

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE: UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Pesquisadores: ALMEIDA, Allan A.¹; ZANCANARO, Vilma²

¹ Graduando em Farmácia pela Universidade do Oeste de Santa Catarina de Videira; allan.alvesalmeida@hotmail.com

² Mestre em Ciência e Biotecnologia pela Universidade do Oeste de Santa Catarina; Graduada em Farmácia e Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina; vilma@uniarp.edu.br

RESUMO: A Paracoccidiodomicose (PCM) é infecção fúngica causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. É uma infecção sistêmica, profunda e granulomatosa que pode ser adquirida por via inalatória, por lesões na pele ou nas mucosas. Possui maior prevalência no gênero masculino, cor branca, faixa etária entre 40 e 60 anos e principalmente em pessoas que exercem funções nas atividades rurais como agricultura e na jardinagem. Este estudo teve como objetivo realizar uma busca nas bases de dados sobre a doença, apresentando manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial e tratamento. A PCM manifesta-se assintomática tendo como característica a presença de granulomas nos tecidos dos indivíduos acometidos. É necessário fazer o diagnóstico diferencial de algumas doenças como leishmaniose, tuberculose, criptococose, hanseníase, toxoplasmose, dentre outras enfermidades que possuem características similares ao da PCM. Para o diagnóstico, a técnica é a coleta a fresco do material biológico como o escarro. O tratamento consiste em avaliar a forma clínica apresentada pelo paciente, entretanto os antifúngicos são a classe de medicamentos de primeira escolha para o tratamento. Esta pesquisa ampliou o conhecimento sobre o tema, possibilitando a viabilidade desta enfermidade pouco comentada, pois este ainda se há dificuldades para ser diagnosticada em pacientes, sabendo que a PCM é caracterizada por ser uma doença assintomática, alertando não somente aos profissionais da saúde, mas a população em geral sobre a existência da mesma, cogitando a possibilidade de que se pode haver existência de casos em indivíduos em cidades de menor porte, como é o exemplo de Videira - SC.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose. Infecção fúngica. Manifestações Clínicas. Diagnóstico laboratorial.

CLINICAL MANIFESTATIONS, LABORATORY DIAGNOSIS AND PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS TREATMENT: A NARRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT : Paracoccidiodomycosis (PCM) is a fungal infection caused by *Paracoccidioides brasiliensis*. It is a systemic, deep and granulomatous infection that can be acquired by inhalation, by lesions on the skin or mucous membranes. It is more prevalent in males, whites, aged between 40 and 60 years old and mainly in people who work in rural activities such as agriculture and gardening. This study aimed to conduct a search in the databases on the disease, presenting clinical manifestations, laboratory diagnosis and treatment. PCM is asymptomatic, with the presence of granulomas in the tissues of affected individuals as a characteristic. It is necessary to make the differential diagnosis of some diseases such as leishmaniasis, tuberculosis, cryptococcosis, leprosy, toxoplasmosis, among other diseases that have characteristics similar to that of PCM. For diagnosis, the technique is the fresh collection of biological material such as sputum because it is low cost and highly effective. The treatment consists of evaluating the clinical form presented

Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas
(Janeiro a Junho de 2022)-RESMA, Volume 14, número 1, 2022.
Pág. 46 -58.

by the patient, however antifungals are the class of drugs of first choice for treatment. This research broadened the knowledge on the subject, enabling the viability of this little commented disease, as it still has difficulties to be diagnosed in patients, knowing that PCM is characterized by being an asymptomatic disease, alerting not only health professionals, but the general population about its existence, considering the possibility that there may be cases in individuals in smaller cities, such as Videira - SC.

Keywords: Paracoccidioidomycosis. Fungal infection. Clinical manifestations. Laboratory diagnosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO DE LA PARACOCCIDIOIDOMICOSIS: UNA REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

RESUMEN: La paracoccidioidomycosis (PCM) es una infección fúngica causada por *Paracoccidioides brasiliensis*. Es una infección sistémica, profunda y granulomatosa que puede adquirirse por inhalación, a través de lesiones en la piel o mucosas. Tiene mayor prevalencia en el sexo masculino, de raza blanca, con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años y principalmente en personas que trabajan en actividades rurales como la agricultura y la jardinería. Este estudio tuvo como objetivo realizar una búsqueda en las bases de datos sobre la enfermedad, presentando manifestaciones clínicas, diagnóstico de laboratorio y tratamiento. La PCM es asintomática y se caracteriza por la presencia de granulomas en los tejidos de los individuos afectados. Es necesario realizar el diagnóstico diferencial de algunas enfermedades como leishmaniasis, tuberculosis, criptococosis, lepra, toxoplasmosis, entre otras enfermedades que tienen características similares a la MCP. Para el diagnóstico, la técnica es la recolección en fresco de material biológico como el esputo. El tratamiento consiste en evaluar la forma clínica que presenta el paciente, sin embargo los antifúngicos son la clase de fármacos de primera elección para el tratamiento. Esta investigación amplió el conocimiento sobre el tema, posibilitando la viabilidad de esta enfermedad poco comentada, ya que aún es difícil de diagnosticar en los pacientes, sabiendo que la MCP se caracteriza por ser una enfermedad asintomática, alertando no solo a los profesionales de la salud, sino al público en general. población acerca de su existencia, considerando la posibilidad de que haya casos en individuos de ciudades más pequeñas, como es el ejemplo de Videira - SC.

Palabras clave: Paracoccidioidomycosis. Micosis. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico de laboratorio.

1. INTRODUÇÃO

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção fúngica causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*.^{1,2} É uma infecção sistêmica, profunda e granulomatosa que pode ser adquirida por via inalatória, por lesões na pele ou nas mucosas. Possui maior prevalência no gênero masculino, cor branca, faixa etária entre 41 e 50 anos e principalmente em pessoas que exercem funções nas atividades rurais como agricultura e na jardinagem.^{1,3}

A princípio esta infecção pode ser assintomática e tem como característica a presença de granulomas nos tecidos dos indivíduos acometidos. Esta doença tem como a principal via de infecção o trato respiratório onde atinge os pulmões e podendo disseminar-se para vários órgãos, sendo a forma aguda é a mais grave e com um prior

prognóstico.^{1,3} As formas clínicas podem ser classificadas em: PCM infecção, PCM doença e forma residual ou sequela.⁴ Durante o período de infecção, a PCM é raramente diagnosticada, os poucos registros de pacientes nessa fase apresentaram lesões no pulmão e linfonodomegalia.⁵

A PCM representa um importante problema de Saúde Pública pelo acometimento de indivíduos em sua fase mais produtiva, por ser considerada doença profissional, pelo longo tempo de tratamento, frequência de reativações, alto potencial incapacitante e quantidade de mortes prematuras que provoca quando não diagnosticada e tratada.⁶

Existem muitas dificuldades não somente no reconhecimento da doença, mas também no acesso ao diagnóstico e tratamento, o que contribui para sua evolução desfavorável. O “padrão ouro” para o diagnóstico da PCM é a identificação de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides spp* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) ou fragmento de biópsia de órgãos acometidos. A utilização do diagnóstico por biologia molecular tem sido descrita em estudos, no entanto ainda não é aplicado na rotina laboratorial clínica.^{1,3,4,7}

Conforme mencionado por Goldani et al.,⁸ desde 1940 os medicamentos sulfadimidicos e seus derivados tem sido usado no tratamento, ressaltando que uma de suas desvantagens é a questão de sua posologia, podendo causar efeitos adversos como, hipersensibilidade, sintomas gastrointestinais, anemia hemolítica, dentre outros. Também é utilizado a classe dos medicamentos azólicos (cetoconazol, fluconazol e itraconazol). O itraconazol foi o substituto ao cetoconazol, por possuir má absorção e efeitos adversos como o aumento dos níveis de transaminases, reação de hipersensibilidade, náuseas e vômitos.

Assim, o objetivo dessa pesquisa foi buscar através de uma revisão literária o conteúdo relacionado a doença, ou seja, características gerais da PCM, mostrando metodologias utilizadas em seu diagnóstico, apresentar de que maneira se manifesta no organismo do indivíduo infectado e conseqüentemente salientar sobre quais os tratamentos mais utilizados e medicações contra este tipo de infecção.

2. METODOLOGIA

Para atingir o objetivo da pesquisa, realizou-se uma revisão da literatura em plataformas listadas como *Google Acadêmico*, *Scielo*, site oficial do Ministério da Saúde, selecionando artigos de interesse, utilizando na pesquisa as palavras-chave: paracoccidiodomicose, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial e tratamento.

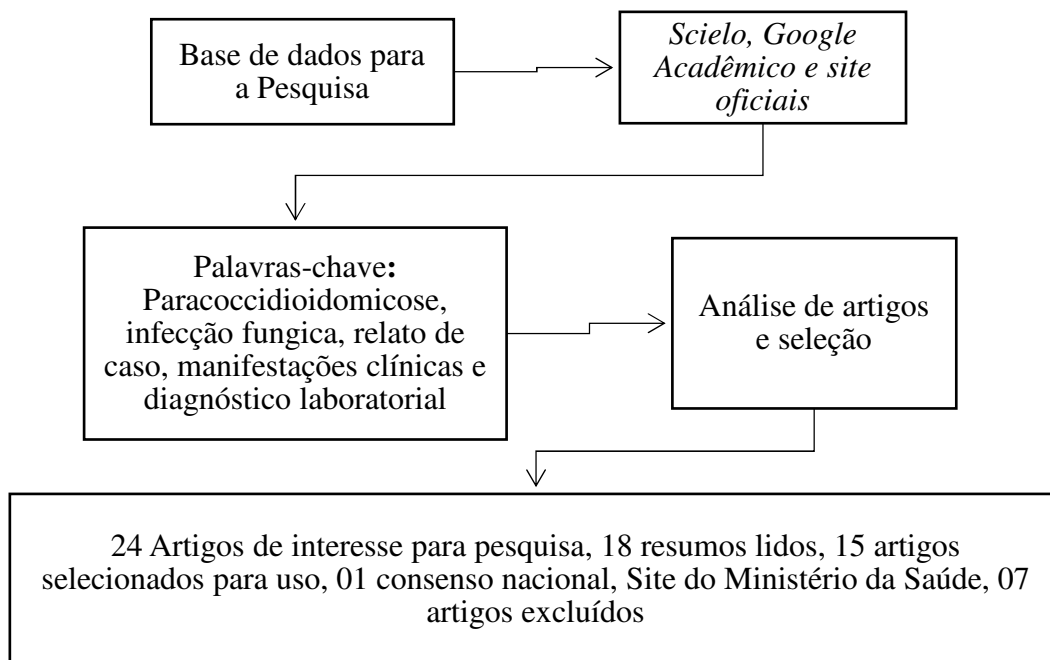
Nesta revisão teve-se a abordagem principal do tema, buscar revelar e analisar prestando opiniões concretas sobre as manifestações clínicas da Paracoccidiodomicose correlacionando-as com o diagnóstico laboratorial adequado, sendo o foco deste estudo.

A busca por materiais literários ocorreu durante o período de janeiro a dezembro de 2019. Os principais critérios para inclusão, artigos realizados dentre os anos de 2014 a 2019 focado ou relacionado a doença, contendo publicações em português, inglês e espanhol, submetendo a exclusão todos aqueles em que não houve satisfação pelo pesquisador.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste conjunto de literatura, foram encontrados um total de 24 referências, deste total ocorreu-se a leitura de dezoito e após isso selecionou-se os dezessete resumos, dentre eles contendo um consenso nacional, estes foram incluídos no presente trabalho. Uma pesquisa ao site do Ministério da Saúde também agregou a construção deste trabalho de cunho para revisão literária. Os artigos que não alcançaram o objetivo do estudo, apresentando irrelevância ao mesmo submeteram-se a exclusão.

Fluxograma 1. Pesquisas utilizadas para a revisão de literatura.



3.1 A PARACOCCIDIOIDOMICOSE (PCM) NO BRASIL

Os casos de PCM no Brasil ocorrem geralmente nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste e também em regiões onde houveram desmatamento, como exemplo na região Amazônica. Para prévio conhecimento sobre sua epidemiologia e seus determinantes sociais a fim de elaborar medidas de contenção e prevenção contra a doença, o Ministério da Saúde aderiu a um plano estratégico no ano de 2018.⁹

Conforme relatado por Millington et al.,⁶ em 2005 a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) iniciou a tentativa de implantar a vigilância epidemiológica (VE) das micoses sistêmicas endêmicas no Brasil, mas foi no ano de 2007 que ocorreu a introdução das atividades do programa de vigilância. Dentre as atividades envolvidas estava incluso oficinas técnicas sobre a PCM, definição da estratégia de implantação, estruturação da rede de diagnóstico, organização da rede de assistência e capacitação de recursos humanos. No ano de 2017 foi lançado um consenso atualizado sobre as micoses endêmicas, com a PCM estando presente.

Em âmbito nacional apesar de ter maior frequência de casos nas regiões sul e sudeste, a partir de 1980 com a expansão agrícola notou-se a modificação do cenário endêmico, relatando casos na região sul e leste da Amazônia e nas áreas do bioma “savana”. A incidência anual é de 1 a 3 casos/100.000 habitantes/ano. Outro aspecto que

Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas
(Janeiro a Junho de 2022)-RESMA, Volume 14, número 1, 2022.
Pág. 46 -58.

se destaca com a infecção ao fungo é o envelhecimento da população.¹⁰ O perfil epidemiológico da PCM vem apresentando notáveis alterações em sua frequência, características demográficas e distribuição geográfica. Fatores ambientais, decorrentes da abertura de novas fronteiras agrícolas com a derrubada de florestas, sobretudo na Amazônia, também contribuíram para o atual panorama da micose. Além disso, a ocorrência de diferentes espécies de *Paracoccidioides* também pode estar a contribuir para a mudança no padrão epidemiológico.⁶

3.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PCM

A PCM, também conhecida como doença de Lutz ou micose de Lutz-Splendore-Almeida é uma infecção fúngica limitante e caracterizada por possuir uma distribuição geográfica limitada à região latino-americana.¹¹ É causada por fungos termodimórficos de duas principais espécies: *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*). *P. brasiliensis* é composto por um complexo de pelo menos cinco agrupamentos geneticamente isolados, classificados como espécies filogenéticas: S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4.^{2,3,4} As espécies filogenéticas S1a e S1b são predominantemente encontradas na América do Sul, especialmente no Sudeste e Sul do Brasil, na Argentina e no Paraguai.⁴

O maior fator de risco para infecção são as profissões e atividades relacionadas a agricultura, jardinagem, dentre outras, ou seja, indivíduos que manejam o solo em que há contaminação pelo fungo, sendo assim alvos de infecção.⁴ O fungo *Paracoccidioides brasiliensis* é o principal patógeno causador da PCM, conforme citado por Ferreira *et al.* (2018) e sua transmissão ocorre devido a inalação de esporos ou partículas deste microrganismo, após a hospedagem do mesmo, transforma-se em levedura atingindo o alvéolo pulmonar e epitélio.

Até o ano de 2006 o *Paracoccidioides brasiliensis* foi considerado o único agente causador da PCM, mas estudos realizados apontaram outro agente etiológico, o *Paracoccidioides lutzii*, a qual apresenta características próprias, como distribuição geográfica, fator de virulência e diagnóstico. Mesmo com a variabilidade genética, as duas espécies são capazes de provocar a infecção em humanos e animais, e a descoberta

da variação entre as espécies são resultados de estudos realizados através do método concordância genealógica para reconhecimento filogenético das espécies (GCPSR).¹²

A Paracoccidioidomicose é dividida em três principais formas clínicas, aguda/subaguda, crônica ou residual. A forma aguda/subaguda representa cerca de 3-5% dos casos, sendo a forma clínica mais prevalente na infância, podendo eventualmente acometer adultos com mais de 30 (até os 40) anos de idade. Os principais sintomas são linfonodomegalias superficiais e profundas, com supuração de massa ganglionar, sintomas digestivos, cutâneos, osteoarticulares, hepatoesplenomegalia, anemia, febre e caquexia e é raro o comprometimento pulmonar.¹³

As manifestações clínicas mais comuns em crianças e em adolescentes decorrem do processo infeccioso e inflamatório envolvendo principalmente linfonodos, abdome, intestinos, vísceras abdominais, ossos e articulações. A princípio, qualquer órgão ou sistema pode ser acometido pela micose, entretanto, localizações ocasionais como ocular e em aparelho genital masculino foram descritas em adultos e, muito raramente, em adolescentes acima de 15 anos de idade. Manifestações gerais como febre, mal-estar, emagrecimento e astenia são relatados em 40 a 80% das crianças com a micose. A extensão dos sintomas é proporcional ao grau de disseminação orgânica do fungo.¹⁴

Em sua forma crônica onde se tem prevalência dos casos da PCM, tem-se manifestação lenta e os sintomas podem durar de quatro a seis meses, vale ressaltar que pode exceder o tempo de um ano de sintomatologia, nesta há o comprometimento pulmonar do indivíduo, além dos pulmões a mucosa das vias aero digestivas superiores e a pele são acometidos. As alterações anatômicas e funcionais ocasionadas devido ao tratamento, são características da terceira forma clínica, ou seja, da forma residual, pode-se observar sequelas em maior frequência nos pulmões e em frequência menor em órgãos como pele, laringe, faringe, sistema nervoso central e linfático.⁴

A forma crônica da doença é vista em 90% dos casos, onde o paciente apresenta danos pulmonares de progressão lenta até evoluir para uma morbidade semelhante à tuberculose. Geralmente, apresenta-se em adultos com idade entre 30-60 anos. É nesta forma que são encontradas as lesões secundárias em mucosa, assim como na pele, linfonodos e glândulas adrenais. Nos outros 10% dos casos, encontra-se a forma aguda caracterizada por crescimento abrupto, uma intensa infecção do sistema reticulo endotelial e, frequentemente, progressão à morte.¹¹

3.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

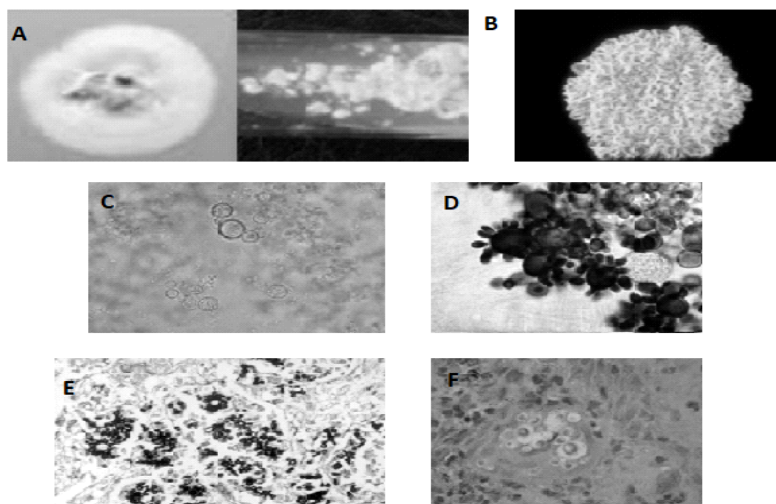
Constituem os principais diagnósticos diferenciais na forma aguda: linfoma, leucemia, histoplasmose, tuberculose, toxoplasmose, leishmaniose visceral e mononucleose infecciosa. Na forma crônica cutaneomucosa: leishmaniose cutânea ou mucosa, tuberculose, cromoblastomicose, hanseníase, sarcoidose, sífilis e neoplasias. Na forma crônica pulmonar: tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sarcoidose, pneumoconiose e pneumonite intersticial. Nas formas digestivas: tuberculose e doença de Chron. No sistema nervoso central a tuberculose, criptococose, cisticercose e neoplasias.⁴

O exame a fresco para pesquisa direta do fungo é altamente eficaz e de baixo custo, sendo considerado padrão ouro. Podem ser utilizados escarro, raspados de lesões cutâneas e de mucosas, aspirado ganglionar e material obtido por fibrobroncoscopia.¹⁵ Os aspectos do exame a fresco podem ser observados na Figura 1.

Os pacientes com PCM produzem anticorpos específicos que persistem por longo tempo e correlacionam-se diretamente com a gravidade da doença. Assim, a sorologia é muito útil no diagnóstico e no seguimento dos casos. Para detecção dos anticorpos devem ser empregados antígenos espécie-específica, sendo mais utilizada a glicoproteína de 43-kD(gp43). Entre os vários testes desenvolvidos, os mais executados na rotina são a imunodifusão dupla (ID), o imunoenensaio enzimático (ELISA) e *western blotting* (WB). Empregando-se técnicas padronizadas e antígenos adequados, esses testes apresentam sensibilidade entre 85 e 100%. A ID é o teste mais disponível para a PCM, por apresentar sensibilidade de 90% e especificidade de 99 a 100%, além de ser de fácil execução e baixo custo e a realização de mais de um teste sorológico aumenta a sensibilidade diagnóstica.¹⁴

Recursos adicionais para o diagnóstico foram desenvolvidos, mas não estão disponíveis para a rotina de atendimento de PCM. Entre esses exames, podem-se citar a técnica de *imunoblot*, o teste de ELISA para triagem, a pesquisa de antígeno específico e técnicas de PCR.⁶

Figura 1: *Paracoccidioides brasiliensis* em exame a fresco.



Fonte: Adaptado de Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, 2017, p. 13. A = cultivo de *P. brasiliensis* em fase micelial; B = cultivo de *P. brasiliensis* em fase leveduriforme; C = Exame a fresco em KOH (hidróxido de potássio); D = corado pelo lactofenol mostrando células leveduriformes com múltiplos brotamentos; E = corte histológico corado pelo método de Grocott; F = corte histológico corado pelo PAS (*periodic acid-schiff*).

3.4 TRATAMENTO

O tratamento para a PCM é bastante dependente da forma clínica em que o paciente apresentar, os antifúngicos são a classe de medicamentos de primeira escolha para tratar a PCM (Quadro 1). Desde 2008, o plano de estratégia do Ministério da Saúde disponibiliza dois medicamentos antifúngicos, complexo lipídico de Anfotericina B e Itraconazol, mas para que possa ser solicitado estes medicamentos, é necessário o preenchimento de uma ficha de declaração, onde se comprova que o paciente é acometido por micose sistêmica endêmica, este paciente deve apresentar laudo de exames laboratoriais para o auxílio da comprovação, incluindo resultados dos exames de HIV.⁹

Quadro 1: Medicamentos para o tratamento da Paracoccidioidomicose.

Medicamentos Utilizados para o Tratamento da PCM		
Disponibilizados pelo Ministério da Saúde		
Medicamentos	Doses	Duração do Tratamento
Itraconazol	200mg diários *Em crianças menores de 5 anos e com menos de 30kg- 5 a 10mg/kg/dia.	9 a 18 meses

Cotrimoxazol	Sulfametoxazol + Trimetoprim 800/160mg- 1 Comp. VO (8/8h ou 12/12h) *Em crianças Sulfametoxazol (40 a 10 50mg/kg) + Trimetoprim (8 a 10mg/kg) - 1 Comp. VO (12/12h)	18 a 24 meses
Anfotericina B	Dexoxilato (0,5 a 0,7mg/kg/dia) *Formulações lipídicas (3 a 5mg/kg/dia)	2 a 4 semanas (até surtir melhora)

Fonte: Adaptado de Brasil, 2018.

Não há evidências sólidas que comprovem a resistência primária ou secundária aos medicamentos utilizados no tratamento da PCM, portanto, vários antifúngicos mostraram-se eficazes no tratamento de diferentes formas clínicas da doença, incluindo derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), derivados sulfamídicos (cotrimoxazol e sulfadiazina), a anfotericina B (formulações em deoxicolato, complexo lipídico e lipossomal), para as formas mais graves a terbinafina.⁴

3.5 NARRAÇÃO DE DOIS RELATOS DE CASO

Mendonça et al.,¹⁶ relatou um caso de um paciente com rouquidão e oligoartrite, onde foi realizado ultrassonografia como uma extensão do exame físico para o diagnóstico diferencial de outras doenças que podem causar alterações articulares, como o túnel do carpo, uma manifestação articular resultante da infecção da PCM. Curiosamente, neste caso clínico, fez-se uma coleta de material articulado guiado por ultrassonografia, ou resultou em um diagnóstico mais preciso e na detecção de alterações ecotexturais não relacionadas a sessões e manifestações cutâneas, como micro abscessos. Após diagnóstico finalizado, a prescrição médica para tratamento foi o uso de sulfametoxazol 400mg/ trimetoprim 80mg, dosagem de dois comprimidos três vezes ao dia.

Segundo IKURA et al.,¹¹ em seu relato de caso, coloca como principal objetivo auxiliar os profissionais da área da saúde, mais especificadamente profissionais da saúde oral, identificando por meio de características intraorais, relacionando hábitos e atividades do paciente. O paciente de 60 anos de idade, masculino, apresentou como principal sintoma queixa de dor no lado direito da boca. Foram encontradas diversas

Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas
(Janeiro a Junho de 2022)-RESMA, Volume 14, número 1, 2022.
Pág. 46 -58.

manifestações clínicas como, extensa ulceração, eritema, bordas irregulares, endurecidas e edemaciadas com aspecto moriforme acometendo várias regiões da boca. Ao realizar os exames radiográficos observou-se alterações significativas, tendo extensão de lesão na arcada dentária. O exame histopatológico foi crucial para confirmação do diagnóstico para PCM. Confirmado o resultado, o paciente foi encaminhado ao infectologista, esse receitou ao mesmo Itraconazol 20mg/dia para o tratamento da enfermidade. Após o tratamento houve melhora significativa do quadro clínico geral.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com este presente estudo possibilitou-se o conhecimento abrangente sobre o assunto, tomando por partes a importância de se ter um diagnóstico conclusivo e correto sobre esta doença, para que um tratamento eficaz venha a ser iniciado com base em exames decisivos, como é o caso do exame a fresco através de material biológico colhido do paciente. Importante também a realização de estudos atualizados sobre a epidemiologia da PCM, pois pouco se é comentado sobre este tipo de infecção causada por um fungo bastante presente na natureza de países sul americanos, como é o caso do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Silva MACN, et al. Paracoccidioidomicose pulmonar com manifestações orais: relato de caso. *NewsLab*. 2015; 127:66-8.
 2. Volpato MCPF. et al. Distribuição Espacial dos Casos de Paracoccidioidomicose com Manifestações Bucais no Estado de Mato Grosso, Brasil. *Rev Odontol Bras Central*. 2016; 25(72).
 3. Santos LA, Grisolia JC, DE Oliveira AM. Paracoccidioidomicose: Os desafios do diagnóstico e tratamento. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*. 2019; v. 17, n. 1.
 4. Shikanai-Yasuda MA, et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 27, p. e0500001, 2018.
 5. Martinez, R. Epidemiology of Paracoccidioidomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015; v. 57 Suppl 1, p. 11–20.
- Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas (Janeiro a Junho de 2022)-RESMA, Volume 14, número 1, 2022. Pág. 46 -58.*

6. Millington MA, et al. Paracoccidioomicose: abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle. **Epidemiol. Serv. Saude, Brasília**.2018; 27(núm. esp.):e0500002.
7. Mendes RP, et al. Paracoccidioomicose: Current Perspectives from Brazil. **The Open Microbiology Journal**. 2017; v.11, p.224-282.
8. Goldani LZ.; WIRTH F. Animal models and antifungal agents in paracoccidioomicose: an overview. **Mycopathologia**. 2017. v. 182, n. 7-8, p. 633-643.
9. BRASIL, **Ministério da Saúde**, Paracoccidioomicose, 2018. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/paracoccidioomicose>. Acesso em: 06/04/2020.
10. Júnior EGJ, Monti LM GJ, Ellen C. Etiologia, epidemiologia e manifestações clínicas da paracoccidioomicose. **Archives of Health Investigation**. 2016; v. 5, n. 2.
11. Ikuta CRS, et al. Paracoccidioomicose crônica: características intraorais em um relato de caso clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**. 2015; v. 56, n. 4, p. 246-250.
12. De Melo JA; VIEIRA, HEE, De Oliveira KP. Paracoccidioomicose: descrição das espécies e a morbidade da doença. **Journal of medicine and Health Promotion**. 2(4):801-809, 2017.
13. De Souza MCA, et al. Cuidado resolutivo de paracoccidioomicose em uma Unidade Básica de Saúde: Relato de caso. **Revista Brasileira De Medicina De Família E Comunidade**. 2018; v. 13, n. 40, p. 1-7.
14. Nogueira MG dos S, Andrade GMQ. Paracoccidioomicose em crianças e adolescentes. **Rev Med Minas Gerais**. 2015; 25(2): 249-257.
15. Pedroso RK; REINHEIMER SKY. Paracoccidioomicose com evolução fatal em adolescente do Pantanal Sul-mato-grossense: **Residência Pediátrica**; 2018.
16. Mendonça, JA, et al. Achados ultrassonográficos osteomusculares na paracoccidioomicose. **Revista Brasileira de Reumatologia**. 2016; v. 56, n. 1, p. 75-78.

Revista Saúde e Meio Ambiente- UFMS- Campus Três Lagoas
(Janeiro a Junho de 2022)-RESMA, Volume 14, número 1, 2022.
Pág. 46 -58.

