

Associação entre paracoccidioidomicose e câncer*

Association between paracoccidioidomycosis and cancer

Gustavo da Silva Rodrigues, Cecília Bittencourt Severo, Flávio de Mattos Oliveira,
José da Silva Moreira, João Carlos Prolla, Luiz Carlos Severo

Resumo

Objetivo: Analisar a associação entre paracoccidioidomicose (Pcm) e câncer e realizar uma revisão da literatura sobre esse tópico. **Métodos:** Revisão retrospectiva de 25 casos diagnosticados com Pcm e câncer, extraídos de uma série de 808 casos consecutivos de pacientes adultos diagnosticados com Pcm com base nos testes realizados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre (RS), entre 1972 e 2007. O diagnóstico de Pcm foi confirmado através de exame microscópico direto, exame histopatológico ou imunodifusão. Todos os casos de câncer foram confirmados por exame histopatológico ou citopatológico. **Resultados:** Sintomas respiratórios foram as principais queixas dos pacientes. O envolvimento pulmonar foi o achado mais predominante, seguido pelo tegumentar e linfático. O tipo de tumor mais prevalente foi o carcinoma brônquico, em 15 casos, seguido de outros tipos de carcinoma, e 1 paciente apresentou linfoma de Hodgkin. Em 16 pacientes (64%), o sítio de Pcm era o mesmo do tumor. Na maioria dos casos, o tratamento de Pcm consistiu na administração isolada de sulfanilamida, sulfametoxazol-trimetoprim, cetoconazol, itraconazol ou anfotericina B. A cirurgia foi o tratamento mais comum para o câncer, seguida de radioterapia e quimioterapia. Dos 25 pacientes, 12 foram curados para Pcm, e 4 faleceram. Em 9, o desfecho final era desconhecido. A prevalência de câncer de pulmão na população geral na área em estudo foi significativamente maior em fumantes com Pcm que em fumantes sem Pcm ($p < 0,001$). **Conclusões:** O diagnóstico de Pcm parece aumentar o risco de câncer de pulmão.

Descritores: Paracoccidioides; Paracoccidioidomicose; Neoplasias.

Abstract

Objective: To analyze the association between paracoccidioidomycosis (Pcm) and cancer in a series of 25 cases and to review the literature on this topic. **Methods:** A retrospective review of 25 cases diagnosed with Pcm and cancer, retrieved from a series of 808 consecutive adult patients diagnosed with Pcm based on tests conducted in the Mycology Laboratory of the *Santa Casa Complexo Hospitalar*, in the city of Porto Alegre, Brazil, between 1972 and 2007. The diagnosis of Pcm was confirmed by means of direct microscopic examination, histopathological examination or immunodiffusion test. All cancer cases were confirmed by histopathological or cytopathological examination. **Results:** Respiratory symptoms were the principal complaints of the patients evaluated. Pulmonary involvement predominated, followed by skin and lymph node involvement. The most prevalent tumor was bronchial carcinoma, in 15 patients, followed by other types of carcinoma, and 1 patient had Hodgkin's lymphoma. In 16 patients (64%), the site of the Pcm was the same as that of the tumor. In most cases, Pcm treatment consisted of the isolated administration of sulfanilamide, sulfamethoxazole-trimethoprim, ketoconazole, itraconazole or amphotericin B. The most common treatment for cancer was surgery, followed by radiotherapy and chemotherapy. Of the 25 patients, 12 were cured of Pcm, and 4 died. In 9 patients, the final outcome was unknown. In the general population of the area under study, the prevalence of lung cancer was significantly higher in smokers with Pcm than in smokers without Pcm ($p < 0.001$). **Conclusions:** A diagnosis of Pcm appears to increase the risk of lung cancer.

Keywords: Paracoccidioides; Paracoccidioidomycosis; Neoplasms.

* Trabalho realizado no laboratório de Micologia do Hospital Santa Rita, Santa Casa Complexo Hospitalar, em colaboração com o Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Endereço para correspondência: Luiz Carlos Severo. Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa Complexo Hospitalar. Rua Annes Dias, 285, CEP 90020-090, Porto Alegre, RS, Brasil.

Fax 55 51 3214-8410. E-mail: severo@santacasa.tche.br ou severo@pesquisador.cnp.br.

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 11/12/2009. Aprovado, após revisão, em 23/2/2010.

Introdução

A paracoccidioomicose (Pcm) – causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que é transmitido por via aérea – é a principal micose sistêmica na América Latina. Dependendo do status imunológico do hospedeiro, a infecção primária pode regredir ou evoluir para doença progressiva de curso agudo, subagudo ou crônico.^(1,2)

Apenas alguns estudos avaliaram a associação entre a Pcm e neoplasias⁽³⁾: alguns descreveram casos isolados,⁽⁴⁻¹⁰⁾ ao passo que outros compreenderam investigações clínicas e epidemiológicas de casos hospitalizados.⁽¹¹⁻¹⁵⁾ Fatores imunológicos envolvidos no desenvolvimento da Pcm e a consequente resposta inflamatória crônica podem desempenhar um papel nessa associação, como já demonstrado em outras situações.⁽¹⁶⁾ A possível associação entre a Pcm e o câncer de pulmão merece atenção especial, uma vez que o pulmão é um sítio comum para a localização de Pcm. Outros fatores, além do tabagismo, podem participar da gênese do câncer de pulmão, como demonstrado em pacientes com DPOC, os quais, mesmo após a cessação tabágica, apresentam alto risco de desenvolver câncer de pulmão.^(17,18)

O objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre Pcm e câncer em uma série de 25 casos e realizar uma revisão da literatura sobre esse tópico.

Métodos

Foi feita uma revisão retrospectiva de 25 casos diagnosticados com Pcm e câncer, identificados em uma série de 808 casos consecutivos de pacientes adultos diagnosticados com Pcm com base nos testes realizados no Laboratório de Micologia da Santa Casa Complexo Hospitalar de Porto Alegre (RS), entre 1972 e 2007.

O diagnóstico de Pcm foi confirmado pela identificação de *P. brasiliensis* em espécimes clínicos através de exame microscópico direto com hidróxido de potássio a 20%, em preparados histológicos corados pela impregnação pela prata (Gomori-Grocott) ou em isolados de cultura, bem como pela detecção de anticorpos específicos através de imunodifusão radial dupla.

Em todos os 25 casos, o diagnóstico de câncer foi baseado em exame histopatológico ou citopatológico de biópsia ou espécimes

cirúrgicos. Além dos dados demográficos e dos hábitos de vida, foram revisados os principais achados radiológicos, os principais achados laboratoriais, as principais manifestações clínicas, os tratamentos usados e a evolução das duas doenças.

O número de casos de câncer identificados no grupo de pacientes com Pcm foi comparado àquele encontrado para a população geral na área em estudo e correlacionado com outros tipos de exposição, especialmente a exposição ao fumo.

O delineamento do estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição (protocolo número 826/05).

O teste do qui quadrado foi usado para a comparação das proporções. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

Dos 808 pacientes diagnosticados com Pcm, 796 (98,5%) eram fumantes e 25 (3,1%) apresentaram câncer associado (15 com câncer de pulmão) durante a evolução da micose (Tabela 1). Dos 25 pacientes com Pcm e câncer, todos eram homens, com idade entre 40 e 68 anos (média, 53,5 anos), 24 eram brancos e 1 era negro (paciente 11). Vinte e um pacientes (84,0%) tinham menos de 60 anos de idade. Dos 4 pacientes com mais de 60 anos, 2 apresentaram câncer de pulmão. Doze pacientes (48,0%) eram fazendeiros, e os demais tinham outras profissões. Todos os 25 pacientes eram fumantes, e 4 eram também alcoólatras (pacientes 9, 11, 18 e 25).

No estado do Rio Grande do Sul, Brasil, a população aumentou de 6.664.891 em 1970 para 10.582.887 em 2007. Em 1990, havia aproximadamente 9.500.000 residentes no estado, 48% dos quais eram homens, e aproximadamente 28% dos quais estavam na faixa etária entre 40 e 70 anos. A proporção de fumantes na população masculina com mais de 40 anos passou de um valor médio de 35% na década de 1970 para 20% em 2004.^(19,20) Dessa forma, considerando uma prevalência média de fumantes de 24% na população masculina na faixa etária entre 40 e 70 anos, havia, em média, 306.000 fumantes do gênero masculino por ano durante o período estudado, e aproximadamente 1.600 (0,523%) desses fumantes apresentaram câncer de pulmão.^(21,22) Em contrapartida, o câncer de pulmão foi observado em 15 (1,8%)

Tabela 1 – Características clínicas dos 25 pacientes diagnosticados com paracoccidioidomicose e câncer, Porto Alegre, Brasil, 1972–2007.

Paciente	Idade	Paracoccidioidomicose		Carcinomas/linfoma ^a		Momento do diagnóstico de câncer
		Local/Sítio	Tratamento	Órgão	Histologia	
01	59	Pulmão, boca	Sulfametoxazol-trimetoprima	Pulmão	Células escamosas	6 anos após o de Pcm
02	49	Pulmão, laringe	Sulfametoxazol-trimetoprima	Pulmão	Adenocarcinoma	Simultâneo ao de Pcm
03	63	Pulmão, laringe, linfonodos	Sulfametoxazol-trimetoprima	Pulmão	Células escamosas	4 anos após o de Pcm
04	62	Pulmão ^b , boca	Sulfametoxazol-trimetoprima	Bexiga	Células escamosas	12 anos após o de Pcm
05	57	Pulmão	Sulfametoxazol-trimetoprima & cetoconazol	Pulmão	Adenocarcinoma	2 anos após o de Pcm
06	56	Pulmão, boca	Sulfa, cetoconazol	Rim	Células transicionais	Simultâneo ao de Pcm
07	42	Pulmão, laringe, boca	Sulfamilamida	Pulmão	Adenocarcinoma	2 meses após o de Pcm
08	51	Pulmão, laringe, boca	Sulfametoxazol-trimetoprima & cetoconazol	Pele	Células escamosas	3 meses após o de Pcm
09	40	Pulmão, linfonodos	(mudado para itraconazol)	Pulmão	Células escamosas	6 anos após o de Pcm
10	50	Pulmão, linfonodos	Cetoconazol	Pulmão	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
11	54	Pulmão	Itraconazol	Pulmão	Células escamosas	3 anos após o de Pcm
12	46	Pulmão	Sulfamilamida	Pulmão, metástase	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
13	65	Pulmão	Anfotericina B	Pulmão	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
14	52	Pulmão	Sulfamilamida	Pulmão	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
15	41	Pulmão, boca	Itraconazol	Língua	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
16	49	Pulmão	Cetoconazol	Laringe	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
17	51	Pulmão, laringe	Cetoconazol	Pulmão, metástase	Adenocarcinoma	4 anos após o de Pcm
18	52	Pulmão	Sulfamilamida	Esôfago, metástase	Adenocarcinoma	Simultâneo ao de Pcm
19	56	Pulmão	Sulfametoxazol-trimetoprima	Pele	Células escamosas	1 ano após o de Pcm
20 ^c	59	Complexo primário	Itraconazol	Pulmão	Células escamosas	10 anos após o de Pcm
21 ^d	55	Pulmão ^{e,f}	Nenhum	Pulmão	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
22	58	Pulmão, laringe	Nenhum	Pulmão	Células pequenas	6 dias antes do de Pcm
23	57	Pulmão, língua	Sulfamilamida	Pulmão	Células escamosas	3 meses após o de Pcm
24 ^g	48	Pulmão	Sulfamilamida	Língua	Células escamosas	Simultâneo ao de Pcm
				Linfonodos	Linfoma ^a	7 anos antes do de Pcm
				predominantemente		
25	68	Pulmão	Anfotericina B	Faringe, metástase	Células escamosas	2 meses após o de Pcm

Pcm: paracoccidioidomicose. ^aLinfoma de Hodgkin; ^bAssociado a tuberculose pulmonar; ^cCaso descrito por Maymó Argañaraz et al.⁽⁷⁾; ^dCaso descrito por Gonzalez et al.⁽⁶⁾; ^eInfestação concomitante de *Strongyloides stercoralis* (larvas foram encontradas no exame citológico e na baciloscopia de escarro); ^fDiagnóstico de micose feito durante a autópsia; ^gCaso descrito por Severo et al.⁽⁸⁾; ^hCirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Tabela 2 – Paracoccidioomicose e câncer: casos descritos na literatura.

Tipo de câncer	Sítio	Casos n	Classificação histológica		
Carcinoma	Pulmão ^(3,9,12,13,18,20,23,25,27,30)	25	Epidermoide (n = 8)		
			Indiferenciado de células pequenas (n = 4)		
			Indiferenciado de células grandes (n = 1)		
			Adenocarcinoma (n = 2)		
			Não especificado (n = 10)		
			Pele ^(3,21)	8	Células basais (n = 3)
					Espinocelular (n = 3)
					Não especificado (n = 2)
			Língua ^(3,8,14,21)	5	Epidermoide (n = 1)
					Espinocelular (n = 2)
			Palato ^(4,21)	2	Não especificado (n = 2)
					Epidermoide (n = 1)
			Laringe ^(3,8,14,15)	5	Espinocelular (n = 1)
					Epidermoide (n = 2)
Esôfago ^(3,4,26)	4	Não especificado (n = 3)			
		Epidermoide (n = 2)			
Estômago ^(8,12)	3	Espinocelular (n = 1)			
		Não especificado (n = 1)			
Bexiga ^(3,13)	2	Não especificado			
Próstata ^(3,12)	3	Adenocarcinoma			
Rinofaringe e trato digestivo ⁽³⁾	1 cada	Não diferenciado			
Pênis, adrenal, cólon, rim e paratireóide ^(3,7,8,13)	1 cada	Não especificado			
Não especificado ^(3,12,19)	20	Não especificado			
Subtotal	84				
Linfoma ^(3,11,12,26,29)	5	Linfoma de Hodgkin (n = 2)			
		Não especificado (n = 3)			
Leucemia ^(3,14)	3	Mieloide crônica (n = 1)			
		Mieloide aguda (n = 1)			
		Linfoide crônica (n = 1)			
Total	92				

dos 808 pacientes com Pcm avaliados em nosso estudo, uma proporção significativamente mais alta ($p < 0,001$), com risco relativo de 3,4.

Todos os 25 pacientes com Pcm e câncer buscaram atendimento médico devido a sintomas respiratórios (dispneia, tosse produtiva ou hemoptise). Alguns pacientes também relataram perda de peso, disfagia, anorexia ou febre.

Dentre os 25 pacientes com Pcm e câncer, o diagnóstico de Pcm foi confirmado por imunodifusão em 11, por exame microscópico direto em 9 e por exame histopatológico em 6. Em 14 dos pacientes, o diagnóstico foi confirmado através de um método isolado: exame histopatológico em 7, exame microscópico direto em 4 e imunodifusão em 3.

Os casos de Pcm foram classificados de acordo com os critérios recomendados por Wanke e Londero⁽²⁾: 9 (36%) como forma crônica unifocal (envolvimento pulmonar); 13 (52%), como forma crônica multifocal (envolvimento de dois ou mais órgãos); e 3 (12% – pacientes 21, 24 e 25), como forma aguda (comportamento de patógeno oportunista).

Dos 25 pacientes, 24 (96,0%) apresentaram carcinoma. Dos 24 carcinomas, 15 (62,5%) foram casos de câncer de pulmão. Histologicamente, os tumores de pulmão foram classificados da seguinte forma: 10 como carcinoma de células escamosas (1 com metástase), 4 como adenocarcinoma (1 com metástase), 1 como carcinoma de células pequenas, 7 como

carcinoma epidermoide (2 na pele, 2 na língua, 1 na bexiga, 1 na laringe e 1 na faringe), 1 como adenocarcinoma esofágico, 1 como carcinoma de células transicionais do rim e 1 como linfoma de Hodgkin (esclerose nodular com predomínio linfocítico).

Em 12 casos, a Pcm foi diagnosticada primeiro; em 3 pacientes, o câncer foi diagnosticado primeiro; e, em 10 pacientes, as duas doenças foram diagnosticadas simultaneamente. As duas doenças ocorreram no mesmo sítio em 16 pacientes (64%), sendo que em 15 ocorreram no pulmão e em 1, na língua.

Em 11 pacientes, o tratamento para o câncer foi apenas cirúrgico; em 9, foi usada apenas a radioterapia; em 3, foi usada apenas a quimioterapia; em 1, foi usada uma combinação de cirurgia/radioterapia/quimioterapia; e em 1, os detalhes do tratamento não estavam disponíveis. A Pcm foi tratada com sulfanilamida em 7 casos, com sulfametoxazol e trimetoprima em 5, com cetoconazol em 3, com itraconazol em 3 e com anfotericina B em 2. Dois pacientes foram tratados com uma combinação de sulfametoxazol, trimetoprima e cetoconazol, embora a mudança para itraconazol tenha sido necessária em 1. Outro paciente foi tratado com uma combinação de sulfanilamida e cetoconazol. Dois pacientes não receberam nenhum tipo de tratamento para Pcm. Dos 25 pacientes, 12 foram curados para Pcm e 4 (pacientes 16, 21, 23 e 25) faleceram. Em 9 casos, o desfecho final era desconhecido.

Discussão

A associação entre Pcm e câncer foi descrita pela primeira vez em 1933.⁽²³⁾ Desde então, apenas poucos casos foram relatados (Tabela 2), três dos quais foram incluídos no presente estudo (pacientes 20, 21 e 24). Em uma revisão recente, os dados clínicos de 12 pacientes com Pcm e carcinoma demonstraram que as duas doenças haviam sido diagnosticadas simultaneamente em 58,3% dos casos e que acometiam o mesmo órgão ou tecidos adjacentes em 83,3% dos casos, o que sugeria uma possível relação entre as duas condições.⁽²³⁾

O câncer é uma doença com múltiplos fatores de risco.^(6,7) Dessa forma, a presença simultânea de Pcm e câncer no presente estudo pode ser vista como uma coincidência, especialmente nos casos em que as duas doenças apareciam em sítios

diferentes ou em um mesmo sítio extrapulmonar. No entanto, foi sugerido que há uma associação entre o câncer e a Pcm e que a incidência do primeiro pode ser atribuída à disfunção da imunidade celular observada em casos de Pcm ativo.⁽³⁾ As formas multifocais aguda e crônica de Pcm foram associadas com hiporreatividade transitória a antígenos de *P. brasiliensis* e com uma resposta imune do tipo Th2, caracterizada pela liberação das citocinas IL-4 e IL-10, baixa secreção de IFN- γ e diminuição da destruição parasitária (por macrófagos e células *natural killer*).^(3,23,24) A contínua estimulação de células epiteliais e do sistema mononuclear fagocitário por antígenos fúngicos pode afetar a vigilância celular, causando transformações malignas.

Um fator de risco para a carcinogênese de pulmão é a inflamação crônica com metaplasia escamosa, que foi relatada em 33,0% dos casos de Pcm em um estudo citológico de amostras de escarro e escovado brônquico,⁽²³⁾ e em um recente estudo caso-controle de coorte de base populacional com 1.934 indivíduos com bronquite crônica ou enfisema.⁽¹⁸⁾ Isso pode ser uma consequência da exposição ao cigarro. Ademais, aberrações cromossômicas foram relatadas em culturas de linfócitos de pacientes com Pcm, o que sugere que a aneuploidia desempenha um papel no desenvolvimento de pelo menos alguns tipos de câncer.⁽²⁵⁾

Todos os 25 pacientes diagnosticados com Pcm e câncer, bem como 98,5% dos 808 pacientes com Pcm, eram fumantes, homens e tinham mais de 40 anos de idade. Os carcinomas representaram 96,0% dos casos (Tabela 1), e o câncer de pulmão foi o principal tumor encontrado (60,0%), o que está de acordo com relatos anteriores, nos quais essa associação foi observada em 90,3% dos casos (Tabela 2). A média anual de pacientes com câncer de pulmão nessa população masculina foi aproximadamente 1.600.⁽¹⁷⁾ Uma vez que quase todos os 25 pacientes avaliados no presente estudo eram fumantes e que fumantes representam mais de 90% da população masculina com câncer de pulmão na área em estudo, parece razoável considerar que a maior proporção de casos de câncer de pulmão entre os 808 pacientes com Pcm pode ser atribuída à micose associada. Um fator comum, como a redução da vigilância imunológica, pode contribuir para ambas as condições, ou uma condição pode favorecer a outra, como em casos em que há inflamação crônica e lesões cicatriciais na Pcm, o que aumenta o risco de carcinogênese.⁽²⁶⁾

Na literatura médica, foi relatado que o câncer de pulmão pode se desenvolver em focos fibróticos (cicatrizes) de infecções anteriores, como as causadas por *Mycobacterium tuberculosis* ou *Histoplasma capsulatum*.⁽²⁷⁾ Na maioria das vezes, a cicatriz é uma resposta desmoplásica ao tumor. No entanto, pode também anteceder a neoplasia.^(27,28) Isso poderia explicar a ocorrência de Pcm e câncer no mesmo sítio ou em tecidos adjacentes, como observado em nosso estudo, bem como em casos documentados similares.⁽³⁾ Os danos associados à Pcm encontrados nos pulmões de tais pacientes são decorrentes da doença ativa, e não da cicatrização. No entanto, podem representar a reativação de processos quiescentes, ocorridos no início da infecção (16 anos ou mais).⁽²⁹⁾

A correlação entre a severidade da apresentação clínica de Pcm e o grau de depressão do sistema imune é também conhecida.⁽¹⁶⁾ O câncer propriamente dito não parece interferir na história natural da Pcm.⁽⁹⁾ Dessa forma, pacientes com tumores sólidos apresentam a forma crônica da doença, e a taxa de mortalidade nesses pacientes é similar àquela relatada para pacientes imunocompetentes, exceto para aqueles submetidos a terapia citotóxica ou com metástase. Quando a infecção é concomitante com o câncer de origem hematológica, como linfoma ou leucemia, ela tende a evoluir de forma mais grave, com mortalidade mais alta. Imunossuppressores, como corticosteroides, associados ao efeito imunossupressor do linfoma ou da leucemia, levam à reinfeção ou à reativação de focos quiescentes de Pcm, geralmente localizados nos pulmões.⁽¹⁰⁾

Esse comportamento oportunista do *P. brasiliensis* é revelado em apresentações clínicas que tendem a ser similares às das formas aguda e subaguda disseminadas,⁽²⁾ como visto nos pacientes 21, 24 e 25. Em pacientes com câncer, diferentemente de pacientes com linfoma ou leucemia, infecções fúngicas graves são raras. Nessa população, os principais fatores de risco para o desenvolvimento da micose são o uso de imunossuppressores e a disseminação da neoplasia. No presente estudo, no entanto, o diagnóstico de Pcm precedeu o de câncer em 12 pacientes e foi simultâneo ao de câncer em 10 pacientes, antes de qualquer tipo de tratamento antineoplásico.

Observou-se que doenças crônicas, como a inflamação granulomatosa e a hiperplasia pseudoepiteliomatosa, mimetizam lesões malignas bem diferenciadas, levando ao

diagnóstico incorreto de câncer, e não de Pcm. Diagnósticos incorretos de câncer geralmente têm graves consequências para os pacientes, e os médicos devem atentar para a importância do diagnóstico diferencial em tais casos.⁽²³⁾ Uma vez que o câncer e a Pcm poder ocorrer concomitantemente, biópsias devem ser feitas para que o diagnóstico correto seja estabelecido o quanto antes. Além de métodos microbiológicos e histológicos, a imunodifusão é uma importante aliada para o diagnóstico de Pcm, com sensibilidade de 84,3% e especificidade de 98,9%. No entanto, pode produzir resultados falso-negativos em pacientes imunossuprimidos.⁽²⁸⁾ Em nosso estudo, 3 pacientes (11, 14 e 19) tiveram o diagnóstico de Pcm com base em manifestações clínicas, resultados positivos de imunodifusão para *P. brasiliensis* e exclusão de reações cruzadas com outros agentes.

Em conclusão, o diagnóstico de Pcm parece aumentar o risco de câncer em geral e o risco de câncer de pulmão em particular.

Agradecimentos

Agradecemos sinceramente a Daniela Dornelles Rosa a revisão e correção do manuscrito.

Referências

1. Rizzon CF, Severo LC, Porto NS. Paracoccidioomicose -- Estudo de 82 casos observados em Porto Alegre -- RS. Rev Ass Med Rio Grande Sul. 1980;24:15-7.
2. Wanke B, Londero AT. Paracoccidiooides brasiliensis. In: Topley WW, Wilson GS, Collier LH, Balows A, Sussman M, editors. Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. London: Arnold; 1998. p. 395-407.
3. Leao RC, Mendes E. Paracoccidiooidomycosis, neoplasia and associated infections. Allergol Immunopathol (Madr). 1980;8(3):185-8.
4. Esper FE, Moraes DM, Santos EP, Rocha A. Associação de megaesôfago chagásico com carcinoma de esôfago fistulizado para a aorta, megaduodeno e blastomicose Sul-Americana - Relato de um caso. Rev Col Bras Cir. 1985;12(1):29-33.
5. Gonçalves AJR, Guerra S, Jesus PLL. Paracoccidioomicose aguda escavada associada a carcinoma de paratireóide. Folha Med. 1980;81(6):623-6.
6. Gonzalez HD, Tchoulamjan A, Moreira JM, Urtubey C. Paracoccidioomycosis y carcinoma de pulmon. Prensa Med Arg. 1957;41:468.
7. Maymó Argañaraz M, Luque AG, Tosello ME, Perez J. Paracoccidiooidomycosis and larynx carcinoma. Mycoses. 2003;46(5-6):229-32.
8. Severo LC, Geyer GR, Londero AT, Porto NS, Rizzon CF. The primary pulmonary lymph node complex in paracoccidiooidomycosis. Mycopathologia. 1979;67(2):115-8.

9. Severo LC, Londero AT, Geyer GR, Porto NS. Acute pulmonary paracoccidioidomycosis in an immunosuppressed patient. *Mycopathologia*. 1979;68(3):171-4.
10. Severo LC, Palombini BC, Utz E, Braun SN. Paracoccidioidomycose pulmonar resultante de reativação de lesão quiescente, em paciente imunossuprimido. *J Pneumol*. 1980;6(1):21-2.
11. Gonçalves AJ, Somogy LA, Braga MP, Pedrosa MC, Carvalho FG, Vieira AR, et al. Paracoccidioidomycose (Blastomycose Sul-americana): Experiência de um hospital geral. *Arq Bras Med*. 1984;58(4):237-43.
12. Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomycose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. *Hospital (Rio J)*. 1961;60:375-412.
13. Paniago AM, Aguiar JIA, Aguiar ES, da Cunha RV, Pereira GR, Londero AT, et al. Paracoccidioidomycose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(4):455-9.
14. Pato AM, Giusiano G, Mangiaterra M. Association of paracoccidioidomycosis with different pulmonary pathologies in a hospital in Corrientes Province, Argentina [Article in Spanish]. *Rev Argent Microbiol*. 2007;39(3):161-5.
15. Rapoport A, Santos IC, Andrade Sobrinho J, Faccio CH, Menucelli Jr R. Importância da blastomycose sul americana (BSA) no diagnóstico diferencial com as neoplasias malignas de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 1974;1(1):13-33.
16. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165(4-5):209-21.
17. Walser T, Cui X, Yanagawa J, Lee JM, Heinrich E, Lee G, et al. Smoking and lung cancer: the role of inflammation. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(8):811-5.
18. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Pesatori AC, De Matteis S, Goldstein AM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS One*. 2009;4(10):e7380.
19. SEPLAG - Secretaria do Planejamento e Gestão do RS [homepage on the Internet]. Porto Alegre: SEPLAG [updated 2009 Aug 12; cited 2009 Dec 1]. Atlas Socioeconômico Rio Grande do Sul. Available from: <http://www.seplag.rs.gov.br/atlas/atlas.asp?menu=29>
20. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Prevalência de Tabagismo no Brasil: Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro: Coordenação de Prevenção e Vigilância/INCA/MS; 2004.
21. Rio Grande do Sul. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. Combate à tuberculose sob novo enfoque no Rio Grande do Sul. *Bol Epidemiol (P Alegre)*. 2007;9(5):1-8.
22. Rio Grande do Sul. Secretaria da Saúde. Departamento de Ações em Saúde. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de saúde: mortalidade 2006. Porto Alegre: Núcleo de Informações em Saúde - NIS; 2007.
23. Shikanai-Yasuda MA, Conceição YM, Kono A, Rivitti E, Campos AF, Campos SV. Neoplasia and paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 2008;165(4-5):303-12.
24. Moghaddam SJ, Li H, Cho SN, Dishop MK, Wistuba II, Ji L, et al. Promotion of lung carcinogenesis by chronic obstructive pulmonary disease-like airway inflammation in a K-ras-induced mouse model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(4):443-53.
25. Freire-Maia DV, Garcia MG, Mendes RP, Marques SA, Curi PR, Souza LR. Chromosome aberrations in lymphocyte cultures from paracoccidioidomycosis patients. *J Med Vet Mycol*. 1994;32(3):199-203.
26. Garland LH, Coulson W, Wollin E. The rate of growth and apparent duration of untreated primary bronchial carcinoma. *Cancer*. 1963;16:694-707.
27. O'Byrne KJ, Dalgleish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer*. 2001;85(4):473-83.
28. Oliveira TB, Cury PM. Câncer de pulmão. *HB Científica*. 2002;9(1):25-38.
29. Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(2):89-117.

Sobre os autores

Gustavo da Silva Rodrigues

Mestre em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Cecília Bittencourt Severo

Doutoranda em Ciências Pneumológicas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Flávio de Mattos Oliveira

Pesquisador. Laboratório de Micologia, Hospital Santa Rita, Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre (RS) Brasil.

José da Silva Moreira

Médico Pneumologista. Pavilhão Pereira Filho, Santa Casa Complexo Hospitalar, Porto Alegre (RS) Brasil.

João Carlos Prolla

Professor. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.

Luiz Carlos Severo

Professor Associado. Departamento de Medicina Interna. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.