos casos.

IX – LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Os casos foram necropsiados seguindo uma forte tradição e sistematização implantada no serviço de Anatomia Patológica desde a chegada ao serviço do Professor Luigi Bogliolo em 1944. Ainda assim, mesmo com o grande esforço da repetição sistematizada, como as necrópsias foram realizadas por diferentes profissionais que procuraram manter o alto padrão preconizado, por diferentes razões, alguns dos casos não apresentavam a descrição e a amostragem de todos os órgãos. Como exemplo, vale citar que não havia estudo sistematizado do cérebro anteriormente a chegada ao Serviço de Necropsias do Professor José Edmar Homem Pite-la ocorrida na década de 70.

Destaca-se também que não foi possível obter a história clínica de todos os pacientes, ficando alguns casos restritos a informações adquiridas nos prontuários do SAME e do requerimento de necrópsia constando assim de 29 pacientes (71% do total).

Apesar de exaustivamente procurados, a maior parte dos exames laboratoriais e complementares (radiológicos) não foram encontrados.

X - PERSPECTIVAS

Através de métodos de biologia molecular podem ser mais bem caracterizadas diferentes cepas do *P. brasiliensis*, o que possibilitaria melhor especificação das características genéticas, e avaliação de diversas questões, como resistência medicamentosa, aspectos epidemiológicos, fatores de virulência, dentre outras. Assim como se tem disponível material biológico armazenado desde 1944, poderíamos investigar essas diversas questões em projeto de doutorado.

XI - Referências Bibliográficas

ALBORNOS, M.B. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. Sabouraudia. 1971; 9:248-52.

ALMEIDA F. Estudos comparativos do Granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro. An Fac Med S Paulo.1930; 5:125-41.

ALMEIDA F. Micoses pulmonares. Resen Clin Client. 1948; 17:457-62.

ALLAHDINI F, AMIRJAMSHIDI A, REZA-ZAREI M, ABDOLLAHI M. Evaluating the prognostic factors effective on the outcome of patients with glioblastoma multiformis: does maximal resection of the tumor lengthen the median survival? Surg Neurol. 2009 Oct 20. Epub ahead of print.

ARAUJO JC, WERNECK L, CRAVO MA. South American blastomycosis presenting as a posterior fossa tumour. Case report. J Neurosurg 1978; 49:425-8.

ARAÚJO MS, SOUSA SC, CORREIA D. Evaluation of cytopathologic exam for diagnosis of oral chronic paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36:427-30.

ARAÚJO SA, PRADO LG, VELOSO JM, PEDROSO ER. Case of recurrent Paracoccidioidomycosis: 25 years after initial treatment. Braz J Infect Dis. 2009; 13:394.

AROEIRA NEVES J & BOGLIOLO L. Researches on the Etiological Agents of the American blastomycosis. Morphology and systematic of the Lutz's disease agent. Mycopathol Mycol Appl. 1951; 5:133-46.

ARRUDA C, FRANCO MF, KASHINO SS, *et al.* Interleukin-12 protects mice against disseminated infection caused by *Paracoccidioides brasiliensis* but enhances pulmonary inflammation. Clin Immunol. 2002; 103:185-95.

ALVARENGA DG, ESCALDA PM, COSTA AS, MONREAL MT. Visceral leishmaniasis: retrospective study on factors associated with lethality. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43:194-7.

AMPEL NM. Coccidioidomycosis in persons infected with HIV-1. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1111:336-42.

AZEVEDO JF, LISBOA CSG. Paracoccidioidomicose - estudo de 106 casos. J Pneumol. 1980; 6:30-33.

BAGAGLI E, FRANCO M, BOSCO SM, *et al.* High frequency of *Paracoccidioides brasiliensis* infection in armadillos (*Dasypus novemcinctus*): an ecological study. Med Mycol. 2003; 41:217-223.

BAGAGLI, E.; SANO, A.; COELHO, K.I. *et al.* Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillus (*Dasypus novemcinctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. Am J Trop Med Hyg. 1998; 58:505-12.

BAGAGLI E, THEODORO RC, BOSCO SM, MCEWEN JG. Paracoccidioides brasiliensis: phylogenetic and ecological aspects. Mycopathologia. 2008; 165:197-207.

BARROZO LV, BENARD G, SILVA ME, *et al.* First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4:e643.

BELLISSIMO-RODRIGUES F, MACHADO AA, MARTINEZ R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000 cases series from hyperendemic área on the Southeast of Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2011 (Prelo).

BENAIM-PINTO H. La Paracoccidioidosis brasiliensis como enfermedad sistêmica. Comentarios a la casuística venezolana. Mycopathologia. 1961; 15:90-114.

BENARD G, ROMANO CC, CACERE CR, *et al.* Imbalance of IL-2, IFN- γ and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*.2001; 13:248-52.

BENARD G, GRYSCHKEK RC, DUARTE AJ, SHIKANAI-YASUDA MA. Cryptococcosis as an opportunistic infection in immunodeficiency secondary to paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1996; 133:65-9.

BERNARD G, MENDES-GIANNINI MJ, JUVENALE M, *et al.* Immunossupression in paracoccidioidomycosis: T cell hyporesponsiveness to two *Paracoccidioides brasiliensis* glycoproteins that elicit strong humoral immune response. *J Infect Dis*. 1997; 175:1263-67.

BETHLEM NM, LEMLE A, BETHLEM E, WANKE B. Paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Med*. 1991; 12:8–97.

BICALHO RN, ESPÍRITO SANTO MF, FERREIRA DE AGUIAR, MC *et al.* Oral paracoccidioidomycosis: a retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis*. 2001; 7: 56-60.

BITTENCOURT JIM, OLIVEIRA RM, COUTINHO ZF. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. *Cad Saude Publica*. 2005; 21:1856-64.

BLOTTA MHSL, CAMARGO ZP. Immunological response to cell-free antigens of *Paracoccidioides brasiliensis* antibodies in paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. 1993; 3:671-76.

BLOTTA MHSL, MAMONI RL, OLIVEIRA SJ, *et al.* Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61:390-394.

BORGES-WALMSLEY MI, CHEN D, SHU X, *et al.* The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. Trends Microbiol. 2002; 10: 80-87.

BOGLIOLO L. About the Morphology and mode of reproduction of *Aleurisma brasiliensis* (Aroeira Neves and Bogliolo 1950), in human tissues. Rev Ass Méd MG. 1950; 1:253-56.

BOGLIOLO L, NEVES JA. Researches on the etiological agents of the American Blastomycosis. II. Morphology and systematic of the agent of Posadas-Wernicke's disease; so-called Coccidioidomycosis. Mycopathol Mycol Appl. 1952; 6:137-60.

BOPP C, BERNARDI CD. Geopatologia da blastomicose sul-americana no Rio Grande do Sul. O Hospital. 1967; 71:113-30.

BORELLI D. Hipótesis sobre la ecología de *Paracoccidioides*. Dermatol Venez. 1961; 3:130-32.

BOZZI A, REIS BS, PRADO FLS, *et al.* Modulation of CD28 and CD86 expression in patients with paracoccidioidomycosis in different periods of treatment. Scand J Immunol. 2004; 60:500-05.

BOZZI A, PEREIRA PPN, REIS BS, *et al.* Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- α single nucleotide gene polymorphism frequency in paracoccidioidomycosis. Hum Immunol. 2006; 67:931-39.

BRASS K. Observations on the pathologic anatomy, pathogenesis, and evolution of paracoccidioidomycosis. Mycopathol Mycol Appl. 1969; 37:119-38.

BRUMMER E, CASTANEDA E, RESTREPO A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin Microb Rev. 1993; 6:89-117.

CADAVID D, RESTREPO A. Factors associated with *Paracoccidioides brasiliensis* infection among permanent residents of three endemic areas in Colombia. Epidemiol Infect. 1993; 111:121-33.

CALICH VLG, VAZ CAC, BURGER E. Immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. Res Immunol. 1998; 149:407-17.

CALICH VL, KASHINO SS. Cytokines produced by susceptible and resistant mice in the course of *Paracoccidioides brasiliensis* infection. Braz J Med Biol Res. 1998; 31:615-23.

CALLE D, ROSERO DS, OROZCO LC, *et al.* Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. Epidemiol Infect. 2001; 126:309-15.

CAMARGO ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. Mycopathologia. 2008; 165:289-302.

CAMARGO ZP, FRANCO MF. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. Rev Iberoam Micol. 2000; 17:41-8.

CAMARGO ZP, UNTERKIRCHER CS, TRAVASSOS ZP. Identification of antigenic polypeptides of *Paracoccidioides brasiliensis* by immunoblotting. J Med Vet Mycol. 1989; 27:407-12.

CHIRIFE AV, DELRIO CA. Geographic pathology of south American blastomycosis. Prensa Med Argent. 1965; 52:54-9.

CAMPOS MV, PENNA GO, CASTRO CN, *et al.* Paracoccidioidomycosis at Brasilia's university hospital. Rev Soc Bras Med Trop. 2008; 41:169-72.

CARVALHO JCF. Sobre uma forma rara de blastomicose. Rio de Janeiro (Tese). 1911.

CARVALHO KC, GANIKO L, BATISTA WL, *et al.* Virulence of *Paracoccidioides brasiliensis* and gp43 expression in isolates bearing known PbGP43 genotype. *Microbes Infect.* 2005; 7:55-65.

CHIARELLA AP, ARRUDA C, PINA A, *et al.* The relative importance of CD4⁺ and CD8⁺T cells in immunity to pulmonary paracoccidioidomycosis. *Microbes Infect.* 2007; 9:1078-88.

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

CONCEIÇÃO YTM. Paracoccidioidomicose e Câncer. Frequência da associação em estudo de necropsias. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1998; 31:591-592.

CORREDOR GG, PERALTA LA, CASTAÑO JH, *et al.* The naked-tailed armadillo *Cabassous centralis* (Miller 1899): a new host to *Paracoccidioides brasiliensis*. Molecular identification of the isolate. *Med Mycol.* 2005; 43:275- 80.

COSTA EO, FAVA-NETTO C. Contribution to the epidemiology of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis in the state of São Paulo, Brazil. Paracoccidioidin and histoplasmin intradermic tests in domestic animals. *Sabouraudia*, v. 16, n. 2, p. 93-101. 1978. CRYPTIC species complex. In: WIKIPEDIA: the free encyclopedia, 16 abr. 2008. Disponível em: <<http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Crypticspeciescomplex&oldid=206002210>>. Acesso em 10 jan. 2010.

COUTINHO ZF, SILVA D, LAZÉRA M *et al.* Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). *Cad. Saúde Pública.* 2002; 18:1441-54.

CRUZ MFA, SANTOS FILHO RA, CARDOSO RC, *et al.* Aspectos radiográficos intratorácicos da paracoccidioidomicose. Revisão de 170 casos. *Radiol Bras.* 1989; 22:169-77.

CRUZ SG, SIQUEIRA WC, ARAUJO SA, *et al.* Confusão diagnóstica de paracoccidioidomicose testicular com câncer testicular: relato de caso e revisão da literatura. In: XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Foz do Iguaçu, 2010.

DILLON NL. Tratamento da paracoccidioidomicose pela Anfotericina B. Avaliação de 119 doentes num período de 14 anos. Tese de doutoramento. São Paulo, 1972.

DINIZ, SN; CISALPINO, PS; FREIRE, ATF *et al.* In vitro granulomas formation, NO production and cytokines profile from human mononuclear cells induced by fractionated antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*. Hum Immunol., v. 62, p. 799-808. 2001.

DEL NEGRO. Localização supra-renal da blastomicose sul-americana. Tese de livre-docência. 1961.

DEEPE JR, G.S. Prospects for the development of fungal vaccines. Clin Microbiol Rev. 1997; 10:585-96.

FAVA SC, FAVA-NETTO C. Epidemiology Surveys of Histoplasmin and Paracoccidioidin Sensitivity in Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo. 1998; 40:155-64.

FERNANDES VC, COITINHO JB, ARAUJO SA, *et al.* Combined use of Paracoccidioides brasiliensis recombinant 27 and 40-kilodalton antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. In: X International Congress on Paracoccidioidomycosis, 2008, Medellín. Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud. Bogotá, D.C. 2008; 28:156.

FERREIRA MS. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): Imunopatogênese, in: Tratado de Infectologia, Veronesi. 1997. REVISAR.

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

FRANCO M. Paracoccidioidomycosis. 1994; Ann Arbor, Boca Raton.

FRANCO M, MONTENEGRO MR, MENDES RP, *et al.* Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. Rev Soc Bras Med Trop. 1987; 20:129-32.

FRANCO M, PERACOLI MT, SOARES A, *et al.* Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. Curr Top Med Mycol. 1993; 5:115-49.

FREITAS RM, PRADO R, PRADO FL, *et al.* Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43:651-6.

FONSECA ER, PARDAL PP, SEVERO LC. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém do Pará. Rev Soc Bras Med Trop. 1999; 32:31-33.

FONTANA FF, SANTOS CT, ESTEVES FM, *et al.* Seroepidemiological survey of paracoccidioidomycosis infection among urban and rural dogs from Uberaba, Minas Gerais, Brazil. Mycopathologia. 2010; 169:159-65.

FREITAS RM, PRADO R, PRADO FL, *et al.* Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43:651-6.

GARCIA NM, DEL NEGRO GM, HEINS-VACCARI EM, *et al.* *Paracoccidioides brasiliensis*, nova amostra isolada das fezes de um pingüim (*Pygoscelis adeliae*). Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1993; 35:227-35.

GIMENEZ MF. Paracoccidioidomycosis. Mongr. Dermatol. 1994; 7:285-91.

GINARTE M, PEREIRO Jr M, TORIBIO J. Imported paracoccidioidomycosis in Spain. Mycoses. 2003; 46:407-11.

GODOY H, REICHART PA. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis. Report of 21 cases from Argentina. *Mycoses*. 2003; 46:412-17.

GODOY P, LELIS SS, RESENDE UM. Paracoccidioidomycosis and acquired immunodeficiency syndrome: report of necropsy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39:79-81.

GOMES GM, CISALPINO OS, TABORDA CP, *et al*. PCR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol*. 2000; 38:3478-80.

GÓMEZ BL, NOSANCHUK JD. Melanin and fungi. *Curr Opin Infect Dis*. 2003; 16:91-96.

GONZÁLEZ OCHOA A. Theories regarding the portal of entry of *Paracoccidioides brasiliensis*: a brief review. In: Pan American symposium on Paracoccidioidomycosis, I, Medellín, 1971. Proceedings Washington, PAHO, Scient. Publ. 1972; 254:278-280.

GONZÁLEZ OCHOA A. Las micosis pulmonares em México. In: Congreso nacional de tuberculose, IV. Memórias. San Luis Potosí. 1951; 247-345.

GOLDANI LZ, MONTEIRO CMC, DONADI EA, *et al*. HLA antigens in Brazilian patients with paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1991; 114:89-91.

GROSSI R. Concepto de reservárea - área endêmica - área de importación de casos en ciertas enfermedades infecciosas. *Dermatol Venez*. 1970; 11:1055-63.

GROSE E, TAMSITT JR. *Paracoccidioides brasiliensis* recovered from the intestinal tract of three bats (*Artibeus lituratus*) in Colombia, S.A. *Sabouraudia*. 1965; 4:124-25.

HABERFELD W. Granuloma ganglionar maligno de origem “blastomycética”. (*Zymonema histoporocellularis*). São Paulo, Secção de Obras, O estado de São Paulo, 1919.

- HAMDAN JS, ROCHA RI. Epidemiologia da Paracoccidioidomicose. An Fac Med UFMG.1987; 36:52-61.
- HEBELER-BARBOSA F, MONTENEGRO MR, BAGAGLI E. Virulence profiles often *Paracoccidioides brasiliensis* isolates obtained from armadillos (*Dasypus novemcinctus*). Med. Mycol. 2003; 41:89-96.
- HOGAN LH, KLEIN BS, LEVITZ SM. Virulence factors of medically important fungi. Clin Microb Rev. 1996; 9:469-88.
- IWAI LK, YOSHIDA M, SADAHIRO A, *et al.* T-Cell recognition of *Paracoccidioides brasiliensis* gp43-derived peptides in patients with paracoccidioidomycosis and healthy individuals. Clin Vaccine Immunol. 2007; 14:474-6.
- JOHNSON WD, LANG CM. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) in a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). Vet Pathol. 1977; 14:368-71.
- KAMINAGAKURA E, BONAN PR, LOPES MA, *et al.* Cytokeratin expression in pseudoepitheliomatous hyperplasia of oral paracoccidioidomycosis. Med Mycol 2006; 44:399-404.
- KAMEI K, SANO A, KIKUCHI K, *et al.* The trend of imported mycoses in Japan. J Infect Chemother. 2003; 9:16-20.
- LACAZ CS. Diagnosis and treatment of pulmonary mycoses. Rev Paul Med. 1951; 38: 389-400.
- LACAZ CS, MINAMI OS, RAMOS WF. Aspectos morfológicos do *Paracoccidioides brasiliensis* em vida parasitária. Rev Hosp Clín Fac Med Sao Paulo. 1963; 18:273-84.
- LACAZ CS, SAMPAIO SAP. Tratamento de blastomicose sul-americana com Anfotericina B. Resultados preliminares. Rev Paulista Med. 1958; 52:443-50.

LACAZ CS, VIDAL MS, PEREIRA CN, *et al.* *Paracoccidioides cerebriiformis* Moore, 1935. Mycologic and immunochemical study. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1997 39:141-4.

LACERDA GB, ARCE-GOMEZ B, TELLES FILHO FQ. Increased frequency of HLA-B40 in patients with paracoccidioidomycosis. J Med Vet Mycol. 1988; 26: 253- 56..

LAUAND F. Contribuição para o estudo da morfologia do *Paracoccidioides brasiliensis* nos tecidos orais. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1966; 8: 69-78.

LEÃO RC, MENDES E. Paracoccidioidomycosis, neoplasia and associated infections. Allergol Immunopathol 1980; 8:185–8.

LEON M, ALAVE J, BUSTAMANTE B, *et al.* Human T lymphotropic virus 1 and paracoccidioidomycosis: a probable association in Latin America. Clin Infect Dis. 2010; 51:250-1.

LEME LM. Aspectos radiológicos da paracoccidioidomicose pulmonar. Rev Pat Trop. 1989; 18:219-98.

LONDERO AT, MELO IS. Aula 13: Paracoccidioidomicose. J Bras Medicina. 1998; 55:98-111.

LOPES DL, ARAUJO SA, SANTOS JPLS, *et al.* Prostatic paracoccidioidomycosis: differential diagnosis of prostate cancer. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104:33-6.

LUTZ A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brasil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomycoses americanas. Brasil Médico. 1908; 22:121-4; 141-4.

LYON AC, TEIXEIRA MM, ARAUJO SA, *et al.* Serum levels of sTNF-R1, sTNF-R2 and CXCL9 correlate with disease activity in adult type paracoccidioidomycosis. Acta Trop. 2009; 109:213-8.

MAGALHÃES O. Ensaio de micologia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1955; 153:301-12.

MACKINNON JE, ARTAGAVEYTIA-ALLENDE RC, ARROYO L. Sobre la especificidad de la intradermorreacción con paracoccidioidina. An Fac Med Univ Repub Montev Urug. 1953; 38:363-82.

MALUF MLF, PEREIRA SRC, TAKAHACHI G, *et al.* Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de teste sorológico em doadores de sangue na região Noroeste do Paraná, Brasil. Rev Soc Bras Med Trop. 2003; 36:11-16.

MANGIATERRA ML, GIUSIANO GE, ALONSO JM, *et al.* *Paracoccidioides brasiliensis* infection in a subtropical region with important environmental changes. Bull Soc Pathol Exot. 1999; 92:173-6.

MAMONI RL, BLOTTA MHSL. Flow-cytometric analysis of cytokine production in human paracoccidioidomycosis. Cytokine. 2006; 35:207-16.

MAMONI RL, BLOTTA MH. Kinetics of cytokines and chemokines gene expression distinguishes *Paracoccidioides brasiliensis* infection from disease. Cytokine. 2005; 32:20-9.

MAMONI RL, NOUER SA, OLIVEIRA SJ, *et al.* Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF-beta in sera from patients with juvenile form of paracoccidioidomycosis. Med Mycol. 2002; 40:153-9.

MARQUES SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. An Bras Dermatol. 2003; 78:135-50.

MARQUES SA. Paracoccidioidomicose. An Bras Dermatol. 1998; 73:455-67.

MARQUES SA, DILLON NL, CAMARGO RMP, *et al.* Paracoccidioidomicose: estudo e aspectos clínicos no Departamento de Dermatologia da Escola de Medicina de Botucatu (São Paulo – Brasil). *An Bras Dermatol.* 1998; 73:411-7.

MARTINEZ R. Blastomicose Sul-Americana (Paracoccidioidomicose). Etioepidemiologia e ecologia. In: Veronesi R, Focaccia R (eds) *Tratado de Infectologia*, Atheneu.1997; 1081 – 1083.

MARTINEZ R, VITALI LH, HENRIQUES JHS, *et al.* Inquérito soropidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na Reserva Indígena de Xacriabá, Estado de Minas Gerais. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 35:347-50.

MARTINS S, GERHARDT FILHO G, MONTEIRO DJ. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioidomicose. *JBM.* 1984; 46:71-9.

MATUTE DR, McEWEN JG, PUCCIA R, *et al.* Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. *Mol Biol Evol.* 2006; 23:65-73.

MENDES-GIANNINI MJS, CAMARGO ME, LACAZ CS, *et al.* Immunoenzymatic absorption test for serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 1984; 20:103-8.

MENDES-GIANNINI MJS, TAYLOR ML, BOUCHARA JB, *et al.* Pathogenesis II: fungal responses to host responses: interaction of host cells with fungi. *Med Mycol.* 2000; 38:113-23.

MINGUETTI G, HOFMEISTER RM, FAVARO M, *et al.* Ultraestrutura do *Paracoccidioides brasiliensis* I – Na fase filamentosa. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1983a; 25:152-60.

MINGUETTI G, HOFMEISTER RM, FAVARO M, *et al.* Ultraestrutura do *Paracoccidioides brasiliensis* I – Na fase leveduriforme. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1983b; 25:161-7.

MONTENEGRO MRG. Formas clínicas da paracoccidioidomicose. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1986; 28:203-4.

MOORE M. A new species of the *Paracoccidioides* Almeida (1930): *P. cerebriformis* Moore (1935). Rev Biol Hig. 1935; 6:148-62.

MOORE M. Blastomycosis, coccidioidal granuloma and paracoccidioidal granuloma. Comparative study of North American, South American and European organisms and clinical types. Arch Derm Syph (Chic.). 1938; 38:163-90.

MOREIRA DR, LANA AMA, GODOY P. Estudo sobre a contribuição da autópsia como método diagnóstico. J Bras Patol Med Lab. 2009; 45:239-245.

MOREJÓN KM, MACHADO AA, MARTINEZ R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. Am J Trop Med Hyg. 2009; 80:359-66.

MÓS EM, FAVA-NETTO C. Contribuição ao estudo da paracoccidioidomicose. I. Possível papel epidemiológico de cães. Estudo sorológico e anátomo-patológico. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1974; 16:154-9.

NAIFF RD, FERREIRA LC, BARRETT TV, *et al.* Enzootic paracoccidioidomycosis in armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the State of Pará. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1986; 28:19-27.

NEGRONI P. El *Paracoccidioides brasiliensis* vive saprotificamente en el suelo Argentino. Prensa Med Argent. 1966; 53:2381-2.

NEGRONI R, ROBLES AM. El valor pronóstico de la prueba cutanea em paracoccidioidomicosis. Med Cutan Ibero Lat AM. 1974; 2:453-7.

NOBRE V, BRAGA E, RAYES A, *et al.* Opportunistic infections in patients with AIDS admitted to an university hospital of the Southeast of Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003; 45:69-74.

NOGUEIRA MGS, ANDRADE GMQ, TONELLI E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia*. 2006a; 161:73-81.

NOGUEIRA MGS, ANDRADE GMQ, TONELLI E, *et al.* Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006b; 39:478-83.

OLIVEIRA GG, SILVEIRA LH, ITANO EN, *et al.* Serological Evidence of *Paracoccidioides brasiliensis* Infection in Chickens from Paraná and Mato Grosso do Sul States, Brazil. *Mycopathologia*. 2010a; Sep 19 Epub ahead of print.

OLIVEIRA JM, FERNANDES AC, DORVAL ME, *et al.* Mortality due to visceral leishmaniasis: clinical and laboratory characteristics. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010b 43:188-93.

OLIVEIRA SJ, MAMONI RL, MUSATTI CC, *et al.* Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. *Microbes Infect*. 2002; 4:139-44.

ONO MA, BRACARENSE AP, MORAIS HS, *et al.* Canine paracoccidioidomycosis: a seroepidemiologic study. *Med Mycol*. 2001; 39:277-82.

PADILHA-GONÇALVES, A. Paracoccidioidomicose: quadro clínico como expressão da imunopatologia. *An Bras Dermatol*. 1966; 71:437-440.

PANIAGO AMM, AGUIAR JIA, AGUIAR ES, *et al.* 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.

PEDRO RJ, AOKI FH, BOCCATO RSBS, *et al.* Paracoccidioidomicose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Rev Inst Med Trop São Paulo 1989; 31:119–25.

PEDROSO ERP, VELOSO JMR, ARAUJO SA, *et al.* A paracoccidioidomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC-UFMG). In: Anais do 3o. Congresso Mineiro de Infectologia. Belo Horizonte. 2008a; 26.

PEDROSO ERP, VELOSO JMR, ARAUJO AS, *et al.* Paracoccidioidomicose e câncer: é possível associá-los?. In: Anais do 3o. Congresso Mineiro de Infectologia. Belo Horizonte. 2008b; 24.

PERACOLI MTS, SOARES AMVC, MENDES RP, *et al.* Studies of natural killer cells in patients with paracoccidioidomycosis. J Med Vet Mycol. 1991; 29:373-80.

PINA A, VALENTE-FERREIRA RC, MOLINARI-MADLUM EEW, *et al.* Absence of interleukin-4 determines less severe pulmonary paracoccidioidomycosis associated with impaired Th2 response. Infect Immun. 2004; 72:2369-78.

PONS L, GIMENEZ M, GUILLERON C, *et al.* La técnica de la inmunoperoxidase en la detección de anticuerpos específicos en la infección humana por *Paracoccidioides brasiliensis*. Medicina (B. Aires). 1976; 36:510-12.

POPI AF, LOPES JD, MARIANO M. GP43 from *Paracoccidioides brasiliensis* inhibits macrophage functions. An evasion mechanism of the fungus. Cell Immunol. 2002; 218:87-94.

POSADAS A. Um nuevo caso de micosis fungoidea com psorospermios. Circulo Med Argentino. 1892; 15:585-97.

PRESCRIRE INT. 2010; 19:219-24. Chemotherapy of metastatic colorectal cancer.

PROENÇA NG, CASTRO RM, ALONSO FF. Curso benigno de paracoccidioidomicose de possível inoculação cutânea. *AMB Rev Ass Med Bras*. 1981; 27:170-2.

PRADO FL, PRADO R, GONTIJO CC, *et al*. Lymphoabdominal paracoccidioidomycosis simulating primary neoplasia of the biliary tract. *Mycopathologia* 2005; 160:25-8.

PUPO JA. Evolução e formas clínicas da blastomicose sul-americana (Paracoccidioidomicose). *J Brasil Med*. 1965; 9:967-74.

QUAGLIATO JR R, GRANGEIA TA, MASSUCIO RA, *et al*. Association between paracoccidioidomycosis and tuberculosis: reality and misdiagnosis. *J Bras Pneumol*. 2007; 33:295-300.

RAGNHAMMAR P, HAFSTRÖM L, NYGREN P, *et al*. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2001; 40:282-308.

REIS BS, BOZZI A, PRADO FL, *et al*. Membrane and extracellular antigens of *Paracoccidioides brasiliensis* (Mexo): identification of a 28-kDa protein suitable for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Immunol Methods*. 2005; 307:118-126.

RESTREPO A. Paracoccidioidomycosis. *Acta Méd Colomb*. 1978; 3:33-36.

RESTREPO A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. *Sabouraudia*. 1985; 23:323-34.

RESTREPO A; McEWEN JG; CASTANEDA E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? *Med Mycol*. 2001; 39:233-241.

RESTREPO A, SALAZAR ME, CANO LE, *et al.* Estrogens inhibit mycelium-to yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun.* 1984; 46:346-353.

RESTREPO F, RESTREPO M, RESTREPO A. Blood groups and HLA antigens in paracoccidioidomycosis. *Sabouraudia.*1983; 21:35-39.

RIBEIRO OD. Nova terapêutica para blastomicose. *Publ Med.*1940;12:36-54.

RIBEIRO-VIEIRA RA, RIBEIRO DA, SALVADORI DM, 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.

RICCI G, MOTA FT, WAKAMATSU A, *et al.* Canine paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* 2004; 42 :379–83.

RICCI G, SILVA ID, SANO A, *et al.* Detection of *Paracoccidioides brasiliensis* by PCR in biopsies from patients with paracoccidioidomycosis: correlation with the histopathological pattern. *Pathologica.* 2007; 99:41-5.

ROCHA LOS. Sessões Anatomoclínicas. Valor Pedagógico *Lato Sensu.* Coopmed. 2010.

RODRIGUES MT, RESENDE MA. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidiodin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. *Mycopathologia.* 1996; 135:89-98.

RODRIGUES GS, SEVERO CB, OLIVEIRA FM, *et al.* Association between paracoccidioidomycosis and cancer. *J Bras Pneumol.* 2010; 36:356-62.

ROMANO CC, MENDES-GIANNINI MJS, DUARTE AJS, *et al.* IL-12 and neutralization of endogenous IL-10 revert the in vitro antigen-specific cellular immunosuppression of paracoccidioidomycosis patients. *Cytokine*. 2002; 18:149-57.

SALAZAR ME, RESTREPO A, STEVENS DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *Infect Immun*. 1988; 56:711-3.

SALFELDER K, DOEHNERT G, DOEHNERT HR. Paracoccidioidomycosis. Anatomic study with complete autopsies. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat*. 1969; 348:51-76.

SAN-BLAS G, NIÑO-VEGA G, ITURRIAGA T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med Mycol*. 2002; 40: 225-42.

SAN-BLAS G. Biochemical and physiological aspects in the dimorphism of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arch Med Res*. 1993a; 24:267-8.

SAN-BLAS G. Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Med Vet Mycol*. 1993b; 31:99-113.

SHIKANAI-YASUDA MA, BENARD G, DUARTE MI, *et al.* Polyserositis in a patient with acute paracoccidioidomycosis and hepatosplenic schistosomiasis. *Mycopathologia*. 1995a; 130:75-8.

SHIKANAI-YASUDA MA, CONCEIÇÃO YM, KONO A, *et al.* Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008; 165:303-12.

SHIKANAI-YASUDA MA, DUARTE MI, NUNES DF, *et al.* Paracoccidioidomycosis in a renal transplant recipient. *J Med Vet Mycol*. 1995; 33:411-4.

- SHIKANAI-YASUDA MA, TELLES FILHO FQ, MENDES RP, *et al.* Guidelines in paracoccidioidomycosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39:297-310.
- SHOJANIA KG, BURTON EC. The vanishing nonforensic autopsy. N Engl J Med. 2008; 358:873-5.
- SHOME SK, BATISTA AC. Occurrence of *Paracoccidioides brasiliensis* in the soil of Recife, Brazil. Rev Fac Med Fed Ceará. 1963; 3:90-4.
- SILVA-VERGARA ML, MARTÍNEZ R, CHADU A, *et al.* Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, State of Minas Gerais, Brazil. Med Mycol. 1998; 36:37-42.
- SILVA-VERGARA ML, TEIXEIRA AC, CURI VG, *et al.* Paracoccidioidomycosis associated with human immunodeficiency virus infection. Report of 10 cases. Med Mycol. 2003; 41:259-63.
- SILVA MB, MARQUES AF, NOSANCHUK JD, *et al.* Melanin in the dimorphic fungal pathogen *Paracoccidioides brasiliensis*: effects on phagocytosis, intracellular resistance and drug susceptibility. Microbes Infect. 2006; 8:197-205.
- SOUTO JT, ALIBERTI JC, CAMPANELLI AP, *et al.* Chemokine production and leukocyte recruitment in the lungs of *Paracoccidioides brasiliensis*-infected mice is modulated by interferon-g. Am J Pathol. 2003; 163:583-90.
- SPLENDORE A. Zymonematosi con localizzazione nella cavità della bocca, osservata in Brasile. Bull Soc Pathol Exot. 1912; 5:313-9.
- TERÇARIOLI GR, BAGAGLI E, REIS GM, *et al.* Ecological study of *Paracoccidioides brasiliensis* in soil: growth ability, conidia production and molecular detection. BMC Microbiol. 2007; 22:92-9.

TORRADO E, CASTAÑEDA E, HOZ F, RESTREPO A. Paracoccidioidomicosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. *Biomédica*. 2000; 20:327-34.

TORRES-PEREIRA C, GIOVANINI AF, STRAMANDINOLI RT, *et al*. Oral paracoccidioidomycosis and pulmonary tuberculosis co-infection: relevance of oral biopsy in establishing the diagnosis and therapeutic approach. *Int J Infect Dis*. 2009; 13:114-6.

TRAD HS, TRAD CS, ELIAS Jr J, MUGLIA VF. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de paracoccidioidomicose. *Radiol Bras*. 2006; 39:175-9.

TRAVASSOS LR, PUCCIA R, CISALPINO P, *et al*. Biochemistry and molecular biology of the main diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Arch Med Res* 1995; 26:297-304.

TRESOLDI AT, PEREIRA RM, CASTRO LC, *et al*. Hypercalcemia and multiple osteolytic lesions in a child with disseminated paracoccidioidomycosis and pulmonary tuberculosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2005; 81:349-52.

VALE ACF, GUIMARÃES RR, LOPES DJ, CAPONE D. Aspectos radiológicos torácicos em Paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1992; 34:107-15.

VERGARA ML, MARTINEZ R. Role of the armadillo *Dasypus novemcinctus* in the epidemiology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 1999; 144:131-3.

VERLI FD, MARINHO SA, SOUZA SC, *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 Soc Bras Med Trop*. 2005; 38:234-7.

VERSIANI O, BOGLIOLO L. Lutz' disease, South American blastomycosis-paracoccidioidal granuloma. *Abstr Int Congr Trop Med Malar*. 1948; 56(4th Congr):104.

VIANNA GO. Moléstia de Posadas-Wernicke. Lesões apendiculares. Rio de Janeiro (Tese), 1913.

VIERA E SILVA CR, MATTOS MC, FUJIMORE K. Scanning electron microscopy of *Paracoccidioides brasiliensis*. Study with and without pre-treatment with pooled sera from patients with 'South American blastomycosis'. *Mycopathol Mycol Appl*. 1974; 54: 235-51.

WERNICKE R. Ueber einen Protozoenbefund bei mycosis fungoides. *Zentralbl Bacteriol*. 1982; 12:859-61.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA - HOSPITAL DAS CLÍNICAS
CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS – CTR-DIP

SAME [] [] [] [] [] []

Protocolo [] [] [] [] []

PROTOCOLO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE

PRIMEIRA CONSULTA

IDENTIFICAÇÃO:

1. Data do exame: [] [] []
2. Nome: _____
3. Endereço: _____
4. Município: _____ 5. Estado: _____
6. Fone: [] _____ 7. Naturalidade: _____
8. Data de nascimento: [] [] [] 9. Idade: [] 10. Sexo: []
11. Cor: [] 12. Profissão: _____ 13. Estado civil: []
14. Escolaridade: _____ 15. Informante: _____

CÓDIGO

QUEIXA PRINCIPAL:

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL:

17. Início dos sintomas _____

	S	N	NA	Cód.
18. Febre				
19. Emagrecimento [] [] Kg				
20. Astenia/hipodinamia				
21. Sudorese				
22. Linfadenomegalias				
23. Lesão cutânea				
24. Lesão mucosa				
25. Prurido				
26. Icterícia				
27. Colúria				
28. Hipo ou acolia				
29. Palpitação				
30. Tonteira				
31. Cefaléia				
32. Convulsão				
33. Obstrução nasal				
34. Rouquidão				
35. Disfonia				

	S	N	NA	Cód.
36. Disfagia				
37. Odinofagia				
38. Azia/pirose				
39. Vômitos				
40. Dor abdominal				
41. Distensão abdominal				
42. Diarréia				
43. Constipação				
44. Hemorragia digestiva				
45. Artralgia ou artrite				
46. Edema				
47. Dor óssea				
48. Dor torácica				
49. Dispnéia				
50. Tosse				
51. Expectoração				
52. Chieira torácica				

SAME: [] [] [] [] [] [] [] []

HISTÓRIA PREGRESSA (incluir história epidemiológica: mudanças de localidade, tempo em cada uma, contato com culturas agrícolas, etc):

PACIENTE EM USO ATUAL DE:

TRATAMENTO PRÉVIO DE PCM?

[] SIM; QUAL?

QUANDO?

[] NÃO

Doenças Prévias:	S	N	NS	Cód.
53. Asma				
54. Úlcera péptica				
55. Tuberculose				
56. Esquistossomose				
57. Sífilis				
58. SIDA				
59. Leishmaniose				
60. Neoplasia				
61. Doença do SNC				
62. Internações prévias				
63. Cirurgias prévias				
64. Pneumoconioses				
65. DST				
66. Outras				

Doenças Atuais:	S	N	NS	Cód.
67. Hipertensão arterial				
68. ICC / ICO				
69. DPOC				
70. Asma				
71. Úlcera péptica				
72. Tuberculose				
73. Esquistossomose				
74. Sífilis				
75. SIDA				
76. Leishmaniose				
77. Neoplasia				
78. Doença do SNC				
79. Doenças do Colágeno				
80. Doença de Chagas				
81. Síndrome de Addison				
82. DST				
83. Outras				

HISTÓRIA FAMILIAR:

	S	N	NS	Cód.
84. PCM				
85. Doença cardiovascular				
86. Doenças respiratórias				
87. Diabetes mellitus				
88. Neoplasias				
89. Outra doença infecciosa				
90. Doença de Chagas				
91. Esquistossomose				

HISTÓRIA SÓCIO-ECONÔMICA (descrever):

	S	N	NS	Cód.
92. Tabagismo atual				
93. Tabagismo prévio				
94. Etilismo atual				
95. Etilismo prévio				
96. Drogas ilícitas				
97. Contato com área rural				
98. Água em moradia				
99. Esgoto				
100. Trabalho com asbesto				
101. Trabalho com sílica				
102. Trabalho em minas				

SAME: [] [] [] [] [] [] []

EXAME FÍSICO

103. Peso: [] [] [] [] Kg 105. PA deitado: [] X [] mmHg 108. Freq. Cardíaca: [] [] [] bpm
 104. Altura: [] [] [] [] cm 106. PA assentado: [] X [] mmHg 109. Freq. Pulso: [] [] [] ppm
 107. PA em pé: [] X [] mmHg 110. Freq. Respiratória: [] [] [] irpm

	S	N	NA	Cód.
111. Hipotensão ortostática				
112. Palidez cutâneo-mucosa				
113. Icterícia				
114. Desidratação				
115. Cianose				
116. Hiperpigmentação				
117. Linfadenomegalias				
118. Localização: Cervical				
119. Supra / infraclavicular				
120. Axilar				
121. Inguinal				
122. EpitrocLEAR				
123. Outros				
124. Doloroso				
125. Consistência endurecida				
126. Aderido				
127. Fistulização				
128. Tamanho > 1 cm [] cm				
129. Lesão mucosa.				
130. Localização: Boca				
131. Mucosa nasal/septo				
132. Faringe				
133. Laringe				
134. Genital				
135. Ânus / Reto				
136. Outra				
137. Tipo da lesão: Pápula.				
138. Nódulo				
139. Úlceras				
140. Vegetações				
141. Estomatite moriniforme				
142. Infecção secundária				

	S	N	NA	Cód.
143. Lesão cutânea.				
143. Tipo de lesão: Pápula				
144. Nódulo				
145. Úlceras				
146. Vegetações				
147. Placas				
148. Abscesso				
149. Área de lesões [] cm ²				
150. Localização: Cabeça				
151. Pescoço				
152. Tórax				
153. MMSS				
154. MMII				
155. Abdomen				
156. Genital				
157. Perianal / glútea				
158. Infecção secundária				
159. Pontilhado hemorrágico				
160. Edema				
161. Localização: MMII				
162. MMSS				
163. Palpebral				
164. Anasarca				
165. Tireóide anormal				
166. Nódulo palpável				
167. Bócio difuso				

Descrever linfadenomegalias por cadeias (tamanho, consistência, localização, mobilidade, etc)

APARELHO RESPIRATÓRIO:

	S	N	Cód
168. Deformidade torácica			
169. Expansibil. prejudicada			
170. Murmúrio abolido			
171. Roncos			
172. Sibilos			
173. Crepitações			
174. Atrito pleural			
175. FTV alterado			
176. Percussão alterada			

APARELHO CARDIOVASCULAR

	S	N		Cód
177. Pulsos MMSS alterados				
178. Pulsos MMII alterados				
179. Pulsos centrais alterados				
180. Ictus cordis alterado				
181. Frêmito				
182. Bulhas alteradas				
183. Estalido protossistólico VD				
184. Estalido protossistólico VE				
Sopro cardíaco: 185. SS IM				
186. SS EA				
187. SD EM				
188. SD IA				

APARELHO DIGESTIVO

	S	N		Cód
200. Fígado palpável				
201. Tamanho: [] [] cm RCD				
202. [] [] cm AX				
203. Baço palpável				
204. Tamanho: Boyd []				
205. Sinais de irritação peritoneal				
206. Presença de massa palpável				

Fígado: borda, sensibilidade, consistência, superfície

Massa palpável: localização, tamanho, sensibilidade, consistência

EXAME NEUROLÓGICO

	S	N		Cód
207. Déficit focal				
208. Distúrbio do comportamento				
209. Distúrbio da consciência				
210. Distúrbio da marcha				
211. Papiledema				

HIPÓTESES DIAGNÓSTICAS:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

CONDUTA:

1. Exames solicitados: _____
 2. Prescrição: _____
 3. Orientações: _____
 4. Retorno em : ____ / ____ / ____
- Coleta de sangue para ICB hoje: sim () não()

Assinatura / Carimbo do médico e CRM

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG - SERVIÇO DE ANATOMIA PATOLÓGICA

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA REALIZAÇÃO DE NECRÓPSIA

Declaro estar ciente de que a necropsia que ora autorizo realizar é um procedimento médico a ser feito por médicos patologistas do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas da UFMG e professores do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da UFMG.

Declaro também saber que a finalidade da necropsia é estabelecer o diagnóstico da morte (a causa do óbito) e de outras doenças existentes no falecido, visando o preenchimento adequado do atestado de óbito e o conhecimento da(s) doença(s) que ele apresentava em vida.

Fui informado(a) de que o procedimento da necropsia consiste da abertura das cavidades torácica, abdominal e craniana, com a retirada dos órgãos correspondentes para exame. Estes podem ficar retidos para análise macro e microscópica posterior, além de foto documentação. As partes retidas para estudo constituem doação à Faculdade de Medicina e serão devidamente identificadas e acondicionadas. Ao final da necropsia, o corpo é reconstituído por meio do preenchimento das cavidades com material biológico (partes de órgãos) ou não-biológico e da sutura das incisões, permanecendo no Serviço de Necropsias até ser retirado para sepultamento.

Ao realizar este procedimento médico, o Serviço de Anatomia Patológica disponibiliza o laudo da necropsia ao médico requisitante e aos familiares do falecido, tão logo o estudo fique concluído.

Sei também que em certos casos poderão ser realizadas consultas a outros especialistas ou serviços nacionais e do exterior para esclarecimento diagnóstico, além de discussões anátomo-clínicas envolvendo professores da Faculdade de Medicina e médicos do Hospital das Clínicas da UFMG, tudo com o objetivo de melhorar o conhecimento e o trabalho dos médicos.

Atesto também ter sido informado de que os órgãos dos cadáveres não podem ser utilizados para transplantes, pois, para essa finalidade, servem apenas os órgãos de indivíduos em morte encefálica em CTIs e serviços de emergência, que estejam portanto, com o coração ainda pulsando (Resolução CFM 1489/97 sobre critérios para caracterização de morte encefálica). O que pode ser doado para transplante nos casos de necropsia são as córneas, quando seguidos os protocolos do MG Transplantes, mediante autorização da família. O Serviço de Anatomia Patológica não interfere e nem participa de tais doações, sendo esta medida da competência exclusiva dos familiares do falecido e do órgão autorizado para tal (no caso, o MG Transplantes). Entretanto, sei que pode ser necessária a retirada de um ou de ambos os globos oculares caso exista alguma doença acometendo esses órgãos e que seja necessário seu estudo anatomopatológico.

Por estar ciente de todo o exposto e concordante, autorizo a realização da necropsia de:.....

Data Nascimento:/...../..... NATURALIDADE: RG:
FILIAÇÃO:

RESPONSÁVEL:
Data Nascimento:/...../..... NATURALIDADE: RG:
FILIAÇÃO:
PARENTESCO:

TESTEMUNHA 1: RG:
TESTEMUNHA 2: RG:

Belo Horizonte, ... de de



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0600.0.203.000-10

**Interessado(a): Prof. Ênio Roberto Pietra Pedroso
Depto. de Anatomia Patológica e Medicina Legal
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 02 de março de 2011, o projeto de pesquisa intitulado "**Contribuição ao estudo anátomo-clínico da paracoccidioiodomicose em Minas Gerais: meio século de experiência – avaliação das necropsias realizadas no período compreendido entre 1944 até 1999, no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

A handwritten signature in black ink, belonging to Prof. Maria Teresa Marques Amaral. The signature is stylized and cursive.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**