

# Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese

## *Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida): etiology, epidemiology, and pathogenesis*

Alfredo Miranda de Góes<sup>1</sup>, Lillian da Silva Santos Silva<sup>2</sup>, Stanley de Almeida Araújo<sup>2</sup>, Samuel Gonçalves da Cruz<sup>2</sup>, Weverton César Siqueira<sup>2</sup>, Enio Roberto Pietra Pedroso<sup>3</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20140018

### RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose granulomatosa sistêmica, polimórfica, determinada pelos *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* e constitui-se em uma das 10 causas de morbimortalidade entre as doenças endêmicas parasitárias no Brasil. A atualização do conhecimento sobre sua etiologia, epidemiologia e patogênese constitui estímulo para que seja incluída no espectro do diagnóstico diferencial da prática médica rotineira, reconhecida com precocidade e tratada convenientemente, evitando-se que evolua com sequelas e morte.

**Palavras-chave:** Paracoccidioidomicose; Micose; Paracoccidioides.

<sup>1</sup> Professor Associado do Departamento de Bioquímica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>2</sup> Mestrando do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>3</sup> Médico. Doutor Medicina Tropical. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

### ABSTRACT

*Paracoccidioidomycosis (PCM) is a polymorphic systemic granulomatous mycosis determined by Paracoccidioides brasiliensis and P. lutzii and constitutes one of the 10 leading causes of morbidity and mortality by the parasitic diseases endemic in Brazil. The need for updates on the etiology, epidemiology, and pathogenesis is a for routinely including this disease in the differential diagnosis of current medical practice, recognizing it early and treating it properly, so as to avoid progression with sequelae and death.*

**Key words:** Paracoccidioidomycosis; Mycosis; Paracoccidioides.

## INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é a mais importante micose profunda existente na América Latina, descrita inicialmente no Brasil em 1908 por Adolfo Lutz, com contribuições relevantes posteriores de Splendore e Almeida.<sup>1,2</sup> Foi denominada de diversas formas, como: blastomicose sul-americana, doença de Lutz-Splendore-Almeida, granulomatose paracoccidióidica, granuloma paracoccidióidico, granulomatose blastomicoide tropical e granuloma ganglionar maligno de origem blastomicótica.<sup>3</sup>

Pode acometer pessoas de todas as faixas etárias, com evolução aguda-subaguda ou crônica observada principalmente em crianças-adolescentes ou adultos após os 30 anos de idade, respectivamente; e manifestações clínicas desde benignas até graves com risco de morte. Sua apresentação anatomopatológica possui caráter granulomatoso e supurativo, acometendo principalmente pulmões, mucosas das vias aéreas superiores e boca, pele e linfonodos, podendo afetar todos os órgãos e sistemas.<sup>4-14</sup>

Recebido em: 16/01/2014

Aprovado em: 10/02/2014

Instituição:

Instituto de Ciências Biológicas; Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, Depto. de Clínica da Faculdade de Medicina da UFMG Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:

Enio Roberto Pietra Pedroso

E-mail: enio@medicina.ufmg.br

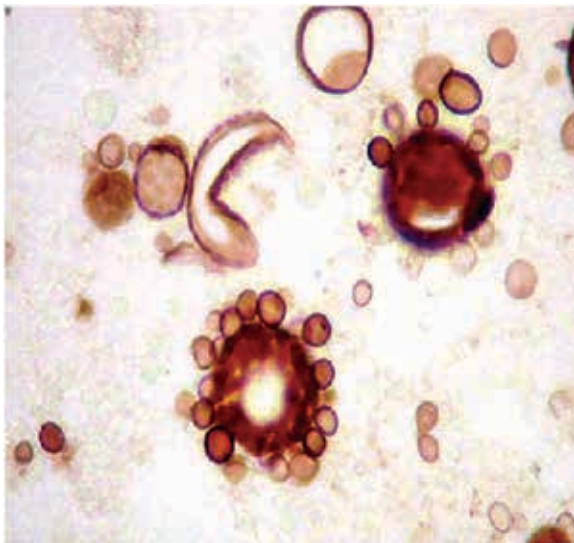
## ETIOLOGIA

A PCM é causada pelos fungos *Paracoccidioides brasiliensis* e *P. lutzii* (*Onygenales*, *Onygenaceae*, *Paracoccidioides*) dimórficos que, à temperatura ambiente (4 a 28°C), apresentam-se sob a forma micelial e a 37°C desenvolvem-se como levedura. As formas micelial (multicelular), encontradas no meio ambiente, e de micélio em levedura (unicelular) diferenciam-se por conferir ao fungo mais resistência e mais patogenicidade nos organismos que se infectam, respectivamente. Apresenta-se nos tecidos humanos sob a forma esférica, medindo 2 a 30 micrômetros ou mais de diâmetro, com parede duplamente refringente. Sua esporulação múltipla resulta no típico aspecto de “roda de leme” ou “timão”, considerada sua forma patognomônica (Figura 1).<sup>1,3,4,14</sup>

Os componentes exocelulares do *P. brasiliensis* que possuem mais reatividade em exames de imunodifusão são as glicoproteínas com massas moleculares de 43 (gp43), 55 e 72 kDa. A gp43 é o componente de melhor reação com antissoro específico de coelho.

O *habitat* na natureza do *P. brasiliensis* é desconhecido, parecendo ser o micélio sua forma de vida saprofítica e que a produção de esporos infectantes ocorre em solo e detritos vegetais.<sup>7-13</sup>

Os hospedeiros definitivos são constituídos pelo ser humano, tatus (*Dasypus novemcitus*) e, provavelmente, o cão.



**Figura 1** - *P. brasiliensis* em amostra de tecido sob formas de gemulação, com o aspecto patognomônico de roda de leme.

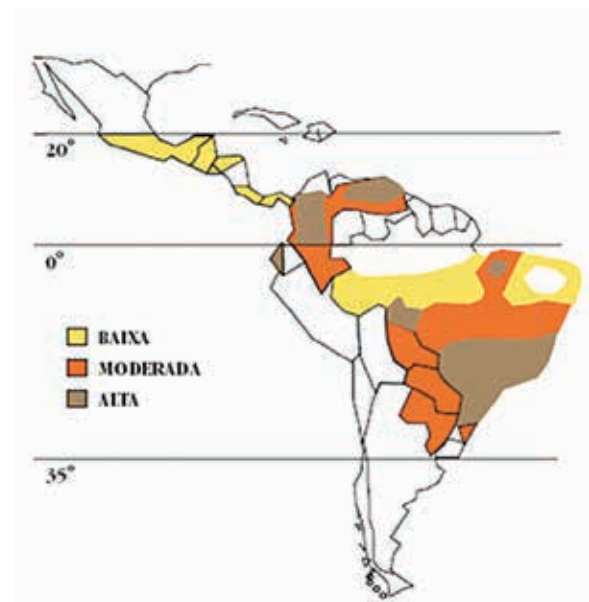
Fonte: técnica de Grocott, impregnação pela prata, aumento de 1.000X.

## EPIDEMIOLOGIA

As áreas endêmicas situam-se em regiões de florestas tropicais ou subtropicais, com temperaturas médias entre 14 e 20°C, precipitações pluviométricas entre 800 e 2.000 mm e umidade do ar relativamente alta. O Brasil possui o maior número de casos descritos de PCM, seguido da Colômbia, Venezuela e Guatemala.<sup>14-16</sup> Sua distribuição regional é heterogênea, com maior prevalência nos estados do Rio Grande do Sul, Paraná, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Minas Gerais, Goiás, Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Amazônia. Observa-se, nos últimos anos, aumento crescente de registros de casos nos estados da região Centro-Oeste e Norte associados ao avanço da fronteira agrícola nos limites da floresta amazônica.<sup>6-10,17</sup>

A real prevalência da PCM-doença não é estabelecida, porque na maioria dos estados brasileiros não é de notificação compulsória.<sup>15,16,18</sup> A estimativa da sua incidência situa-se entre 1 e 3:100.000 habitantes de áreas endêmicas da América Latina (Figura 2).<sup>15,17</sup>

A PCM compõe o grupo de *doenças infecciosas negligenciadas*, pois não recebe atenção das instituições envolvidas em políticas de saúde pública e da indústria farmacêutica que não investe no desenvolvimento de novos antifúngicos. No Brasil não está incluída entre as *doenças negligenciadas*.<sup>3,18-23</sup>



**Figura 2** - Distribuição geográfica da paracoccidioidomicose

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil.

Os estudos com base na intradermoreação com paracoccidioidina revelam prevalência em áreas endêmicas de 11,0 a 43,8% de contato com o fungo, sendo semelhante entre os sexos. Entre adultos, há proporção de acometimento de 5,4 a 10 homens para uma mulher, entretanto, na infância não ocorre diferença significativa de acometimento entre os sexos. Observa-se que na faixa etária além de 50 anos o acometimento nas mulheres volta a ser como descrito na infância.

A gravidade da PCM tem sido relacionada a fatores genéticos do hospedeiro. É mais frequente em portadores de HLA-B e em descendentes de asiáticos. O uso de imunossuppressores, como glicocorticoides, e a imunossupressão, como na síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), relacionam-se com maior frequência de PCM, entretanto, essa associação é menos significativa do que com a pneumocistose, histoplasmo e criptococose.<sup>4,8,9,11,13,19-22</sup>

A PCM associa-se às profissões e atividades que envolvem manejo do solo, como agricultura (culturas de arroz, café, milho, cana-de-açúcar), transporte de produtos vegetais, terraplenagem e jardinagem. Acomete preferencialmente os trabalhadores rurais (44,3 a 76,2%) e da construção civil (5 a 20%), que são, em geral, oriundos de áreas rurais. A PCM tem sido identificada, nas últimas décadas, com mais frequência em zonas urbanas, mesmo em indivíduos que nunca saíram de grandes centros populacionais.<sup>21-24</sup>

A taxa de mortalidade situa-se em cerca de 1,45:1.000.000 de habitantes, constituindo-se na oitava causa de mortalidade entre as doenças infectoparasitárias crônico-recorrentes. A taxa de letalidade situa-se entre 2 e 23%, atingindo 30% se associada à AIDS.<sup>16-</sup>

<sup>21</sup> Seus custos sociais e econômicos são elevados ao afetar indivíduos em fase produtiva, determinar sequelas secundárias permanentes e impedir, muitas vezes, o retorno do paciente ao seu trabalho original.<sup>12,25-27</sup>

## PATOGÊNESE

A infecção paracoccidioidomycótica é adquirida pela via inalatória ou por inoculação dos esporos em solução de continuidade na pele ou mucosas, em especial na região oral ou anal. Não possui transmissão inter-humana.<sup>6-11,13</sup>

Os esporos ou partículas infectantes atingem facilmente as unidades bronquíolo-alveolares, onde ocorre sua transformação em leveduras, e passam a multiplicar-se por brotamento múltiplo. A seguir, o fungo pode

provocar alveolite com migração de neutrófilos, que são posteriormente substituídos por linfócitos e macrófagos (polo parenquimatoso). O processo é seguido de disseminação linfática com linfangite e reação ganglionar regional com linfadenite (polo ganglionar). Essas alterações constituem-se no complexo primário paracoccidioidico, similar ao da tuberculose. Há a formação do granuloma epitelióide, que é a forma mais típica de reação inflamatória tecidual ao *P. brasiliensis*.<sup>8-14</sup>

O granuloma que se forma em torno das leveduras é constituído por células gigantes e células epitelióides, com supuração e necrose de coagulação em sua área central.

A resposta imunológica do hospedeiro determinará a evolução do complexo primário, desde assintomático até com sintomatologia intensa e grave, acometendo órgãos de porta de entrada ou tornando-se sistematizada, na dependência da extensão e intensidade da reação inflamatória, da carga de partículas infectantes inaladas, e da virulência da cepa de *P. brasiliensis*. Na maioria dos casos, haverá involução espontânea, embora possa ocorrer fungemia em algum momento, com desenvolvimento de foco metastático em qualquer órgão. As cicatrizes resultantes das lesões iniciais podem ser estéreis, com destruição dos fungos se a resposta inflamatória for eficaz. O *P. brasiliensis* persiste vivo, em muitos casos, com formação de foco latente ou quiescente, que pode perdurar por anos ou pelo resto da vida do hospedeiro, identificada apenas pela reação cutânea do hospedeiro à paracoccidioidina, tornando-se ativa se for favorecida por algum fator de imunossupressão.<sup>6-11,13,19-23</sup>

A disseminação fúngica pelas vias linfática, hematogênica e canalicular (vias aéreas e digestivas) para vários órgãos e sistemas ocorre excepcionalmente após o contato inicial com o *P. brasiliensis*, provavelmente devido à resposta de defesa ineficaz. O desenvolvimento desse tipo de evolução caracteriza a forma aguda ou subaguda da PCM observada principalmente em crianças e adultos de até 30 anos de idade de ambos os sexos.<sup>12,13,19,24</sup>

A maioria dos casos evolui, usualmente, para latência prolongada, após a involução das lesões do complexo primário, podendo perdurar por muitos anos e a doença só aparecer, em sua forma crônica, por reativação de focos quiescentes (reativação endógena) quando os fungos permaneceram viáveis com propagação para outros órgãos. Os fatores envolvidos na reativação do foco residual ou quiescente ainda não estão estabelecidos. Podem se de-

ver ao desequilíbrio dos mecanismos de defesa responsáveis pela manutenção da quiescência fúngica (reinfecção endógena). Pode ainda haver reinfecção exógena nas pessoas em permanente contato com a fonte fúngica com o desenvolvimento da forma crônica da doença.<sup>4,6-10,13,25-32</sup>

Todos os órgãos podem ser acometidos, sendo frequente o comprometimento cutâneo-mucoso (especialmente boca e vias aéreas superiores), linfático, pulmonar, adrenal, nervoso central, baço, fígado, ossos e articulações.

A evolução da PCM pode ser para cura, seqüela ou óbito. As cicatrizes podem promover alterações da função pulmonar, das vias aéreas superiores ou digestivas, além de promoverem retrações estéticas cutaneomucosas graves.<sup>4-6,12,24-26</sup>

O período de estabelecimento inicial do *P. brasiliensis* é assintomático, embora haja desenvolvimento de resposta imunitária humoral e celular.

O ser humano constitui-se em hospedeiro resistente ao *P. brasiliensis*, uma vez que o número de pessoas expostas (PCM-infecção) ao fungo é bem maior que o de doentes com PCM (PCM-doença). Alguns fatores, como idade, sexo ou genética, podem se relacionar ao processo de reativação da infecção inicial. Sua maior prevalência entre homens parece associada à proteção feminina proporcionada por estrogênio, que inibe a transformação do micélio em levedura. Essa concepção é reafirmada pela prevalência semelhante entre os sexos na primeira e após a sexta décadas de vida. A ação inibidora do estrógeno sobre a transformação do micélio em leveduras pode estar associada à aparente resistência feminina à PCM.<sup>20-34</sup>

O *P. brasiliensis*, apesar de ser patogênico, adquire às vezes caráter oportunista, associando-se às formas graves e disseminadas com fatores de imunodeficiência como leucemia, linfoma, imunossupressão medicamentosa, estado pós-transplantes e síndrome de imunodeficiência adquirida. Nestes casos a evolução clínica tende a ser aguda ou subaguda, febril e sistêmica, com granulomas frouxos e ricos em fungos demonstráveis à histopatologia.<sup>6-10</sup>

## IMUNOPATOGÊNESE

Os fatores envolvidos na ruptura do equilíbrio parasita-hospedeiro, favorável ao parasita, ainda não estão identificados. A evolução da infecção paracoccidiodomicótica para doença em indivíduos de área

endêmica parece depender de fatores próprios do parasita e da resposta imunológica do hospedeiro contra o *P. brasiliensis*. Parece haver diferença no padrão de resposta entre os indivíduos, expressa como doença com evolução aguda, crônica ou com cura espontânea, bem como mudança no perfil imunológico em mesmo indivíduo que adquire cura aparente mediante tratamento específico.<sup>6-10,34-43</sup>

A resposta imunológica do hospedeiro ao *P. brasiliensis* parece estar na origem dessas diferenças, sendo principalmente do tipo celular, e sob influência das citocinas envolvidas (resposta humoral). Os antígenos do fungo, localizados no foco infeccioso, são inicialmente reconhecidos pelos macrófagos e células dendríticas, que ativam o sistema do complemento, liberam citocinas e promovem a quimiotaxia de neutrófilos circulantes para este foco; e com a evolução do processo inflamatório são substituídos por células mononucleares.<sup>33-38</sup>

Os neutrófilos e os macrófagos, ao chegarem ao foco infeccioso, não conseguem digerir o fungo e impedir a sua multiplicação, entretanto, são capazes de promover a depuração fúngica se forem ativados por interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e fator de necrose tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). O FNT- $\alpha$  é capaz de ativar linfócitos (L) T; e o IFN- $\gamma$ , por intermédio de células NK e LTCD4<sup>+</sup>, ativam macrófagos, o que resulta na inibição da replicação do *P. brasiliensis*. Os anticorpos não parecem proteger contra a infecção pelo *P. brasiliensis*. Observa-se até mais gravidade da PCM associada à imunidade celular diminuída e à presença de títulos séricos elevados de imunoglobulinas A, E e G, possivelmente associada a predomínio de estimulação de LTh2. Os LTh1, que produzem IL-2, FNT- $\alpha$  e INF- $\gamma$ , favorecem a ativação de macrófagos. Os LTh2 liberam IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que inibem a imunidade celular. Essas interleucinas podem inibir a atividade de LTh1, por intermédio de citocinas supressoras IL-4 e IL-10, e favorecer a síntese de anticorpos. A depressão da resposta LTh1 promove diminuição de LT, da atividade de células NK, da produção de INF- $\gamma$ , FNT- $\alpha$  e de IL-2 (e de seu receptor), e consequente depressão da resposta proliferativa de linfócitos, favorecendo o estabelecimento da PCM-doença.<sup>33-38</sup>

## PATOLOGIA

O contato inicial do hospedeiro com o fungo traduz-se por inflamação inespecífica ao redor de um ou mais fungos, caracterizada por congestão vas-

cular, edema e predomínio de polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos). A seguir surgem células mononucleares, macrófagos, LT auxiliares e histiócitos, que substituem muitos dos polimorfonucleares. A reação imunitária é específica, com formação de granulomas, transformação de macrófagos em células gigantes multinucleadas e células epitelioides, que organizam o granuloma, o qual possui em seu centro supuração e necrose de coagulação, caracterizando padrão tuberculoide.<sup>6-10,13</sup>

Os granulomas podem apresentar formas variadas, desde compactos e com poucos fungos (polo hiperérgico) até frouxos e supurativos, com necrose extensa e muitos fungos (polo anérgico), que se associam, respectivamente, à defesa imunológica eficaz ou comprometida.

Observa-se em necropsias intenso acometimento do sistema fagocítico-monocitário, representado por linfadenomegalia (95,4%), hepatomegalia (40%) e esplenomegalia (23%); e os pulmões e a orofaringe são acometidos em 96 e 66% dos casos, respectivamente.<sup>43</sup>

A evolução sob forma aguda-subaguda (15,4%) predomina nas segunda e terceira décadas de vida (média de 22,2 anos), com relação homem-mulher de 3:1; enquanto a forma crônica (84,6%) incide mais nas quarta, quinta e sexta décadas de vida (média de 47,3 anos), com relação homem/mulher de 15:1. A forma crônica/multifocal representa 46,4% dos casos, com maior incidência nas terceira e quarta décadas de vida e idade variando entre 24 e 58 anos (média de 41 anos), relação homem/mulher de 2,2:1, e envolvimento de 84,2, 73,7, 47,4 e 42,1% de linfonodos, pulmões, baço e cutâneo-mucoso, respectivamente.<sup>6-10,36-43</sup>

## REFERÊNCIAS

- Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil. Contribuição ao conhecimento das hyphoblastomicoses americanas. *Brazil Med.* 1908; 13:121-4.
- Splendore A. Zymomonetosi con localizzazione nella cavità della bocca, osservata in Brasile. *Bull Soc Pathol Exot.* 1912; 5:313-9.
- Martinez R. Paracoccidioidomycosis: The dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop [on line].* 2010; 43:480.
- Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. *Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*, 7. ed. São Paulo: Sarvier; 1991. 695p.
- Souza W, coordenador. *Doenças negligenciadas*. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010.
- Moreira APV. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. *Bol Epidemiol Paulista.* 2008 Mar; 5(51).
- Marques SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2003; 78(2):135-50.
- Palmeiro M, Cherubini K, Yurgel LS. Paracoccidioidomicose: revisão da literatura. *Scientia Med.* 2005; 15(4):234-7.
- Mendes RP. Paracoccidioidomicose. *In: Rocha MOC, Pedrosa ERP. Fundamentos em infectologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p.945-94.
- Bopp C. Algumas considerações sobre a micose de Lutz no Rio Grande do Sul. *An Fac Med P Alegre.* 1955; 26:97-106.
- Restrepo A, Tobon AM, Agudelo CA. Paracoccidioidomycosis. *In: Hospenthal DR, Rinaldi MG, editors. Diagnosis and treatment of human mycoses.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p.331.
- Bummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev.* 1993; 6:89.
- Montenegro MR. Formas clínicas da paracoccidioidomicose. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1986; 28:203-4.
- Hamdan JS, Rocha RI. Epidemiologia da Paracoccidioidomicose. *An Fac Med UFMG.* 1987; 36(1/2):52-61.
- Londero AT, Melo IS. Aula 13: Paracoccidioidomicose. *J Bras Med.* 1998; 55(3):98-111.
- Martinez R. Paracoccidioidomicose: epidemiologia e ecologia. *In: Veronesi R, Focaccia R, editores. Tratado de infectologia.* São Paulo: Atheneu; 1996. p. 1080-3.
- Restrepo-Moreno A. Paracoccidioidomycosis. *In: Restrepo-Moreno A. Fungal Infections and Immune Responses;* 1993. p. 251-76.
- Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The neglected tropical diseases of Latin America and the Caribbean: a review of disease burden and distribution and a Road map for control and elimination. *Plos Negl Trop Dis.* 2008; 2(9):e300.
- Motta LC. Granulomatose paracoccidioidica (blastomicose brasileira). *Ann Fac Med São Paulo.* 1936; 12:407-26.
- Fava Netto C, Castro RM, Gonçalves AP, Dillon NL. Ocorrência familiar de blastomicose sul-americana: a propósito de 14 casos. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1965; 7(6):332-6.
- Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, *et al.* Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36(4):455-9.
- Fornajero N, Maluf MCF, Takahachi G, Svidzinski TIE. Paracoccidioidomycosis epidemiological survey using gp43, in two cities of northwestern region of Paraná, Brazil. *Rev Bras Med Trop.* 2005 mar-abr; 38(2):191-3.
- Pedrosa ERP, Veloso JMR, Prado LGR. Saúde pública e epidemiologia: a paracoccidioidomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC-UFMG). *In: 3º Congresso Mineiro de Infectologia, 2008, Belo Horizonte. A paracoccidioidomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC-UFMG).* Belo Horizonte: HC-UFMG; 2008.
- Rolon PA. *Paracoccidioidomycosis: epidemiologia en la República Del Paraguay, Centro de Sud America.* Mycopathol. 1976; 59(2):67-80.
- Pereira RM, Tresoldi AT, Silva MTN, Bucarechi F. Fatal disseminated paracoccidioidomycosis in a two-year-old child. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2004; 46(1):37-9.

26. Coutinho ZF, Silva D, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC, *et al.* Paracoccidioidomycosis mortality in Brasil (1980-1995). *Cad Saúde Pública.* 2002; 18(5):1441-54.
27. Mendes RP, Shikanai-Yasuda MA. Paracoccidioidomicose. In: Cimerman S, Cimerman B. *Medicina Tropical.* São Paulo: Atheneu; 2003. p.505-45.
28. Da Silva CEA, Cordeiro AF, Gollner AM. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central. *Arq Neuropsiq.* 2000; 58:741-7.
29. Louzada A. Blastomicose e tuberculose. *Med Cir.* 1954; 16:38-42.
30. Diniz LM. Contribuição ao estudo da associação: paracoccidioidomicose – lesões supra-renais em nosso meio. [Dissertação]. Belo-Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1985.
31. Andrade ALSS. Paracoccidioidomicose linfático-abdominal: contribuição ao seu estudo. *Rev Pat Trop.* 1983; 12(2):165-256.
32. Aristizábal BH, Clemons KV, Cock AM, Restrepo A, Stevens DA. Experimental *Paracoccidioides brasiliensis* infection in mice: influence of the hormonal status of the host on tissue responses. *Med Mycol.* 2002; 40:169-78.
33. Benard G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathol.* 2008; 165:209-21.
34. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends Microbiol.* 2002; 10(2):80-7.
35. Bozzi A, Pereira PP, Reis BS, Goulart MI, Pereira MC, Pedroso EP, *et al.* Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  single nucleotide gene polymorphism frequency in paracoccidioidomycosis. *Hum Immunol.* 2006; 67:931-9.
36. Bozzi A, Reis BS, Prado FL, Pedroso EP, Leite MF, Goes AM. Modulation of CD28 and CD86 expression in patients with paracoccidioidomycosis in different periods of treatment. *Scand J Immunol.* 2004; 60:500-5.
37. Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathol.* 2008; 165(4-5):289-302.
38. Fernandes VC, Coitinho JB, Veloso JMR, Araújo SA, Pedroso ERP, Góes AM. Combined use of *Paracoccidioides brasiliensis* recombinant rPb27 and rPb40 antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Immunol Meth.* 2011; 367:78-84.
39. Gonçalves AJR, Pinto AMM, Mansur Filho J, Silva Filho MC. Paracoccidioidomicose: formas linfático-abdominal pseudotumoral e disseminada com abdômen agudo e manifestações neurológicas. *Arq Bras Med.* 1983; 51(1):7-10.
40. Gontijo CCV, Prado RS, Neiva CLS, Freitas RM, Prado FLS, Pereira ARA, *et al.* A paracoccidioidomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). *Rev Med Minas Gerais.* 2002; 13(4):231-3.
41. Londero AT, Del Negro G. Paracoccidioidomicose. *J Pneumol.* 1986; 12:41-60.
42. Lyon AC, Teixeira MM, Araújo SA, Pereira MC, Pedroso ER, Teixeira AL. Serum levels of sTNF-R1, sTNF-R2 and CXCL9 correlate with disease activity in adult type paracoccidioidomycosis. *Acta Trop.* 2009; 109(3):213-8.
43. Araújo SA. Contribuição ao estudo anatomoclínico da paracoccidioidomicose em Minas Gerais. Avaliação das necropsias realizadas no período compreendido entre 1944 até 1999 no Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical; 2011.