



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

KAROLLYNE DE LOURDES DINIZ SILVA

**ÓBITOS CAUSADOS PELA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL DURANTE
O PERÍODO DE 1996-2020.**

**AREIA
2022**

KAROLLYNE DE LOURDES DINIZ SILVA

**ÓBITOS CAUSADOS PELA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL DURANTE
O PERÍODO DE 1996-2020.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba.

Orientador: Prof. Dr. Inácio José Clementino

**AREIA
2022**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

S5866 Silva, Karollyne de Lourdes Diniz.
Óbitos causados pela paracoccidiodomicose no Brasil
durante o período de 1996-2020 / Karollyne de Lourdes
Diniz Silva. - Areia, 2022.
30 f. : il.

Orientação: Inácio José Clementino.
TCC (Graduação) - UFPB/CCA.

1. Medicina Veterinária. 2. Mortalidade. 3. Zoonose.
4. Micose Sistêmica. 5. Fungo dimórfico. I. Clementino,
Inácio José. II. Título.

UFPB/CCA-AREIA

CDU 636.09(02)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
COORDENAÇÃO DE MEDICINA VETERINÁRIA
CAMPUS II – AREIA - PB

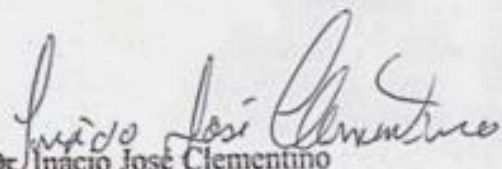
DEFESA DO TRABALHO DE GRADUAÇÃO

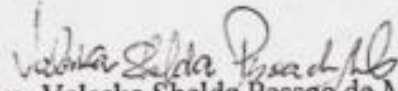
Aprovada em 15/12/2022

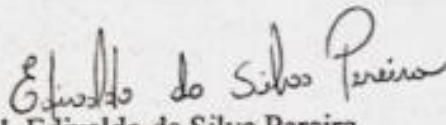
**“ÓBITOS CAUSADOS PELA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL
DURANTE O PERÍODO DE 1996-2020”**

Autor: KAROLLYNE DE LOURDES DINIZ SILVA

Banca Examinadora:


Prof. Dr. Inácio José Clementino
Orientador(a) – DCV/CCA/UFPB


Prof. Dra. Valeska Shelda Pessoa de Melo
Examinador(a) – CCA/UFPB


Bel. Edivaldo da Silva Pereira
Examinador(a) – HV/CCA/UFPB

Portanto, quer comais, quer bebais, ou façais outra qualquer coisa, fazei tudo para a glória de Deus. (I Coríntios 10:31).

AGRADECIMENTOS

Quero agradecer primeiramente a Deus, eu creio que sou um milagre e uma prova viva do Seu amor incondicional por mim, sei que antes de ser veterinária, eu sou Filha! Sei que com Ele eu tudo posso porque é d'Ele que vem o meu sustento, minha identidade e tudo que eu sou. Nos momentos de angústia é meu consolo bem presente. Obrigada meu Pai, o Senhor até aqui tem me sustentado e jamais me decepcionou. Tudo o que sou e o que tenho me tornado devo ao Senhor.

À minha família, toda a minha gratidão, minha base, mesmo com a distância e saudades, sempre me deu forças. A minha mãe, em especial, sou grata eternamente por todo esforço que ela fez para eu ter chegado até aqui. A minha tia Sandra e às minhas primas Nayanna e Naylla Diniz que nos momentos mais difíceis sempre me apoiaram, independente das circunstâncias, a vocês eu sou grata. Ao meu noivo, Jhonatan Alves, eu agradeço por ser meu maior apoiador, por estar comigo sempre e me ajudar a seguir meus sonhos, por mais difíceis que eles pareçam ser.

Gratidão ao meu pastor José Rafael e líderes da igreja: Diácono Jádriel Ricardo, Lucas Rocha, Igor Pegado, e suas famílias. Cada conselho foi necessário e com certeza minha vida Espiritual foi edificada através da vida de cada um!

Ao Prof. Dr. Inácio José Clementino, que aceitou orientar meu trabalho e sempre foi muito atencioso, sem ele eu não chegaria até aqui.

Aos meus amigos: Mateus Limeira, Ana Cláudia e Renato Mota que estiveram comigo até o fim, não importa o que acontecesse, sempre podia contar com eles! Minhas companhias e ponto de apoio quando me sentia só em Areia. Sou grata também por ter conhecido pessoas incríveis: Letycia Diniz, Margarida Melo, Beatrys Farias, Emilly Correia, Áquila Braga, Sarah Donato, Tamires Nascimento, Juliana Silvestre, Moisés Torres, Lucas Adriel, Filipe Karl que sempre me garantiram boas risadas e momentos únicos. Amo vocês.

RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma zoonose micótica oportunista de caráter sistêmico mais predominante na região Sul-Americana, é ocasionada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* na forma sexuada. Encontra-se nos seguintes aspectos: a conformação infectante da doença que é a forma micelial (PCM-infecção) e leveduriforme sendo a forma patogênica (PCM- doença). Acomete indivíduos imunocompetentes e os sinais clínicos podem ser tardios devido a capacidade quiescente do fungo. Os sintomas da doença são variáveis e são diferenciadas em fase aguda, subaguda, crônica e formas residuais, podendo apresentar linfadenomegalia, lesões cutâneas, pulmonares e neurológicas. Animais como o tatu, cães, macacos, morcegos podem ser portadores. O diagnóstico é obtido pela observação direta do fungo no microscópio através de raspado da lesão, punção aspirativa de linfonodos e/ou retirada de fragmento de biópsia de órgãos infectados, além da sorologia como método de diagnóstico indireto. O tratamento é feito com antifúngicos sistêmicos, tendo uma vasta variedade no mercado. Quase a totalidade das publicações sobre esta doença em humanos são baseadas em relatos de casos e óbitos publicados com poucos relatos sobre as características epidemiológicas da doença. Nesse sentido, os estudos que relatam a distribuição da ocorrência de casos e óbitos ajudam no conhecimento das áreas de maior risco. Sendo assim, este trabalho objetivou descrever a ocorrência de óbitos por PCM no Brasil durante o período de 1996-2020 e estabelecer sua importância para a saúde pública. Para caracterização do perfil dos óbitos, considerou-se o CID 10- B41, utilizando-se dados da plataforma online do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde. Estes, foram separados por sexo, faixa etária, grau de escolaridade, região/unidade de Federação, local de ocorrência e óbitos anuais. Conclui-se que a enfermidade destacada é de extrema relevância para a saúde pública, com 2101 óbitos no período, ocorridos em todos os estados brasileiros, principalmente da região Sudeste, predominando em adultos e no sexo masculino. O diagnóstico correto dessa micose é fundamental para prevenir danos, iniciar uma conduta terapêutica precoce e contribuir para um bom prognóstico.

Palavras-Chave: Micose sistêmica. Mortalidade. Zoonose.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is an opportunistic mycotic zoonosis of a systemic nature, most prevalent in the South American region, caused by the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* in the sexual form. It is found in the following aspects: the infective conformation of the disease which is the mycelial form (PCM-infection) and the yeast form being the pathogenic form (PCM-disease). It affects immunocompetent individuals and clinical signs may be delayed due to the quiescent capacity of the fungus. The symptoms of the disease are variable and are differentiated into acute, subacute, chronic and residual forms, and may include lymphadenopathy, cutaneous, pulmonary and neurological lesions. Animals such as armadillos, dogs, monkeys, bats can be carriers. The diagnosis is obtained by direct observation of the fungus under the microscope through scraping of the lesion, aspiration puncture of lymph nodes and/or removal of biopsy fragments from infected organs, in addition to serology as an indirect diagnostic method. The treatment is done with systemic antifungals, having a wide variety in the market. Almost all publications on this disease in humans are based on reports of cases and deaths published with few reports on the epidemiological characteristics of the disease. In this sense, studies that report the distribution of the occurrence of cases and deaths help in understanding the areas of greatest risk. Therefore, this study aimed to describe the occurrence of PCM deaths in Brazil during the period 1996-2020 and establish its importance for public health. To characterize the profile of deaths, ICD 10-B41 was considered, using data from the online platform of the Mortality Information System of the Ministry of Health. These were separated by gender, age group, education level, region/state, place of occurrence and annual deaths. It is concluded that the highlighted disease is extremely relevant for public health, with 2101 deaths in the period, which occurred in all Brazilian states, mainly in the Southeast region, predominantly in adults and males. The correct diagnosis of this mycosis is essential to prevent damage, initiate an early therapeutic approach and contribute to a good prognosis.

Keywords: Systemic mycosis. Mortality. Zoonosis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Aspectos ecológicos e de transmissão de <i>Paracoccidioides</i> spp.	19
Figura 2 -	Mapa coroplético dos óbitos por PCM, segundo Região– Brasil (1996-2020)	24
Figura 3-	Caracterização dos óbitos anuais por PCM – Brasil (1996-2020)	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Caracterização dos óbitos por PCM, segundo gênero, faixa etária e escolaridade, ocorridos no Brasil de 1996 a 2020.....	21
Tabela 2 -	Caracterização demográfica dos óbitos por PCM, segundo Região/Unidade de federação- Brasil (1996-2020)	22
Tabela 3-	Caracterização dos óbitos por PCM, segundo local de ocorrência – Brasil (1996-2020)	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

P. brasiliensis - *Paracoccidioides brasiliensis*

PCM - Paracoccidioidomicose

MASC- Masculino

FEM- Feminino

I.G Idade Ignorada

IGN- Ignorados

LISTA DE SÍMBOLOS

% Porcentagem

® Marca Registrada

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	12
	REFERÊNCIAS.....	15
2	CAPÍTULO I	17
2.1	INTRODUÇÃO.....	18
2.2	MATERIAL E MÉTODOS	19
2.3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	20
2.4	CONCLUSÃO.....	26
3	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A paracoccidioidomicose (PCM) é a zoonose micótica de acometimento sistêmico mais predominante na região sul-americana, com grande parte dos eventos ocorrendo no território brasileiro (RESTREPO et al., 2001). É causada pelo fungo que muda sua forma a depender da variação de temperatura: *Paracoccidioides brasiliensis*, reconhecido pela apresentação assexuada (GOLDANI et al., 1995; RESTREPO, 1985; RESTREPO et al., 2001). O solo é o seu habitat natural e apresenta-se na forma de micélio, atuando em sua forma infectante. O contágio geralmente acontece pela da inalação do fungo, o qual alcança o sistema respiratório, e devido a temperatura de 37° do organismo, acabam se diferenciando no epitélio pulmonar para a forma leveduriforme, que é a forma patogênica da doença (BORGES-WALMSLEY et al., 2002).

P. brasiliensis é um patógeno oportunista, ele só se torna patogênico quando o hospedeiro apresenta alguma deficiência imunológica ou quando o ambiente está favorável para o seu crescimento. Ou seja, se o hospedeiro for competente imunologicamente pode ser eliminado pelas células de defesa do organismo. Quando isso não acontece, a PCM pode-se permanecer viável, na sua forma latente, que posteriormente pode ser ativada, levando à sinais e sintomas clínicos tardios ou ter recidivas (BERNARD et al., 2001; FRANCO, 1987; FRANCO et al., 1993; MAMONI BLOTTA, 2006).

Ademais, foi observado através de estudos que pacientes infectados pelo HIV eram comumente coinfectados com a PCM (MOREJÓN et al., 2009; ALMEIDA et al., 2016) evoluindo de maneira mais rápida com lesões mais disseminadas: apresentando aumento generalizado de linfonodos, lesões cutâneas, aumento do tamanho do fígado, infiltrado nos pulmões e, ocasionalmente, lesão a nível de encéfalo e medula espinhal. Na maior parte dos casos, os sinais clínicos são mistos, com lesões mais prevalentes de característica aguda/subaguda, porém podem apresentar lesões no sistema respiratório de forma atípica. (BERNARD; DUARTE, 2000).

Na Colômbia, houve aumento do número de casos de PCM em indivíduos que tinham proximidade com tatus (hospedeiros intermediários da doença). No mais, a presença de abelhas no reservatório fungal e animais silvestres, como macacos também estão associados à PCM (CADAVID; RESTREPO, 1993; RESTREPO et al., 2001). Também foram descritos eventos de PCM em crianças que vivem em regiões de florestas nativas, com

maior exposição ao ambiente silvestre (FONSECA et al., 1999). Assim, a presença de reservatório fungal pode auxiliar na transmissão da PCM.

P. brasiliensis já foi observado em órgãos do sistema digestório de *Saimiri sciureus* (macaco-de-cheiro) (JHONSON; LANG, 1977), no intestino de *Artibeus lituratus* (morcego-da-cara-branca) (GROSE; TAMSITT, 1965), do excremento de *Pygoscelis adeliae* (pinguim-de-adélia) (GARCIA et al., 1993) e de órgãos do sistema respiratório e imunológico de *Dasypus novemcinctus* (tatus-galinha) (BAGAGLI et al., 1998; NAIFF et al., 1986; VERGARA; MARTINEZ, 1999). Foi descoberto, recentemente, também, que a PCM pode acontecer em cães, gerando aumento generalizado dos linfonodos cervicais com presença de infiltrado inflamatório em forma de granulomas rico em leveduras (RICCI et al., 2004).

Os sintomas da PCM são variáveis, dificultando, assim, a classificação da mesma (PADILHA-GONÇALVES, 1996). Contudo, de acordo com o último consenso estabelecido, a divisão ocorreu da seguinte forma: PCM-infecção, quando não há sinais clínicos pré-estabelecidos e PCM-doença, podendo estar na fase aguda (uni ou multifocal), subaguda ou crônica. Também vai existir a forma residual e a forma que apresenta sequelas ao indivíduo (SHIKANAIYASUDA et al., 2017).

90% dos doentes apresentam a doença na forma crônica, sendo a maioria com mais de 30 anos e do sexo masculino. Por apresentar a capacidade de torna-se quiescente, a enfermidade evolui lentamente, levando de meses a anos para iniciar os sintomas. Diferente da forma aguda, no qual sintomas respiratórios estão presentes na maioria dos casos (90%). As formas unifocais, exclusivas do pulmão, ocorrem em 25% dos casos de forma silenciosa. Assim, o acometido, geralmente, acaba procurando ajuda e acompanhamento médico quando já existem lesões em órgãos não oriundos, apenas, do sistema respiratório e o quadro presente já é generalizado (PALMIEIRO; CHERUBINI; YURGEL, 2005).

A visualização no microscópio da presença do fungo da *Paracoccidioides* através de raspado cutâneo da lesão, punção aspirativa de linfonodos e/ou a presença de fragmentos de biópsia de órgãos supostamente afetados é conceituado o melhor método para o diagnóstico da doença (SHIKANAIYASUDA et al., 2017).

Também pode-se usar a sorologia como método indireto. Estas, auxiliam no diagnóstico, são úteis para controlar a cura clínica dos acometidos. Utilizando-se de métodos padronizados e antígenos específicos, a precisão destes podem variar entre 85% até 100%

(MARQUES, 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). No entanto, esse método reivindica que o paciente tenha uma quantidade elevada de títulos de anticorpos, durante o período que a doença está apresentando sintomas, assim, o paciente já pode estar com sequelas, o que leva a um diagnóstico tardio (CAMARGO, 2008).

Para realizar o tratamento da PCM, diversos antifúngicos podem ser eficazes, pois o *P. brasiliensis* é vulnerável à maior parte dos medicamentos existentes no mercado. Contudo, existem limitações, pois deve-se avaliar o grau de toxicidade, interação medicamentosa ou custo de cada droga disponível (MARQUES, 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

Dentre estes medicamentos, os mais utilizados na rotina clínica para o manejo da doença são: o itraconazol, o cotrimoxazol e a anfotericina B. O Itraconazol (100 a 200 mg/dia) apresentou uma maior eficácia e tolerância, por este motivo tem sido considerado o fármaco de escolha no controle onde existem poucos riscos de vida para o paciente, apresentando menores taxas de recidivas. O Cetoconazol (200 a 400 mg/dia) além de possuir preço menos elevado, também tem uma ação satisfatória no tratamento, no entanto deve-se possuir cuidados maiores devido à toxicidade hepática significativa e interação com vários medicamentos. O Fluconazol (150 a 450 mg/dia) só é utilizado em casos que a PCM acomete órgãos à nível de encéfalo e medula espinhal, por ter uma melhor penetração na barreira hematoencefálica, sua aplicação é feita por via intravenosa (BRUMMER et al., 1993; MARQUES, 2003; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

Pelo fato de a PCM ter chances de recidiva, o tratamento torna-se mais delicado. Então, deve-se ter um controle da clínica e imunologia do indivíduo a cada 6 meses e depois anualmente para obter diagnóstico precoce e instituir a melhor conduta terapêutica para o paciente (BRUMMER et al., 1993; SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA FA et al. Paracoccidioidomycosis in Brazilian patients with and without human immunodeficiency vírus infection. **Am J Trop Med Hyg.** V. 96 p.368-72, 2016.
- 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.**, v. 58, p. 505-512, 1998.
- BENARD G, DUARTE AJ. Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency vírus infection on the natural history of endemic tropical diseases. **Clin Infect Dis.** V.4 P.1032-9, 2000.
- BENARD, G.; ROMANO, C.C.; CACERE, C.R. et al. Imbalance of IL-2, IFN- γ and IL10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. **Cytokine**, v. 13, p. 248-252, 2001.
- BORGES-WALMSLEY, M.I.; CHEN, D.; SHU, X. et al. The pathobiology of Paracoccidioides brasiliensis. **Trends Microbio**, v. 10, n. 2, p. 80-87, 2002.
- BRUMMER, E.; CASTANEDA, E.; RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis: an update. **Clin Microb Rev**, v. 6, p. 89-117, 1993.
- CADAVID, D.; RESTREPO, A. **Factors associated with Paracoccidioides brasiliensis infection among permanent residents of three endemic areas in Colombia.** **Epidemiol. Infect.**, v. 111, p. 121-133, 1993.
- CAMARGO, Z. P. **Serology Of Paracoccidioidomycosis.** **Mycopathologia.** v. 165, p. 289-302, 2008.
- FONSECA, E.R.; PARDAL, P.P.; SEVERO, L.C. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém do Pará. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 32, p. 31-33, 1999.
- FRANCO, M.; PERACOLI, M.T.; SOARES, A. et al. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. **Curr. Top. Med. Mycol.**, v. 5, p. 115-149, 1993.
- FRANCO, M.F.; MONTENEGRO, M.R.; MENDES, R.P. et al. Paracoccidioidomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 20, n. 2, p. 129-132, 1987.
- GARCIA NM et al. Paracoccidioides brasiliensis, nova amostra isolada de fezes de um pinguim (Pygocelis adeliae). **Rev Inst Med trop** São Paulo v. 35 p. 227- 35, 1993
- GOLDANI, L.Z.; SUGAR, A.M. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. **Clin. Infect. Dis.**, v. 21, n. 5, p. 1275-1281, 1995.
- GROSE, E.; TAMSITT, J.R. Paracoccidioides brasiliensis recovered from the intestinal tract of three bats (Artibeus lituratus) in Colombia, S.A. **Sabouraudia**, v. 4, n. 2, p. 124-125, 1965.
- JOHNSON, W. D.; LANG, C. M. Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) in a squirrel monkey (Saimiri sciureus). **Veterinary pathology**, v. 14, n. 4, p. 368-371, 1977.

MAMONI, R.L.; BLOTTA, M.H.S.L. Flow-cytometric analysis of cytokine production in human paracoccidioidomycosis. **Cytokine**, v. 35, p. 207-216. 2006.

MARQUES S. A. Paracoccidioidomicose: Atualização Epidemiológica, Clínica E Terapêutica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 78, n.2, p. 135-150, 2003.

MOREJÓN KM et al. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency vírus: a case control study. **Am J Trop Med Hyg.** p.359-66, 2009.

NAIFF, R.D.; FERREIRA, L.C.; BARRETT, T.V. et al. Paracoccidioidomicose enzoótica em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. **Rev. Inst. Med. Trop.** São Paulo, v. 28, n. 1, p. 19-27, 1986.

PADILHA-GONÇALVES, A. Paracoccidioidomicose: quadro clínico como expressão da imunopatologia. **An Bras Dermatol**, v. 71, p. 437-440. 1996.

PALMIEIRO M.; CHERUBINI K.; YURGEL L.S.; Paracoccidioidomicose – Revisão da Literatura; **Scientia Medica**, v.15, n. 4, p. 274-278, 2005.

QUEIROZ-TELLES et al. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. **Clin Infect Dis.** p. 1462-9. 87, 2007.

RESTREPO A et al. Ketoconazole: a new drug for the treatment of paracoccidioidomycosis. **Rev Infect Dis.** v.2, n.4, p. 633-42,1980.

RESTREPO, A, MCEWEN, J.G, CASTANEDA, E. The habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*: how far from solving the riddle? **Med. Mycol.**, v. 39, p. 233-241, 2001.

RESTREPO, A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **Sabouraudia**, v. 23, p. 323-334, 1985.

RICCI, G. et al. **Canine paracoccidioidomycosis**, v. 42, p. 379–383, 2004.

SHIKANAI-YASUDA M.A. et al, Guideliness in paracoccidioidomycosis; **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** v. 39, n.3, p. 297-310, 2006.

SHIKANAIYASUDA, M. A et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [Minas Gerais], v. 50, n. 5, p. 715740, 12 jul. 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037868202302017>.

VERGARA, M.L.; MARTINEZ, R. Role of the armadillo *Dasypus novemcinctus* in the epidemiology of paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 144, n. 3, p. 131-3, 1999.

2 CAPÍTULO I

ÓBITOS CAUSADOS PELA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL DURANTE O PERÍODO DE 1996-2020.

Artigo no formato do periódico Ciência Rural

RESUMO

A Paracoccidiodomicose é uma zoonose causada através da infecção do fungo *P. brasilienses*, tendo o maior fator de risco o manejo com solo contaminado. A maior parte dos trabalhos publicados refere-se a relatos de casos ou de série de casos, por isso, a importância de realização de estudos epidemiológicos sobre a enfermidade. Desta forma, este trabalho objetivou descrever a ocorrência de óbitos por paracoccidiodomicose no Brasil. Fez-se o levantamento de dados do Sistema Informações de Mortalidade – SIM, do Ministério da Saúde, obtendo dados de informações de óbitos registrados no período de 1996 a 2020. Foram registrados 2101 óbitos, 86,39% em homens e 13,52% em mulheres; com a faixa etária em torno dos 40 anos em diante e com baixo grau de escolaridade (entre 1-3 anos) representando 21,51%. A maior parte das mortes ocorreu em ambiente hospitalar (88%). A região Sudeste foi a mais afetada com 42,46% sendo o estado de São Paulo com o maior número de óbitos e a Paraíba com o menor número registrado (1). Pode-se considerar que o sexo masculino, com mais de 40 anos e com baixa escolaridade são fatores de risco para as manifestações clínicas, além de auxiliar no diagnóstico diferencial para outras doenças respiratórias. As regiões Sul e Sudeste são áreas endêmicas pois possuem fatores que favorecem o crescimento do fungo.

Palavras-Chave: Mortalidade. Zoonose. Fungo Dimórfico.

ABSTRACT

Paracoccidiodomycosis is a zoonosis caused by infection with the fungus *P. brasilienses*, with the greatest risk factor being handling contaminated soil. Most of the published works refer to case reports or series of cases, hence the importance of carrying out epidemiological studies on the disease. Thus, this study aimed to describe the occurrence of deaths due to paracoccidiodomycosis in Brazil. Data were collected from the Mortality Information System – SIM, from the Ministry of Health, obtaining information on deaths recorded in the period from 1996 to 2020. 2101 deaths were recorded, 86.39% in men and 13.52% in men. in women; with the age group around 40 years old and with a low level of schooling (between 1-3 years) representing 21.51%. Most deaths occurred in a hospital environment (88%). The Southeast region was the most affected with 42.46% being the state of São Paulo with the highest number of deaths and Paraíba with the lowest number registered (1). It can be considered that being male, over 40 years old and with low education are risk factors for clinical manifestations, in addition to helping in the differential diagnosis for respiratory diseases. The South and Southeast regions are endemic areas because they have factors that favor the growth of the fungus.

Keywords: Mortality. Zoonosis. Dimorphic Fungus.

2.1 INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose é uma zoonose ocasionada pela infecção do fungo de dimorfismo que é alterado com a temperatura: *Paracoccidioides brasilienses* (MUNIZ et al., 2002; PALMEIRO et al., 2005; WANKE; AIDÊ, 2009; NEVILLE et al., 2009), sendo o maior fator de risco o manejo e transporte do solo infectado com o fungo.

Naturalmente, a infecção é vista principalmente em humanos, mas pode ocorrer de forma esporádica em animais selvagens e domésticos (Fig. 1) (SILVEIRA et al., 2008). Dentre eles, o reservatório mais conhecido de *P. brasiliensis*, é o tatu (*Dasypus novemcinctus*).

Devido ao fato do fungo ser encontrado em regiões endêmicas, acredita-se que este habita em locais úmidos, com temperaturas médias de 14 e 24°C e que possuam índices pluviométricos elevados (MARTINEZ, 2015; MOREIRA, 2008; SHIKANAI-YASUDA et al., 2017).

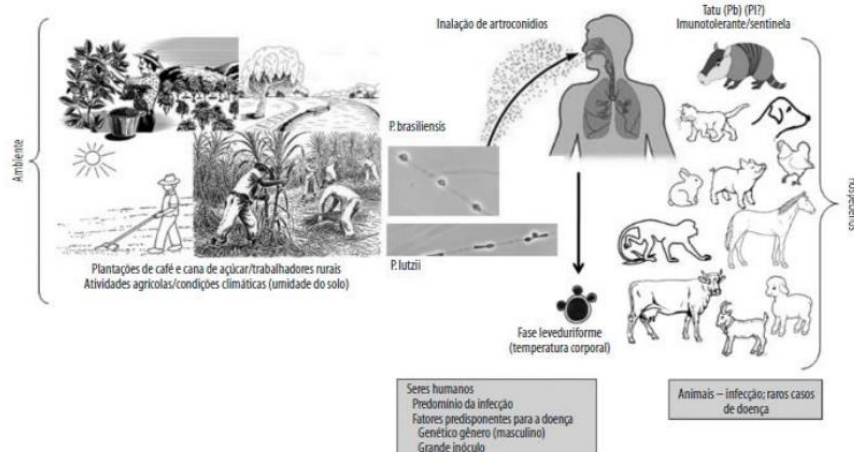
A disseminação dessa doença ocorre em qualquer parte do corpo, podendo ser tanto pelas vias hematógenas, quanto pelas vias linfáticas. Por se tratar de uma infecção fúngica sistêmica, qualquer órgão pode ser afetado e os sinais clínicos podem ser variáveis, geralmente sua progressão acontece de maneira crônica (NUCCI; COLOMBO, 2020).

Estudos mostram que a PCM acomete mais pacientes do sexo masculino, trabalhadores rurais adultos que tem contato constante com vegetação e solo (PANIAGO et al., 2003; FORTES et al., 2011).

Geralmente estes trabalhadores estão inseridos em grupos de baixo nível econômico e social, menos cuidadosos com a higiene e com maior grau de desnutrição (FORTES et al., 2011), sendo o etilismo e tabagismo frequentemente assinalado nos prontuários dos pacientes (PANIAGO et al., 2003). Tais fatores interferem na imunidade do indivíduo e são consideradas fatores de risco pré-existentes (FORTES et al., 2011).

Pelo motivo da paracoccidioidomicose não ser considerada até 2020 uma doença de notificação compulsória, não existe na literatura dados seguros de sua incidência no Brasil. Dessa maneira, a incidência, prevalência e morbidade são embasadas em séries de casos, relatos epidemiológicos, dados de hospitalização e mortalidade (BRASIL, 2020).

Figura 1- Aspectos ecológicos e de transmissão de *Paracoccidioides* spp.



Fonte: Shikanai Yasuda et al. (2018)

Por fim, devido à negligência em consequência da escassez de dados disponíveis, torna-se importante a realização de levantamento, busca e avaliação de dados registrados, na literatura ou em banco de dados oficiais, sobre a ocorrência de casos clínicos ou de óbitos, auxiliando no conhecimento e planejamento de ações de prevenção da infecção humana em regiões de maior ocorrência. Dessa forma, este trabalho objetivou descrever a ocorrência de óbitos por paracoccidioidomicose no Brasil, durante o período de 1996-2020.

2.2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo epidemiológico descritivo, transversal, utilizando-se dados secundários oriundos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), tabnet-datasus (BRASIL, 2022), referente aos óbitos por PCM (Código Internacional de Doenças - CID 10-B41), ocorridos no Brasil no período de 1996-2020. As variáveis consideradas foram:: Faixa Etária (menor 1 ano, 1 a 4 anos, 5 a 9 anos, 10 a 14 anos, 15 a 19 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80 anos e mais e idade ignorada); Sexo (masculino, feminino e ignorado); Escolaridade (nenhuma, 1 a 3 anos, 4 a 7 anos, 8 a 11 anos, 12 anos e mais, 9 a 11 anos*, 1 a 8 anos* e ignorado); Local de

□ *Diferentes agrupamentos de escolaridade se devem às mudanças ocorridas no formulário de declaração de óbito (DO) entre 1999 a 2001.

ocorrência (hospital, outro estabelecimento de saúde, domicílio, via pública, outros e ignorado); Região (Norte, Nordeste, Sudeste, Sul, Centro-Oeste) e seus estados respectivamente.

Os dados foram organizados e compilados em planilhas do Microsoft Office Excel®, de acordo com as variáveis e calculadas frequências absolutas e relativas (%).

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre 1996 e 2020, foram apontados 2101 óbitos por PCM no Brasil, expressando uma média de 84,04 casos/ano. Desses casos, 1815 (86,39%) eram homens e 284 (13,52%) eram mulheres, 2 (0,1%) foram ignorados (Tabela 1).

De acordo com Coutinho et al. (2015), a PCM é a principal micose negligenciada no Brasil, sendo registrados casos clínicos em 27% dos municípios, com 82% dos pacientes internados sendo do sexo masculino.

Deve-se atentar que a PCM apresenta a maior mortalidade entre as doenças micóticas sistêmicas, sendo a oitava causa de morte dentre as doenças parasitárias e infecciosas crônicas. Desse modo, os dados apresentados evidenciam a importância desta micose como importante causa de morte no Brasil, apesar da ausência de programa específico de vigilância epidemiológica.

Vários trabalhos também mostram que o sexo masculino é mais afetado por esta micose (COUTINHO et al., 2015; de SUGUIURA; ONO, 2022; PANIAGO et al., 2003; SILVA et al., 2021), o que pode ser explicado devido ao efeito protetor do estradiol (hormônio feminino) que atua na inibição da transformação do fungo em levedura, levando a uma predileção da doença pelo sexo masculino (BORGES-WALMSLEY et al., 2002; SALAZAR et al., 1988; STOVER et al., 1986; RESTREPO et al., 1984).

De acordo com Moraes et al (2018), *P. brasiliensis* possui um sítio de ligação através da proteína EBP, em seu citosol, que possui afinidade com o hormônio feminino 17- β estradiol fazendo com que o fungo não mude sua conformação de micélio para levedura, assim, o patógeno fica mais vulnerável à fagocitose dos macrófagos, o que facilita sua

eliminação no organismo. Esta afinidade também faz com que haja uma redução significativa na proliferação e no crescimento do mesmo. (PINZAM et al, 2010).

Também tem se discutido, mas com pouco aporte científico, que o fato de as mulheres estarem mais relacionadas aos trabalhos domésticos do que ao trabalho no campo também possa contribuir para tal acontecimento. Já que na maioria dos casos, os homens do campo executam mais atividades agrícolas (PALHETANETO et al., 2003).

Tabela 1- Caracterização dos óbitos por PCM, segundo gênero, faixa etária e escolaridade, ocorridos no Brasil de 1996 a 2020.

Variáveis		Óbitos	
		nº	%
SEXO	Homens	1815	86,39
	Mulheres	284	13,52
	Ignorados	2	0,10
FAIXA ETÁRIA	<1	1	0,05
	1-4	4	0,19
	5-9	17	0,81
	10-14	17	0,81
	15-19	42	2,00
	20-29	102	4,85
	30- 39	174	8,28
	40-49	390	18,56
	50- 59	574	27,32
	60- 69	442	21,04
	70- 79	237	11,28
	>80	100	4,76
ESCOLARIDADE	Ignorado	1	0,05
	Nenhuma	262	12,47
	1 a 3 anos	452	21,51
	4 a 7 anos	412	19,61
	8 a 11 anos	138	6,57
	>12 anos	38	1,81
	1 a 8 anos*	27	1,29
	9 a 11 anos*	8	0,38
	Ignorado	764	36,36
TOTAL		2101	100,00

Fonte: Tabela de autoria própria com dados oriundos do SIM-DATASUS

(BRASIL, 2022)

Em relação a faixa etária da população (Tabela 1), os mais acometidos tinham por volta dos 40 aos 69 anos (66,92% dos casos, correspondendo ao total de 1406 óbitos), sendo 98,1% (2061) dos óbitos em pacientes de 5 anos ou mais, corroborando com dados publicados na literatura científica, que relatam maior frequência da doença e óbitos na população adulta (COUTINHO et al., 2015; de SIGUIURA, et al., 2022; PANIAGO et al., 2003; SILVA et al., 2021).

Wanke (1994) relata que a infecção é prioritariamente adquirida nos primeiros 20 anos de vida, mas que as manifestações clínicas/ evolução da doença só ocorre de forma frequente após 10 e 20 anos da infecção, aparecendo apenas em indivíduos de idade adulta entre 30 e 50 anos relacionado a uma reativação de foco latente. Dessa forma, explica-se uma forte relação com a taxa de mortalidade ser maior em pessoas com 50 anos ou mais e ter um aumento considerável a partir de indivíduos com 40 anos em diante, como foi exposto acima. Além disso, o menor percentual de mortes estava na faixa etária entre menores de 1 ano até os 4 anos, correspondendo ao total de 0,24% (5) dos casos.

Quanto ao grau de escolaridade (Tabela 1), as mortes por PCM foram de maior prevalência em relação à população que teve entre 1-3 anos de estudo representando 21,51% (452) de todos os casos, seguida de pessoas com 4-7 anos de escolaridade, 19,61% (412), com o menor índice de mortalidade na população com 12 ou mais anos de estudos, 1,81% (38). Os resultados do quantitativo de óbitos por PCM registrados no Brasil de 1996 a 2020 considerando as regiões e unidades da federação estão apresentados na tabela 2 e figura 3.

Tabela 2- Caracterização demográfica dos óbitos por PCM, segundo Região/Unidade da Federação – Brasil (1996-2020) (Continua)

Região/Unidade da Federação	Masc	%	Fem	%	Ign	%	Total	%
TOTAL	1815	86,39%	284	13,52%	2	0,10%	2101	100%
Região Norte	186	8,85%	27	1,29%	2	0,10%	215	10,23%
.. Rondônia	74	3,52%	9	0,43%	2	0,10%	85	4,05%
.. Acre	8	0,38%	1	0,05%	-	0%	9	0,43%
.. Amazonas	4	0,19%	1	0,05%	-	0%	5	0,24%
.. Roraima	6	0,29%	1	0,05%	-	0%	7	0,33%
.. Pará	41	1,95%	6	0,29%	-	0%	47	2,24%
.. Amapá	3	0,14%	1	0,05%	-	0%	4	0,19%
.. Tocantins	50	2,38%	8	0,38%	-	0%	58	2,76%
Região Nordeste	74	3,52%	11	0,52%	-	0%	85	4,05%
.. Maranhão	15	0,71%	3	0,14%	-	0%	18	0,86%
.. Piauí	25	1,19%	5	0,24%	-	0%	30	1,43%
.. Ceará	2	0,10%	-	0%	-	0%	2	0,10%
.. Rio Grande do Norte	1	0,05%	1	0,05%	-	0%	2	0,10%
.. Paraíba	1	0,05%	-	0%	-	0%	1	0,05%
.. Pernambuco	3	0,14%	-	0%	-	0%	3	0,14%
.. Alagoas	5	0,24%	-	0%	-	0%	5	0,24%
.. Sergipe	2	0,10%	1	0,05%	-	0%	3	0,14%
.. Bahia	20	0,95%	1	0,05%	-	0%	21	1,00%
Região Sudeste	760	36,17%	132	6,28%	-	0%	892	42,46%
.. Minas Gerais	181	8,61%	40	1,90%	-	0%	221	10,52%

Tabela 2- Caracterização demográfica dos óbitos por PCM, segundo Região/Unidade da Federação – Brasil (1996-2020) (Conclusão)

Região/Unidade da Federação	Masc	%	Fem	%	Ign	%	Total	%
.. Espírito Santo	60	2,86%	11	0,52%	-	0%	71	3,38%
.. Rio de Janeiro	100	4,76%	28	1,33%	-	0%	128	6,09%
.. São Paulo	419	19,94%	53	2,52%	-	0%	472	22,47%
Região Sul	548	26,08%	83	3,95%	-	0%	631	30,03%
.. Paraná	362	17,23%	59	2,81%	-	0%	421	20,04%
.. Santa Catarina	61	2,90%	11	0,52%	-	0%	72	3,43%
.. Rio Grande do Sul	125	5,95%	13	0,62%	-	0%	138	6,57%
Região Centro-Oeste	247	11,76%	31	1,48%	-	0%	278	13,23%
.. Mato Grosso do Sul	47	2,24%	6	0,29%	-	0%	53	2,52%
.. Mato Grosso	120	5,71%	14	0,67%	-	0%	134	6,38%
.. Goiás	72	3,43%	8	0,38%	-	0%	80	3,81%
.. Distrito Federal	8	0,38%	3	0,14%	-	0%	11	0,52%

Fonte: Tabela de autoria própria com dados oriundos do SIM-DATASUS (BRASIL, 2022)

Os maiores índices de óbitos por PCM ocorreram na região Sudeste correspondendo a quase metade dos casos (892 casos; 42,46%), em seguida na região Sul (631 casos; 30,03%), com menor frequência de óbitos por esta micose registrados na região Nordeste (85 casos; 4,04%). Esses dados evidenciam que a PCM esteve presente em todas as regiões e estados brasileiros no período avaliado.

Com relação aos estados, na região Sudeste houve mais casos no estado de São Paulo (22,47%) e Minas Gerais (10,52%). Na região Sul, o estado do Paraná se destacou com 20,04% seguido pelo estado do Rio Grande do Sul com 6,57%.

Dentre os estados do País, a Paraíba foi considerada o estado com a menor mortalidade por PCM (0,05%) apresentando apenas 1 (um) caso ao todo, sendo este do sexo masculino.

Coutinho et al. (2015) relataram a ocorrência de internações hospitalares por PCM em todos os estados, afetando moradores de 27% dos municípios brasileiros. Mais da metade (56,8%) de todas as internações eram de moradores região Sudeste.

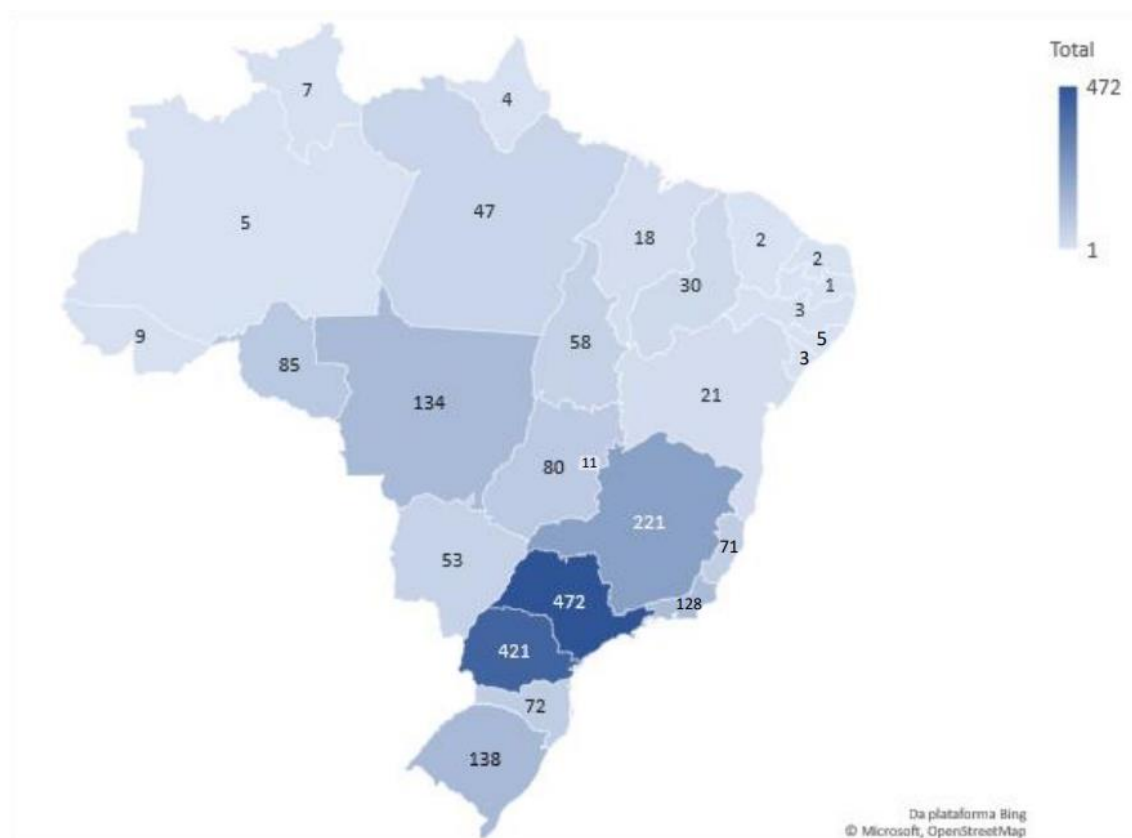
É provável que esse índice esteja relacionado ao fato da região Sudeste possuir pequenas regiões, conhecidas como “reserváreas”, nos quais os fatores ambientais favorecem a sobrevivência do microrganismo, como por exemplo: temperaturas médias de 17°C a 24°C; clima temperado, quente e moderadamente úmido, com índices de chuva de 800mm a

2000mm por ano; altitude entre 47m e 1300m; solo de ph ácido e vegetação fechada (SIMÕES et al., 2004; BLOTTA et al., 1999; LACAZ, 1994; BRUMMER et al., 1993; BORELLI, 1964).

Diferente da região Nordeste no qual, possui temperaturas médias de 28°C a 40 °C, com índices de chuva que variam entre 150mm a 1300mm por ano. O clima é seco e a vegetação é aberta com a presença de solos rasos e pedregosos que dificultam o crescimento do fungo. (RAMALHO, M. F, 2013).

Ademais, as atividades agrícolas como terraplanagem, preparo da terra, atividades de jardinagem, transporte de produtos de origem vegetal estão relacionados como maiores fatores de ameaça para adquirir a infecção por PCM já que em relação aos dados, é visto que a maior parte dos pacientes exerceram atividades de agropecuária aos primeiros vinte anos de vida (SHIKANAIYASUDA et al., 2017).

Figura 2- Mapa coroplético dos óbitos por PCM, segundo Região– Brasil (1996-2020).



Fonte: Figura de autoria própria com dados oriundos do SIM-DATASUS (BRASIL, 2022).

Com relação ao local de ocorrência, a maior parte dos óbitos foram registrados em hospitais destacando cerca de 88,15% dos casos.

Os números de óbitos em domicílio ficaram em segundo lugar representando 7% (Tabela 3).

Tabela 3- Caracterização dos óbitos por PCM, segundo local de ocorrência – Brasil (1996-2020).

Local de ocorrência	Óbitos	
	nº	%
Hospital	1852	88,15
Outro estabelecimento de saúde	44	2,09
Domicílio	153	7,28
Via pública	14	0,67
Outros	13	0,62
Ignorado	25	1,19
Total	2101	100,00

Fonte: Tabela de autoria própria com dados oriundos do SIM-DATASUS (BRASIL, 2022)

Deve-se salientar que este estudo utilizou dados compilados do Sistema de Informação de Mortalidade – SIM (BRASIL, 2022), que só registra os casos após investigação de óbito.

Por isso, esses dados diferem bastante dos obtidos por Coutinho et al. (2015), que relataram taxa de mortalidade hospitalar por PCM de 5%, o que correspondeu a 334 óbitos dos 6732 pacientes internados por esta micose.

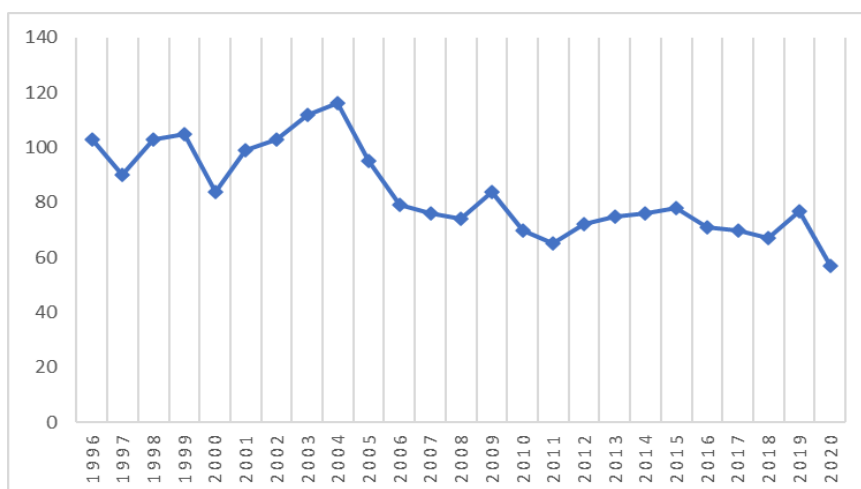
Também é importante destacar a diminuição da mortalidade por PCM evidenciada de forma decrescente com o passar dos anos (figura 3).

Comparando o número de óbitos do ano de 1996 com o ano de 2020, pode-se perceber um decréscimo de 46 mortos, o que corresponde à uma diminuição de 0,55%. Ademais, deve-se levar em consideração a média de 84 casos/ano e um desvio padrão de aproximadamente 16,09.

Contudo, pode haver subdiagnóstico, levando em consideração que os dados de mortalidade dessa doença se caracterizam apenas por séries de casos, relatos epidemiológicos e dados de hospitalização, não sendo obrigatória sua notificação até o ano de 2020 (BRASIL, 2020).

Por este motivo, torna-se necessário a continuação da realização de estudos epidemiológicos, de forma fidedigna, completa e organizada associando-se com os novos casos de notificação obrigatória e realizando estudos comparativos entre os diagnósticos nas regiões do País, além de analisar o nível de informação dos profissionais à fim de evitar que haja falha na vigilância epidemiológica e laboratorial da doença.

Figura 3- Caracterização dos óbitos anuais por PCM – Brasil (1996-2020).



Fonte: Figura de autoria própria com dados oriundos do SIM-DATASUS (BRASIL, 2022)

2.4 CONCLUSÃO

A análise retrospectiva do presente estudo com relação ao número de óbitos por PCM durante o período de 24 anos (entre 1996 até 2020), evidencia que a Paracoccidioidomicose é uma enfermidade que acomete principalmente os homens, de baixa escolaridade, acima de 40 anos sendo estes considerados possíveis fatores de risco. Além disso, a taxa de óbitos registrada foi superior em hospitais e em domicílio. Apesar de ter sido registrada em todos os estados do país, a maior ocorrência de óbitos por PCM foi observada na região Sudeste e Sul por possuir fatores ambientais que favorecem o crescimento do fungo, sendo um diferencial para outras doenças respiratórias, deve-se estar atento à essa enfermidade em locais que tenham falha na vigilância epidemiológica e laboratorial. A Paraíba foi o estado com menor número de óbitos por esta micose.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A afecção destacada é de grande importância para a saúde pública por ser tratar de uma zoonose que é considerada importante causa de mortalidade por doença infecciosa e parasitárias, sendo a mais alta entre as micoses sistêmicas.

Casos e óbitos por paracoccidioidomicose foram registrados em todos os estados brasileiros com maior concentração na região Sudeste e menor no Nordeste, o que pode dever-se às condições climáticas e temperatura, que, na região Sudeste são propícias para o fungo.

A doença clínica e óbitos são mais frequentes em trabalhadores rurais ou pessoas que tem contato com o campo, homens e pessoas com idade acima de 40 anos, e geralmente associada a fatores que podem reduzir a imunidade como tabagismo e etilismo.

São raros os relatos de casos clínicos de PCM em animais domésticos, entretanto, nas regiões endêmicas, os médicos veterinários precisam ficar atentos, principalmente em animais da zona rural ou que tem contato com esta região ou com animais silvestres como os tatus.

REFERÊNCIAS

- BLOTTA MH 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.** v. 61 n.3. p. 390-4, 1999
- BORELLI D. Concepto de reservarea. **Rev Dermatol Venez.** v.4. n. 1. p. 71-7, 1964.
- BORGES-WALMSLEY et al. The pathobiology of Paracoccidioides brasiliensis. **Trends Microbiol.** v. 10. n.2. p. 80-7, 2002.
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS.** Informações de Saúde, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM). Brasília, 2022. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Gabinete do Ministro.** Portaria nº 264, de 17 de fevereiro de 2020. Brasília, 2020.
- BRUMMER E, CASTANEDA E, RESTREPO A. Paracoccidioidomycosis: an update. **Clin Microbiol Rev.** v.2, p. 89-117, 1993.0
- COUTINHO, Z.F. et al. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998-2006). **Trop Med Int Health.** v.20, n.5, p. 673-80, 2015.
- DE SUGUIURA, IMS, ONO, MA. Compulsory notification of paracoccidioidomycosis: A 14-year retrospective study of the disease in the state of Paraná, Brazil. **Mycoses.** 2022; 65: 354– 361. doi:10.1111/myc.13417
- FORTES, M. R. P et al. Imunologia da paracoccidioidomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia** [online]. 2011, v. 86, n. 3 [Acessado 25 Outubro 2022], pp. 516-524. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000300014>>. Epub 21 Jun 2011. ISSN 1806-4841. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000300014>.
- LACAZ CS. **Historical evolution of the knowledge on Paracoccidioides brasiliensis**, 1994.
- MARTINEZ, R. EPIDEMIOLOGY OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 57, n. 19, p. 1120, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s003646652015000700004>.
- MORAIS, C. O. B de, et al. **Expressão heteróloga e caracterização funcional da proteína Atx1 em Paracoccidioides spp.** Sistema de bibliotecas da UFG. Goiânia, 2018.
- MOREIRA, A. P. V. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista**, [São Paulo], v.5, n. 51, p. 1124, 2008.
- MUNIZ, M. A. S et al. Paracoccidioidomicose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. **Radiologia Brasileira.** São Paulo, v. 35, n. 3, p. 147-154,

2002. DOI:10.1590/S0100-398420020003000005. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rb/a/XwSWPYXsYWm3MKTNy8PfFgS/?lang=pt#>

NEVILLE, B. W. ET AL. Patologia oral & Maxilofacial. 3. ed. Rio de Janeiro: **elsevier**, p. 972, 2009.

NUCCI, M.; COLOMBO, A. Clinical manifestations and diagnosis of chronic paracoccidioidomycosis. **UpToDate**, 2020.

PALHETANETO FX et al. A study of 26 cases of paracoccidioidomycosis evaluated at the Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ) Otorhinolaryngology Service. **Rev Bras Otorrinolaringol**. V.69, n. 5, p. 622-7, 2003.

PALMEIRO, M.; CHERUBINI, K.; YURGEL, L. S. Paracoccidioidomicose - revisão da literatura. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 15, n. 4, p. 274-278, 2005. Disponível em: https://www.ufrgs.br/napead/projetos/atlas-virtual-micologia/files/Link_Caso_14.pdf

PANIAGO, A.M.M.; AGUIAR, J.I.A.; AGUIAR, E.S.; da CUNHA, R.V.; PEREIRA, G.R.O.L., LONDERO, A.T.; WANKE, B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** [online]. 2003, v. 36, n. 4, p. 455-459. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0037-86822003000400004>>.

PINZAN, Camila Figueiredo et al. Immunological basis for the gender differences in murine Paracoccidioides brasiliensis infection. **PloSone**, v. 5, n. 5, p. e10757, 2010.

RAMALHO, M. F. de J. L. A FRAGILIDADE AMBIENTAL DO NORDESTE BRASILEIRO: O CLIMA SEMIÁRIDO E AS IMPREVISÕES DAS GRANDES ESTIAGENS. **Sociedade e Território**, [S. l.], v. 25, n. 2, p. 104–115, 2013. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/sociedadeeterritorio/article/view/3629>.

RESTREPO et al. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus Paracoccidioides brasiliensis: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. **Infect Immun**. v.46, n.2, p.346-53, 1984.

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

SHIKANAI-YASUDA, M. A et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde do Brasil, v. 27, n. spe, p. -, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742018000500001>. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/158256>>.

SHIKANAI-YASUDA, M. A et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [Minas Gerais], v. 50, n. 5, p. 715-740, 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037868202302017>.

SILVA, A.L.G.; GUATIMOSIM, B.F.; PEDROSO, E.R.P.; SILVEIRA, H.F.; ASSIS, J.A.; ASSIS, L.A. Análise de dados socioepidemiológicos para construção do perfil de pacientes com paracoccidioidomicose atendidos em um centro de tratamento de Belo Horizonte: um estudo retrospectivo. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 22601-22611, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n5-351>

SILVEIRA, L. H., et al. Occurrence of Antibodies to Paracoccidioides brasiliensis in dairy cattle from Mato Grosso do Sul, Brazil. **Mycopathologia**, p. 165, 367-371, 2008. DOI: [10.1007/s11046-008-9095-2](https://doi.org/10.1007/s11046-008-9095-2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18320347/>.

SIMÕES LB, MARQUES SA, BAGAGLI E. Distribution of paracoccidioidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. **Med Mycol**. v.42, n.6, p.517-23, 2004.

STOVER EP et al. Estradiolbinding proteins from mycelial and yeast-form cultures of Paracoccidioides brasiliensis. **Infect Immun**. v.51, n.1, p.199-203, 1986.

WANKE B, LONDERO at al. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: Franco MF, Lacaz CS, Restrepo-Moreno A, Del Negro G, editors. **Paracoccidioidomycosis**. Boca Raton: CRC Press; p. 109-20,1994.

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. Paracoccideoidomicose. **J. Bras. Pneumol**, v. 35, n. 12, p. 1245–1249, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/4t99kvLdzwQF8L9g95xXTNv/?lang=pt#>.