

Dissociação clínico-radiológica nas manifestações pulmonares da paracoccidioidomicose

Clinical-radiological dissociation in lung manifestations of paracoccidioidomycosis

Elenice Gomes¹, Márcia Arias Wingeter² e Terezinha Inez Estivalet Svidzinski³

RESUMO

Os pulmões estão entre os principais sítios acometidos pela paracoccidioidomicose, contudo as alterações nem sempre são fáceis de serem diferenciadas de outros distúrbios respiratórios. O objetivo deste estudo foi verificar a frequência do comprometimento pulmonar na paracoccidioidomicose e se existe associação clínico-radiológica. Foi realizado um estudo retrospectivo de março de 1996 a novembro de 2006, em pacientes com paracoccidioidomicose no Hospital Universitário Regional de Maringá, PR. No período foram confirmados 45 casos, dos quais 79,5% apresentavam alterações radiológicas em Raios-X de tórax e quatro deles tinham também tuberculose pulmonar. De 40 pacientes com paracoccidioidomicose exclusivamente, 57,5% apresentavam manifestações clínicas respiratórias e 77,5% alterações radiológicas, ficando evidente uma dissociação clínico-radiológica, o tabagismo foi declarado por 80,6% dos pacientes que apresentavam alterações radiológicas. Concluímos que as alterações morfológicas no pulmão, embora frequentes, nem sempre correspondem a sinais e sintomas respiratórios e são difíceis de serem atribuídas exclusivamente à paracoccidioidomicose.

Palavras-chaves: Paracoccidioidomicose. Comprometimento pulmonar. Aspecto radiológico. Tabagismo.

ABSTRACT

Lungs are among the main sites affected by paracoccidioidomycosis. However, the alterations are not always easy to differentiate from other respiratory disorders. The objectives of the present study were to investigate the frequency of lung impairment in paracoccidioidomycosis cases and to investigate whether any clinical-radiological association exists. A retrospective study was carried out from March 1996 to November 2006, among patients with paracoccidioidomycosis at the Regional University Hospital of Maringá, Paraná, Brazil. Over this period, 45 cases were confirmed, of which 79.5% presented radiological abnormalities on chest X-rays, and four of them also presented pulmonary tuberculosis. Out of the total of 40 patients with paracoccidioidomycosis alone, 57.5% presented respiratory clinical manifestations, whereas 77.5% presented radiological abnormalities, thus demonstrating clinical-radiological dissociation. On the other hand, 80.6% of the patients who presented radiological abnormalities said that they smoked. We concluded that although morphological abnormalities in the lungs are frequent, they do not always correspond to respiratory signs and symptoms and cannot easily be attributed exclusively to paracoccidioidomycosis.

Key-words: Paracoccidioidomycosis. Lung impairment. Radiological appearance. Smoking.

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica de natureza granulomatosa causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*^{6,16}.

A via inalatória é considerada a principal porta de entrada do agente e as alterações observadas nos vários sítios anatômicos ocorrem como consequência da disseminação do fungo. Uma vez inalados, os propágulos ambientais dão origem a sua forma parasitária encontrada nos tecidos do hospedeiro¹⁸.

A paracoccidioidomicose apresenta extensa gama de sinais e sintomas, que são agrupados em dois padrões principais: a forma aguda tipo juvenil, que ocorre em indivíduos com idade inferior a 30 anos, é de curso rápido e grave, comprometendo preferencialmente o sistema monocítico fagocitário e manifestando-se clinicamente de forma disseminada. A outra forma é a crônica ou tipo adulto, mais frequente que a aguda, se manifesta entre a terceira e quinta década de vida, com uma evolução lenta e

1. Clínica de Fisioterapia, Centro Universitário de Maringá, Maringá, PR. 2. Serviço de Infectologia, Hospital Universitário Regional de Maringá, Maringá, PR. 3. Disciplina de Micologia Médica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR. Suporte financeiro: Fundação Araucária Convênio nº 375/2006.

Endereço para correspondência: Prof^ª Terezinha Inez Estivalet Svidzinski. Disciplina de Micologia Médica/Dept^º de Análises Clínicas/UEM. Av. Colombo 5790, Bloco J90 sala 11, 87020-900 Maringá, PR
Tel: 55 44 3261-4809; Fax: 55 44 3261-4959.
e-mail: tiesvidzinski@uem.br

Recebido para publicação em 30/08/2007

Aceito em 27/08/2008

gradual, acometendo principalmente os pulmões podendo deixar como seqüela, grave disfunção respiratória^{2,19}.

Geralmente os sintomas respiratórios se instalam com sutileza, iniciando com tosse discreta, que posteriormente evolui com expectoração e dispnéia¹⁸, contudo esses sintomas são frequentemente subvalorizados ou atribuídos a outras causas, como o tabagismo. Este hábito é altamente prevalente entre os portadores da paracoccidiodomicose¹⁴ e é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da doença¹⁷.

As manifestações clínicas da paracoccidiodomicose são produtos da complexa interação agente-hospedeiro e das múltiplas variáveis capazes de influenciar na história natural desta interação⁶. Apesar de o pulmão ser a porta de entrada do fungo com a formação do complexo pulmonar primário, são as lesões extra-pulmonares que habitualmente motivam a primeira consulta ao médico. Além disso, mesmo que o comprometimento pulmonar seja a causa da consulta médica, o diagnóstico diferencial engloba ampla variedade de doenças pulmonares, o que pode ser motivo do diagnóstico tardio da paracoccidiodomicose²³.

As múltiplas lesões pulmonares causadas por *Paracoccidioides brasiliensis* envolvem especialmente os bronquíolos e o tecido conjuntivo peribronquiolar, onde os aspectos mais freqüentes são os espessamentos esparsos dos septos interlobulares, bronquiectasia por tração, o espessamento de feixe broncovascular e aumentos irregulares dos espaços aéreos (enfisema paracatricial)⁷.

Estas lesões costumam evoluir para processos fibróticos e, então o paciente pode desenvolver um quadro de insuficiência pulmonar crônica. Se não adequadamente tratada, a paracoccidiodomicose é agravada em decorrência do declínio da função pulmonar até o ponto de incapacitar o indivíduo ao trabalho e limitar suas atividades de vida diária¹⁹. Mesmo no doente tratado com antifúngicos, o quadro de insuficiência pulmonar é irreversível. Entretanto, apesar da relevância do envolvimento pulmonar na paracoccidiodomicose, observa-se uma dissociação clínico-radiológica em muitos pacientes, ou seja, presença de sinais e sintomas respiratórios com ausência de imagens radiológicas, bem como o contrário, alterações radiológicas sem sinais e sintomas respiratórios¹³, o que não tem sido bem documentada.

O objetivo deste estudo foi verificar em pacientes com paracoccidiodomicose atendidos no Hospital Universitário Regional de Maringá (HURM), a freqüência do comprometimento pulmonar, a associação clínico-radiológico desse comprometimento, bem como a relação entre as alterações morfológicas do pulmão e a presença da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de março de 1996 a novembro de 2006 a partir de prontuários de pacientes com o diagnóstico de paracoccidiodomicose no HURM da Universidade Estadual de Maringá. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Maringá (COPEP-CESUMAR).

O critério de inclusão no estudo foi o registro de diagnóstico clínico e laboratorial de paracoccidiodomicose, forma crônica

ou aguda da doença. Na maioria dos pacientes, a confirmação laboratorial foi feita pelo exame histopatológico (71,2%) e em 28,8% por métodos microbiológicos. Foram excluídos do presente estudo pacientes sem confirmação laboratorial da doença.

De cada caso foram coletadas as seguintes informações: se a primeira consulta no HURM foi em busca do diagnóstico ou em decorrência da recidiva da doença, hábitos de vida, co-morbidade associada, sintomas respiratórios e alterações radiológicas pulmonares.

Para interpretação dos dados, os pacientes com tuberculose prévia ou simultânea foram analisados separadamente. Os sintomas respiratórios foram considerados aqueles referidos por ocasião da primeira consulta no HURM e as imagens radiológicas do tórax foram classificadas em seis tipos conforme alguns critérios propostos por Valle e cols²¹ e Leme⁹ modificados nos seguintes padrões: 1) padrão intersticial: que representa as categorias nodular, reticular ou linear e retículo-nodular; 2) padrão fibrótico: representado pelas formas de estrias grosseiras densas, que se dirigem dos hilos para a periferia dos campos pulmonares, correspondendo ao padrão radiológico de fibrose pulmonar; 3) padrão pneumônico: densificação ou condensação de aspecto flocoso, freqüentemente comparados a *asas de borboleta*; 4) lesão cavitária ou abscesso: cavidades com nível aéreo ou hidroaéreo; 5) comprometimento brônquico e 6) aspecto radiológico normal.

A classificação das alterações radiológicas em leve, moderada e grave obedeceu a critérios previamente estabelecidos para paracoccidiodomicose³.

Análise estatística. Foi utilizado o teste exato de Fisher para verificar se existe diferença significativa ao nível de 5% na relação entre manifestações respiratórias e o comprometimento pulmonar, comprovado pelas imagens radiológicas e para a análise das outras variáveis foi utilizado a estatística descritiva.

RESULTADOS

No período de estudo, foram encontrados 45 casos de paracoccidiodomicose entre os pacientes atendidos no HURM, dos quais 39 eram virgens de tratamento, que procuraram o serviço para o primeiro diagnóstico e seis pacientes eram recidivas da doença.

A grande maioria (93,3%) dos 45 indivíduos desenvolveu a forma crônica da doença. As manifestações clínicas que motivaram a primeira consulta estão apresentadas na (Tabela 1), observa-se que a principal queixa que justificou a consulta foi lesões em orofaringe, enquanto apenas 20% deles procuraram tratamento por causa de queixas respiratórias.

Alterações radiológicas estavam presentes em 35 (79,5%) dos 44 pacientes, em que foi realizada a radiografia de tórax. Dentre todos os casos, quatro pacientes tinham tuberculose pulmonar associada à paracoccidiodomicose (PCM+TB) e foram excluídos do estudo estatístico bem como o indivíduo que não realizou exame radiológico. Entre os 40 pacientes com diagnóstico exclusivo de paracoccidiodomicose (PCMe), 57,5% (n^o=23)

Tabela 1 - Manifestações clínicas dos pacientes com paracoccidiodomicose na primeira consulta, conforme a forma aguda ou crônica.

Manifestações clínicas	Forma clínica				Total	
	aguda		crônica			
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
Lesões da orofaringe	0	0,0	27	60,0	27	60,0
Sintomas respiratórios	0	0,0	9	20,0	9	20,0
Linfadenomegalia	3	6,7	2	4,4	5	11,1
Lesões cutâneas	0	0,0	3	6,7	3	6,7
Queixas abdominais	0	0,0	1	2,2	1	2,2
Total	3	6,7	42	93,3	45	100,0

relataram alguns dos sinais e sintomas respiratórios, sendo tosse com dispnéia o mais freqüente, relatado por 43,5% (n^o=10) dos pacientes. Já as lesões pulmonares em radiografia de tórax foram detectadas na maior (77,5%; n^o=31) parte dos 40 pacientes com PCMe. Contudo, 35,5% (n^o=11) desses, embora apresentassem alterações radiográficas, eram assintomáticos respiratórios. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa (p>0,05) é evidente a dissociação entre as manifestações respiratórias e a classificação radiológica (Tabela 2).

Tabela 2 - Manifestações respiratórias dos pacientes com diagnóstico exclusivo de paracoccidiodomicose com alteração radiográfica em relação à classificação radiológica.

Manifestações respiratórias	Classificação radiológica						Total	
	leve		moderada		grave			
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
Tosse	2	6,5	3	9,7	1	3,2	6	19,4
Dispnéia	1	3,2	2	6,5	0	0,0	3	9,7
Tosse e dispnéia	0	0,0	10	32,2	0	0,0	10	32,2
Hemoptise	0	0,0	1	3,2	0	0,0	1	3,2
Assintomático	3	9,7	8	25,8	0	0,0	11	35,5
Total	6	19,4	24	77,4	1	3,2	31	100,0

Um indivíduo não realizou radiografia de tórax.

p=0,061

Entre as imagens radiológicas, o padrão mais freqüente foi o fibrótico, observado em 38,7% (n^o=12) dos casos, seguido do intersticial 29,1% (n^o=9), pneumônico 25,8% (n^o=8), comprometimento brônquico 3,2% (n^o=1) e lesão cavitária 3,2% (n^o=1), respectivamente.

As alterações radiológicas eram bilaterais e simétricas em 74,2% (n^o=23), bilaterais, mas assimétricas em 12,9% (n^o=4) e unilaterais em 12,9% (n^o=4) dos exames analisados. Essas alterações foram classificadas como moderada, leve e grave em 77,4% (n^o=24), 19,4% (n^o=6) e 3,2% (n^o=1) dos pacientes, respectivamente.

Conforme a Tabela 3, as manifestações respiratórias foram mais associadas à forma crônica da doença (n^o=22); porém um indivíduo (4,3% da casuística), com paracoccidiodomicose aguda apresentava tosse produtiva e expectoração em moderada quantidade, sem antecedentes de tabagismo ou outra causa detectada.

Entre os 40 pacientes com PCMe, 22,5% (n^o=9) exibiram aspecto radiológico normal. Destes, três apresentaram manifestações respiratórias e eram tabagistas por mais de 20 anos. Por outro lado, três dos pacientes assintomáticos, apresentavam aspecto radiológico normal e assumiram o hábito do tabagismo por mais de 20 anos.

Tabela 3 - Manifestações respiratórias em pacientes com diagnóstico exclusivo de paracoccidiodomicose conforme a forma aguda ou crônica.

Manifestações respiratórias	Forma clínica				Total	
	aguda		crônica			
	n ^o	%	n ^o	%	n ^o	%
Tosse	1	4,3	8	34,8	9	39,1
Dispnéia	0	0,0	3	13,1	3	13,1
Tosse e dispnéia	0	0,0	10	43,5	10	43,5
Hemoptise	0	0,0	1	4,3	1	4,3
Total	1	4,3	22	95,7	23	100,0

Em um prontuário não havia informações quanto aos sinais e sintomas respiratórios.

Entre os 31 pacientes com alterações radiológicas, o tabagismo foi mencionado como hábito em 80,6% (n^o=25) e destes, 60% (n^o=15) apresentavam manifestações respiratórias, dos quais 86,7% (n^o=13) tinham o hábito do tabagismo por mais de 20 anos. Os considerados ex-fumantes tinham deixado esse hábito há mais de 20 anos (Tabela 4).

Tabela 4 - Manifestações respiratórias nos pacientes com diagnóstico exclusivo de paracoccidiodomicose com alteração radiológica em relação ao tabagismo.

Manifestações respiratórias	Tabagismo								Total	
	fumante				ex-fumante					
	< 20 anos*		≥ 20 anos*		não fumante		não fumante		n ^o	%
Tosse	0	0,0	5	16,1	0	0,0	0	0,0	5	16,1
Dispnéia	1	3,2	2	6,5	0	0,0	0	0,0	3	9,7
Tosse e dispnéia	1	3,2	5	16,1	4	12,9	0	0,0	10	32,3
Hemoptise	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0	1	3,2
Assintomático	1	3,2	8	25,8	0	0,0	2	6,5	11	35,5
Sem relato	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0	1	3,2
Total	3	9,7	22	70,9	4	12,9	2	6,5	31	100,0

* Tempo declarado de tabagismo

Um caso não foi incluído por não ter relato no prontuário sobre o hábito de tabagismo.

Dos quatro casos PCMe+TB, todos eram do gênero masculino, tabagistas e com idade entre 29 e 69 anos. Três deles apresentavam manifestações clínicas iniciais relacionadas ao sistema respiratório, compatíveis com as duas infecções. O outro paciente procurou tratamento por causa de lesão na mucosa oral. Porém, nos quatro indivíduos foram registradas imagens radiológicas importantes: lesões extensas e grosseiras com predomínio intersticial combinada com alveolar.

Entre outras co-morbidades associadas à paracoccidiodomicose foi registrada AIDS (n^o=1) e Chagas (n^o=1). Dentre todos os doentes observou-se que 80% (n^o=36) assumiram consumir bebida alcoólica.

DISCUSSÃO

A paracoccidiodomicose é uma micose sistêmica e qualquer sítio anatômico pode ser acometido¹⁹. Apesar de o pulmão ser a porta de entrada do fungo, com a formação do complexo

pulmonar primário, são as lesões extrapulmonares, em especial as lesões na orofaringe, que habitualmente motivam a primeira consulta^{1 22}.

Neste estudo, entre os pacientes com PCMe, 57,5% (n=40), apresentavam manifestações respiratórias, refletindo a progressividade da doença, pois tosse associada à dispnéia foi o sintoma mais registrado nos doentes crônicos, dados concordantes com a literatura^{1 18}.

As alterações radiológicas são freqüentes no exame de rotina de pacientes com doenças pulmonares. Porém, as imagens encontradas podem ser semelhantes em vários tipos de agressões inflamatórias impostas ao parênquima pulmonar, o tecido pulmonar difere muito pouco no seu processo de restabelecimento das diferentes causas de injúria.

As lesões pulmonares que ocorrem na paracoccidiodomicose, são variadas e por isso, isoladamente não permitem concluir o diagnóstico da doença, porém algumas características, encontradas na maioria de nossos pacientes: como simetria das lesões⁷, bilateralidade e predomínio intersticial^{3 4 20 21}, quando analisadas em conjunto com os dados clínicos, contribuem enormemente, embora a confirmação definitiva deva ser a laboratorial.

As alterações pulmonares residuais têm sido consideradas de grande importância na abordagem dos pacientes com paracoccidiodomicose e as características radiológicas das lesões são utilizadas como parâmetro para caracterização da gravidade da doença^{3 4}. Contudo, neste estudo, 35,5% dos pacientes com imagens pulmonares na radiografia de tórax, eram totalmente assintomáticos. Essa freqüência é considerável e, segundo Mendes¹³, caracterizaria a ocorrência de uma dissociação clínico-radiológica. Não fossem as lesões de mucosa, possivelmente esses indivíduos não teriam a suspeita de paracoccidiodomicose, pois a maioria era tabagista por longo período.

A alta prevalência de tabagismo em nossa casuística corrobora outros autores¹⁷ e merece menção, pois esse hábito tem efeito potencializador no desenvolvimento da paracoccidiodomicose. A fumaça do tabaco é capaz de desencadear resposta inflamatória que altera a arquitetura pulmonar, que ao longo do tempo provoca declínio da função pulmonar⁵. Além disso, o tabagismo favorece alterações na clearance muco ciliar e, o seu hábito por mais de 20 anos poderia justificar a presença de manifestações respiratórias na ausência de alterações radiológicas. Assim, as lesões atribuídas a paracoccidiodomicose⁷, associadas ao tabagismo intensificam a destruição alvéolo-arterial refletindo em insuficiência ventilatória obstrutiva na maioria dos doentes^{3 4 10}. Além disso, os sinais e sintomas respiratórios da paracoccidiodomicose são comuns a outros distúrbios pulmonares, principalmente os da doença pulmonar obstrutiva crônica, em decorrência do tabagismo. Dessa forma as manifestações pulmonares poderiam ser subvalorizadas na suspeita da paracoccidiodomicose, retardando ou dificultando o diagnóstico.

Por outro lado, neste estudo, observou-se que um paciente, que apresentava a forma aguda da paracoccidiodomicose, não era tabagista, mas tinha sintoma respiratório. Nessa forma clínica o

comprometimento pulmonar é raro, portanto a presença de tosse produtiva poderia não ser atribuída à paracoccidiodomicose, pois lesões na árvore traqueobrônquica podem ser devidas a inúmeros fatores.

O fato de três pacientes não apresentarem alterações radiológicas, na presença de manifestações respiratórias, como a tosse, poderia ser explicado por serem lesões de tamanho pequeno ou com densidade abaixo do limiar radiológico⁹, ou ainda ao comprometimento da boca e vias aéreas superiores. Eventualmente a compressão em decorrência do enfartamento de linfonodos mediastinais também poderia desencadear reações traqueobrônquicas.

Atenção especial deve ser dada à possibilidade de associação da paracoccidiodomicose com a tuberculose. Os aspectos clínicos e radiológicos das duas doenças são semelhantes, ambas evoluindo com fibrose na fase de restabelecimento do paciente. É importante considerar que o comprometimento pulmonar por tuberculose pode preceder, suceder ou ser simultâneo ao da paracoccidiodomicose¹³. Neste estudo, essa associação foi encontrada em 8,9%, proporção semelhante a outras experiências^{9 21} o que justifica a investigação das duas doenças simultaneamente em todos os suspeitos.

Outros fatores capazes de interferir na relação fungo-hospedeiro foram observados como o consumo de bebida alcoólica e AIDS, o que está de acordo com a literatura^{8 11 12}.

O diagnóstico precoce da paracoccidiodomicose é importante, a fim de evitar as formas mais avançadas e mutilantes da doença, pois as lesões pulmonares produzidas por *Paracoccidioides brasiliensis* têm tendência evolutiva, determinando fibrose residual¹⁹, a seqüela mais incapacitante da doença¹⁴. Além disso, com o processo de envelhecimento, a sintomatologia respiratória e o declínio da função pulmonar tendem a piorar gradativamente¹⁵.

Concluindo, nossa análise comprovou o importante (79,5%) comprometimento do pulmão dos doentes com paracoccidiodomicose; porém, apenas nove (20,5%) deles procuraram tratamento por causa de queixas respiratórias. Além disso, 8,9% destes indivíduos tinham também tuberculose pulmonar. Entre 40 pacientes com diagnóstico exclusivo de paracoccidiodomicose, 31 (77,5%) apresentavam alteração radiológica pulmonar, enquanto 23 (57,5%) apresentavam manifestações clínicas da doença. Portanto ficou comprovada a existência de uma dissociação clínico-radiológica. Esse dado é importante, pois a presença de alterações radiológicas na ausência de sinais e sintomas respiratórios poderia confundir o diagnóstico subvalorizando esses achados. A alta (80,6%) freqüência de tabagismo nos doentes que apresentavam alterações radiológicas, além do efeito potencializador para a evolução da paracoccidiodomicose e das complicações na função pulmonar também pode dificultar a suspeita da paracoccidiodomicose. Essa combinação tem grande repercussão na qualidade de vida do doente e justifica a necessidade de incluir a paracoccidiodomicose no diagnóstico diferencial das doenças pulmonares em todos os indivíduos sintomáticos respiratórios crônicos.

REFERÊNCIAS

1. Bisinelli JC, Telles FQ, Sobrinho JA, Rapoport A. Manifestações estomatológicas da PCM. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 67: 683- 687, 2001.
2. Borges-Walmsley MI, Chen D, Shu X, Walmsley AR. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. *Trends Microbiology* 10: 80-88, 2002.
3. Campos EP, Cataneo AJM. Função pulmonar na evolução de 35 doentes com Paracoccidioidomicose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 28: 330-336, 1986.
4. Campos EP, Padovani CR, Cataneo AMJ. Paracoccidioidomicose: estudo radiológico e pulmonar de 58 casos. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 33: 267-276, 1991.
5. Campos HS. DPOC Hoje. *Jornal Brasileiro de Medicina* 91: 28-40, 2006.
6. Franco M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 25: 5-18, 1986.
7. Funari M, Kavakama J, Shikanai-Yasuda MA, Castro LG, Bernard G, Rocha MS, Cerri GG, Muller NL. Chronic pulmonary paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis): high-resolution CT findings in 41 patients. *American Journal Roentgenology* 173: 59-64, 1999.
8. Goldani LZ, Sugar AM. Paracoccidioidomycosis and AIDS: an overview. *Clinical Infectious Diseases* 21: 1275-1281, 1995.
9. Leme LM. Aspectos Radiológicos da Paracoccidioidomicose Pulmonar. *Revista de Patologia Tropical* 18: 219-298, 1989.
10. Lemle A, Wanke B, Mandel MB. Pulmonary localization of paracoccidioidomycosis: lung function studies before and after treatment. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 25:73-78, 1983.
11. Marques AS, Conterno LO, Sgarbi LP, Villagra AM, Sabongi VP, Bagatin E, Gonçalves VL. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 37: 261-265, 1995.
12. Martínez R, Moya MJ. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. *Revista de Saúde Pública* 26:12-16, 1992.
13. Mendes RP. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana). In: Focaccia V (ed). *Tratado de Infectologia*, Atheneu, São Paulo, p. 1107-1117, 2004.
14. Paniago AMM, Aguiar JJA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, Wanke B. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 36: 455-459, 2003.
15. Pelkonen M, Notkola IL, Lakka T, Tukiainen HO, Kivinen P, Nissinen A. Delaying decline in pulmonary function with physical activity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168: 494-499, 2003.
16. San-Blas G. Paracoccidioidomycosis and its etiologic agent *Paracoccidioides brasiliensis*. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 31: 99-113, 1993.
17. Santos WA, Silva BM, Passos ED, Zandonade E, Falqueto A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no estado do Espírito Santo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 19: 245-253, 2003.
18. Secretaria da Saúde do Estado do Paraná. Protocolo para diagnóstico e tratamento da paracoccidioidomicose, 2002.
19. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 39: 297-310, 2006.
20. Trad HS, Trad CS, Elias Jr J, Muglia VF. Revisão radiológica de 173 casos consecutivos de Paracoccidioidomicose. *Radiologia Brasileira* 39: 175-179, 2006.
21. Valle ACE, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 34: 107-115, 1992.
22. Verli FD, Marinho SA, Souza SC, Figueiredo MAS, Yurgel IS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no serviço de estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38: 234-237, 2005.
23. Wanke B, Andrade EMA, Lima Neto JA, Cruz MFF. Paracoccidioidomicose pulmonar assintomática e regressiva, com posterior disseminação. Relato de um caso. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 16: 162-167, 1983.