

Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidiodomicose

Laboratory evolutive aspects of children under paracoccidiodomycosis treatment

Maria Gorete dos Santos Nogueira^{1,2,3}, Gláucia Manzan Queiroz Andrade^{1,2}, Edward Tonelli¹, Susana Nogueira Diniz⁴, Alfredo Miranda Goes⁴ e Patrícia Silva Cisalpino⁵

RESUMO

Estudo de 38 crianças com paracoccidiodomicose, até 14 anos de idade, tratados por 24-30 meses, com um derivado sulfamídico ou cetoconazol, desde o início do tratamento ou em seguida ao uso da anfotericina B. Dados laboratoriais à admissão foram analisados e comparados com exames seqüenciais até 30 meses de acompanhamento. Anemia, eosinofilia e bilirrubinas e aminotransferases elevadas normalizaram-se, na maioria, até os três meses de tratamento e, hipoalbuminemia, até os seis meses, sugerindo que esses achados sejam bons parâmetros para o monitoramento da resposta terapêutica inicial. Leucócitos periféricos, velocidade de hemossedimentação, IgG e títulos sorológicos para o Paracoccidiodomycosis brasiliensis estavam elevados e normalizaram-se, freqüentemente, após nove a 12 meses de tratamento, o que sugere utilidade desses exames no monitoramento de todo o tratamento e enfatiza a necessidade de curso terapêutico prolongado da paracoccidiodomicose na infância.

Palavras-chaves: Paracoccidiodomicose. Criança. Seguimento de exames laboratoriais.

ABSTRACT

The study of 38 children with paracoccidiodomycosis, aged up to 14, treated for 24 to 30 months with either a sulfonamide derivative or ketoconazole either alone or, after the use of amphotericin B. Laboratory data at admission were analyzed and compared with those of sequential tests after up to 30 months follow-up. Anemia, eosinophilia, increased bilirubin and aminotransferases normalized, in most patients, after three months treatment and hypoalbuminemia normalized after six months, suggesting that these laboratory findings are useful for monitoring early therapeutic response. Peripheral leucocytes, erythrocyte sedimentation rate, IgG, and serological titers for Paracoccidiodomycosis brasiliensis were increased and frequently normalized after nine to 12 months of treatment. They may be useful for monitoring the entire treatment and emphasize the need for long term treatment of paracoccidiodomycosis in children.

Key-words: Paracoccidiodomycosis. Children. Follow-up laboratory.

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica que ocorre caracteristicamente em regiões rurais da América Latina, sendo o Brasil o país com o maior número de casos da doença. Afeta pessoas previamente hígidas, tem curso crônico e, muitas vezes, com gravidade. Informações sobre a evolução das alterações laboratoriais de pacientes em

tratamento ainda são escassas e resultam, na maioria, de casuísticas pequenas e tempo de acompanhamento inferior ao tempo de tratamento. É conhecido o valor de exames como a sorologia e a velocidade de hemossedimentação no monitoramento terapêutico dos pacientes^{1 8 11 27}. Entretanto, apesar dos avançados estudos no campo da imunologia e do

1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Estado de Minas Gerais Belo Horizonte, MG. 2. Serviço de Infectologia Pediátrica do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG. 3. Centro Geral de Pediatria da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais Belo Horizonte, MG. 4. Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG. 5. Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

Endereço para correspondência: Dra. Maria Gorete dos Santos Nogueira. Rua Bernardo Guimarães 3080/202, Bairro Santo Agostinho, 30140-083 Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel 55 31 3335-7627

e-mail: dagor@uol.com.br

Recebido para publicação em 25/7/2005

Aceito em 11/7/2006

conhecimento da especificidade e reversibilidade do comprometimento imunológico por essa micose^{4 12 23 24}, ainda não se dispõe de meios para a identificação do tempo ideal de tratamento ou confirmação de cura definitiva.

As particularidades da PCM na infância justificam a carência do seu estudo nessa faixa etária, que corresponde a menos de 5% dos casos publicados da doença. Ocorre na forma aguda, também chamada de forma juvenil, que afeta o sistema fagocítico mononuclear, principalmente tecido linfático e órgãos abdominais^{3 10 16 19}. Destaca-se o comprometimento da imunidade contra o fungo e evidências de acometimento abdominal, como hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia, que são sinais de maior gravidade e letalidade^{5 7 13 14}.

Com o objetivo de identificar dados laboratoriais que possam ser úteis no monitoramento do tratamento da PCM em crianças, este estudo descreve a evolução de exames laboratoriais de crianças com a micose, após a instituição do tratamento específico.

PACIENTES E MÉTODOS

O estudo envolve 38 casos da PCM em crianças e adolescentes, com até 14 anos de idade, acompanhados no período de 1977 a 2000 por um dos pesquisadores no setor de internação do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Estado de Minas Gerais (HC-UFGM) ou do Centro Geral de Pediatria da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (CGP-FHEMIG) e/ou no ambulatório de Infectologia Pediátrica do Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz (CTR-DIP Orestes Diniz) da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte, Minas Gerais/HC-UFGM. Eram procedentes de diversas regiões do Estado de Minas Gerais, classificados como portadores da forma aguda da PCM, tratados por 24 a 30 meses com anfotericina B e/ou sulfadiazina ou sulfametoxazol-trimetoprim ou cetoconazol, seguido de acompanhamento médico por longo prazo. Cinco crianças morreram até o sétimo dia de internação hospitalar.

Considerou-se as avaliações laboratoriais à admissão (antes de iniciar o tratamento), trimestralmente no primeiro ano, e semestralmente, dos 12 aos 30 meses de acompanhamento. Foram analisados dados do hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS) na primeira hora, níveis séricos de proteínas, imunoglobulinas, enzimas hepáticas e bilirrubinas, sorologias (imunodifusão e ELISA) para o *P. brasiliensis* e resposta proliferativa dos linfócitos do sangue periférico com o antígeno bruto do fungo. Os dois últimos foram realizados no Instituto de Ciências Biológicas da UFGM e os demais, no laboratório do HC-UFGM.

Para o armazenamento e análise da distribuição das frequências dos dados, utilizou-se o software Epi Info (versão 6, 1994). Quanto ao hemograma, procurou-se saber quando, após a instituição terapêutica, houve diferença significativa entre os dados à admissão e posteriores, comparando casos que dispunham de pares de valores nos dois momentos. Utilizou-se do teste não paramétrico *one sample Wilcoxon* do software

MINITAB, para rejeitar ou não a hipótese nula de que a mediana das diferenças se aproximasse de zero. Foi realizada a correção de Bonferroni⁹ para a significância estatística, sendo considerados significantes $\leq 0,007$. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFGM.

RESULTADOS

Aspectos hematológicos e bioquímicos. A mediana da hemoglobina dos 38 pacientes foi de 8,5g/dl (4,1-13,2), à admissão. Encontrava-se mais baixa em crianças com até sete anos de idade e elevou-se significativamente até o terceiro mês de tratamento, em 19 casos avaliados posteriormente (Tabela 1).

Tabela 1 - Hemoglobina de 38 crianças com paracoccidioidomicose.

Variável		Número	Média±dp	Mediana	Mínimo	Máximo	p
Idade (anos)	≤ 7	10	7,8±0,9	7,9	6,1	9,2	
	> 7	28	9,1±2,1	9,1	4,1	13,2	0,048*
Fase do tratamento	Inicial	19	9,0±1,8	8,5	6,1	13,2	
	3 meses	19	11,1±1,7	11,2	7,8	13,1	0,001**

* $p \leq 0,05$ - Kruskal Wallis

** $p \leq 0,007$ - Wilcoxon

As medianas do global de leucócitos, linfócitos e eosinófilos dos 38 casos à admissão foram, respectivamente, 12.200 (4.400-36.000), 2.831 (156-12.177) e 816 (0-4.585) cel/mm³. Avaliações posteriores (Tabela 2) mostraram que os leucócitos reduziram significativamente até o nono mês de tratamento, o que não ocorreu aos 12 e 18 meses, época em que houve recidiva da doença em dois casos. Os linfócitos reduziram gradativamente até o final do acompanhamento e os eosinófilos encontravam-se dentro da faixa da normalidade até o terceiro mês de tratamento, sem diferenças significativas em relação aos valores iniciais, apesar da ocorrência de oscilações.

Tabela 2 - Global de leucócitos, linfócitos e eosinófilos do sangue periférico das crianças com paracoccidioidomicose, à admissão e posteriormente, até 30 meses de seguimento.

Tempo (meses)	n°	Mediana (cel/mm ³)					
		leucócitos		linfócitos		eosinófilos	
		admissão	posterior	admissão	posterior	admissão	posterior
3	19	11900	9500	2856	2727	510	245
6	11	11800	6600	2940	2318	714	435
9	11	11900	6400*	2940	2664	840	651
12	11	11800	8100	2926	2394	510	162
18	11	11800	7300	2940	2160	534	350
24	13	11800	6300*	2950	1653	534	306
30	13	11000	5600*	2950	1653	840	336

* $p \leq 0,007$ - Wilcoxon

A velocidade de hemossedimentação encontrava-se elevada em 96% (24/25) dos casos, com média de 95±50mm, à admissão. Reduziu gradativamente, tornando-se normal ou baixa até o 12º mês de tratamento (Figura 1).

Hipoalbuminemia e inversão da relação albumina/globulinas ocorreram em 70% (19/27) dos casos. As médias da albumina e globulinas foram 2,9 ± 1,0 e 4,0 ± 1,3g/dl,

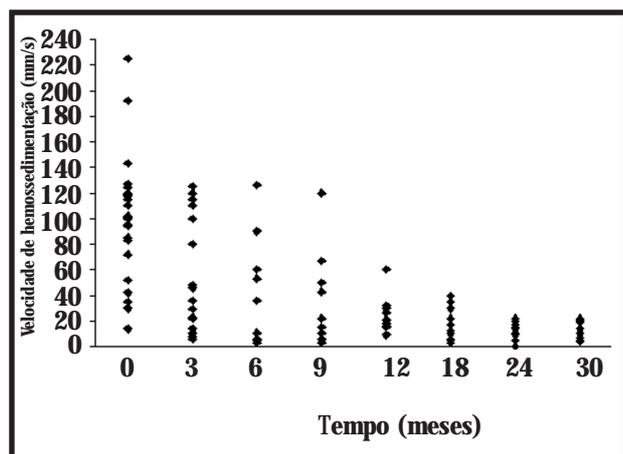


Figura 1 - Velocidade de hemossedimentação na primeira hora, à admissão e posteriormente até 30 meses de seguimento, de 25 crianças com paracoccidioomicose.

respectivamente. Em sete pacientes que repetiram esses exames, observou-se queda das globulinas até o terceiro mês de tratamento e normalização da albumina até o sexto mês. Dois meninos persistem com hipoalbuminemia, mesmo após 2,5 anos de tratamento e sem outros dados sugestivos de atividade da infecção, pois a hemoglobina, neutrófilos, VHS, sorologias e resposta proliferativa dos linfócitos encontravam-se dentro da normalidade em duas ou mais ocasiões. Um deles cursa com linfócitos periféricos $\leq 100 \text{ cel/mm}^3$ e baixos níveis séricos de albumina ($\leq 1,5\text{g/dl}$), imunoglobulinas, potássio e cálcio. Apresenta ascite, diarreia intermitente e desnutrição de terceiro grau. O outro, encontra-se assintomático, mas voltou a apresentar linfopenia e baixos níveis de albumina ($\leq 2,5\text{g/dl}$) e imunoglobulinas no final do de tratamento. Estudo radiológico mostra defeitos de enchimento em todo intestino, no primeiro, e no íleo terminal, no segundo.

Aspartatoaminotransferase (AST) e alamoaminotransferase (ALT) encontravam-se levemente aumentadas (80 - 460U/L) em 18% (5/28) dos casos, à admissão. Bilirrubinas também estiveram pouco elevadas (2,4-5,9mg/dl), com predomínio da fração direta, em 36% (5/14) dos casos. Esses exames normalizaram-se nas primeiras semanas de tratamento.

Aspectos imunes. A IgG sérica encontrava-se aumentada em 92% (11/12) dos casos, à admissão (Figura 2), evoluiu com redução gradual e normalização até o 12º mês de tratamento. IgM e IgA estiveram elevadas em dois casos. Imunodifusão e ELISA foram realizadas em 16 e 12 casos, respectivamente, em uma ou mais ocasiões, em sangue de coleta única. Em geral, os títulos eram altos à admissão, tornaram-se negativos ou baixos a partir do 12º mês de tratamento (Figura 3). A resposta linfoproliferativa, frente ao antígeno bruto do *P. brasiliensis*, foi avaliada em 13 casos, uma ou mais vezes em cada caso. De dois a seis casos, à admissão, e aos três, nove, 12, 24 e 30 meses, um apresentava índices reduzidos em cada ocasião, e os demais, juntamente

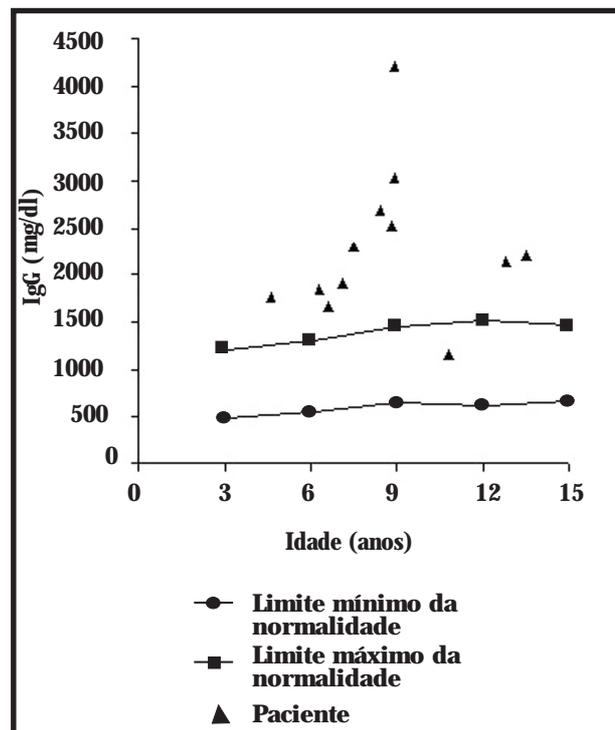


Figura 2- Níveis séricos de IgG de 12 crianças portadoras de paracoccidioomicose.

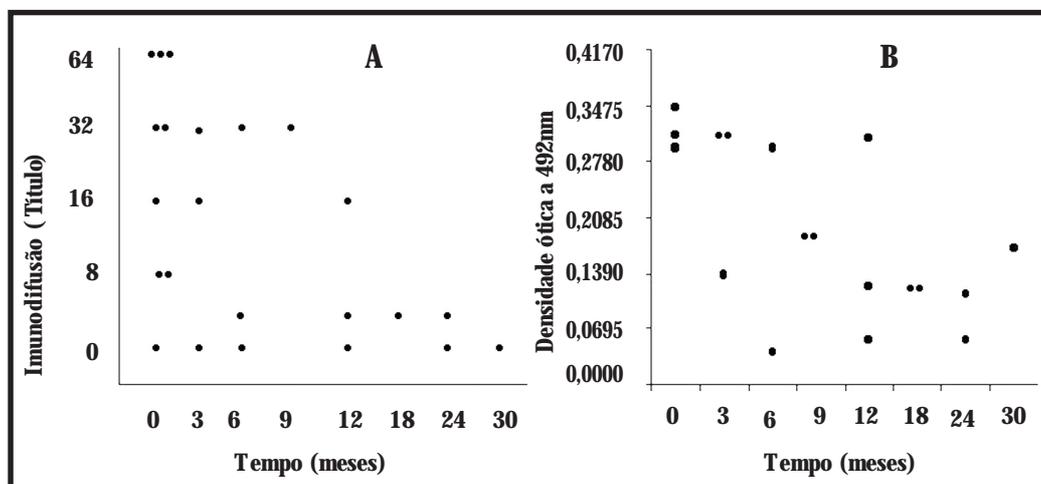


Figura 3 - A: Imunodifusão para o Paracoccidioides brasiliensis e tempo de tratamento de 16 crianças portadoras de paracoccidioomicose. B: ELISA para o P. brasiliensis e tempo de tratamento de 12 crianças portadoras de paracoccidioomicose.

com dois e quatro casos, aos seis e 18 meses, respectivamente, os índices eram superiores aos da resposta na ausência do antígeno. A contagem de linfócitos T-CD4⁺ e T-CD8⁺ do sangue periférico estava normal nas seis crianças submetidas a esse exame, à admissão.

DISCUSSÃO

A baixa ocorrência da PCM na infância e as pobres condições das pessoas afetadas que, muitas vezes, procuram assistência médica tardiamente e em serviços com poucos recursos, dificultam a obtenção de dados para estudo. O acompanhamento dos 38 casos e a sistematização dos resultados da propedêutica complementar disponível permitiram identificar exames laboratoriais de menor complexidade, que podem ajudar no monitoramento terapêutico de crianças com a micose.

O achado de hemoglobina média = $8,7 \pm 1,9$ g/dl e abaixo da normalidade em 95% dos casos é concordante com outros autores, que relatam anemia leve a moderada, com hemoglobina acima de 8g/dl^{5 13 22}. Entretanto, Hildebrand e cols¹⁶ encontraram valores superiores em 23 casos da doença na infância, média = $10,23 \pm 0,48$ g/dl, e abaixo da normalidade em 65% dos casos. Essa diferença poderia se dever à idade dos pacientes, pois crianças de até sete anos constituíram 28% daqueles casos, enquanto que, dos presentes, eram 37%, os quais tinham hemoglobina média mais baixa ($p=0,048$) do que as crianças acima dessa idade (Tabela 1).

Leucocitose leve a moderada (10.000 a 25.000 cel/mm³) ocorrem comumente na PCM. Alterações mais intensas são infreqüentes e devem-se à doença avançada, com múltiplas lesões e infecção bacteriana associada^{16 18 22}, como ocorreu nos três casos com as maiores leucocitoses (26.600, 34.700 e 36.900 cel/mm³) deste estudo. A redução significativa dos leucócitos no nono mês de tratamento, em relação aos valores da admissão, coincidiu com a evolução clínica dos pacientes estudados que, na maioria, tornaram-se assintomáticos a partir desse mês de tratamento, conforme descrito em outro estudo²⁵. As diferenças não significativas no 12^o e 18^o meses (Tabela 2) coincidem com o período em que houve recaída da doença em dois casos.

Eosinofilia discreta é descrita em 50 a 80% dos casos de PCM^{13 22}, sendo mais freqüente e intensa em pacientes jovens e na doença disseminada com invasão da medula óssea pelo fungo. Essa última não parece ter relação direta com a ocorrência de eosinofilia e hipereosinofilia²⁸, como foi observado nesta casuística, em que predominaram pequenos aumentos dos eosinófilos e apenas seis pacientes tinham mais de 2.000 cel/mm³, a maioria sem alterações clínicas ou radiológicas de comprometimento ósseo. Por outro lado, a presença de lesões ósseas nem sempre foi acompanhada de eosinofilia. Contudo, a criança com o maior número de eosinófilos (4.585 cel/mm³) tinha envolvimento de múltiplos órgãos pela micose, incluindo ossos com eosinofilia na medula óssea e achado do fungo no líquido sinovial da articulação afetada. O reaparecimento de

eosinofilia leve durante o tratamento, também, foi observado por outros autores¹⁵.

O total de linfócitos no sangue periférico de pacientes com a PCM freqüentemente está normal⁴, como nos presentes casos. Sua redução é relatada em pacientes não tratados com extensa linfadenopatia e/ou enteropatia exsudativa²⁹. Restrepo e cols²⁶ observaram persistente redução de linfócitos T, apesar do total de linfócitos estar normal.

A VHS tem sido muito usada no monitoramento terapêutico da PCM. Como na presente casuística, está elevada em mais de 80% dos casos^{15 16 22}. Em adultos com acometimento cutaneomucoso e/ou ganglionar, observou-se que sua normalização ocorreu freqüentemente até o sexto mês de tratamento, e concomitante com a cicatrização das lesões^{1 27}. Diferentemente, observamos que a normalização desse exame ocorreu mais tarde, até o 12^o mês de tratamento, o que pode ser conseqüência do maior envolvimento visceral. Valores elevados, a partir de então, deveram-se à infecção não controlada e recaída da doença, confirmando ser a VHS um bom parâmetro para monitoramento de todo o tratamento da PCM.

Ocorrência de hipoalbuminemia, inversão da relação albumina/globulinas e respectivas normalizações entre três e seis meses de tratamento são conhecidas na PCM^{16 26}. Para Machado Filho e cols²¹, a normalização das proteínas e globulinas séricas significou apenas resposta terapêutica inicial, pois em vários dos casos estudados houve recaída da doença meses após a interrupção do tratamento. O acometimento do intestino e tecidos linfáticos intestinais e abdominais pode causar má absorção de nutrientes e bloqueio no seu transporte, determinantes de ascite e enterite com perdas de linfócitos, gorduras, proteínas e eletrólitos^{2 17 29}, quadro que freqüentemente resolve-se com o tratamento. Na presente casuística, observou-se que pacientes com hipoalbuminemia tinham comumente ascite, doença de difícil controle e maior freqüência de óbitos nos casos com ascite²⁵. Os dois casos de hipoalbuminemia persistente após o tratamento sugerem forma seqüelar de enteropatia e decorreria de cicatrização fibrótica de lesões intestinais e de linfonodos mesentéricos formada, principalmente, com o tratamento da micose, conforme proposto anteriormente⁶.

Os achados de discretos aumentos de bilirrubinas e aminotransferases em cerca de um terço dos casos são conhecidos na PCM. Sabe-se que as bilirrubinas freqüentemente encontram-se em níveis normais ou pouco elevados em portadores da forma aguda da micose. Pequenas elevações das aminotransferases são relatadas em até 30% dos casos^{2 7 13}.

A ativação policlonal de células B com elevação predominante da IgG é descrita na PCM²². Mesmo com poucos casos avaliados, observamos que a sua normalização ocorreu, mais comumente, até o 12^o mês de tratamento. Outro estudo assinalou persistente aumento da IgG após o sexto mês de tratamento²⁶.

Os testes ELISA e imunodifusão foram úteis para detectar recaída da doença, conforme já assinalada a importância da associação do ELISA com outro teste sorológico¹¹. Em geral,

observamos títulos altos à admissão, e baixos ou negativos a partir de 12^o mês de tratamento. Nessa época, uma criança apresentava piora clínica com os dois exames alterados. Outra, tinha alterações clínicas e ELISA alto no 30^o mês, mas a imunodifusão era negativa.

Deficiência da resposta linfoproliferativa e redução de células T-CD4⁺ do sangue periférico são relatadas na PCM, especialmente nas formas graves^{4,23,24}. Nesse estudo, a resposta linfoproliferativa com antígeno bruto do fungo foi avaliada em poucos casos e os resultados foram inconclusivos, com respostas diversas, independente do tratamento. Das três crianças que fizeram o exame à admissão, uma tinha a resposta reduzida, seu quadro clínico era grave, com envolvimento abdominal e ascite, diferindo das outras duas que apresentavam basicamente linfadenomegalia superficial. Por outro lado, a criança com resposta reduzida com 24 e 30 meses de tratamento evoluiu com melhora progressiva após instituição do tratamento, está no terceiro ano de controle pós-terapêutico, assintomática e sem outras alterações laboratoriais. A contagem de linfócitos T-CD4⁺ e T-CD8⁺ também não contribuiu para o diagnóstico da imunossupressão, pois estava normal nas seis crianças que fizeram esse exame ao iniciar o tratamento, assemelhando-se a outro estudo da PCM em crianças⁵.

Anemia, hipoalbuminemia e aminotransferases elevadas e que se normalizaram precocemente sugerem que essa reversão ocorre com a redução do processo inflamatório, independentemente do controle da infecção, sendo o acompanhamento laboratorial dessas alterações útil na avaliação da resposta terapêutica inicial. Dosagens de IgG sérica, sorologias e VHS, que se normalizaram até os 12 meses de tratamento, sugerem persistência de atividade da infecção e que esses exames podem ser úteis para acompanhar a resposta terapêutica durante todo o tratamento da PCM, que deve ser prolongado.

AGRADECIMENTO

Aos professores Eugênio Marcos Andrade Goulart e Cristiane Freitas Cunha do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pela ajuda na estatística.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Almeida FP, Lacaz CS, Cunha AC. Hemossedimentação na granulomatose paracoccidiodica (blastomicose sul-americana). *Revista de Medicina* p.505-513, 1945.
2. Andrade ALSS. Paracoccidiodomycose linfático-abdominal. Contribuição ao seu estudo. *Revista de Patologia Tropical* 12:165-256, 1983.
3. Barbosa GL. Paracoccidiodomycose na criança. *Revista de Patologia Tropical* 21:269-283, 1992.
4. Benard G, Hong MA, Del Negro GMB, Batista L, Shikanai-Yasuda MA, Duarte AJS. Antigen-specific immunosuppression in paracoccidiodomycosis. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 54:7-12, 1996.
5. Benard G, Orii NM, Marques HHS, Mendonça M, Aquino MZ, Campeas AE, Del Negro GB, Durandy A, Duarte AJS. Severe acute paracoccidiodomycosis in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 13:510-515, 1994.

6. Bettarello A, Magaldi C, Netto VA. Síndrome de malabsorção na blastomicose sul americana: Relato de um caso. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 27:245-250, 1972.
7. Boccalandro I, Albuquerque FJM. Ictericia e comprometimento hepático na blastomicose sul-americana. *Revista Paulista de Medicina* 56:350-366, 1960.
8. Bueno JP, Mendes-Giannini MJS, Del Negro GMB, Assis CM, Takigute CK, Shikanai-Yasuda. IgG, IgM and antibody response for the diagnosis and follow-up of paracoccidiodomycosis: comparison of counterimmunoelectrophoresis and complement fixation. *Journal of Medical & Veterinary Microbiology* 35:313-317, 1997.
9. Campbell MJ, Machin D. *Medical statistics – a commonsense approach*. 2^a edicion. John Wiley & Sons Ltd, England, 1993.
10. Castro RM, Del Negro G. Particularidades clínicas da paracoccidiodomycose na criança. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 31:194-198, 1976.
11. Del Negro GMB, Pereira CN, Andrade HE, Palacios SA, Vidal MMS, Charbel CE, Benard G. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidiodomycosis. *Journal of Medical Microbiology* 49:37-46, 2000.
12. Diniz SN, Cisalpino PS, Koury MC, Andrade GMQ, Nogueira MGS, Goes AM. *In vitro* human immune reactivity of fast protein liquid chromatography fractionated *Paracoccidiodes brasiliensis* soluble antigens. *Microbes and Infection* 1:353-360, 1999.
13. Ferreira MS. Contribuição ao estudo clínico-laboratorial e terapêutico da forma juvenil da paracoccidiodomycose. *Revista de Patologia Tropical* 22:267-406, 1993.
14. Gonçalves AJR, Terra GME, Rozembaum R, Braga MP, Nogueira AS, Abreu TF, Londero AT. Ascite na paracoccidiodomycose infantil. *Pediatria Atual* 12:11-12, 1999.
15. Gonçalves AJR, Terra GME, Rozembaum R, Nogueira SA, Abreu TF, Caiubi MJ, Londero AT. A eosinofilia na paracoccidiodomycose infantil. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 73:13-21, 1999.
16. Hildebrand TM, Filho NAR, Filho FQT, Costa O, Miasaki N, Mira JGS, Miyaki M. Paracoccidiodomycose na criança. Aspectos clínicos e laboratoriais em 25 casos. *Jornal de Pediatria* 63:92-97, 1987.
17. Laudanna AA, Bettarello A, Bellen BV, Kieffer J. South american blastomycosis as a cause of malabsorption and protein-losing enteropathy. *Arquivos de Gastroenterologia (São Paulo)* 12:195-198, 1975.
18. Londero AT, Gonçalves AJR, Cruz MLS, Rozembaum R, Cunha RQ, Machado ES, Vieira ARM, Carvalho FG, Braga MP, Azevedo ECL, Wanke B, Cruz MFF, Menezes JA. Paracoccidiodomycose disseminada “infanto-juvenil” em adolescentes. *Arquivos Brasileiros de Medicina* 61:5-12, 1987.
19. Londero AT, Melo IS. Paracoccidiodomycosis in childhood. *Mycopathologia* 82:49-55, 1983.
20. Machado Filho J, Miranda JL. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Evolução, resultados terapêuticos e moléstias associadas em 394 casos consecutivos. “O Hospital” 60:21-61, 1961.
21. Machado Filho J, Miranda JL, Monteiro E. Considerações relativas à blastomicose sul-americana. Sobre o perfil eletroforético das proteínas séricas em 220 casos. “O Hospital” 60:51-83, 1961.
22. Martinez R. Other laboratory tests: Hematologic and biochemical changes. *In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidiodomycosis*, CRC Press, Florida, p. 365-372, 1994.
23. Mota NGS, Rezkallah-Iwasso, Peraçoli MTS, Audi RC, Mendes RP, Marcondes J, Marque AS, Dillon NL, Franco ME. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidiodomycosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 79:765-772, 1985.
24. Musatti CC, Peraçoli MTS, Soares AMVC, Rezkallah-Iwasso. Cell-Mediated Immunity in Patients with Paracoccidiodomycosis. *In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo Moreno A, Del Negro G (eds) Paracoccidiodomycosis*, CRC Press, Florida, p.175-186, 1994.
25. Nogueira MGS, Andrade GMQ, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidiodomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia* 161:73-81, 2006.

26. Restrepo A, Restrepo M, Restrepo F, Aristizábal LH, Moncada LH, Vélez H. Immune responses in paracoccidioomycosis. A controlled study of 16 patients before and after treatment. *Sabouraudia* 16:151-153, 1978.
27. Ribeiro DO, Sampaio SAP. A hemossedimentação na blastomicose sul-americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 23:255-265, 1948.
28. Shikanai-Yasuda MA, Higaki Y, Uip DE, Mori NS, Del Negro G, Melo NT, Hutzler RU, Amato Neto V. Comprometimento da medula óssea e eosinofilia na paracoccidioomycose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 34:85-90, 1992.
29. Troncon LEA, Martinez R, Meneghelli UG, Oliveira RB, Iazigi N. Perda intestinal de proteínas na paracoccidioomycose. *Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo* 36:172-178, 1981.