

Paracoccidioidomicose que mimetiza câncer de adrenal: um relato de caso

Paracoccidioidomycosis mimicking adrenal cancer: a case report

Paracoccidioidomycosis simulando câncer suprarrenal: reporte de un caso

Recebido: 12/05/2022 | Revisado: 09/06/2022 | Aceito: 10/06/2022 | Publicado: 12/06/2022

Maira Lima Miacava

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4365-2212>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: maira.miacava@gmail.com

Tauanne Fernanda dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7075-8031>
Anhanguera UNIDERP, Brasil
E-mail: tauannef@icloud.com

Cézar Augusto Vendas Galhardo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6364-2196>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: cezaraugusto@yahoo.com

Resumo

A paracoccidioidomicose é uma patologia que apresenta imensa gama de manifestações clínicas, com etiologia fúngica e importante índice de complicações. A fisiopatologia é relacionada com a resposta imunológica de cada hospedeiro, podendo apresentar-se de forma aguda, subaguda e crônica. O quadro clínico mais relatado é relacionado a sintomas pulmonares, porém as características podem ser variáveis por tratar-se de uma infecção hematogênica. Nota-se frequente associação a trabalhadores de áreas rurais e uma considerável relação ao sexo masculino, apresenta regiões endêmicas nas quais a maior parte da população é acometida, porém com os mais variados quadros clínicos. O diagnóstico é baseado na visualização microscópica de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* spp. O tratamento está relacionado com a gravidade e os sintomas apresentados pelo indivíduo. O objetivo do trabalho consiste em relatar um caso de paracoccidioidomicose mimetizando câncer de adrenal.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; Neoplasias das glândulas suprarrenais; Câncer suprarrenal.

Abstract

Paracoccidioidomycosis is a pathology that presents an immense range of clinical manifestations, with fungal etiology and a significant rate of complications. The pathophysiology is related to the immune response of each host, and can be acute, subacute and chronic. The most reported clinical picture is related to pulmonary symptoms, but the characteristics can be variable because it is a hematogenous infection. There is a frequent association with workers in rural areas and a considerable relationship with males, with endemic regions in which most of the population is affected, but with the most varied clinical conditions. Diagnosis is based on microscopic visualization of fungal elements suggestive of *Paracoccidioides* spp. Treatment is related to the severity and symptoms presented by the individual. The aim of this study is to report a case of paracoccidioidomycosis mimicking adrenal cancer.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; Neoplasms of the adrenal glands; Adrenal cancer.

Resumen

La paracoccidioidomycosis es una patología que presenta una inmensa variedad de manifestaciones clínicas, con etiología fúngica y una importante tasa de complicaciones. La fisiopatología está relacionada con la respuesta inmune de cada huésped, y puede ser aguda, subaguda y crónica. El cuadro clínico más reportado se relaciona con síntomas pulmonares, pero las características pueden ser variables por tratarse de una infección hematogénica. Es frecuente la asociación con trabajadores del medio rural y una relación considerable con el sexo masculino, con regiones endémicas en las que afecta a la mayor parte de la población, pero con las más variadas condiciones clínicas. El diagnóstico se basa en la visualización microscópica de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* spp. El tratamiento está relacionado con la gravedad y los síntomas que presenta el individuo. El objetivo de este estudio es reportar un caso de paracoccidioidomycosis simulando un cáncer suprarrenal.

Palabras clave: Paracoccidioidomycosis; Neoplasias de las glándulas suprarrenales; Câncer suprarrenal.

1. Introdução

Considerada uma patologia causada por fungos termodimórficos, a paracoccidioidomicose (PCM) apresenta-se em duas principais espécies: *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*). O fungo apresenta

distribuição geográfica limitada ao México e América Central e do Sul, com o a maioria dos casos notificados no Brasil, Argentina e Colômbia (Nucci & Colombo, 2019). O principal fator de risco para a contaminação são as atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo, como terraplenagem, atividades agrícolas, práticas de jardinagens, preparo de solo e transporte de produtos vegetais. É observada como uma infecção natural principalmente em humanos, mas infecções esporádicas foram relatadas em animais selvagens e domésticos, particularmente em tatus de nove bandas (*Dasytus novemcinctus*) (Silveira, et al., 2008).

Devido ao fato de a paracoccidiodomicose não ser considerada uma patologia de notificação compulsória, não se encontra na literatura dados fidedignos de sua incidência no Brasil. Sendo então, a incidência, prevalência e morbidade baseados em séries de casos, relatos epidemiológicos, dados de hospitalização e mortalidade (Martinez, 2017). A razão de incidência da paracoccidiodomicose na população adulta varia entre 10 a 15 homens para cada mulher, sendo diferente na infância, na qual a infecção e a doença se apresentam igualmente entre os sexos (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

Apesar do fato de que a imunidade mediada por células desempenha um papel importante nas defesas contra espécies de *Paracoccidioides*, a doença raramente foi relatada entre pacientes com HIV ou outras doenças associadas à imunodeficiência mediada por células T, como câncer ou transplante de órgãos sólidos (Nucci & Colombo, 2019).

Mais de 90% dos casos de paracoccidiodomicose são da forma crônica, que pode apresentar-se meses ou anos após a infecção primária. Afeta mais comumente homens que trabalham na agricultura e têm entre 30 e 60 anos de idade. Em um estudo que descreveu as manifestações clínicas de 34 casos de paracoccidiodomicose causada por *P. lutzii*, todos os pacientes apresentavam a forma crônica e tinham características clínicas semelhantes às descritas nos casos causados por *P. brasiliensis* (Hahn, et al., 2019).

Paracoccidioides spp pode se disseminar para qualquer parte do corpo pelas vias hematogênica ou linfática. Assim, como acontece com outras infecções fúngicas endêmicas sistêmicas, qualquer órgão pode ser afetado. Sinais e sintomas geralmente progridem lentamente e podem estar relacionados a um único órgão ou a vários órgãos (Nucci & Colombo, 2020).

Encontram-se inúmeras formas clínicas publicadas, apresentando diferentes avaliações, como história natural da doença, topografia das lesões, gravidade do quadro clínico e resultados de reações sorológicas. O II Consenso Brasileiro em paracoccidiodomicose utiliza a classificação apresentada no International Colloquium on Paracoccidiodomycosis. Sendo classificado em: Infecção paracoccidiodica e Paracoccidiodomicose (doença), subdividindo-se em forma aguda ou subaguda (juvenil) variando de moderada a grave ou forma crônica (adulto), variando entre leve, moderada ou grave e, por fim, sequelas ou forma residual (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

O presente trabalho visa relatar um caso de paracoccidiodomicose mimetizando câncer de adrenal em um paciente do sexo masculino, 54 anos, encaminhado ao hospital terciário sem diagnóstico prévio.

2. Metodologia

Tal estudo foi realizado em concordância com as normas éticas conforme a Declaração de Helsinque. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian – MS sob o número CAAE: 53943721.0.0000.0021 e Parecer: 5.381.761.

Trata-se de relato de caso de um paciente, para obtenção dos dados, foram revisados os prontuários do paciente e o banco de dados da instituição. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian localizado em Campo Grande – MS (refere-se a uma instituição pública, com atendimento terciário). Também foi coletado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do paciente participante da pesquisa. Esse termo foi coletado presencialmente, levando em consideração que o paciente está em acompanhamento ambulatorial da patologia em questão.

A amostra utilizada foi de base hospitalar, selecionada a partir do prontuário do paciente. Os dados foram digitados no programa Microsoft Office Word sem nenhum tipo de identificador do paciente.

Para a discussão realizou-se pesquisa de literaturas científicas nas bases de dados Bireme, Pubmed e Scielo, entre os anos de 2002 a 2020, sendo selecionados 57 artigos, no entanto, como todo artigo necessita de uma ou de várias revisões de acordo com a escrita, conteúdo e referências (Pereira, et al., 2018) tais artigos pré-selecionados foram avaliados quanto aos critérios de inclusão, sendo selecionados artigos completos, atuais, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola e provenientes de plataformas confiáveis. Resultando em uma utilização de 21 artigos para compor este relato de caso.

3. Caso

Paciente, masculino, 54 anos, aposentado, tabagista, sedentário, ex etilista (há 10 anos), com apendicectomia prévia. Com histórico familiar de câncer de intestino em irmão e câncer de útero em mãe. Internou no mês de abril de 2020 para apendicectomia com achado tomográfico (Figura 1) de massa em adrenal à esquerda de 5 cm, de etiologia a esclarecer. Foi encaminhado via ambulatorial para o acompanhamento com a equipe de oncologia cirúrgica e solicitado ressonância magnética visando estadiamento do que acreditava-se ser um tumor de adrenal. Em janeiro de 2021 o paciente retornou a este nosocômio com insuficiência de adrenal, emagrecimento (15 Kg no período de novembro de 2020 a janeiro de 2021), hiponatremia, hipercalcemia, náuseas e vômitos, ao exame de imagem (tomografia computadorizada – Figura 2) foi evidenciado adrenais com aumento de tamanho em relação ao exame de abril de 2020, com áreas de calcificação a direita, irregulares, não se podendo descartar causas infecciosas/granulomatosas de aumento das adrenais, durante a internação a equipe de cirurgia geral juntamente com a equipe de endocrinologia optou por biópsia e o paciente foi diagnosticado com paracoccidiodomicose, com isso, não foi considerado necessário tratamento cirúrgico. Assim, o paciente foi encaminhado para acompanhamento ambulatorial com a equipe de endocrinologia e infectologia com pedido de exames laboratoriais de ACTH, Sódio e Potássio, prescrito uso de Prednisona 5mg, via oral, diariamente. Sendo que, no retorno será avaliado uso de fludrocortisona.

Figura 1 - Tomografia Computadorizada de abdome superior e da pelve– 10/04/2020.



Metodologia utilizada: Foram realizados cortes tomográficos computadorizados do abdome superior e inferior através de aparelho de multidetectores, antes e após a administração endovenosa de contraste iodado. Achados: Fígado de topografia, dimensões, contornos e densidade normais. Vesícula biliar de dimensões e contornos normais sem evidências de conteúdo anormal. Não há dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas. Pâncreas de topografia, dimensões e contornos normais, com textura preservada. Baço de topografia, dimensões, contornos e densidade normais. Rins de topografia, dimensões, contornos, densidade e espessura córtico-medular normais. Ausência de dilatação das vias urinárias e de imagens calculosas. Adrenais de dimensões aumentadas, notadamente à esquerda, com aspecto arredondado, de contornos lobulados, medindo 4,9 x 3,9 x 1,8cm em seus maiores eixos, com densidade de 20H.U na fase pré-contraste e realce pós-contraste. Aorta abdominal e artérias ilíacas de calibres normais, com placas ateromatosas. Bexiga urinária de capacidade e contornos normais. Próstata de textura, dimensões e contornos normais. Vesículas seminais de dimensões e contornos normais. Alça de cólon ascendente espessada e com borramento da gordura adjacente. Sinais de manipulação cirúrgica. Líquido livre na pequena pelve. Achados Adicionais: Derrame pleural bilateral e atelectasias basais. Impressão Diagnóstica: O estudo tomográfico computadorizado do abdome demonstra: Glândulas adrenais aumentadas bilateralmente, com massa adrenal à esquerda, de etiologia a esclarecer. Demais alterações descritas acima. Fonte: Autores.

Figura 2 – Tomografia Computadorizada de abdome superior e da pelve - 20/01/2021.



Metodologia utilizada: Foram realizados cortes tomográficos computadorizados do abdome superior e inferior através de aparelho de multidetectores, sem ingestão de contraste oral, antes e após a administração endovenosa de contraste iodado. Achados: Fígado de topografia, dimensões, contornos e densidade normais. Não há dilatação de vias biliares intra e extra-hepáticas. Pâncreas de topografia, dimensões e contornos normais, com textura preservada para a idade. Ducto de Wirsung de dimensões preservadas. Baço de tomografia, dimensões, contornos e densidade normais. Rins de topografia, dimensões, contornos, densidade e espessura córtico-medular normais. Ausência de dilatação das vias urinárias e de imagens calculosas. Glândulas adrenais de topografia normal, de contornos regulares e bem delimitados, apresentando formações hipodensas intraparenquimatosas com coeficiente interno de baixa densidade, contendo septações. Não identificamos realces significativos após a infusão do meio de contraste iodado endovenoso. A lesão direita mede 4,0 x 2,2 x 2,3 cm em seus maiores eixos e a lesão esquerda mede 6,2 x 5,5 x 4,5 cm em seus maiores eixos. À direita observamos pequenas calcificações periféricas. Aorta abdominal, VCI e artérias ilíacas de calibres normais, sem alterações detectáveis em sua permeabilidade, com calcificações parietais aorto-ilíacas. Bexiga urinária de capacidade e contornos normais. Aparelho intestinal de topografia normal, sem evidências de anormalidades. Reações osteofitárias incipientes anteriores em corpos vertebrais lombares. Impressão Diagnóstica: Ocorreu pequeno aumento das dimensões das lesões adrenais bilateral, em relação ao exema do dia 02/12/2020. Dentre os diagnósticos diferenciais de adenoma, processo inflamatório/infeccioso e outras. Alterações degenerativas incipientes na coluna lombar. Ateromatose calcificada aorto-ilíacas. Fonte: Autores.

4. Discussão

No tangente a incidência da Paracoccidioidomicose, baseando-se em relatos de serviços de referência no atendimento de pessoas com tal patologia, encontra-se uma variação de 3 a 4 novos casos por milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes ao ano de sua incidência em zonas endêmicas. Com base em levantamentos epidemiológicos que empregaram testes intradérmicos para paracoccidioidina, a prevalência de paracoccidioidomicose pode chegar a 50 a 75%, e quase 10 milhões de pessoas podem ter sido infectadas por esse patógeno em áreas endêmicas (Travassos, et al., 2008).

A infecção normalmente é adquirida antes dos 20 anos, com um pico de incidência entre 10 e 20 anos de idade. A apresentações clínicas da doença são incomuns nesta faixa etária (apresentando-se como assintomática), a forma sintomática apresenta-se normalmente em adultos entre a terceira e quinta década de vida, que surge através da reativação de foco endógeno latente (Lacaz, et al., 2002). São encontradas inúmeras variações entre as regiões, no entanto, estima-se que cerca de 10% dos casos da doença ocorram até a segunda década de vida e os o restante em idade mais avançada (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

A principal porta de entrada para espécies de *Paracoccidioides* é via inalação para os pulmões (Nucci & Colombo, 2019). Após a inalação, *Paracoccidioides* spp geralmente causa infecção pulmonar assintomática. Se a infecção não estiver contida pelo hospedeiro, a doença pode evoluir para um de dois padrões: a forma crônica, que representa a reativação da infecção primária e é mais comum, ou a forma aguda/subaguda (Travassos, et al., 2008). Em seguida a aquisição, neutrófilos e macrófagos ativados bloqueiam o crescimento fúngico e impedem a disseminação da infecção na maioria dos indivíduos (Morejón, 2009). O controle da infecção depende de resposta imune celular efetiva, tendo os linfócitos T um papel central. Padrões específicos de regulação da imunidade mediada por linfócitos T têm sido associados às diferentes apresentações clínicas do espectro da doença (Benard, 2008). A maioria dos indivíduos de área endêmica infectados por *Paracoccidioides* spp não desenvolve a doença,

exibindo um padrão tipo T-helper [Th] tipo 1 da resposta imune, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos TCD4+ e TCD8+, resultando na formação de granulomas compactos e controle da replicação do fungo. Eventualmente, formas quiescentes podem persistir no interior de granulomas. Indivíduos infectados que evoluem para doença apresentam resposta Th-1 deficiente, cuja magnitude se correlaciona com a gravidade da moléstia (Oliveira, et al., 2002).

Quando os pacientes entram em contato com o fungo causador de paracoccidiodomicose geram granulomas nos locais de infecção primária e, em alguns casos, em focos metastáticos, os quais podem conter formas viáveis, mas quiescentes, do fungo. Após um longo período, após a perda do equilíbrio imunológico, a infecção pode progredir e dar origem a doença completa, conhecida como a forma crônica de paracoccidiodomicose. Menos frequentemente, a doença sistêmica pode progredir do foco primário da infecção sem um período de latência, com rápida deterioração clínica chamada de paracoccidiodomicose aguda ou subaguda (Travassos, et al., 2008).

Pessoas que apresentam a forma crônica uni ou multifocal, em que a doença apresenta carga fúngica menor e possui apresentação menos grave, também apresentam depressão da resposta Th-1, mas em menor grau do que os pacientes com a forma aguda ou crônica disseminada grave. Tais pacientes formam granulomas que restringem, ainda que parcialmente, a replicação do fungo (Oliveira, et al., 2002). Nestes pacientes, a perda da função Th-1 seria parcialmente compensada pelas respostas tipo Th-17 e Th-22, as quais estimulam resposta inflamatória de mucosas com participação de neutrófilos. De fato, a forma crônica caracteriza-se por comprometimento de mucosas, especialmente do trato respiratório (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

Fatores determinantes dos inúmeros desfechos não são conhecidos. Estudos sugerem a eventual participação do *background* imunogenético. No entanto, o conhecimento das mudanças na resposta imune resultantes da infecção torna-se relevante clinicamente para o entendimento da necessidade de tratamento prolongado, até o a apresentação de uma resposta imune eficiente (Carvalho, et al., 2016).

A apresentação da forma juvenil – aguda ou subaguda é através de rápida evolução e ampla disseminação do patógeno a inúmeros sistemas e órgãos. Tais pacientes, normalmente, são diagnosticados poucas semanas após o início dos sintomas. Quanto a resposta imunológica, grande parte, demonstra envolvimento do sistema fagocítico-mononuclear, com destaque a para a presença de linfadenomegalia localizada ou generalizada, com possibilidade de evolução para supuração, fistulização e hepatoesplenomegalia. Nestes casos encontram-se também, lesões cutâneas, manifestações digestivas, envolvimento osteoarticular e, na minoria das vezes comprometimento pulmonar (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018). O quadro clínico vem apresentado por febre e perda significativa de peso. Linfadenomegalias intra-abdominais podem coalescer, produzindo massas tumorais que exercem compressão em vários órgãos, como alças intestinais e colédoco (Nucci & Colombo, 2020).

A forma apresentada pelo adulto, conhecida como crônica é responsável pela maior parcela dos diagnósticos de paracoccidiodomicose, apresentando uma prevalência de 74% a 96%. Acomete normalmente adultos com entre a terceira e a sexta década de vida, predominantemente do sexo masculino (Costa, et al., 2013). Nesta forma, a doença apresenta-se de forma mais lenta, com sintomatologia perdurando cerca de 4 a 6 meses, podendo se estender para mais de 1 ano. Raramente, a apresentação é silenciosa, porém a doença é diagnosticada por exame de *check-up* (Nucci & Colombo, 2020). 90% dos pacientes apresentam comprometimento pulmonar. Dentre os achados, encontram-se lesões cutâneas e nas mucosas das vias aéreas e digestivas superiores (Costa, et al., 2013)

Em relação à gravidade, a forma crônica pode ser classificada em leve, moderada e grave, sendo os casos graves definidos pelo encontro de três ou mais dos seguintes critérios: perda ponderal maior que 10%; significativo comprometimento pulmonar; acometimento de outros órgãos, como sistema nervoso central, glândulas adrenais e ossos; presença de linfadenomegalias em múltiplas cadeias, superficiais ou profundas, do tipo tumoral ou do tipo supurativo e títulos de anticorpos elevados (Nucci & Colombo, 2020).

As Formas residuais são caracterizadas por apresentações clínicas provenientes de alterações anatômicas e funcionais, que surgem pelas cicatrizes. Tais sequelas são observadas em inúmeros órgãos, com maior incidência em pele, pulmões, laringe, glândulas adrenais, traqueia, sistema nervoso central, mucosa das vias aéreas e digestivas superiores e sistema linfático. Explicadas pela variação do quadro clínico (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

O diagnóstico baseia-se na visualização microscópica de de fungos sugestivos de *Paracoccidioides* spp ou cultivando o mesmo a partir de espécimes clínicos. O teste sorológico pode ser útil tanto para o diagnóstico quanto para monitorar a resposta à terapia (Nucci & Colombo, 2020)

No tangente aos diagnósticos diferenciais na forma aguda os principais são: histoplasmose, tuberculose, linfoma, leucemia, toxoplasmose, mononucleose infecciosa e leishmaniose visceral. Na forma crônica cutâneo-mucosa: neoplasias, sarcoidose, leishmaniose cutânea ou mucosa, cromoblastomicose, tuberculose, hanseníase e Lúpus Eritematoso Sistêmico. Na forma crônica pulmonar: histoplasmose, sarcoidose, tuberculose, pneumoconiose, coccidioidomicose e pneumonite intersticial. Nas formas digestivas: doença de Chron e tuberculose. E no sistema nervoso central: neoplasias, criptococose, tuberculose e cisticercose (Restrepo, et al., 2008).

Em relação ao tratamento as formas *P. brasiliensis* e *P. lutzii* são diferentes de outros fungos pois são organismos sensíveis à grande parte dos antifúngicos sistêmicos e derivados sulfamídicos, podendo ter seu crescimento facilmente inibido (Thompson, et al., 2016). Não existem evidências que comprovem resistências às drogas de escolha no tratamento, no entanto, muitos antifúngicos mostraram-se eficazes no tratamento de diferentes formas clínicas da doença, incluindo derivados azólicos (Peçanha, et al., 2016).

Apesar do grande arsenal terapêutico disponível para o tratamento, as medicações comumente utilizadas são: Cotrimoxazol, itraconazol, , sulfametoxazol/trimetoprim e anfotericina B. Atualmente, não existem evidências *in vitro* ou *in vivo* demonstrando que a paracoccidioidomicose responda erroneamente aos medicamentos utilizados na terapêutica da patologia. Assim, as recomendações terapêuticas são válidas para todos os pacientes (shikanai-yatsuda, et al., 2018)

Apesar das elevadas taxas de incidência e morbimortalidade na América do Sul, apenas 2 ensaios clínicos randomizados com pessoas portadoras de paracoccidioidomicose foram publicados até o momento. E, ambos não apresentaram poder estatístico para definições quanto a segurança, eficácia e duração no tratamento. Com isso, o tratamento é embasado em dois estudos prospectivos abertos e randomizados (Thompson, et al., 2016). Alguns medicamentos testados em poucos pacientes como: isavuconazol, posaconazol e voriconazol apresetaram ação inibitória *in vitro* contra paracoccidioidomicose, com isso, podem ser utilizados como opções, caso as outras medicações não estejam disponíveis (Borges, et al., 2014).

Em apresentações graves e disseminadas, encontram-se indicações do uso de anfotericina B como complexo lipídico ou na forma lipossomal. Sendo a dose recomendada de 0,5 a 0,7mg/kg/dia, com um limite máximo de 50mg/dia (Peçanha, et al., 2016). Quanto as formas lipídicas as doses são de 3 a 5mg/kg/dia. A estabilidade clínica do paciente irá predispor a duração do tratamento, sendo recomendada a modificação para o uso da medicação por via oral assim que tal estabilidade seja alcançada. (Shikanai-Yatsuda, et al., 2018).

5. Considerações Finais

Paracoccidioidomicose é uma patologia conhecida, e prevalente mesmo em áreas endêmicas. Pode apresentar-se em diversas formas, o que muitas vezes retarda o tratamento e favorece cronificação da doença. Apesar de um vasto arsenal terapêutico, a carência de publicações a respeito da patologia trás informações estatísticas ineficazes e inespecíficas para a erradicação do patógeno.

Referências

- Benard, G. (2008). An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*. 165,4-5.
- Borges, S. R. C., et al. (2014). Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: A comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. *Medical mycology*, 52,3.
- Carvalho, F. M. C., et al. (2016). Polymorphisms on IFNG, IL12B and IL12RB1 genes and paracoccidioidomycosis in the Brazilian population. *Infection, genetics and evolution: journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* vol. 43.
- Costa, A. N., et al. (2013). The lung in paracoccidioidomycosis: new insights into old problems. *Clinical science – clinics* 68 (4).
- Hahn, R.C., et al. (2019). Clinical and epidemiological features of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS neglected tropical diseases* vol. 13,6 e0007437. 4 Jun.
- Lacaz, C. S., et al. (2002). Tratado de Micologia médica; Prefácio: Bertrand Dupont. (9a ed.), *Sarvier*.
- Martínez R. (2017). New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi*.
- Morejón, K. M. L., et al. (2009). Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *The American journal of tropical medicine and hygiene* vol. 80,3.
- Nucci, M. & Colombo, A. (2019). Micologia e epidemiologia da paracoccidioidomicose. *UpToDate*.
- Nucci, M. & Colombo, A. (2020). Manifestações clínicas e diagnóstico da paracoccidioidomicose crônica. *UpToDate*.
- Oliveira, S.J., et al. (2002). Cytokines and lymphocyte proliferation in juvenile and adult forms of paracoccidioidomycosis: comparison with infected and non-infected controls. *Microbes and infection* vol. 4,2.
- Pereira A. S., Shitsuka D. M., Parreira F. J. & Shitsuka R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Compatacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Peçanha, P. M., et al. (2016). Amphotericin B lipid complex in the treatment of severe paracoccidioidomycosis: a case series. *International journal of antimicrobial agents* vol. 48,4.
- Restrepo, A., et al. (2008). Pulmonary paracoccidioidomycosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine* vol. 29,2.
- Shikanai-Yatsuda, M. A., et al. (2018). II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. *Epidemiol. Serv. Saúde*.
- Silveira, L. H., et al. (2008). Occurrence of Antibodies to *Paracoccidioides brasiliensis* in dairy cattle from Mato Grosso do Sul, Brazil. *Mycopathologia* 165,6.
- Thompson, G. R., et al. (2016). Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* vol. 63,3.
- Travassos, L. R., et al. (2008). Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated. *Expert review of anti-infective therapy* 6,2.