

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR  
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**José Eduardo Barbosa Pires**

**Kaio Almeida Soares**

**Tales Coutinho de Castro**

**Pedro Henrique de Aguiar**

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO**

**IPATINGA**

**2017**

**José Eduardo Barbosa Pires**

**Kaio Almeida Soares**

**Tales Coutinho de Castro**

**Pedro Henrique de Aguiar**

## **PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior – IMES/Univaço, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Analina Furtado Valadão

Co-orientadora: Prof<sup>a</sup> Maria Emília de Oliveira

**IPATINGA**

**2017**

## PARACOCCIDIOIDOMICOSE: RELATO DE CASO

José Eduardo Barbosa Pires<sup>1</sup>, Kaio de Almeida Soares<sup>1</sup>, Tales Coutinho de Castro<sup>1</sup>, Pedro Henrique de Aguiar<sup>1</sup>, Maria Emília de Oliveira<sup>2</sup>, Analina Furtado Valadão<sup>3</sup>

---

1. Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Co-orientador do TCC.
3. Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientador do TCC.

### RESUMO

**Introdução:** a paracoccidioomicose, também conhecida por blastomicose sulamericana, é uma doença fúngica com quadro clínico polimórfico, variando desde manifestações restritas a pele e mucosas, ao comprometimento sistêmico de múltiplos órgãos. Ela se apresenta como sendo uma patologia muito prevalente na América Latina, especialmente no Brasil. Apesar da comprovada sensibilidade a grande maioria dos antifúngicos sistêmicos, o tratamento é de difícil adesão, por ser muito prolongado. **Objetivo:** relatar um caso fatal de paracoccidioomicose, visando auxílio no diagnóstico e tratamento. **Relato de caso:** paciente L.R.M., 32 anos, feoderma, lavrador e carvoeiro, natural do Nordeste de Minas Gerais, internado devido quadro de dispneia grave, lesões ulcerativas em face, lábios e pés, além de linfadenomegalia cervical bilateral. No hospital foi realizada avaliação clínica do paciente, exames laboratoriais e de imagem para avaliação diagnóstica. A pesquisa BAAR do escarro foi realizada, tendo como resultado a sua negatividade. Tal fato não descarta a possibilidade da existência de tuberculose, tendo sido iniciado tratamento com tuberculostáticos. Diante da gravidade do quadro, iniciou-se o tratamento com variadas classes medicamentosas. Diante da inespecificidade dos achados tomográficos, realizou-se o exame anatomopatológico do linfonodo cervical, havendo evidências compatíveis com *Paracoccidioides brasiliensis*. A demora em se estabelecer o diagnóstico, acarretou atraso no início do tratamento adequado e o paciente evoluiu para piora progressiva do quadro clínico, indo ao óbito. **Conclusão:** na paracoccidioomicose os achados clínicos e tomográficos são inespecíficos, dificultando a definição diagnóstica. É preciso pensar na possibilidade da doença, uma vez que o controle dessa micose está relacionado com a precocidade do diagnóstico, evitando a instalação irreversível de sequelas.

Palavras-chave: Paracoccidioomicose. Blastomicose. Micoses.

### Introdução

A paracoccidioomicose (PCM), assim como o seu agente etiológico foram descritos inicialmente por Adolph Lutz, em 1908, por meio de observações de algumas lesões na mucosa dos indivíduos com a infecção. Posteriormente,

destacaram-se estudos realizados por Alfonso Splendore (1912) e Floriano Paulo de Almeida (1930), em que o agente etiológico da PCM, *Paracoccidioides brasiliensis*, foi caracterizado quanto à sua morfologia e biologia (MARTINEZ, 2010).

Segundo Florez e Castro (2015), a PCM, também conhecida como blastomicose sulamericana, é uma micose sistêmica, com maior prevalência na América Latina, com destaque para Argentina, Venezuela, Colômbia e Brasil, sendo que em zonas rurais endêmicas a incidência gira em torno de 1 a 3 casos por 100.000 habitantes.

A infecção ocorre após a inalação de conídios, que ao germinarem provocam a evolução da doença para a cura ou para formas sintomáticas (GAETTI-JARDIM JÚNIOR; MONTI; GAETTI-JARDIM, 2016).

De acordo com Rad et al. (2017), a PCM pode ocorrer na forma assintomática, em que o nódulo fibrótico paracoccidioidomicótico é controlado pelos mecanismos de defesa do hospedeiro ou evoluir para a forma sintomática, resultando em manifestações clínicas perceptíveis.

A característica que difere a *P. brasiliensis* das demais espécies do fungo está no fato desse microrganismo apresentar sensibilidade a grande maioria dos antifúngicos sistêmicos, o que aumenta consideravelmente a disponibilidade de recursos terapêuticos que podem ser utilizados como forma de tratamento da paracoccidioidomicose (OLIVEIRA et al., 2015).

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo relatar um caso fatal de paracoccidioidomicose, oportunizando a discussão com informações que auxiliem no diagnóstico e tratamento. Essa discussão auxiliará na precocidade da suspeita diagnóstica, permitindo um tratamento adequado em tempo hábil.

## **Método**

Trata-se de uma pesquisa descritiva de relato de caso de um paciente adulto do gênero masculino, feoderma, portador de paracoccidioidomicose.

Para iniciar o trabalho houve a aprovação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP- UNILESTE/MG), sob o parecer com número 1.525.009.

Foi realizada entrevista com paciente, ocasião em que ele foi informado sobre a necessidade de que todos os exames realizados fossem consultados. Além disso,

foi solicitada, também, autorização para acesso às informações contidas nos prontuários médicos.

A coleta de todos os dados contidos no prontuário do paciente, incluindo resultados de todos os exames realizados, foi devidamente autorizada. Foram obtidos também dados por meio de entrevista com o paciente.

Todos os dados coletados foram comparados com informações científicas de livros e artigos científicos.

## **RELATO DO CASO**

Trata-se do paciente L.R.M., do gênero masculino, 32 anos, feoderma, lavrador e carvoeiro, residente na zona rural de um município de pequeno porte do nordeste de Minas Gerais, com estrutura precária no que tange a área de saúde. Esse paciente relata que procurou o serviço médico de seu município desde o surgimento de algumas manifestações clínicas que o incomodavam, tais como: febre, emagrecimento, lesões cutâneas e dispneia aos médios esforços. No entanto, não foi descoberta a causa dessas manifestações clínicas, sendo sempre utilizadas medidas terapêuticas sintomáticas. Com isso, foi possível notar evolução progressiva da sintomatologia, havendo instalação de dispneia grave e persistente.

Diante da visível piora clínica, o paciente resolveu procurar o serviço médico de uma cidade vizinha, que é portadora de maiores recursos na área de saúde. Ao chegar nessa cidade procurou o serviço hospitalar local, sendo internado. À admissão encontrava-se lúcido e orientado no tempo e no espaço e apresentava regular estado geral com quadro dispneico grave e persistente. Além disso, à ectoscopia foi possível verificar lesões ulcerocrostosas em face, lábios e pés (Figura 1). Verificou-se, ainda, linfadenomegalia na cadeia cervical anterior bilateralmente.



Figura 1: Lesões ulcerativas no tegumento do pé e face.

Desse modo, foi realizada minuciosa avaliação clínica do paciente, para se chegar a uma hipótese diagnóstica. Além da anamnese, foram solicitados exames laboratoriais (hemograma completo, glicemia, ureia, creatinina, pesquisa BAAR, urina tipo I e proteína C reativa). A tomografia de tórax revelou opacidades difusas bilaterais nodulares no terço médio dos pulmões (Figura 2). O resultado dos exames laboratoriais evidenciaram anemia microcítica e normocrômica, leucocitose com desvio para esquerda e neutrocitose, proteína C reativa positiva, negatividade de antiestreptolisina O e elementos anormais do sedimento sem alterações físicas, químicas e microscópicas. Além disso, foi verificado glicemia, ureia, creatinina e as transaminases pirúvica e oxalacética dentro dos valores de referência.

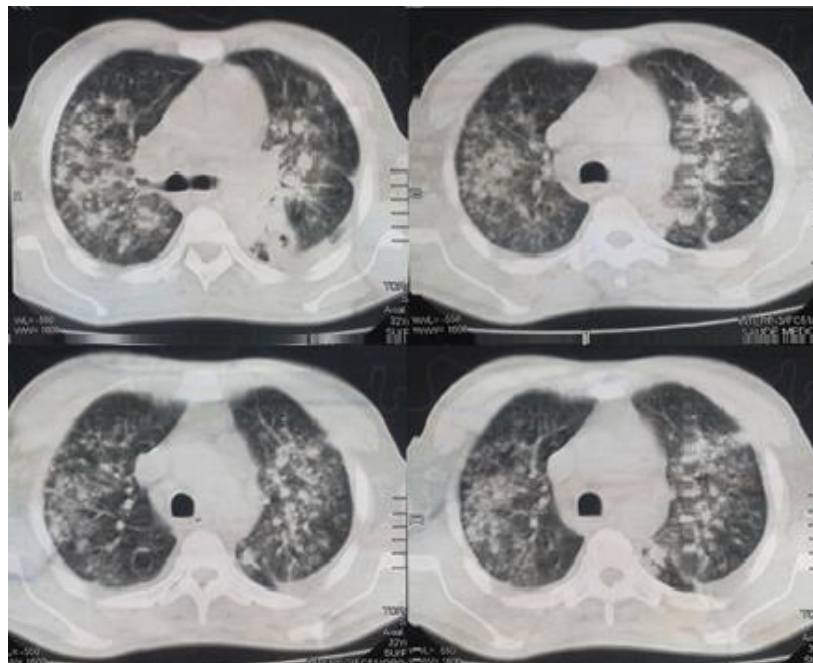


Figura 2: Tomografia computadorizada de tórax, evidenciando nódulos de tamanhos variados pelo parênquima pulmonar.

A negatividade resultante da pesquisa BAAR do escarro, não descartou a possibilidade de tuberculose, pois a sensibilidade desse método é reconhecidamente baixa. Entretanto, mesmo sem a confirmação mais específica de tuberculose, de forma empírica, iniciou-se a terapêutica.

Diante da gravidade do quadro, iniciou-se o tratamento com oxigenoterapia, analgésico, anti-inflamatório, ansiolítico, inibidor de bomba de prótons, broncodilatador e mucolítico, associado a fisioterapia respiratória. Além disso, prescreveu-se uma associação medicamentosa antituberculínica. Diante da dificuldade de diferenciação dos achados tomográficos, realizou-se o exame anatomopatológico do linfonodo cervical, que apontou a existência de células leviduriformes de duplo contorno, com gemulação lateral múltipla compatível com paracoccidioomicose, possibilitando o diagnóstico. No entanto, mesmo antes do resultado dessa biópsia, o conhecimento técnico apurado do médico assistente, propiciou o início do tratamento empírico antifúngico com itraconazol. Lamentavelmente as fibroses cicatriciais dos pulmões, configurando como sequelas irreversíveis, geraram perdas funcionais importantes, que por sua vez acarretaram em insuficiência respiratória fatal, o que culminou com o falecimento do paciente.

## Discussão

A paracoccidioidomicose é uma doença endêmica da América Latina, sendo o Brasil um país com alta incidência. Dados da literatura mostram que o maior número de casos encontrados no Brasil se concentra nas regiões sul, sudeste e centro-oeste, o que vai ao encontro do presente estudo, uma vez que o paciente era natural de Minas Gerais. Além disso, a atividade laboral agrícola executada pelo paciente em questão favorece uma das principais formas de infecção da PCM, que é a inalação de partículas de poeira contaminada com o fungo (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

De acordo com Mendes (1994), a pele é acometida pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* por disseminação hematogênica ou por contiguidade, através de lesões ganglionares ou mucosas, de caráter ulcerativo, ulcerovegetantes ou pápulo-acneiformes. As lesões cutâneas são mais comuns na face, mas podem acometer também genitais, palmas das mãos e planta dos pés. Essas evidências são compatíveis com o caso em questão, no qual foi possível observar lesões ulcerativas em face, lábios e nos pés, como mostrado na Figura 1. Além disso, a linfonodomegalia bilateral na região cervical, auxiliou no diagnóstico de PCM.

A linfadenomegalia cervical é um achado comum e preditor de tuberculose (TBC). Porém, por si só não pode ser atribuído indubitavelmente a essa enfermidade, já que também está presente em outras patologias como a PCM (CASTELO FILHO et al., 2004). Tal evidência sustenta a hipótese de TBC levantada pelos profissionais que assistiram o paciente aqui investigado.

Segundo Quagliato Júnior et al. (2007), o diagnóstico para PCM está diretamente relacionado à experiência dos profissionais assistentes. Em muitas situações, exames radiológicos não permitem clara distinção entre TBC e PCM. Tal fato ocasiona uma maior dificuldade para se realizar o diagnóstico diferencial entre as duas doenças. Essa discussão vai ao encontro do estudo em questão, já que, ao se analisar os exames de imagem, não foi possível distinguir as citadas patologias.

Bombarda et al. (2001) afirmam que a tuberculose miliar (TBCM) acarreta em exames radiológicos a presença de nódulos regulares, bilaterais e difusos por todo parênquima pulmonar. Essa informação não ratifica a suposição diagnóstica de TBCM do paciente em questão, visto que na tomografia computadorizada do enfermo foi verificada a existência de nódulos irregulares e de tamanhos variados,



não seguindo assim o padrão regular da TBCM, mas sim da paracoccidiodomicose, como pode ser visualizado na figura 2.

O tratamento prévio para tuberculose em pacientes diagnosticados, posteriormente, de forma definitiva para PCM, é comum. Desse modo, verifica-se consonância com a conduta dos médicos referente ao relato de caso em questão, já que foi prescrita uma associação medicamentosa tuberculostática. A explicação para esse procedimento se deve à baixa sensibilidade da baciloscopia para TBC, que varia de 50 a 80% (CASTELO FILHO et al., 2004). Dessa forma, mesmo com a negatividade do teste de BAAR, indica-se, nesse caso, o tratamento.

A doença não diagnosticada e não tratada em tempo hábil evolui com amplo acometimento sistêmico e morte em menos de um ano (NOGUEIRA; ANDRADE, 2015). Essa afirmativa corrobora com o presente estudo, uma vez que a demora em iniciar o tratamento adequado, devido atraso em se determinar o diagnóstico, permitiu a progressão da paracoccidiodomicose e o estabelecimento de sequelas irreversíveis. As manifestações clínicas generalizadas, apresentadas pelo paciente, sugerem uma evolução arrastada. Essa situação pode ser atribuída ao fato do paciente ser procedente de uma cidade com poucos recursos médicos, e talvez a experiência clínica lá encontrada não tenha sido suficiente para se suspeitar da paracoccidiodomicose.

No tratamento do paciente desse estudo, além do uso de anti-inflamatórios, classes distintas de antibióticos, broncodilatadores, mucolíticos, sulfato ferroso, benzodiazepínico, utilizou-se o antifúngico Itraconazol (200 mg – 1 comprimido de 12/12horas). O uso de Itraconazol é preconizado largamente na literatura, porém, com posologias distintas. Em consonância com o tratamento do paciente em estudo, verifica-se que a dose de 100 a 400mg/dia de Itraconazol é efetiva quando utilizada de 6 a 24 meses, sendo associadas a altas taxas de melhora clínica. Esse antifúngico é uma droga de escolha devido ao tempo mais curto de tratamento, a menor ocorrência de efeitos colaterais e a menor taxa de recidiva. Além do Itraconazol, a literatura aponta a possibilidade de tratamento do PCM com diversas outras drogas, tais como: anfotericina B, sulfamídicos, azólicos e terbinafina (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

## REVISÃO DA LITERATURA

### EPIDEMIOLOGIA

Segundo Wagner et al. (2016) a paracoccidiodomicose é a micose sistêmica, com maior prevalência na América Latina, sendo que a maioria dos casos foi observada no Brasil.

Gaetti-Jardim Júnior, Monti e Gaetti-Jardim (2016) propõem que em zonas rurais endêmicas a incidência varia de 1 a 3 a novos casos por 100.000 habitantes.

Shikanai-Yasuda et al. (2006) apontam a paracoccidiodomicose como a oitava maior causa de morte por doenças infecciosas sistêmicas, predominantemente crônica, no Brasil. No entanto, adverte que por não haver notificação compulsória, ainda não existem dados epidemiológicos precisos sobre essa micose em território brasileiro, e que os cálculos estatísticos realizados se embasam em uma série de relatos de casos. Cerca de 3180 casos de óbito por PCM foram registrados no Brasil entre 1980 e 1995 segundo o Ministério da Saúde.

De acordo com Morejón, Machado e Martinez (2006), a paracoccidiodomicose pode ser observada a partir dos dois anos de idade, no entanto, estudos apontam a predominância em pessoas com faixa etária entre 30 e 50 anos de idade. Constatou-se ainda que até a fase da puberdade a doença acomete ambos os gêneros sem diferença de prevalência entre eles. Entretanto, na fase adulta cerca de 90% dos casos ocorrem em pacientes do gênero masculino. Tal fato, é atribuído a inibição, conferida pelos estrógenos, da transformação do micélio em levedura. Além disso, observa-se menor relação laboral do gênero feminino na área rural, logo havendo menor exposição ao fungo.

Martinez e Moya (1992) acreditam que o alcoolismo atua como um cofator de risco associado ao tabagismo, se embasando em alguns estudos que apontam o risco 3,6 vezes maior de pessoas que ingerem mais de 50 gramas de álcool diariamente. Os autores afirmam que o álcool parece ter uma influência maior em casos crônicos da doença, uma vez que interfere na produção de surfactante e na função muco ciliar, aumentando os riscos desses pacientes. Em se tratando de tabagistas, revelam que o risco é até 14 vezes maior de se desenvolver a doença.

## PATOGÊNESE

A paracoccidioidomicose é uma infecção sistêmica profunda, que conforme Aleixo et al. (2016), é causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A forma de micélio desse microrganismo habita o solo, e a infecção nos seres humanos ocorre pela inalação de pequenos conídios (4µm de diâmetro) ou por infecções cutâneas pela inoculação direta de poeira contaminada com esporos (KONEMAN et al., 2008).

Segundo Oliveira et al. (2015), esse fungo se encontra na forma saprofítica de micélio na temperatura de 26° C. Nessa condição, ele produz conídios e fragmentos miceliais infecciosos que podem ser inalados pelo homem. Quando essas estruturas alcançam o epitélio dos alvéolos pulmonares, a uma temperatura aproximada de 37° C, elas se transformam em leveduras parasitas.

Após o contágio, de acordo com Bredt et al. (2013), a doença pode disseminar para outros locais por via hematogênica, linfática ou por contiguidade. Dessa forma, fica claro o motivo da patologia ser de caráter sistêmico, como diz Galeazzi et al. (2011).

Apesar de Martinez (2010) caracterizar a doença com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 5%, a evolução segundo Palmeiro (2005) depende da virulência do fungo, da quantidade de conídios inalados e da integridade do hospedeiro.

Após a infecção, segundo Shikanai-Yasuda (2006), o sistema imune tenta controlar a replicação do fungo através da formação de granulomas compactos. Esse tipo de resposta imune, de acordo com Taborda et al. (2015), ocorre devido a antígenos do fungo, como por exemplo, a gp43 e o peptídeo P10, que são responsáveis por ativar a resposta Th1 do paciente na tentativa de conter o microrganismo.

Uma análise feita por Godoy, Lelis e Resende (2006) mostra que pacientes com a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), por possuírem um acometimento do sistema fagocitário-mononuclear, e este constituir uma das primeiras formas de defesa contra o microrganismo, podem apresentar uma ampla variação nas manifestações clínicas, desde evolução indolente até características de forma aguda.

A mudança morfológica do *Paracoccidioides brasiliensis* está diretamente relacionada com a sua patogenicidade, sendo que essa mudança é atribuída em grande parte às alterações da constituição de sua parede celular. Na forma de levedura há uma prevalência do polissacarídeo alfa-1,3-glicano, mas esse carboidrato desaparece quando o fungo atinge a forma de micélio, sendo substituído pelo beta-1,3-glicano. Essa mudança implica na forma de interação do microrganismo com o hospedeiro, visto que o beta-1,3-glicano é um imunostimulador, e é reconhecido pelos receptores de muitas células de defesa, como macrófagos, neutrófilos e linfócitos T. Ao fazer a troca para o alfa-1,3-glicano, a forma de levedura passa a ser menos reconhecida pelo sistema imunológico e torna-se mais patogênica (ARANTES et al., 2015).

Segundo Fortes (2011) o *Paracoccidioides brasiliensis* é desprovido de sistemas de mobilidade, sendo assim, foi necessário o desenvolvimento de características adaptativas para permitir sua adesividade e interação com os tecidos do hospedeiro, impedindo a defesa efetiva e garantindo sua sobrevivência.

Ao ficar evidente os diversos mecanismos que o fungo possui para promover a sua infecção no organismo, Oliveira et al. (2015) afirmam que um dos passos mais importantes no processo de interação do microrganismo com o hospedeiro é a adesão. Nesse mecanismo, proteínas da superfície celular denominadas adesinas, são responsáveis pelo primeiro contato com o hospedeiro, contribuindo então para a invasão e colonização dos tecidos mediante esse processo.

## **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Ferreira (2010) evidencia que a PCM foi dividida em paracoccidioidomicose-infecção (assintomática ou oligossintomática) e paracoccidioidomicose-doença, sendo que a última apresenta subclassificações.

Segundo Ferreira et al. (1990); Telles Filho et al. (2007), na paracoccidioidomicose-infecção o complexo primário (nódulo fibrótico paracoccidioidomicótico) involui espontaneamente, podendo haver fungemia em algum momento da progressão da doença, resultando em focos metastáticos em qualquer órgão. A cicatrização das lesões primárias pode ocorrer em função da destruição do fungo, esterilizando a região. Entretanto, pode ocorrer a persistência destes patógenos, caracterizando um estado latente de infecção. Geralmente, a

alveolite pulmonar impede o desenvolvimento do fungo em um nódulo fibrótico, comprometendo assim, o desenvolvimento e conseqüente aparecimento dos sintomas. Vale ressaltar, que a infecção primária pode ser assintomática ou oligossintomática. Logo, quando ocorrem sinais e sintomas, eles são temporários, inespecíficos, e ainda não é possível distinguí-los de outras infecções pulmonares.

A paracoccidioidomicose-doença pode se apresentar na forma aguda, na forma crônica, e formas residuais ou sequelas (MARTINEZ, 2015). Segundo Gaetti-Jardim Júnior, Monti e Gaetti-Jardim (2016), essa doença apresenta-se de forma extremamente plástica e variada, com grande variabilidade em sua sintomatologia.

Ferreira (1988) afirma que em se tratando da paracoccidioidomicose-doença, o *Paracoccidioides brasiliensis*, assim como outros parasitas intracelulares, pode apresentar-se na forma quiescente, em que seu metabolismo diminui consideravelmente em granulomas e em nódulos fibróticos pulmonares ou extrapulmonares. Alguns fatores interferem nesse período de latência, acelerando a progressão da doença no pulmão ou em outros órgãos após um longo período de tempo, determinando assim a cronicidade da infecção. Alguns dos fatores que alteram esse estado de dormência são o tabagismo, etilismo e AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida).

Em algumas situações, o quadro clínico pode se desenrolar logo após a infecção primária, resultando assim na forma aguda/subaguda da doença. Essa forma é ocasionada pela incapacidade do sistema imune do hospedeiro de responder a infecção, pela grande inalação de conídios ou por uma infecção muito virulenta do fungo, como mostra Ferreira (1988); Telles Filho et al. (2004).

A forma aguda, ou também chamada de juvenil, da paracoccidioidomicose é uma manifestação rara da doença pelo *Paracoccidioidis brasiliensis*. Tal manifestação clínica acomete mais crianças e adolescentes, instaurando-se como uma síndrome mononucleose-like (COSTA et al., 2016).

As manifestações clínicas mais comuns da doença são linfonodomegalias superficiais e profundas (com supuração de massa ganglionar), hepatoesplenomegalia e diversos sintomas digestivos, cutâneos e osteoarticulares, além de anemia, febre e emagrecimento, com rápida deterioração do estado geral da criança (WANKE; AIDÊ, 2009).

Shikanai-Yasuda et al. (2006) afirmam que os linfonodos mais acometidos são principalmente os cervicais e submandibulares e supraclaviculares. Além do

aumento dos linfonodos (linfadenomegalia), ficando evidente na ectoscopia, que a fistulização desses órgãos pode ocorrer, comprovando assim o tropismo do patógeno pela área alterada. A linfonodomegalia é a principal manifestação da paracoccidioidomicose em crianças, sendo que 90 a 100% dos pacientes juvenis apresentam linfadenopatia superficial. Esse acometimento do linfonodo pode ser de pequena, média ou grande dimensões, apresentando-se, na maioria das vezes, duros e palpáveis. Ainda sim, esses linfonodos tendem a fistulizar-se, além de possuírem conteúdo amarelado (pus) rico em fungos (NOGUEIRA; ANDRADE, 2015).

Franco et al. (1987) evidenciaram que no Estado do Pará, as crianças infectadas, assistidas e acompanhadas apresentavam a forma aguda/subaguda da doença, apresentando principalmente adenomegalias superficiais (100% dos casos), hepatoesplenomegalia, alargamento do mediastino e massas intra-abdominais, além de apresentarem icterícia e lesões ósseas.

Wanke e Aidê (2009) evidenciaram que as manifestações clínicas mais presentes na forma crônica são relacionadas ao pulmão, assim, os enfermos apresentam principalmente cansaço, dispneia, febre, tosse, emagrecimento e infiltrado reticulonodular. Lima et al. (2017) apontam que a forma crônica, comum em adultos, possui o pulmão como principal foco de acometimento.

Considera-se a apresentação unifocal quando a micose está restrita a apenas um órgão e multifocal quando mais de um órgão é envolvido (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006).

Segundo Mendes et al. (1994) a paracoccidioidomicose pode acometer qualquer órgão, possuindo tendência ao alastramento. Essa realidade faz com que essa doença possua um variado quadro clínico apresentado pelos pacientes. Porém, o comprometimento de muitos órgãos pode não apresentar repercussão clínica, ficando detectados apenas nas necropsias. Assim, os pacientes em geral apresentam indisposição, mal-estar generalizado, anorexia e emagrecimento que pode levar a caquexia.

No pulmão, as lesões causadas pelo *Paracoccidioides brasiliensis* envolvem principalmente os bronquíolos e o tecido conjuntivo peribronquilar, sendo os aspectos clínicos mais comuns o espessamento esparso do septo interlobular, bronquiectasia por tração, espessamento de feixe broncovascular e aumentos dos espaços aéreos (FUNARI et al, 1999). Nessa micose, a reativação endógena começa pela região

hilar, invertendo assim o fluxo linfático e favorecendo a disseminação do fungo pelos tecidos peribrônquicos. Na maioria das vezes, esse processo é bilateral e resulta na chamada “asa de borboleta”, características de exames radiológicos pulmonares em portadores de PCM (FERREIRA, 1988; TELLES FILHO et al., 2007).

Shikanai-Yasuda et al. (2006) complementam que as lesões pulmonares podem ocasionar processos fibróticos, que por sua vez, poderá resultar em patologias crônicas pulmonares. Caso não seja tratada, a micose se agrava, ocorrendo assim o declínio da função pulmonar, podendo impossibilitar a realização de atividades profissionais e comprometer as atividades rotineiras. É importante destacar que mesmo quando o paciente é tratado com fungicidas, a insuficiência pulmonar é irreversível.

Ferreira et al. (1990) reforçam que a infecção mesmo tratada, pode apresentar pacientes com quadro clínico resultante das lesões residuais, constituindo a forma sequelar da paracoccidiodomicose-doença. As sequelas, segundo Ferreira (1988), caracterizam-se pelas manifestações cicatriciais posteriores ao tratamento da micose, sendo as mais comuns a estenose de traqueia, fibrose pulmonar e insuficiência da suprarrenal.

Marques (2003) afirma que o comprometimento neurológico é parte integrante da disseminação da paracoccidiodomicose, podendo aparecer, às vezes, entre as manifestações iniciais. Os sinais relativos à medula espinhal também existem, e são correlacionados com a localização e gravidade da lesão. Villa et al. (2000) ressaltam que tais manifestações neurológicas existentes são condizentes com o processo expansivo centroencefálico, apresentando-se na forma de hipertensão intracraniana e sinais neurológicos localizados. Frequentemente, também pode-se observar lesões granulomatosas pseudotumorais no tecido nervoso cerebral e a hipertensão intracraniana ocasiona déficits motores, sensoriais, cognitivos, cefaléias e convulsões (NOGUEIRA; ANDRADE, 2015).

As lesões nas adrenais são, quando comparadas com os linfonodos e pulmão, mais raras em pacientes com a forma crônica disseminada, sendo encontradas em aproximadamente 50% de enfermos portadores da infecção. Porém, constitui-se como a principal glândula endócrina acometida nesse processo infeccioso (DEL NEGRO; LACAZ; FIORELLO, 1982).

Bredt et al. (2013) mostram que existem diversas alterações na função das glândulas adrenais, como por exemplo a hiperpigmentação mucocutânea associada

à perda de peso, fadiga, astenia, fraqueza, náuseas e vômitos. Não obstante, foram notados em pacientes infectados pelo *Paracoccidioides brasiliensis* quadros de hipercalemia e hiponatremia, além de índices baixos de cortisol, mostrando assim déficit de funcionamento das suprarrenais de pessoas infectadas. Em biópsias das adrenais de pacientes com paracoccidioidomicose foram constatadas lesões expansivas sólidas bilaterais, comprometendo principalmente as células do córtex dessa glândula, o que explica a queda na produção de seus hormônios.

As lesões cutâneas na PCM são bastante frequentes se comparadas a outras manifestações. Lesões na mucosa oral, geralmente, são acompanhadas de lesões pulmonares, porém, podem existir lesões em toda pele do corpo, com manifestações faciais, digitais e genitais. Além disso, a região bucal apresenta elevado número de feridas com aspecto granular, eritematoso e ulcerado com um fino pontilhado hemorrágico, geralmente denominadas estomatite moriforme. Os sítios mais acometidos são lábios, bochechas, assoalho de boca, língua e faringe. O periodonto também pode estar comprometido, o que resulta em mobilidade dentária (CERRI; SILVA; PACCA, 1998; ARAÚJO; SOUZA, 2002; MARTINS et al., 2003). Cantaño e Morales (2015) evidenciaram em seus estudos realizados em pacientes portadores de paracoccidioidomicose, a existência de feridas de caráter pustuloso no tegumento dos braços e troncos. Já Dias et al. (2015), mostram em seus estudos que as biópsias das lesões confirmaram a infecção, identificando as leveduras do fungo no tecido, chamadas de “células volantes”. Foram notados também, ao exame dermatológico de pacientes portadores dessa infecção fúngica, úlceras de 3cm x 2cm, apresentando bordas suspensas, eritematosas, infiltradas com pontos hemáticos.

## **DIAGNÓSTICO**

O processo de investigação inicial da PCM, baseia-se em: anamnese direcionada para as formas clínicas da doença, radiografia de tórax, hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa e níveis séricos de proteínas, eletrólitos, bilirrubinas, enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase (NOGUEIRA; ANDRADE, 2015).

Para a detecção da Paracoccidioidomicose em exames laboratoriais, identifica-se o seu agente etiológico, por meio de exame micológico direto do



escarro, exame histopatológico ou citopatológico, através da biópsia ou cultura de punção (ALVARENGA et al., 2016).

O diagnóstico da doença pode ser realizado através da pesquisa direta do fungo ao microscópio em espécimes clínicas cultivadas. Além disso, utiliza-se como material de análise o escarro, aspirado linfonodal ou raspado das lesões cutâneas, identificado por meio da visualização microscópica de múltiplas células de levedura, que são caracterizadas pela união dos blastoconídios à levedura mãe por meio de estreitas pontes celulares, em aspecto de roda de leme (COSTA et al., 2016).

A reação de imunodifusão dupla (IDD) é um dos testes mais utilizados na clínica médica, porém o diagnóstico pode ser obtido através de métodos diretos, como exame a fresco, histopatológico e cultura, ou pelo método indireto, por meio de técnicas como sorologia específica *anti-Paracoccidioides* (DIAS et al., 2015).

Segundo Gaetti-Jardim Júnior, Monti e Gaetti-Jardim (2016), o principal antígeno para reconhecimento da paracoccidioidomicose, é a presença de glicoproteína 43 kDa ou de anticorpo específico voltados contra ela. Outras duas importantes glicoproteínas podem ser utilizadas para detecção da PCM em pacientes acometidos pelo fungo, a gp70 e gp27. A primeira, possui peso molecular de 70kDa e representa um importante marcador de doença ativa. Já a segunda, de peso correspondente a 27 kDa, possui alta especificidade para identificação da doença.

### **Diagnóstico diferencial**

Para a diferenciação da paracoccidioidomicose com a tuberculose, pode-se utilizar o teste de imunodifusão radial dupla, por apresentar baixo custo e simplicidade. Entretanto, pode-se realizar testes mais específicos, como ELISA e Western Blot. Contudo, um achado inquestionável para o diagnóstico da PCM, é a evidência de anticorpos produzidos contra o componente 43 kDa (BERTONI et al., 2010). Além disso, o que define o diagnóstico das doenças é a presença, nos espécimes analisados, do fungo (paracoccidioidomicose) ou do bacilo de Koch (WANKE; AIDÊ, 2009; QUAGLIATO JÚNIOR et al. 2007).

Segundo Palmeiro, Cherubini e Yurgel et al. (2005); Sposto (1993); Giovani et al. (2000); Blotta et al. (1999), deve-se diferenciar a PCM de manifestações estomatológicas como as de carcinoma espinocelular, histoplasmose,

coccidioidomicose, sífilis, tuberculose, granulomatose de Wegener, leishmaniose e sarcoidose, por meio de técnicas como, por exemplo, a identificação de glicoproteína 43kDa, produzida pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, durante sua fase infectante.

Segundo Gomes, Wingeter e Svidzinski (2008), o diagnóstico da PCM pode tornar-se tardio, pois a doença possui similaridade com várias patologias pulmonares. As lesões pulmonares causadas pela paracoccidioidomicose, são inespecíficas e portanto não permitem concluir o diagnóstico isoladamente.

O diagnóstico de PCM, de acordo com Godoy, Lelis e Resende (2006), deve ser considerado em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). A associação entre as duas doenças é comumente caracterizada pelo acometimento do sistema fagocitário-mononuclear, tal como descrito na forma juvenil aguda ou subaguda dos indivíduos imunocompetentes. Sendo assim, segundo Nogueira e Andrade (2015), deve-se enfatizar a necessidade de se considerar sempre a possibilidade da ocorrência de PCM na AIDS, e estabelecer o diagnóstico diferencial por meio da detecção, por exemplo, da glicoproteína 43-kDa.

Em estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul, Paniago et al., (2003), constataram a coexistência de PCM com tuberculose. A associação PCM e AIDS também ocorreu em nove pacientes da pesquisa. Já a coexistência de PCM e strongiloidíase compareceu em 22,9% dos casos. Destaca-se que o exame microscópico direto de material obtido das lesões deve ser o preferido para realização do diagnóstico diferencial, por sua simplicidade e eficiência.

Segundo Gomes et al. (2008), o tabagismo nos doentes com alterações radiológicas, além de agravar a evolução da paracoccidioidomicose e das complicações na função pulmonar, dificulta o diagnóstico da PCM. Essa combinação afeta a qualidade de vida dos pacientes e justifica a necessidade de incluir o diagnóstico diferencial da doença fúngica em relação as enfermidades pulmonares em indivíduos com sintomas respiratórios crônicos.

## **TRATAMENTO**

Shikanai-Yasuda et al. (2006) consideram que a paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, com comprometimento variado no que tange a sua extensão

e intensidade. Preconiza-se um tratamento individualizado e à princípio focado na sintomatologia.

Segundo Telles Filho et al. (2004) uma característica que difere a *P. brasiliensis* das demais espécies de fungo está no fato desse microrganismo apresentar sensibilidade a grande maioria dos antifúngicos sistêmicos, o que aumenta consideravelmente a disponibilidade de recursos terapêuticos que podem ser utilizados como forma de tratamento da paracoccidioidomicose, como por exemplo: a anfotericina B, derivados azólicos e sulfamídicos. O tratamento da doença para Oliveira et al. (2015) baseia-se na gravidade da infecção, do tipo de agente antifúngico e no tempo de uso.

Wanke e Aidê (2009) demonstram que a paracoccidioidomicose apresenta considerável índice de cura, podendo variar de 69 a 100%. O itraconazol é o medicamento mais utilizado atualmente nas formas leve e moderada, porém o cotrimoxazol também é bastante utilizado na terapêutica da PCM. Contudo, quando a doença evolui para as formas mais graves ou quando o paciente possui intolerância ao tratamento convencional, utilizam-se formulações de anfotericina B.

Telles Filho et al. (2004) afirmam que pacientes tratados com itraconazol apresentam uma taxa de recaída de 5 a 15 % após um tempo de 12 meses, podendo variar de acordo com algumas situações, como por exemplo, a utilização de bebidas alcoólicas, absorção individual do medicamento e presença de doenças imunodepressoras. No entanto, ao analisar pacientes tratados somente com anfotericina B os índices de recaída ultrapassaram 20 a 30 % se comparados com aqueles que foram medicados com itraconazol. Além disso, mesmo em quadros graves da doença em que a anfotericina B é recomendada, o seu uso tem diminuído atualmente, devido seu grau de toxicidade.

De acordo com Pedroso et al. (2009) o voriconazol possui a mesma eficácia que o itraconazol, no entanto ele pode ocasionar uma maior incidência de quadros adversos. Desse modo, pode apresentar-se como uma boa opção de tratamento em casos de neuroparacoccidioidomicose, por possuir considerável capacidade de penetração no sistema nervoso central. Deve-se ressaltar a importância de se considerar a interação medicamentosa no momento da prescrição. No caso do voriconazol, não pode haver associação com alguns tipos de medicamentos, como rifampicina. Já o itraconazol não pode ser associado com fenitoína, barbitúricos, astemizol, antiácidos e bloqueadores de hidrogênio.

Shikanai-Yasuda et al. (2006) mostraram que não se recomenda a utilização de azólicos em gestantes, pois têm ação teratogênica, realizando nesses casos terapêutica com anfotericina B associada com sulfametoxazol-trimetropim após quatro semanas de gestação e interrompendo seu uso pelo menos uma semana antes do parto. Observou-se também que em pacientes com complicações renais não se deve administrar anfotericina B devido sua nefrotoxicidade, utilizando nesse caso itraconazol. Já em casos de alterações hepáticas não é recomendado o uso de azólicos, pois podem causar toxicidade, devendo ser administrado com cuidado. Nesse caso, indicam-se outras drogas, tais como a anfotericina B em desoxicolato, por apresentar menos restrições.

Wanke e Aidê (2009) levaram em consideração quatro critérios de cura para PCM proposto por Mendes (1994), que são: o clínico, o micológico e o radiológico.

O critério clínico, conforme Wanke e Aidê (2009) considera a regressão dos sinais e sintomas da doença, bem como realiza a diferenciação da sintomatologia advinda de sequelas ocorridas principalmente nos pulmões, sistema linfático, adrenais e sistema nervoso central, daqueles decorrentes de uma possível reagudização do quadro clínico.

Segundo Gomes, Wingeter e Svidzinski (2008) o critério radiológico procura analisar a estabilização do padrão de imagens radiológicas pulmonares em radiografias de tórax a cada 2 ou 3 meses. Já o critério imunológico baseia-se na detecção de anticorpos através de métodos sorológicos, observando a estabilização do título em valores baixos, através de coleta de soro realizada periodicamente.

Telles Filho et al. (2004) concluiu que a erradicação do fungo no organismo não é possível, porém as formas de tratamento procuram diminuir e estabilizar a quantidade da *P. brasiliensis*, buscando o equilíbrio entre parasita e hospedeiro, sendo necessário o acompanhamento do paciente mesmo após a obtenção dos critérios de cura.

Shikanai-Yasuda (2015) relata o tratamento para a fibrose pulmonar deixada pela micose sistêmica a partir do uso combinado de pentoxifilina e itraconazol, além da prescrição de glicocorticoides e mineralocorticoides para aqueles que tiveram insuficiência das adrenais.

## **Conclusão**

À luz da literatura e considerando o caso relatado, conclui-se que a paracoccidioomicose apresenta difícil suspeita diagnóstica, tendo em vista a semelhança sintomatológica com outras doenças. Tal fato favorece a evolução dessa micose sistêmica, já que o seu controle está relacionado com a precocidade do diagnóstico e tratamento adequado, pois assim é possível evitar a instalação irreversível de sequelas.

Além disso, a prolongada duração terapêutica, que acarreta em difícil adesão do paciente ao tratamento, associada a impossibilidade de extinção fúngica do organismo, ensejam em maior dificuldade em se tratar o indivíduo.

**Abstract****PARACOCCIDIOIDOMYCOSE: CASE STUDY**

Introduction: Paracoccidioidomycosis, also known as South American blastomycosis, is a fungal disease with a polymorphic clinical aspect, ranging from skin and mucosal manifestations to systemic involvement of multiple organs. It presents as a common pathology in Latin America, especially in Brazil. In spite of the proven sensibility to the vast majority of systemic antifungals, the treatment is difficult to adhere to, since it is very prolonged. Aim: To report a fatal case of paracoccidioidomycosis, that would aid information in the diagnosis and treatment of paracoccidioidomycosis. Case report: L.R.M. was a 32-year-old male patient, feoderma, farmer and Carvoeiro, a native of the northeast of Minas Gerais, who was hospitalized due to severe dyspnea, ulcerative lesions on the face, lips, and feet, as well as bilateral lymph adenomegaly in the cervical region. After hospital admission, a thorough clinical evaluation of the patient was performed, with the request of laboratory and imaging exams to arrive at a diagnostic hypothesis. The BAAR survey was conducted, and the resulting negativity did not rule out the possibility of tuberculosis, and antitubercular therapy was started. Due to condition severity, treatment with several drug classes was started. However, due to the difficulty of differentiating the tomographic findings, the anatomopathological examination of the cervical lymph node was carried out, which indicated the existence of double-contour leviduriform cells, with multiple lateral grooves compatible with paracoccidioidomycosis. The delay in establishing the diagnosis caused a delay at the beginning of the appropriate treatment, which culminated in the death of the patient. Conclusion: In paracoccidioidomycosis the clinical and tomographic findings are non-specific, making it difficult to diagnose. The control of this mycose is related to the precocity of the diagnosis since it is possible to avoid the irreversible installation of sequelae.

Keywords: Paracoccidioidomycosis. Blastomycosis. Mycoses.

## REFERÊNCIAS

- ALEIXO, R. Q. et al. Manifestações bucais da paracoccidioidomicose: relato de caso. **Clipeodonto**, v. 8, n. 2, p. 45-50, 2016.
- ALVARENGA, J. A. L. S. Paracoccidioidomycosis in the spine: case report and review of the literature. **Sao Paulo Med J.**, v. 134, n. 3, p. 263-67, 2016.
- ARANTES, T. D. et al. Paracoccidioides brasiliensis and Paracoccidioides lutzii, a secret love affair. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 57, n. 19, p. 25-30, 2015.
- ARAÚJO, M. S.; SOUZA, S. C. O. Análise epidemiológica de pacientes acometidos com paracoccidioidomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. **Rev. Pós-Grad.**, v. 7, p. 22-6, 2002.
- BERTONI, et al., Paracoccidioidomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 46, n. 1, p. 17-21, 2010.
- BLOTTA, M. H. S. L 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. 4, p. 61-390, 1999.
- BOMBARDA, S. et al. Imagem em tuberculose pulmonar. **J. Pneumol.**, v. 27, n. 6, p. 329-340, 2001.
- BREDT, C. S. O. et al. Insuficiência adrenal por paracoccidioidomicose. **Rev. Med. Res.**, v. 15, n. 3, p. 181-187, 2013.
- CASTELO FILHO, A. et al. II Congresso brasileiro de tuberculose: diretrizes brasileiras para tuberculose. **J. Bras. Pneumol.**, 2004; v. 30, n. 1, p. 1-56, 2004.
- CATAÑO, J. C.; MORALES, M. Cutaneous Paracoccidioidomycosis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 93, n. 3, p. 433-434, 2015.
- CERRI, A.; SILVA, E. X. S. R.; PACCA, F. T. Paracoccidioidomicose: aspectos de interesse para o cirurgião-dentista. **Rev. Paul. Odont.**, v. 20, p. 19-24, 1998.
- COSTA, V. E. A. et al. Relato de caso: paracoccidioidomicose juvenil. **Rev. Pat. Tocantins**, v. 3, n. 3, p. 3-9, 2016.
- DEL NEGRO, G., LACAZ, C.S., FIORELLO, A. M. Paracoccidioidomicose Blastomicose Sul-Americana. **Sarvier-Edusp**, p. 195-202, 1982.
- DIAS, P. C. R. et al. Paracoccidioidomicose cutânea: reveladora de doença sistêmica. **Diagn. Tratamento**, v. 20, n. 2, p. 53-5, 2015.
- FERREIRA, M. S. Classificação das Formas Clínicas. In: FOCCACIA, R. **Tratado de Infectologia**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2010, v. 2, p. 1524.

FERREIRA, M. S. **Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomicose.** Tese de livre docência. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1988.

FERREIRA, M. S. et al. Isolation and characterization of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from a dogfood probably contaminated with soil in Uberlândia, Brazil. **J. Med. Vet. Mycol.**, v.28, p. 253-6, 1990.

FLÓREZ, C. J. M.; CASTRO, N. C. Artículo de Revisión Paracoccidiodomicosis. **Medicina U.P.B.** v. 34, n. 2, p. 126-137, 2015.

FORTES, M. R. P. Imunologia da paracoccidiodomicose. **An. Bras. Dermatol.**, v. 86, n. 3, p.516-25, 2011.

FRANCO, M. et al. Paracoccidiodomycosis: a recently proposed classification of its clinical forms. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 20, n. 2, p. 129-32, 1987.

FUNARI, M. et al. Chronic pulmonary paracoccidiodomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. **American Journal Roentgenology**, v. 173, p. 59-64, 1999.

GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E.; MONTI, L. M.; GAETTI-JARDIM, E. C. Etiology, epidemiology e clinical manifestations of paracoccidiodomycosis. **Arch Health Invest.**, v. 5, n. 2, p. 98-105, 2016.

GALEAZZI, G. C. et al. Fungal Colitis by *Paracoccidioides brasiliensis*: a case report. **J. Coloproctol.**, v. 31, n. 4, p. 393-396, 2011.

GIOVANI, E. M. et al. Paracoccidiodomycosis in an HIV-positive patient: a case report with gingival aspects. **Oral Dis.**, v. 9, p. 63-27, 2000.

GODOY, P.; LELIS, S. S. R.; RESENDE, U. M. Paracoccidiodomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de necropsia. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 39, n. 1, p.79-81, 2006.

GOMES, E.; WINGETER, M. A.; SVIDZINSKI, T. I. E. Dissociação clínico-radiológica nas manifestações pulmonares da paracoccidiodomicose. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 41, n. 5, p. 454-458, 2008.

KONEMAN, E. et al. **Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido.** 6.ed. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN, 2008.

LIMA, T. C. et al. Paracoccidiodomycosis in a liver transplant recipient. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 50, n. 1, p. 138-140, 2017.

MARQUES, S. A. Paracoccidiodomicose: Atualização Epidemiológica, Clínica e Terapêutica. **An. Bras. Dermatol.**, v. 78, n. 2, p. 135-150, 2003.

MARTINEZ, R. Etioepidemiologia e Ecologia. In: Foccacia R, Veronesi R, editor. Tratado de Infectologia. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 1515-1518.



MARTINEZ, R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. **Rev. Inst. Med. Trop**, v. 57, p. 11-20, 2015.

MARTINEZ, R.; MOYA, M. J. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. **Rev. Saúde públ.**, v.26, n.1, p. 12-16, 1992.

MARTINS, G. B. et al. Paracoccidioidomicose bucal: relato de três casos. **RBPO**, v. 2, p. 22-8, 2003.

MENDES, R. P. et al. Treatment and control of cure. In: Franco M, Lacaz C S, Retrepo-Moreno A, Del Negro G. Paracoccidioidomycosis. **CRC Press**, p. 373-92, 1994.

MOREJÓN, K., MACHADO, A. A., MARTINEZ, R. Paracoccidioidomicose em pacientes co-infectados pelo HIV-1. **Rev. Med. HC-USP de Ribeirão Preto**, 2006.

NOGUEIRA, M. G. S.; ANDRADE, G. M. Q. Paracoccidioidomicose em crianças e adolescentes. **Rev. Med. Minas Gerais**, v. 25, n. 2, p. 260-268, 2015.

OLIVEIRA, H. C. et al. Paracoccidioides-host Interaction: An Overview on Recent Advances in the Paracoccidioidomycosis. **Front. iMicrobiol.**, v. 6, p. 1319, 2015.

PALMEIRO, M.; CHERUBINI, K.; YURGEL, L. S. Paracoccidioidomicose- Revisão da Literatura. **Scientia Medica**, v. 15, n. 4, p. 274-8, 2005.

PANIAGO, A. A. M. et al. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev. Inst. Med. Trop.** v. 36, n. 4, p. 455-459, 2003.

PEDROSO, V. S. P. et al. **Rev. Inst. Med. Trop.** v. 42, n. 6, p. 691-697, 2009.

QUAGLIATO JÚNIOR, R. et al. Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. **J. Bras. Pneumol.**, v. 33, p. 295-300, 2007.

RAD, M. N. et al. Pulmonary Paracoccidioidomycosis: A Case Report. **Iran Red Crescent Med. J.**, v. 18, n. 2, p.1-3, 2017.

SANTOS, et al. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose. **Cad. Saúde Pública**, v.19, n.1, p. 245-253, 2003.

SHIKANAI-YASUDA, M.A. Paracoccidioidomycosis treatment. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 57, p. 31-37, 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. Consenso em paracoccidioidomicose. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 39, n. 3, p. 297-310, 2006.

SPOSTO, M. R. et al. Oral paracoccidioidomycosis: a study of 36 south american patients. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 5, p.75-461, 1993.

TABORDA, C. P. et al. Paracoccidioidomycosis: challenges in the development of a vaccine against an endemic mycosis in the Americas. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 57, n. 19, p. 21-24, 2015.

TELLES FILHO, F. Q. et al. An open label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long term treatment of paracoccidioidomycosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 45, p. 1462-9, 2007.

TELLES FILHO, F. Q. et al. Central nervous system paracoccidioidomycosis: clinical features and laboratorial findings. **J. Infect.**, v. 48, p. 193-98, 2004.

VILLA, L. A. et al. Central Nervous System paracoccidioidomycosis. Report of a case successfully treated with itraconazol. **Rev. Inst. Med. Trop.**, v. 42, n. 4, p. 231-4, 2000.

WAGNER, G. et al. Chronic Paracoccidioidomycosis with adrenal involvement mimicking tuberculosis – A case report from Austria. **Medical Mycology Case Reports**, v. 14, p. 12–16, 2016.

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. Paracoccidioidomicose. **J. Bras. Pneumol.**, v. 35, n. 12, p. 1245-1249, 2009.