

# Paracoccidiodomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): propedêutica complementar, diagnóstico diferencial, controle de cura

*Paracoccidiodomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida disease): Additional workup, differential diagnosis, cure control*

Alexandre Vasconcellos Alvim Ambrósio<sup>1</sup>, Camila Cristiane Silva Camelo<sup>1</sup>, Carolina Venâncio Barbosa<sup>1</sup>, Fernanda Gomes Tomazatti<sup>1</sup>, Flávia Araújo de Souza Brazões<sup>1</sup>, Juliana Márcia Veloso<sup>1</sup>, Gregório Victor Rodrigues<sup>1</sup>, Lucas Fonseca Rodrigues<sup>1</sup>, Pedro Igor Daldegan de Oliveira<sup>1</sup>, Raíza Almeida Aguiar<sup>1</sup>, Valdirene Silva Siqueira<sup>1</sup>, Victor Bastos Jardim<sup>1</sup>, Victoria Almeida Correa Gontijo<sup>1</sup>, Ana Cláudia Lyon de Moura<sup>2</sup>, Ivie de Paula<sup>2</sup>, Lílian da Silva Santos<sup>2</sup>, Nara Sulmonetti<sup>2</sup>, Ricardo Miguel de Freitas<sup>2</sup>, Samuel Gonçalves da Cruz<sup>2</sup>, Stanley de Almeida Araújo<sup>2</sup>, Vinicius Sousa Pietra Pedroso<sup>2</sup>, Weverton César Siqueira<sup>2</sup>, Fabiana Rocha-Silva<sup>3</sup>, Rachel Basques Caligiorne<sup>3</sup>, Alfredo Miranda Góes<sup>4</sup>, Cid Sérgio Ferreira<sup>5</sup>, Enio Roberto Pietra Pedroso<sup>6</sup>

DOI: 10.5935/2238-3182.20140021

## RESUMO

O diagnóstico da paracoccidiodomicose requer a presença de dados epidemiológicos e de algumas manifestações clínicas mais típicas, entretanto, depende da propedêutica complementar que ainda requer métodos intervencionistas, o diagnóstico diferencial com patologias de grande relevância como tuberculose e linfomas, e o controle de cura. Nesta atualização são discutidos os avanços nessas várias áreas que inclui a propedêutica complementar, o diagnóstico diferencial e o controle de cura, apontando para as perspectivas de desenvolvimento que poderão ajudar a definir melhor a sua abordagem. **Palavras-chave:** Paracoccidiodomicose; Micose; Diagnóstico Diferencial; Técnicas e Procedimentos Diagnósticos.

## ABSTRACT

*The diagnosis of paracoccidiodomycosis requires epidemiological data to be available and for the presence of some more typical clinical manifestations. It requires complementary investigation with interventional methods, differential diagnosis of pathologies of great importance such as tuberculosis and lymphomas, and cure control. This update discusses the advances in these various areas, which include complementary investigation, differential diagnosis and cure control, pointing to development prospects that may help better define the best approach to this disease.*

**Key words:** Paracoccidiodomycosis; Mycosis; Diagnosis, Differential; Diagnostic Techniques and Procedures.

## INTRODUÇÃO

O conhecimento sobre a paracoccidiodomicose (PCM) ainda requer vender muitos dos aspectos relevantes da biologia do fungo, sua fisiopatologia, métodos diagnósticos menos intervencionistas, terapêutica mais curta e controle de cura adequado.<sup>1-7</sup>

A PCM constitui-se em doença endêmica em muitas regiões brasileiras, o que significa ser nosologia prevalente e requerer que seu diagnóstico seja precoce, minimamente intervencionista, fácil e disponível nas unidades básicas de saúde, para

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Medicina. Bolsista de Iniciação Científica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

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

<sup>3</sup> Laboratório de Micologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>4</sup> Biólogo. Professor Associado IV. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>5</sup> Médico Radiologista. Professor Titular Aposentado do Departamento de Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

<sup>6</sup> Médico. Doutor em Medicina Tropical. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 16/01/2014

Aprovado em: 10/02/2014

Instituição:

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

Autor correspondente:

Enio Roberto Pietra Pedroso  
E-mail: enio@medicina.ufmg.br

que a terapêutica adequada contribua para evitar a morte prematura e impeça sequelas graves.<sup>1-3</sup>

Na avaliação diagnóstica inicial é importante considerar, além do estado geral do paciente, os órgãos e sistemas mais frequentemente comprometidos, observando-se as formas clínicas da doença: aguda-subaguda e crônica.<sup>1,2,5-7</sup>

## PROPEDÊUTICA COMPLEMENTAR

O diagnóstico da PCM e de suas repercussões sobre órgãos e sistemas baseia-se em identificação direta, a fresco, em espécimes clínicos variados; exame histopatológico; ou cultura do fungo, todos considerados métodos padrão-ouro; ou em exames hematológicos, sorológicos, de detecção de antígenos, de biologia molecular, funcionais e de imagem.<sup>1-7</sup>

### Exame direto

O diagnóstico micológico da PCM é feito a partir de espécime(s) clínico(s) obtido(s) de lesão(ões) suspeita(s) e examinado(s) diretamente, a fresco, entre lâmina e lamínula e, preferencialmente, após clarificação e homogeneização com hidróxido de sódio ou potássio, com ou sem coloração; ou após cultivo. É baseado na identificação de células leveduriformes birrefringentes ou de duplo contorno com brotamento simples ou múltiplo.

Na PCM pulmonar exclusiva, o escarro constitui-se no material mais útil para o exame, mesmo em casos de lesões pulmonares não expressivas radiologicamente, podendo ser coletado pelo lavado ou aspirado brônquico (lavado broncoalveolar), aspirado pulmonar transcutâneo ou biópsia. O *P. brasiliensis* é mais difícil de ser identificado no escarro (entre lâmina e lamínula) do que em raspado de lesões tegumentares e em secreções linfonodais. O escarro, como na tuberculose, deve ser examinado por intermédio da coleta diária de amostra, em três dias consecutivos.<sup>6-24</sup>

O estudo anatomopatológico de fragmentos teciduais também permite o exame direto em preparações histopatológicas, pelas colorações de hematoxilina-eosina ou com utilização de colorações especiais como o Gomori-Grocot ou ácido periódico de Schiff (Gráfico 1). A biópsia pulmonar a céu aberto deve ser considerada quando o diagnóstico é impossível por intermédio de outros métodos. O material obtido por aspiração transcutânea pulmonar é submetido a exa-

me microscópico em potassa a 10% e ao cultivo em meios de rotina. A biópsia pulmonar obtida com agulha lancetante ou a céu aberto deve ser preservada em frasco esterilizado, sobre gaze umedecida em água destilada esterilizada e parte do material enviada para exame histopatológico e micológico. Os cortes histológicos devem ser corados à hematoxilina e eosina e por técnica de impregnação de prata.<sup>25</sup> Nos pacientes com PCM pulmonar e acometimento cutâneo-mucoso, o isolamento do fungo, em geral, é feito a partir das lesões cutâneo-mucosas, de mais fácil acesso. A análise histopatológica visa ao reconhecimento de estruturas leveduriformes com parede celular birrefringente com brotamento múltiplo, semelhante à roda de leme ou timão, considerado patognomônico. Ainda assim, o fungo é escasso em alguns espécimes e pode ser despercebido na lâmina ou ser confundido com outros fungos termodimórficos, como *Histoplasma capsulatum* e *Coccidioides immitis*.<sup>7,8,26-29</sup> A obtenção de material para análise histológica pode ser difícil e desaconselhada, como no acometimento nervoso central ou pulmonar isolados, o que requer procedimentos invasivos, como craniectomia e toracotomia, que muitas vezes estão indisponíveis em muitas regiões endêmicas da PCM, além de custo elevado.<sup>10-25</sup>

### Cultura e inóculo em animal

A dúvida diagnóstica pode ser resolvida pelo cultivo do material examinado, pela inoculação em animais suscetíveis ou pela reação de imunofluorescência com soros hiperimunes marcados com fluoresceína. O cultivo do fungo pode ser feito em alguns meios, como: *Mycosel*<sup>®</sup>, *Mycobiotic agar*<sup>®</sup>, *SaBHI*<sup>®</sup>, *ágar-sabouraud*<sup>®</sup>, ágar-extrato de levedura; e a seguir identificado. A cultura é demorada (requer três a quatro semanas) e necessita de instalações de biossegurança adequadas para sua manipulação, o que é problemático principalmente em áreas não endêmicas, onde a doença é rara e o diagnóstico é, geralmente, difícil e retardado.<sup>2-5,25</sup>

### Exames imunológicos

O diagnóstico presuntivo da PCM pode ser baseado em provas sorológicas, como evidência indireta da presença do fungo no paciente, quando não é possível o seu isolamento. A detecção de anticorpos

contra antígenos do *Paracoccidiodis* ou a existência desses antígenos em fluidos corporais constituem critério indireto do diagnóstico de PCM.<sup>10-21</sup>

Esses exames, embora sejam de grande ajuda no diagnóstico e monitoramento da terapia da PCM, não são usados rotineiramente. Os exames sorológicos baseados na detecção de anticorpos circulantes nem sempre são conclusivos e requerem mais tempo para que se desenvolva a fase de convalescença. Por isso, é altamente justificado o empenho na padronização de técnicas de diagnóstico para a PCM que sejam eficientes e rápidas.<sup>30</sup>

O diagnóstico sorológico por intermédio da pesquisa de anticorpos específicos anti*Paracoccidiodis* tem, portanto, valor limitado, sendo usado principalmente no acompanhamento da resposta ao tratamento. A reação sorológica padronizada e que possui melhor especificidade e sensibilidade é feita pela imunodifusão dupla em gel de ágar, com o uso de um extrato de exoantígenos rico em glicoproteína de 43 kDaltons (gp43), obtido de amostras de *P. brasiliensis* com sete dias de cultivo. Constitui-se no teste mais simples e, atualmente, considerado o principal método de diagnóstico sorológico da PCM, por intermédio de ensaios sorológicos como a imunodifusão, hemaglutinação, ELISA e *western-blot*, embora o encontro de anticorpos séricos específicos tenha valor apenas preditivo. O valor do encontro desses anticorpos séricos específicos é apenas preditivo, não são altamente específicos, pela similaridade de vários antígenos do *P. brasiliensis* com os de outros fungos, especialmente o *Histoplasma capsulatum*, o que gera frequentemente reações cruzadas. A resposta imune à gp43 envolve linfócitos Th1CD4+, secretando interferon gama e interleucina 2. A clonagem da proteína recombinante de 27 kDaltons (rPb27) induz em camundongos a produção de altos níveis de IgG2a, TGF-beta e interferon-gama e baixos níveis de interleucina 10. A quantificação dos níveis séricos de anticorpos correlaciona-se também com a gravidade da doença, sendo mais elevados nas formas graves, entretanto, alguns pacientes com PCM não possuem anticorpos anti*P. brasiliensis*, especialmente os imunossuprimidos.<sup>1-3,10-21</sup> A técnica de ELISA aplicando dois antígenos distintos, Pb27 e Mexo, garante elevada sensibilidade diagnóstica da PCM, evidenciada pela sua compatibilidade plena com a análise histopatológica de espécime contendo *P. brasiliensis*, entretanto, sua disponibilidade na prática clínica ainda é muito limitada.<sup>10-21</sup>

A sorologia pode ser útil ainda para definir o critério de cura e a duração do tratamento. Os títulos de

anticorpos podem diminuir gradativamente com o controle clínico da doença e o critério de cura sorológica baseia-se na negatificação ou estabilização em diluição de 1:2, ou menos, mas estes dados não são totalmente corretos e exames com melhor sensibilidade e especificidade precisam ser desenvolvidos.<sup>1-4,19-21</sup>

Outros testes sorológicos como contraímunoelctroforese (CIE), fixação de complemento (FC), imunofluorescência indireta (IFI), ensaio imunoenzimático (ELISA) e *immunoblot* (IB) são menos utilizados ou não fazem parte da rotina diagnóstica na PCM.<sup>1-4</sup> O teste de imunodifusão radial dupla constitui-se em método de grande especificidade (98%) e sensibilidade adequada (84%), além de baixo custo operacional, requerendo preparação do antígeno gp43 pelos diferentes laboratórios para que não ocorram conflitos ao comparar resultados de diferentes regiões de ocorrência da PCM.

Cada um desses métodos de diagnóstico possui limitação. Os testes sorológicos indicam apenas que houve infecção pelo fungo – o que ocorre em cerca de 50% dos habitantes de áreas endêmicas –, não afirmando sobre atividade da doença, o que deve ser inferido pela correlação com manifestações clínicas atuais, que se assemelham muito às de outras doenças como histoplasmoze, coccidiodomicose e algumas neoplasias (linfoma, adenocarcinoma, sarcoma), que constituem o seu diagnóstico diferencial.

Existem testes baseados na detecção de antígenos fúngicos no plasma e na urina que não são padronizados e são menos eficazes que os anteriormente citados.

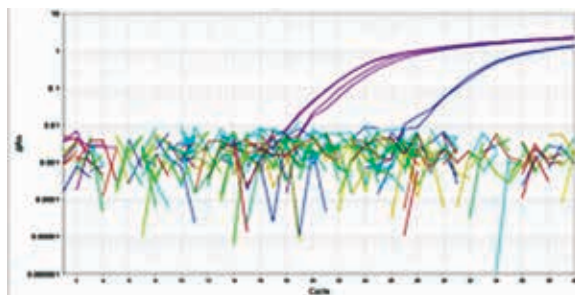
## Métodos de biologia molecular

Os métodos de biologia molecular, como hibridização *in situ*, reação em cadeia de polimerase tradicional, *nested*-reação em cadeia de polimerase e reação em cadeia de polimerase em tempo real, têm sido propostos para o diagnóstico mais sensível e específico de PCM, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.<sup>31-34</sup>

São usados vários alvos para a detecção do DNA de *P. brasiliensis* e do *P. lutzii* como marcadores, como as regiões codificantes do RNA ribossômico (rDNA) e das glicoproteínas gp43 e pb27.<sup>32,35-37</sup> A PCR realizada com iniciadores baseados nas sequências do gene da gp43 são excelente instrumento e método altamente sensível.<sup>32</sup> Os microssatélites podem ser importantes marcadores para a detecção do DNA do *P. brasiliensis*.<sup>38</sup>

A PCR constitui-se em excelente alternativa para o diagnóstico da PCM em comparação aos métodos convencionais, uma vez que pode detectar baixa carga fúngica, chegando a obter picogramas de DNA/mL de espécime clínico e pode ser usada em pequenas quantidades de amostras.<sup>39,40</sup> Os perfis genotípicos gerados pelas técnicas moleculares precisam ser sempre somados aos caracteres morfológicos, para que se conclua a identificação das espécies e seja estabelecido o diagnóstico da PCM.

A técnica de PCR em tempo real ou PCR quantitativa (qPCR) tem se tornado método importante, uma vez que, a partir do desenho de uma sonda espécie-específica, é possível padronizar um teste de diagnóstico rápido e preciso para as doenças infecto-parasitárias. Assim como a PCR convencional, a qPCR consiste na duplicação exponencial de parte específica do genoma de um organismo *in vitro*. A qPCR usa, entretanto, o momento da primeira amplificação detectada e não o produto acumulado ao final de todos os ciclos, como acontece na PCR convencional. A detecção da qPCR é realizada por intermédio de fluorescência, o que requer, além dos reagentes necessários para qualquer reação de PCR, uma sonda fluorescente que se anela em regiões espécie-específicas dos genomas. O equipamento de qPCR é um termociclador com um conjunto de feixes de luz e um mecanismo que capta a fluorescência emitida durante a reação, convertendo-a em valor numérico, codificado pelo programa em gráficos (Figura 1).<sup>41-43</sup>



**Figura 1** - Curva de amplificação pela técnica qPCR. As duas curvas em roxo são amostras padrão do fungo *P. brasiliensis*, na concentração de 1 ng, e em azul o DNA de cultura de *P. brasiliensis*, isolada de paciente na concentração de 0,01 ng. As demais amostras de outras espécies de fungos, representadas pelas linhas coloridas, por não apresentarem a região espécie-específica não foram reconhecidos pela sonda e, portanto, não apresentaram o pico de amplificação. Laboratório de Micologia, Pós-Graduação, Santa Casa de Belo Horizonte, Minas Gerais.

A qPCR permite quantificar o material gênico inicial, desde que quanto maior o número inicial de cópias de DNA, menor será o ciclo no qual ocorre a primeira amplificação. Pode ser usada também como ensaio qualitativo, quando o produto é avaliado ao final da reação. Constituem os ensaios *endpoint* – ensaios de presença/ausência e de discriminação alélica.<sup>42</sup>

A manutenção da qualidade dos exames usando a qPCR exigiu a criação, pela comunidade científica, de um manual de orientação para sua padronização e validação, intitulado de *Minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments* (MIQE), que normaliza a nomenclatura e os padrões de análises. Esse manual permite o uso seguro da qPCR no diagnóstico de doenças.<sup>31,42,44</sup>

A qPCR usando sonda fluorescente derivada do gene que codifica a gp43 é capaz de detectar o mínimo de 10 cópias da sequência codificadora da gp43, sendo eficiente no diagnóstico da PCM.<sup>42,45,46</sup> O uso como alvo do gene da GP43 permite especificidade e sensibilidade de 100% com capacidade em detectar 10 cópias do gene da GP43 em cultura com especificidade de 100% e sensibilidade de 61% em amostras biológicas. O uso da região de ITS1 rDNA como alvo por qPCR possui especificidade e sensibilidade de 100% em DNA de cultura e amostras biológicas, como biópsias e lavado brônquico alveolar.<sup>8,40,42,46,47</sup>

Os métodos de biologia molecular tem sido também cada vez mais usados no estudo da relação taxonômica em fungos.<sup>34,48-55</sup> A análise molecular, por isso, apresenta-se como instrumento importante na identificação de espécies fúngicas e no auxílio de diagnóstico das micoses. É importante ressaltar que os perfis genotípicos gerados pelas técnicas moleculares precisam ser somados aos caracteres morfológicos e aos aspectos clínicos, para que se conclua a identificação das espécies e diagnóstico da PCM.

## Intradermorreação

A intradermorreação com paracoccidiodina (gp43 kDa) possui grande valor na PCM-infecção. É exame imunológico com aplicações em inquéritos epidemiológicos, prognóstico e controle de cura (reações de anergia). Sugere falta de resistência por depleção da imunidade celular quando é negativa, em casos isolados de doença em evolução, o que traduz mau prognóstico.<sup>2-4,56-58</sup>

## Hematologia

O hemograma pode revelar anemia normocítica e normocrômica, leucocitose discreta à custa de neutrofilia às vezes com desvio à esquerda nas formas crônicas graves. A eosinofilia é mais frequente na forma juvenil (forma aguda-subaguda) do que na crônica. A velocidade de hemossedimentação em geral está elevada acima de 40 mm na primeira hora.<sup>2-4,19-25</sup>

## Função pulmonar

Os testes de função pulmonar nos portadores de PCM possuem padrão variável. A PCM pode provocar lesões difusas em todos os compartimentos pulmonares (brônquico, alveolar, intersticial e vascular), com repercussões importantes na função pulmonar. As sequelas fibróticas também contribuem para a alteração na função respiratória. A espirometria, frequentemente, demonstra padrão ventilatório obstrutivo, porém, devido ao fato de quase todos os pacientes serem tabagistas crônicos, não se pode atribuir esse achado unicamente à PCM. Há o predomínio, em geral, do distúrbio ventilatório obstrutivo, seguido pelos padrões combinados (obstrutivo-restritivo) e restritivo puro. A espirometria sugere lesões brônquicas, especialmente bronquiolares ou do conjuntivo peribronquiolar. Alterações da relação ventilação/perfusão (V/Q) e da difusão dos gases são decorrentes da destruição pulmonar pela fibrose, comprometendo a árvore brônquica, alvéolos e interstício. As alterações vasculares também levam a transtornos da difusão que podem ser evidenciados pelo teste de difusão de monóxido de carbono. A ocorrência de hipoxemia associa-se, em geral, à diferença alveoloarterial de oxigênio aumentada, o que expressa o predomínio das alterações perfusionais sobre as ventilatórias. Alterações na perfusão pulmonar e hipoxemia podem resultar em hipertensão arterial pulmonar. O teste de caminhada de seis minutos é útil para demonstrar queda na saturação de oxigênio pela hemoglobina e a distância percorrida em seis minutos. A redução do aspecto das lesões radiológicas, em geral, não se acompanha de recuperação da função pulmonar.<sup>22,59-63</sup>

## Hormônios e metabolismo

Os exames hormonais são de importância diante da suspeita de insuficiência suprarrenal pela identificação de níveis urinários de 17-hidroxiesteroides

aumentados e plasmáticos de cortisol baixos antes e após estimulação com ACTH e, em alguns pacientes, de aldosterona plasmática diminuída.<sup>23,24,64-66</sup>

Observam-se, ainda, hiperpotassemia, hipercalcemia, hipocloremia, hiponatremia e uremia.

Os exames mais complexos estão condicionados à suspeita clínica ou às alterações dos exames laboratoriais iniciais, indicando outros envolvimento fisiopatológicos.<sup>2-4</sup>

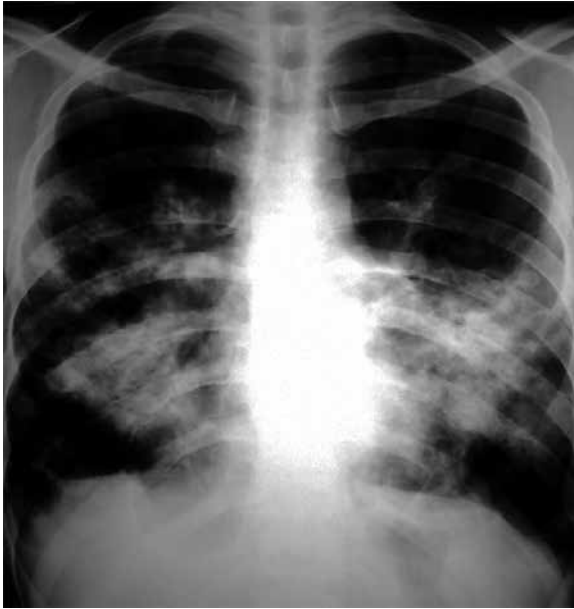
## Ionograma

Na insuficiência suprarrenal podem ser encontradas hiperpotassemia, hipercalcemia, hipocloremia, hiponatremia e uremia.<sup>2-4</sup>

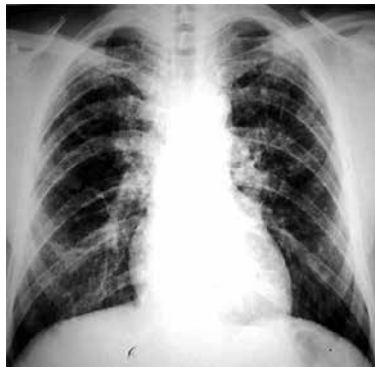
## Exames de imagem

Os exames de imagem são fundamentais para estabelecer o acometimento de diversos órgãos, seja por intermédio de seu padrão, como no estudo das sequelas após o tratamento.

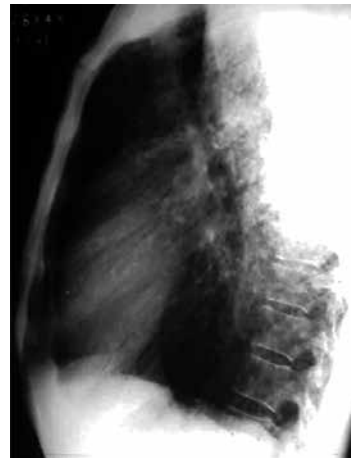
O estudo de imagem das manifestações pulmonares da PCM-doença começa com a radiografia convencional (telerradiografia) seguida pela tomografia computadorizada de tórax de alta resolução. A telerradiografia de tórax revela acometimento pulmonar bilateral na maioria dos casos (90,5%). As lesões pulmonares ocupam mais de um terço dos campos pulmonares (86%); com distribuição predominantemente difusa (ápices, campos médios e bases) e nos ápices e campos médios em 47,6 e 28,5% dos casos, respectivamente (Figuras 2, 3, 4). Os padrões radiológicos mais comuns são de lesão: nodular predominante (23 a 48,2%), miliar exclusivo (22,2%), miliar predominante (14,8%), reticular predominante (11 a 26%) e broncopneumônico (3,7%). A forma cavitária é pouco comum (4,8%).<sup>67-71</sup> A tomografia computadorizada revela as mesmas alterações como opacidades alveolares (24%), distorção arquitetural (30%), alargamento irregular do espaço aéreo (30%), nódulos (38%), bronquiectasias (41%), bolhas (59%), espessamento pleural (65%), opacidades em vidro fosco (67%), enfisema difuso (70%), espessamento da parede brônquica (89%), espessamento septal (100%) e raramente lesões em faveolamento ou bronquiectasias císticas. Em cerca de 10% dos casos pode ser visibilizado o sinal do halo invertido, caracterizado por crescente ou anel de consolidação, com opacidade em vidro fosco central.



**Figura 2** - Telerradiografia de tórax evidenciando comprometimento pulmonar bilateral, principalmente dos lobos médios, com infiltrado broncopneumônico, em aspecto de asa de borboleta em paciente com PCM. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.



**Figura 3** - Telerradiografia de tórax evidenciando comprometimento pulmonar bilateral, com padrão nodular. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.



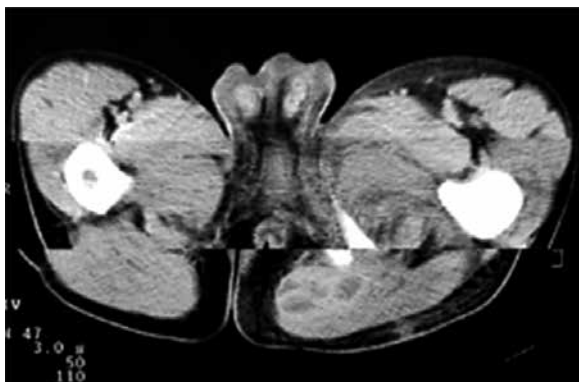
**Figura 4** - Telerradiografia de tórax evidenciando comprometimento pulmonar bilateral, com padrão nodular-micro-nodular em paciente com PCM. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.

As sequelas pulmonares após o tratamento são de fibrose e enfisema difuso com alargamento irregular do espaço aéreo, por vezes, próprias da hipertensão pulmonar.<sup>25,67-72</sup>

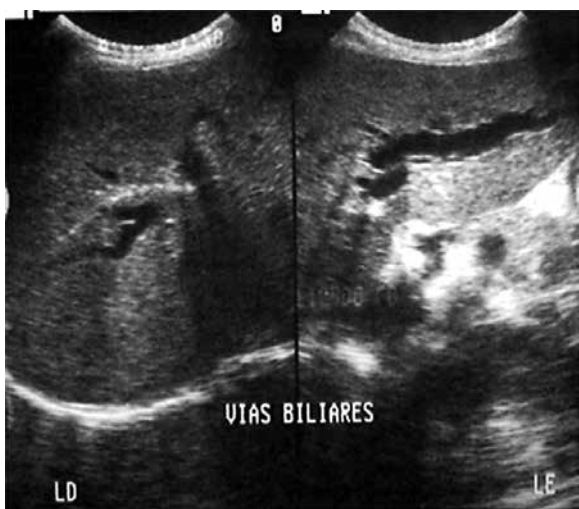
As lesões osteoarticulares podem ser demonstradas pelo exame radiológico simples ou pela ultrassonografia do aparelho locomotor, sendo especialmente determinadas pela cintilografia com MDP-99mTc e a ressonância nuclear magnética (Figura 5).<sup>3-9</sup>

A endoscopia digestiva alta ou colonoscopia, a ultrassonografia abdominal, a tomografia axial computadorizada ou linfocintilografia ajudam a definir o comprometimento das estruturas intra-abdominais – incluindo intestinos, fígado, baço, rim – e do sistema linfático profundo (Figuras 6 e 7).<sup>73-84</sup>

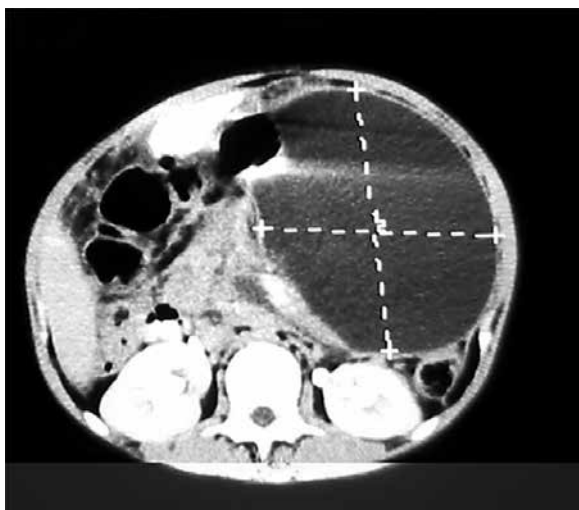
As alterações anatômicas na suprarrenal podem ser definidas pela ultrassonografia ou tomografia computadorizada (Figura 8).<sup>64-66,75,76</sup>



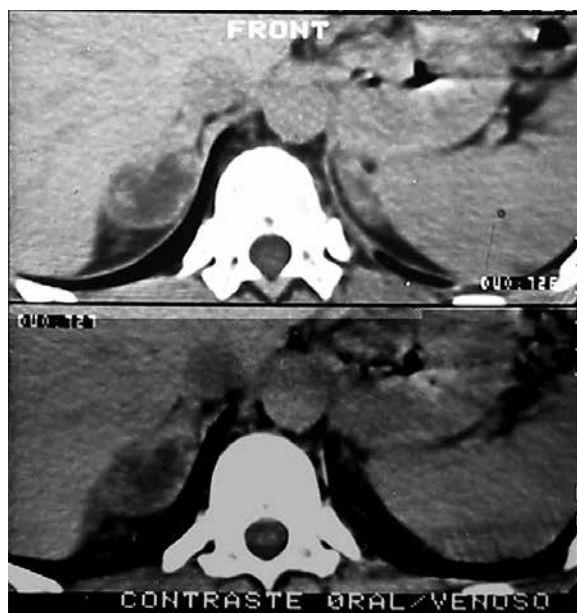
**Figura 5** - Abscessos musculares. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.



**Figura 6** - Dilatação de vias biliares intra-hepáticas. Paciente com linfonodomegalia no hilo hepático. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.

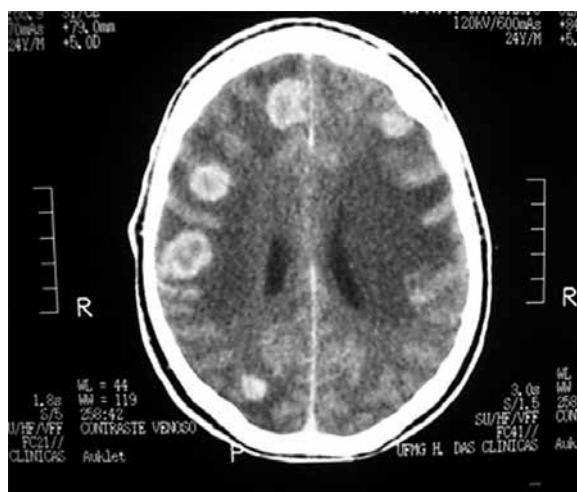


**Figura 7** - Formações císticas mesentéricas. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.



**Figura 8** - Acometimento da suprarrenal, nódulo hipocogênico, necrose central e calcificação.

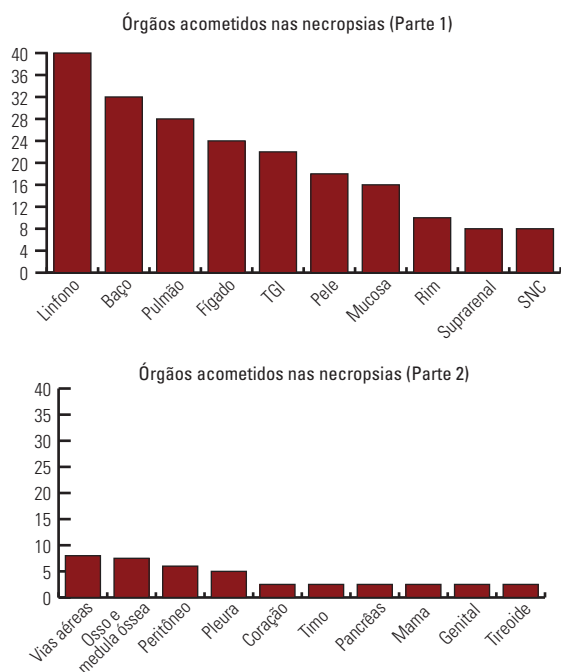
FO acometimento do sistema nervoso central pode ser identificado pela tomografia computadorizada, sendo caracterizado por lesão arredondada, de localização variável, sem sinais de neoformação ou destruição óssea, com pequena quantidade de edema perifocal, efeito compressivo discreto e acúmulo de contraste (lesão circinada) em anel (Figura 9).<sup>85,86</sup>



**Figura 9** - Tomografia computadorizada contrastada do paciente da Figura 1, que se apresentou com hemiparesia esquerda, além de lesões cutâneas e linfonodomegalias. A imagem evidencia múltiplas lesões paraneoplásicas com captação de contraste em realce anelar. Paciente atendido no Centro de Referência em PCM do Hospital das Clínicas da UFMG.

## Exame do líquor

As alterações líquóricas observadas quando há acometimento do sistema nervoso central são caracterizadas por pleocitose variável, geralmente discreta, com predomínio de linfócitos, proteinorraquia (predomínio de gamaglobulina) e hipoglicorraquia.<sup>1-7,18</sup>



**Figura 10 (Partes 1 e 2)** - Distribuição dos 41 pacientes com paracoccidiodomicose necropsiados entre os anos de 1944 e 1999, no Serviço de Anatomia Patológica do HC/UFMG, em função dos órgãos acometidos.

## Avaliação dos métodos diagnósticos

Todos os métodos possuem alguma limitação, sendo necessário reunir as evidências clínicas aos resultados laboratoriais para a conclusão do diagnóstico.

A visualização a fresco das formas fúngicas nos tecidos apresenta baixa sensibilidade.

A cultura é demorada, requerendo três a quatro semanas para determinação do agente etiológico e de instalações de biossegurança adequadas para sua manipulação, o que é de difícil obtenção, principalmente em regiões em que a PCM não é endêmica, onde a doença é rara e o diagnóstico é, geralmente, difícil e retardado.

A análise histopatológica visa ao reconhecimento de estruturas leveduriformes com parede celular birrefringente com brotamento múltiplo e aspecto de roda de leme ou timão, considerado patognomônico.

Ainda assim, o fungo é escasso em alguns espécimes e pode ser despercebido na lâmina ou ser confundido com outros fungos termodimórficos. A obtenção de material para análise histológica é, ocasionalmente, difícil e desaconselhada, como no acometimento isolado do sistema nervoso central ou pulmonar, requerendo procedimentos invasivos, demorados, de alta complexidade e risco e de custo elevado. A histopatologia, apesar de apresentar baixa sensibilidade, é bem importante, pois confirma a presença do agente nos tecidos lesados e em várias situações é mais rápido do que a cultura. Apresentam, entretanto, pela sua fundamentação apenas em caracteres patológicos, a desvantagem de não identificar a espécie.

Os métodos sorológicos não são altamente específicos (há reação cruzada com outros fungos como *Histoplasma capsulatum*) e possuem sensibilidade variável, sendo baixa, sobretudo, em pacientes imunossuprimidos, em que há produção escassa de anticorpos; e indicam apenas que houve infecção pelo fungo, o que ocorre em cerca de 50% dos habitantes de áreas endêmicas, não afirmando sobre atividade de doença, que deve ser inferida pela correlação com manifestações clínicas atuais que se assemelham muito às de outras doenças fúngicas (histoplasmose, coccidiodomicose) e algumas neoplasias, que constituem o seu diagnóstico diferencial.

Os testes baseados na detecção de antígenos fúngicos no plasma e na urina não são padronizados e são menos eficazes do que os exames anteriormente citados.

Os métodos de biologia molecular (hibridização *in situ*, PCR tradicional, *nested*-PCR e PCR em tempo real) têm sido propostos para o diagnóstico mais sensível e específico de PCM, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.<sup>3,6-8,20,48-55</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A PCM constitui, em suas diferentes formas, diagnóstico diferencial com tuberculose, histoplasmose, coccidiodomicose, criptococose, neoplasias (pulmão, laringe, boca, adrenais, pele), calazar, citomegalovirose, cromomicose, esporotricose, sífilis, doença de Churg-Strauss, granulomatose de Wegener, hanseníase, linfoma, adenocarcinoma, sarcoma, mononucleose infecciosa, sarcoidose, toxoplasmose, doença da arranhadura do gato, mononucleose infecciosa e síndrome mononucleose símile (citomegalovírus, toxoplasmose, síndrome retroviral aguda).



O acometimento ocular pode ser confundido com esporotricose, leishmaniose, lúpus eritematoso sistêmico, sífilis secundária, tracoma, tuberculose, toxoplasmose.

As alterações intestinais podem simular câncer de cólon, doença inflamatória intestinal, linfoma, tuberculose, histoplasmose.

O comprometimento ósseo pode requerer diferenciação com leishmaniose, hanseníase, com metástases ósseas de câncer de mama, próstata, rins, tireoide, tumores ósseos ou cartilaginosos, mieloma múltiplo e a tuberculose. A tuberculose óssea constitui um dos diagnósticos diferenciais principais da PCM. Na tuberculose as lesões tendem a ser assimétricas e acometem preferencialmente a coluna vertebral lombar e as articulações dos quadris e joelhos, enquanto na PCM tendem a ser simétricas e acometer preferencialmente a cintura escapular, os úmeros, arcos costais e articulação acromioclavicular.<sup>3,6-8,20</sup>

## CONTROLE DE CURA

O momento adequado para a interrupção do tratamento continua controverso. Deve perdurar até que sejam observados os critérios de cura determinados por parâmetros:

- **clínicos:** caracterizados pela regressão dos sinais e sintomas, cicatrização de lesões e involução das linfonodopatias. A melhora pode ser rápida, em geral em quatro a cinco meses, infundindo no paciente a sensação de que não precisa mais de medicação e desejo de interrompê-la, mesmo sem a autorização médica. Esse comportamento dos pacientes deve ser alertado para evitar que haja descontinuidade terapêutica e instalação de recidiva da PCM. A vigilância clínica cuidadosa nas consultas ambulatoriais constitui medida essencial para a manutenção da adesão até a suspensão completa do tratamento;
- **radiológicos:** estabilização das imagens radiológicas, manutenção das mesmas lesões cicatriciais em cinco radiografias realizadas ao longo de um ano;
- **imunológico:** negatificação dos títulos de imunodifusão dupla ou estabilização do título em valores até 1:2, observada em três amostras de soro em intervalo de dois meses. Em geral requer 17 meses. É importante considerar que a relação entre os níveis de IgG e de quimiocinas, com a melhora clínica, nem sempre é direta, o que impede concluir que os métodos sorológicos disponíveis sejam de

valor para indicar a cura da PCM e, portanto, não devem ser seguidos sem juízo clínico;

- **micológica:** pesquisa negativa do fungo em exame das secreções nas quais foi anteriormente identificado;
- **aparente:** refere-se à cura clínica, micológica, radiológica e imunológica durante dois anos, sem receber tratamento de manutenção.<sup>7-9,86-89</sup>

É frequente, entretanto, a observação de pacientes que apresentam recidiva da PCM cada vez que o tratamento é interrompido. Dessa forma, existe a necessidade de definição de parâmetros ou testes laboratoriais de mais segurança para a tomada de decisão quanto à duração da terapêutica.

## REFERÊNCIAS

1. Martinez R. Paracoccidiodomycosis: The dimension of the problem of a neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010; 43:480.
2. Souza W. (coordenador). *Doenças negligenciadas.* Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências; 2010.
3. Moreira APV. Paracoccidiodomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. *Bol Epidemiol Paulista.* 2008 mar; 5(51).
4. Marques SA. Paracoccidiodomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An Bras Dermatol.* 2003; 78(2):135-50.
5. Palmeiro M, Cherubini K, Yurgel LS. Paracoccidiodomicose: revisão da literatura. *Scientia Med.* 2005; 15(4):234-7.
6. Lacaz CS. Paracoccidiodomicose. *In:* Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. *Micologia Médica.* 8. ed., São Paulo: Sarvier; 1991. p. 248-97.
7. Bummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidiodomycosis: an update. *Clin Microbiol Rev.* 1993; 6(1):89.
8. Mendes RP. Paracoccidiodomicose. *In:* Rocha MOC, Pedroso ERP. *Fundamentos em Infectologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p. 945-94.
9. Restrepo A, Tobon AM, Agudelo CA. Paracoccidiodomycosis. *In:* Hospenthal DR, Rinaldi MG. (editors). *Diagnosis and treatment of human mycoses.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 331.
10. Pedroso ERP, Veloso JMR, Prado LGR. Saúde pública e epidemiologia: a paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC-UFMG). *In:* III Congresso Mineiro de Infectologia, 2008, Belo Horizonte. A paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas (HC-UFMG). Belo Horizonte: HC-UFMG; 2008.
11. Gontijo CCV, Prado RS, Neiva CLS, Freitas RM, Prado FLS, Pereira ARA, *et al.* A paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clínicas da UFMG (HC-UFMG). *Rev Med Minas Gerais.* 2002; 13(4):231-3.
12. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidiodoides brasiliensis*. *Trends Microbiol.* 2002; 10(2):80-7.

13. Padilha GA. Paracoccidioidomicose: quadro clínico como expressão da imunopatologia. *Anais Brasileiros Dermatol.* 1996; 71(5):1996.
14. Tabora CP, Juliano MA, Puccia R, Franco M, Travassos LR. Mapping of the T-cell epitope in the major 43-kilodalton glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* which induces a Th-1 response protective against fungal infection in BALB/c mice. *Infect Immun.* 1998; 66:786-93.
15. Teixeira ABMJ, Etchebehere ECSC, Lima MCL, Santos AO, Pires BC, Valença Jr, JT, et al. Gallium-67 imaging in a patient with paracoccidioidomycosis: a case report. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 2000; 42(3):167-70.
16. Yamaga LY, Benard G, Hironaka FH, Castro LG, Funari MG, de Castro CC, et al. The role of gallium-67 scan in defining the extent of disease in an endemic deep mycosis, paracoccidioidomycosis: a predominantly multifocal disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003; 30(6):888-94.
17. Padilha GA. Paracoccidioidomicose: quadro clínico como expressão da imunopatologia. *Anais Brasileiros Dermatol.* 1996; 71(5):1996.
18. Pereira WJF. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central – análise de 13 casos com pesquisa do antígeno gp43 por imunofluorescência. [Dissertação]. Belo Horizonte: Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; 2001.
19. Reis BS, Bozzi A, Prado FL, Pereira MC, Ferreira FE, Godoy P et al. Membrane and extracellular antigens of *Paracoccidioides brasiliensis* (Mexo): identification of a 28-KDa protein suitable for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Immunol Meth.* 2005; 307:118.
20. Ferreira MS. Contribuição para o estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidioidomicose. *Rev Pat Trop.* 1993; 22(2):267-406.
21. Bozzi A, Reis BS, Prado FLS. Modulation of CD28 and CD86 expression in patients with paracoccidioidomycosis in different periods of treatment. *Scand J Immunol.* 2004; 60: 500-5.
22. Bozzi A, Pereira PP, Reis BS, Goulart MI, Pereira MC, Pedrosa EP, et al. Interleukin-10 and tumor necrosis factor- $\alpha$  single nucleotide gene polymorphism frequency in paracoccidioidomycosis. *Hum Immunol.* 2006; 67:931-9.
23. Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathol.* 2008; 165(4-5):289-302.
24. Fernandes VC, Coitinho JB, Veloso JMR, Araújo SA, Pedrosa 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.
25. Fornajero N, Maluf MCF, Takahachi G, Svidzinski TIE. Paracoccidioidomycosis epidemiological survey using gp43, in two cities of northwestern region of Paraná, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005; 38(2):191-3.
26. Camargo ZP, Unterkircher C, Travassos RL. Identification of antigenic polypeptides of *Paracoccidioides brasiliensis* by immunoblotting. *J Med Vet Mycol.* 1989; 27:407-12.
27. Coitinho JB. Caracterização estrutural da forma recombinante da proteína Pb27 de *Paracoccidioides brasiliensis*. [Dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009. 119p.
28. Londero AT, Melo IS. Aula 13: Paracoccidioidomicose. *J Bras Med.* 1998; 55(3):98-111.
29. Restrepo A, Gómez BL, Tobón A. Paracoccidioidomycosis: Latin America's Own Fungal Disorder. *Curr Fungal Infect Rep.* 2012; 6:303-11.
30. Yasuda MAS, Restrepo AM. Imunologia das micoses. *In: Veronesi R, Focaccia R. (org). Tratado de Infectologia.* São Paulo: Atheneu; 1996. p. 1058-80.
31. Bustin SA, Beaulieu JF, Huggett J, Jaggi R, Kibenge FSB, Olsvk PA, et al. MIQE précis: Practical implementation of minimum standard guidelines for fluorescence-based quantitative real-time PCR experiments. *BMC.* 2010; 11(74):67-71.
32. Gomes GM, Cisalpino PS, Tabora CP, de Camargo ZP. PCR for diagnosis of Paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(9):3478-80.
33. Hamdan JS, Rocha RL. Epidemiologia da paracoccidioidomicose. *An Fac Med UFMG.* 1987; 36(1/2):52-61.
34. Saens GS, Taylor JW, Gargas A. 18S rRNA gene sequences and supraclassification of the *Erysiphales*. *Mycol.* 1994; 86(2):212-6.
35. Marques da Silva SH, Colombo AL, Blotta MH, Lopes JD, Queiroz-Telles F, Pires de Camargo Z. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid, and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(8):3675-80.
36. Moraes FV. Polymorphism in the gene coding for the immunodominant antigen gp43 from the pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(11):3960-6.
37. Sano A, Yokoyama K, Tamura M, Mikami Y, Takahashi I, Fukushima K, et al. Detection of gp43 and ITS1-5.8S-ITS2 ribosomal RNA genes of *Paracoccidioides brasiliensis* in Paraffin-embedded Tissue. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2001; 42(1):23-7.
38. Marques ER, Ferreira ME, Drummond RD, Felix JM, Menossi M, Savoldi M, et al. Identification of genes preferentially expressed in the pathogenic yeast phase of *Paracoccidioides brasiliensis*, using suppression subtraction hybridization and differential macroarray analysis. *Mol Genet Genomics.* 2004; 271:667-77.
39. Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:1275-81.
40. Lindsley MD, Hurst SF, Iqbal NJ, Morrison CJ. Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific probes. *J Clin Microbiol.* 2001; 39:3505-11.
41. Applied Biosystems. 7500/7500 Fast Real-Time PCR System Getting Started for Standard Curve Experiments. Applied Biosystems; 2007-2010. 126p.
42. Johnson G, Nolan T, Bustin SA. Real-time quantitative PCR, Pathogen detection and MIQE. *In: PCR Detection of Microbial Pathogens.* 2. ed. Methods Molec Biol. 2013; 943(1):1-14.
43. Zaha A. Biologia molecular básica. *In: Rossetti ML, Silva CMD, Rdrigues JJS. Doenças infecciosas: diagnóstico molecular.* São Paulo: Guanabara-Koogan; 2006. p. 1-15.
44. Taylor S, Wakem M, Dijkman G, Alsarraj M, Nguyen M. A practical approach to RT-qPCR: Publishing data that conform to the MIQE guidelines. *Methods.* 2010; 50(4):S1-5.

45. Karuppaiyil SM, Peng M, Mendoza L, Levins TA, Szanislo PJ. Identification of the conserved coding sequences of three chitin synthase genes in *Fonsecaea pedrosoi*. *J Med Vet Mycol*. 1996; 32(2):117-25.
46. Semighini CP, Marins M, Goldman MH, Goldman GH. Quantitative analysis of the relative transcript levels of ABC transporter *Atr* genes in *Aspergillus nidulans* by Real-Time Reverse Transcription-PCR assay. *Appl Environ Microbiol*. 2002; 68:1351-7.
47. 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.
48. Attili DS, De Hoog GS, Pizzirani-Kleiner AA. rDNA- RFLP and ITS-1 sequencing of species of the genus *Fonsecaea*, agents of chromoblastomycosis. *Med Mycol*. 1998; 36:219-25.
49. Bruns TD, White TJ, Taylor JW. Fungal molecular systematics. *Annu Rev Ecol Syst*. 1991; 22:525-64.
50. Bryan GT, Daniels MJ, Osbourn AE. Comparison of fungi within the Gaeumannomyces-Phialophora complex by analysis of ribosomal DNA sequences. *Appl Environ Microbiol*. 1995; 61(2):681-9.
51. Haynes KA, Westerneng TJ, Fell JW, Moens W. Rapid detection and identification of pathogenic fungi by polymerase chain reaction amplification of large subunit ribosomal DNA. *J Med Vet Mycol*. 1995; 33(5):319-25.
52. Leclerc MC, Philippe H, Guého E. Phylogeny of dermatophytes and dimorphic fungi based on large subunit ribosomal RNA sequence comparisons. *J Med Vet Mycol*. 1994; 32:331-41.
53. Mitchell TG, Sandin RL, Bowman BH, Meyer W, Merz WG. Molecular mycology: DNA probes and applications of PCR technology. *J Med Vet Mycol*. 1994; 32(1):351-66.
54. Mitchell TG, White TJ, Taylor JW. Comparison of 5,8S ribosomal DNA sequences among the basidiomycetes yeast genera *Cystotribasidium*, *Filobasidium* and *Filobasidiella*. *J Med Vet Mycol*. 1992; 30:207-18.
55. Spatafora JW, Mitchell TG, Vilgalys R. Analysis of genes coding for small-subunit rRNA sequences in studying phylogenetics of dermatiaceous fungal pathogens. *J Clin Microbiol*. 1995; 33:1322-6.
56. Wanke B. Paracoccidioidomicose. Inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona urbana do município do Rio de Janeiro. [Dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1976.
57. Costa EO, Diniz LSM, Fava Netto C, Arruda C, Dagli MLZ. Delayed hypersensitivity test with paracoccidioidin in captive Latin American wild mammals. *J Med Vet Mycol*. 1995; 33(1):39-42.
58. Silva-Vergara ML, Martinez R. Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. *Rev Iberoam Micol*. 1998; 15(4):294-7.
59. Afonso JE, Nery LE, Romaldini H, Bogossian M, Ribeiro-Rato O. Pulmonary function in paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1979; 21(6):269-80.
60. Malaguti C, Napolis LM, Dal Corso S. Testes simplificados de avaliação funcional. In: Gomes M, Neder JA, Stelmach R, Leiro LCF (editores). *Atualização e reciclagem pneumologia*. Rio de Janeiro: Revinter; v.VI, 2006. p. 382-6.
61. Lemle A, Wanke B, Miranda JL, Kropf GL, Mandel MB, Mandel S. Pulmonary function in paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). An analysis of the obstructive defect. *Chest*. 1983; 83(5):827-8.
62. Campos EP, Cataneo AJM. Pulmonary function in 35 patients with paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1986; 28(5):330-6.
63. Sulmonetti N. Estudo da função pulmonar em pacientes adultos portadores da paracoccidioidomicose crônica. [Dissertação]. Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical. Belo-Horizonte: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2012.
64. Leal AMO, Magalhães PK, Martinez R, Moreira AC. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis*. 2003; 187(1):124-7.
65. Leal AMO, Magalhães PK, Martinez R, Moreira AC. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis*. 2003; 187(1):124-7.
66. Londero AT, Del Negro G. Paracoccidioidomicose. *J Pneumol*. 1986; 12:41-60.
67. Barba MF, Marques HHS, Scatigno Neto A, Aquino MZ, Vitule LF, Barbato AJG, et al. Paracoccidioidomicose na infância: diagnóstico por imagens – relato de caso. *Radiol Bras*. 1993; 26(2):87-90.
68. Valle AC, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Thoracic radiologic aspects in paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1992; 34(2):107-15.
69. Restrepo A, Bernard G, Castro CC, Agudelo CA, Tobón AM. Pulmonary Paracoccidioidomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008; 29(2):182-97.
70. Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, Moreira LBM, Almeida Júnior JG. Paracoccidioidomicose pulmonar: aspectos na tomografia computadorizada de alta resolução. *Radiol Bras*. 2002; 35(3):147-54.
71. Freitas RM, Prado R, Prado FL, Paula IB, Figueiredo MT, Ferreira CS, et al. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(6):651-6.
72. Severo LC. Paracoccidioidomicose. Estudo clínico e radiológico das lesões pulmonares e seu diagnóstico. [Dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1979.
73. Cerri GG, Del Negro G, Magalhães AJR, Amato Neto V, Magalhães A. Utilização da ultrassonografia e da linfografia na forma linfática da paracoccidioidomicose. *Rev Hosp Clin*. 1983; 38(4):160-3.
74. Arruda PR, Castro RM. Linfografia na blastomicose sul-americana. *An Bras Dermatol*. 1964; 40:7-14.
75. Marchiori E, Tannus J, Ramos RC, Cunha MLS, Pantaleão CA, Silva SC, et al. Paracoccidioidomicose das suprarrenais: avaliação por métodos radiológicos: relato de caso. *Radiol Bras*. 1990; 23:197-200.
76. Leal AMO, Bellucci AD, Muglia VF, Lucchesi FR. Unique adrenal gland imaging features in Addison's disease caused by Paracoccidioidomycosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Nov; 181(5):1433-4.
77. Martinez R, Meneghelli UG, Dantas RO, Fiorillo AM. O comprometimento gastrointestinal na blastomicose sul-americana (paracoccidioidomicose). Estudo clínico, radiológico e histopatológico. *Rev Ass Med Brasil*. 1979; 25(1):31-4.
78. Martinez R, Bellucci AD, Fiorillo AM. A tomografia computadorizada na avaliação do comprometimento abdominal na paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1988; 21(2):47-50.

79. Moraes CR. Calcificações intra-abdominais na blastomicose sul-americana. *Rev Inst Med Trop S Paulo*. 1971; 13(6):428-32.
80. Oliveira IRS. *In: Cerri GG, Oliveira IRS. Ultrassonografia abdominal*. São Paulo: Revinter; 2002. p. 360-451.
81. Rosenfield A, Siegel N. Renal parenchymal disease: histopathologic-sonographic correlation. *AJR*. 1981; 137:739-98.
82. Martinez R, Rossi MA. Avaliação endoscópica do comprometimento do esôfago, estômago e duodeno na paracoccidiodomicose humana. *Arq Gastroenterol S Paulo*. 1986; 32:21-5.
83. Dantas JC, Sipahi LFM. Blastomicose hepática: diagnóstico sonográfico e drenagem percutânea. *Rev Imagem*. 1985; 7(1):21-4.
84. Yang ZG, Min PQ, Sone S, He ZY, Liao ZY, Zhou XP, *et al*. Tuberculosis versus lymphoma in the abdominal lymph nodes evaluation with contrast enhanced CT. *AJR*. 1999; 172:619-23.
85. Pedroso VSP, Vilela MC, Pedroso ERP, Teixeira AL. Paracoccidiodomycosis with central nervous system involvement: review of the literature. *Rev Bras Neurol*. 2008; 44:33-40.
86. Pedroso VSP, Vilela MC, Pedroso ERP, Teixeira AL. Paracoccidiodomycosis compromising the central nervous system: a systematic review of the literature. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009; 42:691-7.
87. Calegari JUM. Acompanhamento terapêutico da paracoccidiodomicose por imagens com Ga-67. *Arq Bras Med*. 1994; 68(6):381-5.
88. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidiodomicose. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2006; 39:478-83.
89. 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 paracoccidiodomycosis. *Acta Trop*. 2009; 109(3):213-8.