

ELZA MARIA FIGUEIRAS PEDREIRA DE CERQUEIRA

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX DE
ALTA RESOLUÇÃO NA FASE ATIVA DA FORMA
CLÍNICA CRÔNICA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

CAMPINAS

2006

ELZA MARIA FIGUEIRAS PEDREIRA DE CERQUEIRA

**TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX DE
ALTA RESOLUÇÃO NA FASE ATIVA DA FORMA
CLÍNICA CRÔNICA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção de título de Mestre em Clínica
Médica, área de concentração em Clínica Médica*

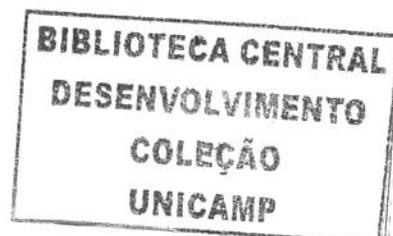
ORIENTADOR: PROF.DR.EDUARDO MELLO DE CAPITANI

CO-ORIENTADOR: PROF.DR. EDSON DOS SANTOS MARCHIORI

CAMPINAS

2006

iii



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	
	T/UNICAMP
	e 3357
V	EX
TOMBO BC/	69834
PROC.	16.123.06
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	11.00
DATA	30-8-06

BIB ID: 385787

C335t

Cerqueira, Elza Maria Figueiras Pedreira de

Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução na fase ativa da forma clínica crônica da paracoccidioidomicose / Elza Maria Figueiras Pedreira de Cerqueira . Campinas, SP : [s.n.], 2006.

Orientadores : Eduardo Mello De Capitani, Edson dos Santos Marchiori

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Paracoccidioidomicose. 2. Pulmão. 3. Tomografia. 4. Micoses. I. Capitani, Eduardo Mello De. II. Marchiori, Edson dos Santos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em ingles : High resolution chest computed tomography in the active phase of chronic clinical form of paracoccidioidomycosis

Keywords: • Paracoccidioidomycosis

- Lung
- Tomography
- Mycosis

Área de concentração : Clínica Médica

Titulação: Mestrado em Clínica Médica

**Banca examinadora: Prof Dr Eduardo Mello De Capitani
Prof Dr Marcelo Buarque de Gusmão Funari
Prof Dr Nelson Márcio Gomes Caserta**

Data da defesa: 23-02-2006

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador(a): Prof. Dr. Eduardo Mello De Capitani

Membros:

1. Prof(a). Dr(a). Nelson Márcio Gomes Caserta

2. Prof(a). Dr(a). Marcelo Buarque da Gusmão Funari

3. Prof(a). Dr(a). Eduardo Mello De Capitani

The image shows three handwritten signatures in black ink, each written over a horizontal line. The first signature is for Nelson Márcio Gomes Caserta, the second for Marcelo Buarque da Gusmão Funari, and the third for Eduardo Mello De Capitani.

Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 23/02/2006

200619844

DEDICATÓRIA

*À minha família querida pelo apoio,
compreensão e carinho.*

Agradeço a todos que colaboraram com a elaboração deste trabalho.

Aos pacientes que concordaram em participar.

A todos da recepção da Radiologia do HC da UNICAMP e à Vera e Margareth da Pneumologia da UNICAMP.

Aos técnicos, às enfermeiras e aos residentes do Departamento de Radiologia da UNICAMP.

Aos residentes da Pneumologia da UNICAMP.

Ao Dr. Reynaldo Quagliato Jr. e ao Dr. José Ribeiro de Menezes Neto.

Ao cirurgião dentista Bruno Siqueira Bellini do Serviço de Odontologia do Hospital de Clínicas da UNICAMP .

A todos da secção de Microbiologia do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP , especialmente ao Edson Aparecido da Luz e Luzia Lyra Fernandes.

Ao Prof.Dr. Eduardo Mello de Capitani pelo apoio e incentivo.

Ao Dr. Jorge Issamu Kavakama, um dos mais verdadeiros mestres que conheci, pela leitura das tomografias e pelo muito que me ajudou.

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxi</i>
1- INTRODUÇÃO	35
1.1- Histórico	37
1.2- Terminologia	38
1.3- Agente etiológico	38
1.4- Patogênese	39
1.5- Aspectos epidemiológicos	40
1.6- Aspectos ecológicos	42
1.7- O Comprometimento pulmonar na PCM	43
1.7.1- Aspectos clínicos.....	43
1.7.2- Aspectos anátomo-patológicos.....	46
1.7.3- Aspectos radiológicos.....	52
1.7.4- Aspectos tomográficos.....	56
1.8- Diagnóstico	59
1.9- Tratamento	61
2- JUSTIFICATIVA	63
3- OBJETIVOS	67
3.1- Objetivo geral	69
3.2- Objetivos específicos	69

4- PACIENTES E MÉTODOS	71
4.1- Pacientes	73
4.1.1- Critérios de inclusão.....	73
4.1.2- Critérios de exclusão.....	73
4.2- Tomografias de tórax de alta resolução	74
4.3- Protocolo de leitura das TCAR	74
4.3.1- Divisões pulmonares.....	75
4.3.2- Achados tomográficos.....	75
4.3.3- Protocolo sistemático de leitura.....	78
4.3.4- Discordâncias entre leitores.....	80
4.4- Análise estatística	81
5- RESULTADOS	83
5.1- Distribuição de achados no eixo pulmonar horizontal	85
5.1.1- Distribuição predominate anterior <i>versus</i> posterior.....	85
5.1.2- Distribuição predominante central <i>versus</i> periférica.....	86
5.2- Distribuição de achados no eixo pulmonar vertical	87
5.3- Frequência de achados	87
5.4- Profusão de achados pulmonares	91
6- DISCUSSÃO	93
7- CONCLUSÕES	109
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
9- APÊNDICES	125
Apêndice 1- Ficha de leitura	127

Apêndice 2- Sistema de graduação semi-quantitativa para determinação do grau de profusão de achados pulmonares pequenos ou não circunscritos.....	129
Apêndice 3- Termo de consentimento livre e esclarecido.....	130
Apêndice 4- Imagens de casos estudados ilustrando os achados pulmonares avaliados.....	131
10- ANEXO	141
Anexo 1- Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	143

BOOP	Bronquiolite Obliterante com Pneumonia Organizante
CIE	Contraímunoeletroforese
COP	Pneumonia Organizante Criptogênica
cm	Centímetro
ID	Imunodifusão Dupla
IMF	Imunofluorescência
µm	Micrometro
mm	milímetro
<i>P.brasiliensis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
PCM	Paracoccidioidomicose
PMN	Polimorfonucleares
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TC	Tomografia Computadorizada
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução

	PÁG.
Tabela 1- Distribuição Predominante Anterior <i>versus</i> Posterior nos Campos Pulmonares em Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM.....	86
Tabela 2- Distribuição Predominante Central <i>versus</i> Periférica nos Campos Pulmonares na Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM.....	87
Tabela 3- Frequência de Achados na TCAR de 33 Pacientes em Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM.....	88
Tabela 4- Análise Descritiva dos Achados Pulmonares Circunscritos Observados pelos Leitores A e B.....	89
Tabela 5- Número de pacientes com grau máximo de profusão ausente, discreto, moderado e acentuado dos 25 achados pulmonares avaliados em fase ativa da PCM (total e por campo).....	92

	<i>PÁG.</i>
Figura 1- Imagem tomográfica: consolidação, nódulos e cavidade.....	131
Figura 2- Imagem tomográfica: cavidades pulmonares.....	131
Figura 3- Imagem tomográfica: nódulos pulmonares.....	132
Figura 4- Imagem tomográfica: pequenos nódulos centrolobulares, vidro fosco, espessamento intersticial interlobular.....	132
Figura 5- Imagem tomográfica: pequenos nódulos perilinfáticos, vidro fosco.....	133
Figura 6- Imagem tomográfica: pequenos nódulos aleatórios.....	133
Figura 7- Imagem tomográfica: bronquiectasias e bronchiolectasias de tração, reticulado intralobular, distorção arquitetural e vidro fosco.....	134
Figura 8- Imagem tomográfica: nódulos cavitados e sinal do Halo.....	134
Figura 9- Imagem tomográfica: anel de fada e sinal do halo invertido.....	135
Figura 10- Imagem tomográfica: vidro fosco, enfisema, reticulado intralobular.....	135
Figura 11- Imagem tomográfica: linfonodomegalia e derrame pleural.....	136
Figura 12- Imagem tomográfica: intersticial peribroncovascular, vidro fosco e pequenos nódulos centrolobulares.....	136
Figura 13- Imagem tomográfica: espessamento intersticial interlobular, pequenos nódulos centrolobulares, árvore em brotamento, vidro fosco e nódulos cavitados.....	137

Figura 14-	Imagem tomográfica: aprisionamento aéreo.....	138
Figura 15-	Imagem tomográfica: massa e espessamento pleural.....	139
Figura 16-	Imagem tomográfica: banda parenquimatosa.....	139

	<i>PÁG.</i>
Quadro 1- Classificação clínica da PCM.....	44
Quadro 2- Critério Quantitativo Utilizado para Determinação do Grau de Profusão de Achados Circunscritos.....	80
Quadro 3- Distribuição dos Achados na TCAR na Fase Ativa da Forma Crônica da PCM em Faixas de Frequência.....	90

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar as anormalidades torácicas na fase ativa da forma clínica crônica de paracoccidiodomicose através da tomografia computadorizada de alta resolução. Trinta e três pacientes (31 homens, 2 mulheres), com idade entre 32 e 69 anos, com diagnóstico confirmado de paracoccidiodomicose e em tratamento há menos de 30 dias, realizaram tomografia computadorizada de alta resolução. Dois radiologistas determinaram o grau de profusão (ausente, discreto, moderado e acentuado) de 25 achados pulmonares, a distribuição dos achados nos eixos pulmonares vertical e horizontal e a presença de aprisionamento aéreo, espessamento pleural, derrame pleural e linfonodomegalias. Os achados mais freqüentes foram vidro fosco (97%), espessamento do interstício interlobular (93,9%), nódulo (75,8%), cavidade (71,2%), enfisema (69,7%), linfonodomegalias (69,7%), pequenos nódulos centrolobulares (66,7%), espessamento intersticial peribroncovascular (63,6%), consolidação (57,6%), e distorção arquitetural (57,6%). Diferentes graus de profusão foram observados na maioria dos achados, e dentre os achados pulmonares mais frequentemente observados apenas consolidação não apresentou grau de profusão acentuado. Predominam as alterações pulmonares distribuídas difusamente no eixo vertical pulmonar, comprometendo indistintamente a região central e periférica, poupando as regiões anteriores dos campos inferiores, e com marcante predomínio posterior no campo inferior (78,8%). São diversos os achados observados na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução na fase ativa da PCM, não sendo possível caracterizar um padrão tomográfico específico da doença. Estão presentes sinais de comprometimento alveolar e intersticial, nódulos e fibrose que se manifesta principalmente por distorção arquitetural e bronquiectasias e/ou bronquiloectasias de tração.

ABSTRACT

Our purpose is to evaluate the pulmonary abnormalities on high-resolution CT in the active phase of chronic clinical form of paracoccidioidomycosis. Thirty-three patients (31 men, 2 women) carrying a confirmed diagnosis of paracoccidioidomycosis and under less than 30 days of treatment, have been submitted to high-resolution chest CT. Twenty-five pulmonary high-resolution CT findings have been graduated by a four-point scale (0 to 3). The grade of each pulmonary finding, their distribution into transverse and longitudinal axes, and the frequency of air-trapping, pleural thickening, pleural effusion, and lymph nodes enlargement have been determined by two radiologists. Findings present at more than 50% of the patients have been ground-glass opacity (97% of patients), interlobular interstitial thickening (93,9%), nodule (75,8%), cavitation (71,2%), emphysema (69,7%), lymph nodes enlargement (69,7%), small centrilobular nodules (66,7%), peribronchovascular interstitial thickening (63,6%), consolidation (57,6%), and architectural distortion (57,6%). The majority of findings have been presented in all three profusion grades (discrete, moderate and severe). Among those that have been observed at more than 50% of the patients, consolidation is the only, which has not been observed in severe grade of profusion. The HRCT findings regarding anterior versus posterior predominance have shown more frequently an indifferent distribution in upper and middle lung fields, and more frequently posterior predominance in lower lung field (78,8%). No predominance regarding central versus peripheral distribution have been observed in the majority of the fields.

No specific high-resolution CT pattern was found in the active phase of chronic clinical form of paracoccidioidomycosis. Findings related to alveolar and interstitial disease, nodules and fibrosis, represented mainly by architectural distortion and bronchiectasis and bronchiolectasis have been seen.

1- INTRODUÇÃO

1.1- Histórico

A primeira descrição da paracoccidiodomicose foi publicada em 1908, na revista *Brazil-Medico*, por Adolpho Lutz, na época diretor do Instituto Bacteriológico de São Paulo (Lutz, 1908 a ; Lutz, 1908b).

A doença foi comprovada em dois pacientes adultos: um com comprometimento de mucosa oral, linfonodos e glândula submandibular, o outro inicialmente com lesões mucocutâneas, evoluindo para comprometimento do estado geral, rouquidão, diarreia rebelde e óbito.

Além de descrever a doença, Lutz identificou e isolou o agente em cultura, e depois o inoculou em cobaias. Relatou que as formas teciduais, sempre esféricas, não eram as mesmas observadas em cultura, onde identificava formas filamentosas de aspecto ovóide ou cilindro-ovóide. Os aspectos clínicos e do fungo identificado como agente etiológico não se enquadravam nas doenças até então conhecidas. A nova moléstia foi denominada *hyfoblastomyose pseudococcídica*, e incluída no grupo de *hyfoblastomyoses americanas* (Lutz, 1908 a ; Lutz, 1908b).

Em 1912, Alfonso Splendore, microbiologista e patologista de nacionalidade italiana, estabelecido no Brasil, enquadrou o fungo identificado por Lutz no gênero *Zymonema*, denominando-o *Zymonema brasiliensis*, o que não foi universalmente aceito. O gênero *Zymonema* havia sido criado anos antes, incluindo fungos dimórficos como *Candida albicans* e *Blastomyces dermatitidis* (Ajello , 1972).

A doença foi frequentemente confundida com a coccidiodomicose, doença causada pelo fungo *Coccidioides immitis* até que, em 1930, Floriano Paulo de Almeida publicou estudo comparativo, demonstrando claramente a diferença entre as duas micoses e seus respectivos agentes. Almeida criou o gênero *Paracoccidioides*, e denominou o agente da PCM como *Paracoccidioides brasiliensis* (Almeida, 1930). Esta é atualmente a única denominação válida (Ajello, 1972).

Em 1919, Haberfeld publicou o primeiro caso de paracoccidiodomicose de localização exclusivamente pulmonar, e considerou que a via de infecção nesse caso fosse provavelmente a inalatória (Haberfeld, 1919).

1.2- Terminologia

A paracoccidiodomicose recebeu inúmeras denominações desde sua descrição inicial: hyfoblastomycose pseudococcidica, blastomicose brasileira, blastomycose interna, blastomicose sul-americana, granuloma paracoccidióidico, granuloma ganglionar maligno de origem blastomicética, granulomatose blastomicóide neotropical, adenomicose, doença de Lutz, e doença de Lutz-Splendore-Almeida.

O termo paracoccidiodomicose, que já era utilizado por alguns, foi oficialmente reconhecido e recomendado a partir de 1971, durante o simpósio da Organização Pan Americana de Saúde realizado na cidade de Medellín (Colômbia) (Lacaz, 1991).

Blastomicose, termo muito utilizado no Brasil como sinônimo de paracoccidiodomicose deve, portanto, ser utilizado apenas para designar a infecção causada por *Blastomyces dermatitidis*, micose sistêmica endêmica na América do Norte e em países africanos, ocorrendo também na América Latina, com alguns casos já relatados no Brasil (Lacaz, 1991).

1.3- Agente etiológico

O fungo *Paracoccidioides brasiliensis* é o agente etiológico da PCM.

Apresenta dimorfismo térmico, o que significa dizer que se apresenta sob duas formas diferentes, dependendo da temperatura do meio em que é cultivado. No meio de cultivo, com a temperatura em torno de 25° Celsius cresce sob a forma filamentosa, como micélios ou hifas, e com a temperatura em torno de 37° Celsius, sob a forma de leveduras.

Dos micélios originam-se conídios, partículas bem pequenas (5µm), que se dispersam no ar. Uma vez inalados, os conídios alcançam facilmente os alvéolos pulmonares. São considerados as formas infectantes do fungo (Restrepo, 1985).

As leveduras, formas observadas nos tecidos corporais, são consideradas as formas invasivas do fungo. São células arredondadas ou ovóides, com parede birrefringente. As células-mãe, medindo cerca de 20-30 µm de diâmetro se multiplicam produzindo brotamentos. A célula-mãe rodeada de pequenos brotos, com 2 a 10 µm de diâmetro, apresenta um aspecto característico de “roda de leme” (Mendes e Shikanai-Yasuda, 2003).

1.4- Patogênese

Evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais indicam que o homem adquire a infecção principalmente por via inalatória (inalação de conídios) sendo excepcional a infecção adquirida por inoculação cutâneo-mucosa (Angulo-Ortega, 1972; Restrepo et al. 1976; Róldan et al., 2001).

Nos tecidos corporais os conídios inalados (forma infectante) se transformam em leveduras (forma invasiva). As leveduras no tecido pulmonar se multiplicam e estabelecem a lesão pulmonar primária. O fungo é então drenado pelo sistema linfático a um linfonodo regional, formando um foco de infecção ganglionar satélite.

A lesão pulmonar primária juntamente com o linfonodo satélite, constituem o complexo primário de infecção. Disseminação linfática para outras regiões do pulmão e hematogênica para outros órgãos e tecidos pode ocorrer, resultando na formação de focos secundários de infecção em diversas regiões do organismo.

O hospedeiro pode ser então sensibilizado e produzir respostas imunológicas específicas, detectáveis através de testes cutâneos (Conti-Diaz, 1972; Alborno, 1982).

O resultado da interação entre os fatores de virulência do fungo e os mecanismos de defesa do hospedeiro determinará a ocorrência ou não de doença.

O indivíduo infectado manifestará clinicamente a doença se seus mecanismos de defesa não forem capazes de impedir a multiplicação dos fungos e a invasão dos tecidos. Por outro lado, se os mecanismos de defesa forem eficientes, o indivíduo permanecerá clinicamente assintomático. Isto poderá ocorrer pela destruição do fungo, o que representará cura completa da infecção, ou pela inativação dos fungos que permanecerão vivos no organismo, em focos de infecção latente. Nesta segunda situação, o indivíduo permanecerá num estado de cura clínica, mas não definitiva, já que futuramente, poderá adoecer por reativação dos fungos. O mecanismo de reativação não está esclarecido, mas provavelmente está relacionado à depressão do sistema imunológico do hospedeiro (Londero, 1986; Brummer, 1993).

1.5- Aspectos epidemiológicos

Como a PCM não é uma doença de notificação compulsória, sua real prevalência e incidência não são conhecidas. As informações sobre a ocorrência da doença são obtidas principalmente através de séries de casos publicados (Greer e Restrepo, 1977).

É uma micose sistêmica endêmica na América Latina, sendo observada no território que se estende do México (20° de latitude Norte) à Argentina e Uruguai (35° de latitude Sul). Poucos casos da doença são relatados em outras regiões do planeta como Estados Unidos, Europa, África, e Ásia, porém em todos eles os doentes relataram residência prévia ou viagens às regiões endêmicas da América Latina (Greer e Restrepo, 1977).

A doença não apresenta uma distribuição uniforme dentro da área endêmica, ou seja, não ocorre com a mesma frequência em todas as regiões. O país com maior número de casos relatados na América Latina é o Brasil, em segundo lugar está a Colômbia e em terceiro a Venezuela. Alguns países dentro do território considerado endêmico, como por exemplo, o Chile, não relataram casos da doença. (Greer e Restrepo, 1977; Mendes e Shikanai-Yasuda, 2003).

São Paulo, Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Goiás, Mato Grosso, Minas Gerais e Paraná são os estados brasileiros em que a doença é considerada endêmica (Mendes e Shikanai-Yasuda,2003).

PCM foi a oitava causa de morte entre as doenças infecciosas crônicas/recorrentes e parasitárias sendo superada pela doença de Chagas, tuberculose, síndrome da imunodeficiência adquirida, malária, esquistossomose, sífilis e hanseníase entre 1980 e 1995 (Coutinho et al., 2002). O maior número de mortes foi registrado em São Paulo (950 casos), Paraná (462 casos), Minas Gerais (398 casos), Rio Grande do Sul (280 casos) e Rio de Janeiro (252 casos), e as taxas de mortalidade anual variaram de 0,04/1.000.000 habitantes, registrada na Paraíba a 4,39/1.000.000 habitantes, registrada no Mato Grosso do Sul, sendo de 1,45/1.000.000 habitantes em todo o Brasil (Coutinho et al., 2002).

A doença pode ser observada em crianças, adultos e idosos, predominando na faixa etária de 30 e 50 anos de idade (Wanke e Londero,1994).

Há predomínio significativo da doença no sexo masculino (Passos Filho, 1966; Azevedo e Lisboa, 1980; Marques et al., 1983; Gerhardt Filho e Monteiro, 1984; Gonçalves et al.,1984;Forjaz,1989). Paniago et al. (2003) observaram relação homem:mulher de 3:1 na doença manifesta até a 3ª década de vida, e de 15:1 entre a 4ª e 6ª décadas.

A infecção assintomática, comprovada através de testes cutâneos, e a doença clinicamente manifesta antes da puberdade apresentam distribuição semelhante entre os sexos (Marques, 1983). Foi demonstrada a existência de uma proteína com alta afinidade pelo 17-β-estradiol no citoplasma do fungo, que provavelmente atua como receptor do estrogênio. O estrogênio inibe a transformação da forma filamentosa em levedura, etapa inicial e fundamental para o estabelecimento da doença. Presume-se que este efeito inibitório possa reduzir a propagação do fungo favorecendo o controle da infecção atuando, portanto como uma defesa natural nas mulheres na fase reprodutiva, sendo um dos fatores responsáveis pelo predomínio da doença no sexo masculino. (Restrepo et al. ,1984; Salazar et al. ,1988).

A doença afeta predominantemente indivíduos de baixo nível sócio-econômico, o que se presume estar relacionado à má nutrição mais frequentemente observada neste grupo populacional, que atuaria favorecendo o desenvolvimento da infecção (Greer e Restrepo, 1977).

Observa-se predomínio da doença em indivíduos que exercem atividade rural ou que manipulam o solo. Não se conhece qual o verdadeiro habitat do fungo, mas é provável que ele esteja na natureza, o que poderia ser a explicação para este predomínio. (Greer e Restrepo, 1977; Marques et al. 1983; Campos, 1991; Paniago, 2003).

Tabagismo e etilismo são hábitos frequentemente relatados pelos doentes (Forjaz, 1989; Campos, 1991; Paniago, 2003).

O alcoolismo parece atuar como fator predisponente, e pode prejudicar a cura da doença principalmente na forma clínica crônica por causar desnutrição e depressão da imunidade celular (Martinez e Moya, 1992).

O tabagismo atua como um fator de risco, tendo sido demonstrado em estudo caso-controle, um risco 14 vezes maior de desenvolver a doença nos indivíduos tabagistas por mais de 20 anos, e adoecimento em média 8 (oito) anos antes naqueles que consomem mais de 20 cigarros /dia (Santos et al., 2003).

1.6- Aspectos ecológicos

Não se conhece o habitat natural do *P. brasiliensis*. É provável que viva na natureza, já se tendo isolado o fungo do solo em algumas ocasiões (Albornoz, 1972; Silva-Vergara et al., 1998) e em tatus silvestres da espécie *Dasytus novemcinctus* (Naiff et al., 1986). O papel de animais na cadeia epidemiológica da PCM também não está bem definido, já tendo sido demonstrada infecção natural de cães, gatos, cavalos, vacas e carneiros através de testes cutâneos e sorológicos (Wanke e Londero, 1994).

Como ainda não se conhece bem o exato local em que vive e como vive o fungo na natureza, não é possível instituir medidas profiláticas contra a infecção.

Fatores ambientais como temperaturas amenas (entre 10 a 28° Celsius), índice pluviométrico anual entre 500 e 2500 mm, clima moderadamente úmido, florestas abundantes, altitude entre 47-1300 metros acima do nível do mar, verões curtos e invernos chuvosos, e solo ácido são observados nas áreas com elevado número de casos e são comuns a várias regiões onde a doença ocorre de forma endêmica, sendo portanto considerados favoráveis ao *P.brasiliensis* (Restrepo, 1985). Por outro lado, umidade e calor excessivos, clima seco, ventos freqüentes, ausência de florestas e de rios são características ambientais consideradas desfavoráveis ao fungo (Restrepo, 1985).

Além dos fatores climáticos, outros fatores devem influenciar a distribuição da doença, já que países com condições climáticas semelhantes também apresentam diferenças na freqüência da doença. É provável, que o acesso do homem ao nicho ecológico do *P.brasiliensis* seja mais fácil em alguns locais, e mais limitado em outros, talvez por costumes próprios da região (Restrepo-Moreno, 1994).

1.7- O comprometimento pulmonar na paracoccidioidomicose

1.7.1- Aspectos clínicos

O diagnóstico clínico de PCM pulmonar é difícil uma vez que os sintomas e sinais da doença são inespecíficos, sobreponíveis a muitas outras doenças.

Observa-se habitualmente um quadro clínico de infecção respiratória crônica recorrente com duração de meses ou anos ou de infecção respiratória crônica prolongada com evolução de poucos meses (Londero, Ramos, Lopes, 1978).

Dispnéia, tosse, expectoração em geral mucóide, às vezes hemoptóica, raramente purulenta, e dor torácica são as manifestações mais frequentemente relatadas. Manifestações gerais como emagrecimento, adinamia, anorexia, sudorese e febre podem estar associados. O exame clínico em geral é pouco expressivo. (Londero, 1986; Londero, Ramos, Lopes, 1978; Gerhardt Filho e Monteiro, 1984; Evanil et al., 1984; Gonçalves et al., 1984).

Manifestações clínicas inespecíficas de comprometimento pulmonar associadas com manifestações extrapulmonares mais específicas de PCM, como por exemplo, lesões moriformes na mucosa oral e faríngea, podem levar mais facilmente a suspeição do diagnóstico (Londero,1972).

Na ausência de manifestações extrapulmonares clinicamente evidentes, o diagnóstico diferencial mais importante é a tuberculose, e muitos casos são erroneamente assim diagnosticados de forma presuntiva. A associação das duas doenças também pode ocorrer, e é relatada em até 15% dos casos (Valle et al.,1992; Gerhardt Filho e Monteiro, 1984).

O comprometimento pulmonar na PCM pode também ser assintomático (Melo e Londero, 1983; Angulo-Ortega,1972). Neste caso, o diagnóstico será feito apenas se houver manifestação clínica relacionada ao comprometimento de outros sítios (pele, vias aéreo-digestivas superiores, linfonodos, adrenais, sistema nervoso central, entre outros) ou se por ventura o paciente realizar algum exame radiológico de rotina que indique a existência de lesão pulmonar.

Apresentamos no Quadro 1 a classificação clínica da PCM atualmente mais utilizada, proposta em 1986 por um Comitê de especialistas reunidos no *International Colloquium on Paracoccidioidomycosis*, em Medellín, Colômbia (Franco et al., 1987) .

Quadro 1- Classificação clínica da PCM

1. PARACOCCIDIOIDOMICOSE INFECCÃO
2. PARACOCCIDIOIDOMICOSE DOENÇA
2.1 - FORMA AGUDA ou SUBAGUDA (TIPO JUVENIL)
2.1.1 – Moderada
2.1.2 – Grave
2.2 - FORMA CRÔNICA (TIPO ADULTO)
2.2.1– Unifocal (Leve / Moderada / Grave)
2.2.2 – Multifocal (Leve / Moderada / Grave)
3. FORMA RESIDUAL ou SEQÜELAR

Na Paracoccidiodomicose Infecção, o indivíduo é infectado, mas não manifesta a doença. É observada com a mesma frequência em ambos os sexos. Sua ocorrência pode ser comprovada pela positividade a testes intradérmicos com antígenos do *P. brasiliensis* em indivíduos clinicamente saudáveis (Fornajero,2005), e pela observação de cicatrizes de lesões específicas (com fungos e seus fragmentos) em autópsias de indivíduos que não apresentaram manifestações clínicas da doença (Angulo-Ortega, 1972).

Na Paracoccidiodomicose Doença o indivíduo manifesta sinais e sintomas da doença. É dividida nas formas clínicas aguda e crônica.

A forma clínica aguda ou subaguda é menos freqüente que a forma clínica crônica. É observada em crianças e adultos jovens com menos de 30 anos de idade.

Até a puberdade não há diferença na frequência entre os sexos, mas após este período há predomínio no sexo masculino. Tem evolução geralmente rápida e acomete preferencialmente os órgãos do sistema retículo-endotelial (linfonodos, fígado, baço, medula óssea). Está associada a maior grau de depressão da resposta imune celular e aumento de anticorpos específicos. De acordo com a gravidade pode ser classificada nos subtipos grave e moderado.

A forma clínica crônica é observada em adultos com mais de 30 anos, com marcante predomínio no sexo masculino. É caracterizada por evolução lenta e insidiosa. O pulmão é o órgão mais freqüentemente acometido, diferente do que ocorre na forma aguda, onde as manifestações pulmonares são pouco freqüentes.

De acordo com o número de sítios afetados a forma clínica crônica pode ser subdividida em unifocal ou multifocal. No subtipo unifocal a imunidade celular está conservada ou pouco deprimida, e anticorpos costumam estar presentes. No subtipo multifocal as alterações da resposta imune celular e humoral são variáveis.

A classificação quanto à gravidade em leve, moderado e grave baseia-se na avaliação clínica de cada caso, não havendo critérios objetivos estabelecidos.

As formas clínicas residuais ou seqüelares se caracterizam por sinais e sintomas relacionados a lesões fibróticas cicatriciais, muito freqüentes na PCM, e capazes de produzir prejuízos funcionais importantes.

1.7.2- Aspectos anátomo-patológicos

As informações disponíveis sobre as alterações histopatológicas pulmonares na PCM resultam de estudos de necropsias e biópsias em humanos, e de estudos experimentais em animais.

Motta (1942) descreve os exames macroscópico e microscópico pulmonar de 7 (sete) pacientes com PCM. Observa variados aspectos macroscópicos, com lesões polimorfas, não sendo possível “fixar um aspecto constante e característico”. Os achados considerados mais freqüentes foram pequenos nódulos duros, faixas ou áreas fibrosas, focos de hepatização, pequenos abscessos e múltiplas pequenas cavernas. As seguintes modalidades de reação pulmonar ao *P. brasiliensis* foram descritas por este autor:

- Granúlia paracoccidióidica, caracterizada por pequenos nódulos miliares disseminados, todos com a mesma constituição e num mesmo estágio de evolução, observados também no fígado, pâncreas e baço, presumindo-se, portanto uma disseminação hematogênica;
- Reação intersticial foi a mais frequentemente observada, sendo caracterizada pela proliferação fibrosa em feixes delgados ou espessos de colágeno, representando a evolução da reação granulomatosa difusa ou em nódulos. Nódulos granulomatosos, muitos com parasitos fagocitados, foram encontrados nas faixas fibróticas. A fibrose pode circundar ou progressivamente substituir os granulomas. Observou nódulos granulomatosos que apresentaram necrose central, antes de se tornarem fibrosados. Observou fungos em vaso linfático documentando a disseminação linfática da doença.

- Pneumonia focal, que se inicia por alveolite descamativa, e assume caráter específico pelo surgimento de histiócitos contendo parasitos fagocitados. Com a evolução é observada reação granulomatosa pura intra-alveolar.
- Necrose e supuração secundária. Observou neutrófilos na luz dos alvéolos com alveolite descamativa, o que considerou ser indicativo de infecção secundária, que evoluiria para supuração e formação de micro-abscessos. Como não observou fungos relacionados aos focos de exsudato fibrino-purulento ou purulento que constituíam focos broncopneumônicos, os considerou consequência de infecção secundária.
- Bronquite paracoccidióidica, relacionada provavelmente a lesão da parede bronquial pelo processo granulomatoso intersticial contíguo. O granuloma localizado no interstício, junto à parede bronquial poderia rompê-la lançando na luz bronquiolar seus elementos celulares, e preenchendo-a com restos celulares, leucócitos, linfócitos e células gigantes com parasitos fagocitados.
- Forma propagada, caracterizada pela extensão por contigüidade da infecção a partir de um foco costal, comprometendo diretamente a pleura e o parênquima pulmonar subjacente.

Fialho (1946) descreveu detalhadamente 22 (vinte e duas) necrópsias de pacientes com PCM, e relatou que todos os elementos constituintes da estrutura pulmonar podem ser comprometidos com intensidade variável no curso da doença.

A seguir apresentamos um resumo de suas observações.

Lesões pleurais foram observadas na maioria dos casos, sendo principalmente secundárias ao comprometimento pulmonar e ganglionar mediastinal. O achado de processo granulomatoso e fungos na pleura demonstrou existir também comprometimento pleural específico.

Comprometimento de vias aéreas foi observado da traquéia aos bronquíolos intralobulares, estes últimos relatados como os mais comprometidos. Processo inflamatório crônico inespecífico, exsudato (catarral ou purulento), ulcerações, granulomas projetados na luz e bronquiectasias foram achados observados.

Múltiplas modificações foram observadas nos septos alveolares. Desde finos tabiques com hiperemia, a septos progressivamente mais espessados pela presença de células inflamatórias, fibras de reticulina e colágeno. Fialho (1946) destacou o espessamento da estrutura pulmonar a partir das paredes alveolares, pela presença de fibras de reticulina e em seguida de fibras colágenas.

Granulomas com fungos e fungos dentro de vasos sanguíneos na espessura dos septos alveolares foram também relatados, demonstrando a disseminação via hematogênica.

A lesão granulomatosa estabelecida no septo alveolar poderia determinar espessamento focal do septo, desenvolver-se no alvéolo, ou propagar-se pela trama septal dando às lesões franco aspecto intersticial, avançando pelos septos vizinhos.

O autor relata que estas seriam as bases para a formação de pequenas formações nodulares observadas em cortes histológicos em quase todos os pacientes.

Lesões ditas granúlicas ou subgranúlicas, muito pequenas, no limite da visão a olho nu, de origem hematogênica, que começam a se desenvolver no septo alveolar, são formadas por amontoados histiocitários e alguns linfócitos periféricos. A reticulina prolifera, circunscreve e penetra a lesão, estabelecendo uma trama progressivamente mais densa na tentativa de limitá-la. A lesão, no entanto pode invadir posteriormente alvéolos adjacentes.

Distensão compensatória de alvéolos na vizinhança de lesões focais ou difusas, e a atelectasia (compressiva ou por obstrução endobrônquica devido a exsudato endobrônquico) foram alterações inespecíficas dos espaços alveolares observadas.

Dois tipos de processo específico foram observados no espaço alveolar: o exsudativo, e o produtivo granulomatoso.

No processo exsudativo, de caráter broncopneumômico, observou reações fibrinosa, fibrino-leucocitária e leucocitária, e encontrou o fungo em exsudatos leucocitários. O processo estende-se por contigüidade a alvéolos vizinhos tornando-se mais extenso. Exsudato purulento foi observado nos brônquios adjacentes. Observou supuração

com o agravamento do processo exsudativo, havendo destruição de septos alveolares e formação de abscessos.

As alterações no processo proliferativo são distintas. Elementos mononucleados isolados ou aglomerados (como um sincício) estão presentes no alvéolo. Em muitas regiões as lesões apresentaram o caráter de “alveolite descamativa”. Células gigantes são vistas com fungos em abundância. As lesões vão se tornando confluentes, e aumentam de dimensão. Com aspecto acinoso ou ácino-nodular chegam a medir até 1 (um) cm de diâmetro. À medida que crescem, constitui-se uma formação densa, granulomatosa, com esclerose reticulínica. Lesões com mais de 2 (dois) cm foram observadas, e eventualmente um ou outro micro-abscesso relacionado a este tipo de lesão.

Fialho (1946) descreveu dois tipos de cavidade nesse trabalho. Cavidades de formato irregular, submetidas à pressão de tecidos vizinhos, com paredes anfractuadas constituídas por tecido granulomatoso específico, e cobertas de exsudato leucocitário, e cavidades de limites nítidos modeladas externamente por abundantes fibras de reticulina e colágeno, semelhantes às cavidades tuberculosas crônicas, que se mantêm abertas em distensão, em decorrência de sua estrutura fibrótica.

Vias de disseminação brônquica, linfática e hematogênica foram observadas por Fialho (1946).

Tuder et al. (1985) estudaram também a histopatologia dos pulmões de 12 pacientes adultos com PCM submetidos à necropsia entre 1968 e 1984. O tempo de tratamento era ignorado em 1 (um) paciente, igual ou inferior a 8 (oito) meses em 5 (cinco) pacientes, e estava compreendido entre 1 (um) ano e 19 anos em 11 pacientes. Os autores descreveram os seguintes padrões histopatológicos:

1. Padrão Pneumônico

Caracterizado por alveolite aguda, com infiltrado inflamatório constituído predominantemente por histiócitos com poucos neutrófilos, linfócitos e células plasmáticas, raras células gigantes e muitos fungos livres ou no interior dos histiócitos. Este padrão foi observado comprometendo tanto a região hilar como a periférica, e num padrão focal predominantemente periférico.

2. Padrão Granulomatoso Precoce

Representado por reação granulomatosa no interstício e periferia dos bronquíolos. Caracterizado pela presença de granulomas epitelióides com células gigantes e poucos fungos, fagocitados pelos monócitos e células gigantes. Foram observadas fibras de reticulina principalmente na periferia do granuloma, se espalhando para as paredes alveolares vizinhas. Não havia colágeno denso envolvendo granulomas neste padrão histopatológico.

3. Padrão Granulomatoso Maduro

Representado por granulomas cicatrizados e maduros, caracterizados pela presença de uma camada de colágeno maduro na periferia. Bandas de colágeno interconectam granulomas e se estendem às estruturas vizinhas como brônquios e vasos.

4. Padrão Misto

Representado pela associação dos padrões granulomatoso precoce e maduro no mesmo corte de pulmão.

5. Padrão Fibrótico

Fibrose pulmonar foi um achado proeminente em todos os casos.

A proliferação de reticulina no septo alveolar foi observada tanto no padrão pneumônico como no granulomatoso. Foi vista também de modo isolado afetando áreas focais do pulmão. Áreas extensas de fibrose com depósito de colágeno foram observadas principalmente próximo às regiões hilares. A fibrose nas regiões hilares envolvia linfonodos, brônquios principais, e grandes ramos das artérias pulmonares.

Nas regiões intermediárias e periféricas dos pulmões áreas irregulares de fibrose foram observadas conectando brônquios e artérias.

Fibrose colágena e reticulínica foram observadas sem reação granulomatosa claramente manifesta e baseados nesta observação, os autores consideraram que além da fibrose estar relacionada à reação granulomatosa poderia estar diretamente relacionada ao *P. brasiliensis*, sendo este considerado um possível indutor de fibrose.

Restrepo et al. (1992) estudaram o desenvolvimento de fibrose pulmonar em camundongos submetidos à inoculação intranasal de conídios de *P.brasiliensis*. Os camundongos foram sacrificados a intervalos de tempo variáveis (1, 4, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 24 e 28 semanas) após a inoculação, e os pulmões submetidos a estudo histopatológico. Os autores observaram modificações histopatológicas seqüenciais que resultaram na instalação de fibrose. Três estágios ou padrões distintos de reatividade foram descritos:

1º Estágio ou Padrão Inflamatório Precoce

Observado na primeira semana após a inoculação, e caracterizado pela presença de pequenos focos inflamatórios compostos de histiócitos e polimorfonucleares (PMN) inespecíficos. Neste estágio, o macrófago interage com o fungo e tem início um processo de ativação de macrófagos. Granulomas não foram observados.

2º Estágio ou Padrão Pneumônico Granulomatoso

Caracterizado pela presença de granulomas epitelióides e PMN. Neste estágio, os macrófagos ativados se transformam em células epitelióides e células gigantes (os principais elementos constituintes do granuloma). Fragmentação de fibras reticulínicas dentro dos granulomas e o aparecimento de fibras de colágeno tipo I indicaram o início de processo fibrótico.

3º Estágio ou Padrão Fibrótico Fibroblástico

Estágio no qual ocorre a deposição de colágeno, um processo mediado por citocinas liberadas de macrófagos ativados que estimulam a proliferação de fibroblastos e aumentam a síntese de colágeno.

Neste estudo experimental, sinais de fibrose foram observados precocemente (em 4 a 8 semanas) após a inoculação intranasal do fungo, coincidindo com o surgimento de granulomas. Não se conhece, no entanto o tempo que decorre entre a infecção e a instalação de fibrose pulmonar no homem.

Notamos grande semelhança entre os achados previamente relatados em necropsias de doentes com PCM, e as observações experimentais descritas por Restrepo et al.(1992), que demonstram a evolução temporal das lesões.

1.7.3- Aspectos radiológicos

É freqüente observar a discrepância entre um quadro clínico brando, poucas alterações no exame físico e manifestações radiológicas pulmonares exuberantes.

Os métodos de imagem têm papel fundamental tanto na avaliação da extensão do comprometimento pulmonar em pacientes que apresentam evidências clínicas de doença pulmonar, como no diagnóstico da existência ou não de comprometimento pulmonar no paciente que não apresenta sintomas respiratórios.

A radiografia de tórax devido ao menor custo, menor dose de radiação e maior acessibilidade, é o método de imagem indicado na avaliação inicial do comprometimento pulmonar em pacientes com suspeita de PCM ou com PCM extrapulmonar já diagnosticada.

Não existe um padrão radiográfico específico de PCM.

Diversas classificações radiológicas foram propostas (Bardy,1962; Passos Filho, 1966; Magalhães, 1982;Cruz et al., 1989).

Segundo Magalhães (1982) as lesões pulmonares podem ser classificadas em 6 (seis) diferentes padrões:

1. Padrão Micronodular ou Miliar, no qual se observa heterogeneidade na dimensão dos nódulos. Magalhães ressalta ser este um importante dado para o diagnóstico diferencial com tuberculose e histoplasmose, nas quais o tamanho dos nódulos é homogêneo;

2. Padrão Nodular, representado por nódulos maiores, de dimensões variadas, difusos, isolados ou agrupados;

3. Padrão Intersticial ou Infiltrativo, caracterizado pelo comprometimento intersticial simétrico, bilateral, predominante nos campos médios;

4. Padrão Pneumônico, caracterizado por focos de consolidação de aspecto broncopneumônico, bilateral e simétrico, predominando nas regiões perihilares, frequentemente com o aspecto de asa de borboleta. Consolidação segmentar ou lobar são raras.

5. Padrão Cavitário, caracterizado pela presença de lesões cavitárias, mais comuns nos campos médios dos pulmões;

6. Padrão Fibrótico, representado por estrias e faixas densas de aspecto fibrótico, dirigidas dos hilos para a periferia pulmonar, geralmente acompanhadas de enfisema pulmonar. É um padrão que surge com a evolução do processo, caracterizando uma fase evolutiva final de fibrose pulmonar, que pode ser acompanhada de “*cor pulmonale*”.

A existência de fibrose na PCM mesmo em fase pré-terapêutica faz com que em muitos casos a apresentação radiológica da doença seja de um processo crônico, marcado pela distorção da arquitetura pulmonar.

A associação entre dois ou mais dos seis padrões acima relatados pode ocorrer, e é denominada de padrão misto por alguns autores. Associação entre padrões radiológicos foi relatada em 20,1% dos 139 pacientes estudados por Valle et al. (1992) e em 55% dos 170 casos revisados por Cruz et al. (1989).

São consideradas manifestações radiológicas menos frequentes na PCM: cistos subpleurais, consolidações lobares e segmentares, massas, derrame pleural, pneumotórax e alargamento mediastinal ou hilar refletindo hipertrofia ganglionar (Magalhães, 1982).

Linhas septais de Kerley (linhas B) foram observadas em 13 dos 32 casos (41%) estudados por Moraes e Simão (1968). Em todos os casos, o comprometimento pulmonar estava associado a comprometimento extrapulmonar. Na maioria, observou-se distribuição bilateral (8/13), e associação com outras alterações pulmonares como condesações floconosas (7/13 casos), nódulos acinares ou micronódulos difusos (7/13 casos) e estriações de aspecto fibrótico (2/13 casos).

O comprometimento pulmonar na PCM observado na radiografia é frequentemente bilateral (Passos Filho, 1966; Gerhardt Filho e Monteiro, 1984; Leme, 1985). Foi observado preferencialmente nos campos médios por alguns autores (Fialho, 1946; Magalhães, 1980; Leme, 1985).

Em 121 pacientes estudados por Gerhardt Filho e Monteiro (1984) foi observado comprometimento difuso em 42,2%, e o aspecto de asa de borboleta, conferido pelo comprometimento preferencial dos campos médios em 9,1% dos pacientes.

Gutierrez et al. (1985) acompanharam 31 pacientes adultos (entre 30 e 63 anos) com PCM (dois pacientes com recidiva) com radiografias de tórax realizadas periodicamente durante e após o tratamento com cetoconazol, para verificar a resposta radiológica ao tratamento. Os autores classificaram as lesões de acordo com seu aspecto morfológico em infiltrativas, nodulares e fibróticas.

As lesões infiltrativas foram observadas em 27 pacientes (87%) antes do tratamento, sendo 16 pacientes (51,6%) com grau moderado a grave e 11 (35,4%) com grau discreto. Com o tratamento houve redução do número de pacientes com lesões infiltrativas e da intensidade das lesões infiltrativas. Tais modificações foram mais pronunciadas após 3 (três) meses de tratamento, quando 19/27 pacientes (70,3%) apresentavam resolução radiológica. Com 6 (seis meses) de tratamento 23/27 pacientes (85,1%) apresentavam resolução.

Lesões nodulares foram registradas em 14/31 pacientes (45,1%) antes do tratamento, sendo 11/31 pacientes (35,4%) de intensidade discreta. Houve melhora com o tratamento até o terceiro mês, quando 7/14 apresentavam resolução (50%). Cinco pacientes apresentavam lesões nodulares de intensidade discreta no terceiro mês após o tratamento, e 4 (quatro) pacientes após o sexto mês. As lesões nodulares com intensidade moderada a grave não apresentaram modificações com o tratamento, o que atribuíram a possibilidade de representarem lesões cicatrizadas com fibrose, constituindo lesões fibro-nodulares.

As lesões fibróticas foram observadas em 21 pacientes antes do tratamento, sendo de discreta intensidade em 16/31 (51,6%) e moderada a grave em 5/31 (16,1%). A frequência de pacientes com lesões fibróticas aumentou gradualmente com o tratamento, e

ao final de 6 (seis) meses de tratamento 26/31 pacientes apresentavam este tipo de lesão (83,8%). Dentre estes 26 pacientes, 23 apresentavam grau discreto de intensidade e 3 (três) grau moderado a grave.

Os autores comentam que a caracterização das lesões através da radiografia nem sempre é fácil, e que geralmente, é possível diferenciar os extremos de um espectro de alterações, ou seja, *infiltrados*, comumente observados na doença ativa, e *fibrose intersticial*, que ocorre nos casos tratados ou não tratados de longa evolução. Comentam ainda, que quando há confluência de lesões infiltrativas formando áreas de consolidação, não há resolução completa, o que induz a falsa impressão de atividade.

Tobón et al. (2003) realizaram acompanhamento radiológico após o término do tratamento com itraconazol em 47 pacientes com a forma clínica crônica de PCM, a fim de determinar a evolução das lesões pulmonares. Observaram lesões infiltrativas em 44/47 pacientes (93,6%), dos quais 28/44 (63,6%) apresentavam lesões intersticiais e 16 /44 (36,3%) lesões mistas (alveolares e intersticiais). Após o tratamento, o componente intersticial permaneceu em 5 (cinco) dos 16 pacientes com lesões mistas, e o componente alveolar resolveu em todos.

Dos 28 pacientes com lesões intersticiais, 14 apresentaram melhora e 14 mantiveram as mesmas lesões presentes no diagnóstico.

Fibrose foi observada no final do acompanhamento em 25/47 pacientes (53,2%), dos quais 14 já apresentavam no momento do diagnóstico e 11 desenvolveram ao longo do acompanhamento.

A possibilidade de desenvolver fibrose foi influenciada pela intensidade das lesões infiltrativas presentes no momento do diagnóstico. Nos pacientes que apresentavam comprometimento muito grave (mais de 5 campos pulmonares comprometidos) a possibilidade de desenvolver fibrose com o passar do tempo foi de 83%. Esta possibilidade foi de 12,5% nos pacientes com comprometimento menos intenso (1 a 2 campos). Nos pacientes com comprometimento grave (mais de 3 campos), a possibilidade de desenvolver fibrose foi maior que naqueles que apresentavam bolhas (75%) do que naqueles que não tinham bolhas (30%) no momento do diagnóstico.

1.7.4- Aspectos tomográficos

O paciente com suspeita clínica de PCM, cujo diagnóstico não é definido através dos métodos diagnósticos laboratoriais requer o prosseguimento da investigação.

A tomografia de tórax de alta resolução é um método de investigação por imagem capaz de fornecer informações adicionais com relação às características morfológicas e a distribuição das lesões pulmonares em diversas pneumopatias difusas apresentando maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de doenças pulmonares de uma forma geral (Müller, 1990; Grenier, 1991).

Mencionam Mendes e Shikanai-Yasuda (2003), “a tomografia axial computadorizada trouxe grande contribuição ao conhecimento das lesões pulmonares de etiologia paracoccidióidica”.

Mendes et al. (1996) apresentaram no Encontro Internacional sobre Paracoccidioidomicose realizado em Montevideo (Uruguai), em 1996, um estudo no qual analisaram TC convencional e de alta resolução em 11 pacientes em fase ativa da forma clínica crônica de PCM, dos quais 7(sete) não haviam sido tratados, e 4 (quatro) apresentavam recidiva ou resposta insatisfatória ao tratamento. Foram observados nos 7 (sete) pacientes não tratados, opacidades alveolares em 6 (seis) pacientes; nódulos (a maioria pequenos) em 7 (sete) pacientes, espessamento septal em 7 (sete) pacientes; blocos de fibrose em 5 (cinco) pacientes; linhas espessadas em 7 (sete) pacientes; espessamento de paredes brônquicas em 5 (cinco) pacientes ;bronquiectasias em 4 (quatro) pacientes; cavidades em 4 (quatro) pacientes; enfisema difuso em 1(um) paciente , e espessamento pleural em 4 (quatro) pacientes. Não foram observados neste estudo faveolamento e bolha.

O primeiro estudo publicado de TCAR na paracoccidioidomicose foi o de Quagliato et al. na Revista Brasileira de Medicina em abril de 1999 (Quagliato et al.,1999). Os autores estudaram as lesões pulmonares evidenciadas pela TCAR correlacionando-as com a radiografia de tórax em trinta pacientes que apresentavam a forma clínica crônica da doença, e que já haviam iniciado o tratamento. Cinco pacientes (16%) apresentavam

tuberculose associada. A radiografia de tórax evidenciava opacidades reticulo - nodulares bilaterais em todos os pacientes, e opacidade alveolar em 19/30 pacientes (63%). Hiperinsuflação foi observada em 20/30 pacientes (66%), bolhas subpleurais em 10/30 (33%), cavidades em 4/30 (13%), retrações hilares em 5/30 (16%) calcificações, linfonodos hilares e faveolamento em 1/30 paciente (3,3%). Na TCAR, os autores relatam a presença de nódulos, estrias e enfisema para-septal em 25/30 pacientes (83%), espessamento intersticial axial e hiperinsuflação em 22/30 pacientes (73%) , comprometimento acinar em 20/30 (66%), reação pleural e cavitação em 9/30 pacientes (30%), enfisema centrolobular em 8/30 pacientes (26%) , espessamento interlobular em 7/30 pacientes (23%), faveolamento e vidro fosco em 3/30 (10%) , bronquiectasias de tração em 4/30 pacientes (13%).

Neste mesmo ano, Funari et al. publicaram no American Journal of Roentgenology importante estudo das lesões pulmonares na PCM, no qual avaliaram 41 pacientes com a forma clínica crônica da PCM, dos quais 38/41 (93%) apresentavam lesões pulmonares. As lesões observadas foram espessamento intersticial interlobular em 36/41 pacientes (88%), nódulos (1 a 25 mm) em 34/41 pacientes (83%), bronquiectasias de tração em 34/41 pacientes (83%), espessamento intersticial peribroncovascular em 32/41 pacientes (78%), enfisema paracicatricial em 28/41 pacientes (68%), opacidades centrolobulares em 26/41 pacientes (63%), linhas intralobulares em 24/41 pacientes (59%), vidro fosco em 14/41 pacientes (34%), cavitação em 7/41 pacientes (17%), e consolidação em 5/41 pacientes (12%). Em cerca de 90% dos pacientes a distribuição das lesões foi bilateral, simétrica, observando-se comprometimento de todos os campos pulmonares (superior, médio e inferior).

Ao separarem os 41 pacientes de acordo com o tempo de tratamento em dois grupos, um constituído por 16 pacientes com até 3 meses de tratamento (4 pacientes não haviam recebido qualquer tratamento antifúngico prévio), o outro constituído por 25 pacientes com mais de três meses de tratamento, observaram que consolidação, vidro fosco e cavidades, os três achados menos freqüentes considerando-se a totalidade dos pacientes eram os três mais freqüentes no grupo com menor tempo de tratamento. A freqüência destes achados era significativamente maior no grupo com até 3 meses de

tratamento, quando comparado com o grupo com mais de 3 meses de tratamento ($p < 0,05$) (Funari et al., 1999).

Muniz et al. (2002) estudaram retrospectivamente a TCAR de 30 pacientes com PCM, dos quais 14 pacientes não haviam sido tratados e 7 (sete) pacientes apresentavam de 1 mês a 7 anos e seis meses de tratamento. Em nove pacientes os autores não conseguiram determinar o tempo de tratamento. Os seguintes achados foram observados: espessamento de septos interlobulares em 29/30 pacientes (96,7%), opacidades em vidro fosco 21/30 pacientes (66,7%) nódulos 18/30 pacientes (60,0%), aumento irregular do espaço aéreo em 17/30 pacientes (56,7%), espessamento de paredes brônquicas 14/30 pacientes (46,7%), espessamento pleural espiculado em 11/30 pacientes (36,7%), dilatação da traquéia em 10 pacientes (33,3%) distorção arquitetural 9 pacientes (30,0%) consolidação 9/30 pacientes (30%), bandas parenquimatosas 7/30 pacientes (23,3%), reticulado intralobular em 4/30 pacientes (13,3%), espessamento irregular do interstício axial em 3/30 pacientes (10,0%).

Kauer em sua tese de doutorado (2000) estudou alterações pleuro-pulmonares e mediastinais em 28 pacientes em fase ativa (menos de 30 dias de tratamento) da forma clínica crônica da PCM. Doze destes pacientes não haviam sido tratados com itraconazol, mas 6 haviam recebido alguma outra medicação antifúngica. Os outros 16 pacientes avaliados por Kauer já haviam iniciado o tratamento com itraconazol, mas com duração inferior a 30 dias. Os seguintes achados foram observados: espessamento de septos interlobulares em 96,43%, nódulos em 92,86%, consolidação em 71,43%, enfisema em 67,8%, espessamento de paredes brônquicas em 64,29%, distorção da arquitetura broncovascular em 60,71%, espessamento pleural em 57,14%, bolha em 46,42%, bronquiectasias 42,86%, cavidades em 35,71%, opacidade em vidro despolido em 32,14%, retração pleural em 32,14%, árvore em brotamento em 17,86%, faveolamento extremamente localizado e outras alterações fibróticas em 14,29%, massa conglomerada em 10,71%, impactação mucóide em 7,14% e calcificação pulmonar em 3,57%.

Linfonodomegalias foram observadas em 39,29% dos pacientes, predominando as mediastinais e do lado direito.

As alterações pleurais foram observadas com frequência (57,14%) predominando o espessamento e a retração, bem localizados e de pequenas proporções. Não observou calcificação, pneumotórax e nem derrame pleural.

Kauer (2000) comparou as TCAR realizadas em fase ativa e inativa (no final ou após o término do tratamento) e não observou diferença significativa na frequência das lesões presentes nas fases considerada ativa e inativa, mas notou diminuição em extensão, tamanho e intensidade das lesões.

Marchiori et al. (2000) correlacionou os achados na TCAR com o material anátomo-patológico obtido de 5 (cinco) pacientes através de biópsias cirúrgicas ou em necrópsias. Não foi feita referência quanto ao tratamento destes pacientes. Vidro fosco correspondeu, na maioria dos casos, a espessamento de septos alveolares associado ou não a exsudação alveolar. Nos casos em que estavam presentes sinais de fibrose (distorção arquitetural e bronquiectasias) foi observada correlação do vidro fosco com fibrose de septos alveolares. Consolidação correspondeu a exsudato inflamatório rico em fungos nos espaços alveolares. Cavidades foram observadas em associação às consolidações. Nódulos foram correlacionados à granulomas, por vezes confluentes dando origem a nódulos de formato irregular ou mesmo bizarro. Foi observado espessamento fibroso do interstício axial ao longo das bainhas broncovasculares. Em septos esparsos, foi observado espessamento nodular, pela presença de granulomas ao longo dos septos interlobulares, observados também junto à superfície pleural. Espessamento intersticial intralobular foi outra manifestação tomográfica relacionada à fibrose de septos alveolares (além de vidro fosco).

1.8- Diagnóstico

É comum observarmos atraso no diagnóstico da PCM, e os principais fatores relacionados a este problema são o quadro clínico muitas vezes pobre e inespecífico, e o predomínio da doença em zonas rurais, em indivíduos de nível sócio-econômico baixo, cujo acesso a serviços de saúde mais especializados é mais difícil (Mendes e Shikanai-Yasuda, 2003).

O diagnóstico deve ser preferencialmente estabelecido pela identificação do *P. brasiliensis* em material biológico.

No exame direto ao microscópio do material biológico a fresco ou em cortes de tecido submetidos a colorações hematoxilina-eosina e pela prata (método Gomori-Grocott) podem ser observadas leveduras do *P. brasiliensis* identificadas como estruturas de formato circular, parede bem refringente e grossa, isoladas, com brotamento simples ou múltiplo, em forma de roda de leme. (Mendes e Shikanai-Yasuda, 2003).

O isolamento do fungo em cultivo é mais difícil e demorado (Minami, 2003), sendo suficiente para o diagnóstico a demonstração do *P. brasiliensis* em exame a fresco ou em corte de tecido.

Os métodos sorológicos estabelecem o diagnóstico da doença de forma indireta, ou seja, pela detecção de anticorpos específicos contra o *P. brasiliensis*.

Diversas técnicas já foram empregadas e são observadas entre elas diferenças de sensibilidade e a especificidade (Cano e Restrepo, 1987).

Mamoni et al. (2002) demonstraram que os níveis mais elevados de anticorpos são observados em pacientes com a forma clínica aguda da doença. Entre os pacientes com a forma crônica, os que produzem mais anticorpos são aqueles com comprometimento multifocal. Outros fatores como o tempo de doença e a classe de anticorpos produzida parecem interferir também com a sensibilidade dos testes sorológicos.

Del Negro (1991) comparou eficiência, sensibilidade e especificidade da imunodifusão dupla (ID), contraímuno eletroforese (CIE), fixação do complemento (FC) e da imunofluorescência indireta (IFI) no diagnóstico de pacientes com PCM.

Comparou os resultados desses testes aplicados a quatro grupos de pacientes: grupo I, constituído por 46 pacientes com PCM confirmada (29 com forma crônica e 17 com forma aguda); grupo II, constituído por 22 pacientes com outras micoses sistêmicas (histoplasmose, aspergilose, criptococose, doença de Jorge Lobo e candidíase); grupo III, constituído por 17 pacientes com tuberculose e 13 pacientes com leishmaniose cutânea; e

grupo IV ou de controle, constituído por 47 doadores de sangue. Nesse estudo foi observada especificidade máxima (100%) com a utilização da ID e da CIE. A FC foi positiva em um paciente com histoplasmoze, e negativa nos demais grupos de pacientes, calculando-se especificidade de 94,5%. A IFI foi positiva em pacientes pertencentes a todos os grupos, e por isso o teste com piores resultados de especificidade. Quanto à sensibilidade, os maiores valores foram também obtidos com a CIE (95,6%), e ID (91,3%).

O teste de imunodifusão é o mais utilizado na prática para diagnóstico e acompanhamento em decorrência de sua maior simplicidade, baixo custo e elevada especificidade (Cano e Restrepo, 1987; Del Negro et al. 1991; Neves et al., 2003).

Além de serem utilizados para o diagnóstico, os testes sorológicos são úteis no acompanhamento da doença (Mendes, Negroni, Arechavala, 1994).

1.9- Tratamento

Antes de 1940, época em que teve início a utilização de derivados sulfamídicos no tratamento da PCM, o indivíduo acometido pela doença estava condenado à morte, o que ocorria após determinado período de tempo, variável de acordo com a resistência orgânica do indivíduo e a forma da infecção (Ribeiro, 1940).

O tratamento da PCM atualmente inclui além de medidas gerais de recuperação nutricional, suspensão do tabagismo e da ingestão alcoólica, a utilização de medicamentos anti-fúngicos.

Diversos anti-fúngicos podem ser utilizados como derivados sulfamídicos, derivados sulfamídicos combinados com trimetoprim, anfotericina B, além de derivados azólicos, como cetoconazol, itraconazol e fluconazol. Fatores sócio-econômicos, disponibilidade, eficácia e segurança são fatores que influenciam na escolha da droga.

A duração do tratamento depende da droga utilizada, do grau de imunossupressão, e estado nutricional do paciente (Mendes e Shikanai-Yasuda, 2003).

Recidivas da doença podem ocorrer. São caracterizadas por piora clínica, aumento do título de anticorpos e aparecimento de lesões pulmonares novas reveladas por métodos de imagem, principalmente as de padrão alveolar (Mendes, Negroni, Arechavala, 1994).

Por este motivo é importante manter os pacientes sob acompanhamento clínico, sorológico e radiológico durante e após o término do tratamento.

2- JUSTIFICATIVA

A tomografia computadorizada de alta resolução é um método diagnóstico não invasivo que permite definir alterações pulmonares em estreita analogia a anatomia macroscópica pulmonar (Müller, 1990). Tem maior sensibilidade e especificidade que a radiografia tórax no diagnóstico de doenças pulmonares, o que justifica sua utilização em pacientes com diagnóstico indefinido após avaliação radiológica inicial (Grenier, 1991).

Estudos de TCAR na PCM realizados até o momento (Quagliato et al.; Funari et al., 1999; Kauer, 2000; Muniz et al., 2002;) incluíram pacientes em diferentes estágios do tratamento.

O conhecimento dos achados na TCAR na fase de ativa da doença é importante no diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares na situação clínica de um paciente com doença pulmonar sem diagnóstico confirmado, além de servir como ponto de partida para que futuramente, a análise comparativa com uma segunda TCAR realizada em fase inativa nos possibilite identificar quais são os achados reversíveis com o tratamento e, portanto indicativos de atividade.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Caracterizar as alterações torácicas (pulmonares, linfonodais e pleurais) presentes na fase de ativa da forma clínica crônica da paracoccidioidomicose através da tomografia computadorizada de tórax de alta resolução.

3.2- Objetivos específicos

- 3.2.1- Determinar a distribuição predominante das alterações pulmonares no eixo horizontal ântero-posterior
- 3.2.2- Determinar a distribuição predominante das alterações pulmonares no eixo horizontal central-periférico
- 3.2.3- Avaliar a frequência e a profusão de alterações pulmonares representadas pelos achados abaixo relacionados.
- espessamento intersticial peribroncovascular ou espessamento peribroncovascular ;
 - espessamento intersticial interlobular ou espessamento interlobular;
 - reticulado intralobular ;
 - banda parenquimatosa;
 - distorção arquitetural;
 - bronquiectasia e bronquiolectasia de tração;
 - faveolamento;
 - linha subpleural;
 - pequenos nódulos perilinfáticos;

- pequenos nódulos centrolobulares;
- pequenos nódulos aleatórios (ou randômicos);
- árvore em brotamento;
- consolidação pulmonar ou consolidação;
- vidro fosco ;
- perfusão em mosaico;
- bronquiectasia;
- bronquiolectasia;
- enfisema;
- bolha;
- nódulo;
- massa;
- cavidade;
- sinal do halo invertido;
- anel de fada;
- sinal do halo.

3.2.4- Determinar a distribuição predominante dos achados pulmonares supracitados no eixo vertical pulmonar.

3.2.5- Avaliar a frequência de aprisionamento aéreo, espessamento pleural, derrame pleural e linfonomegalia.

4- PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de tipo transversal de série de casos selecionados de acordo com critérios pré-estabelecidos de inclusão e exclusão.

4.1- Pacientes

Foram recrutados pacientes com diagnóstico de paracoccidioomicose atendidos no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

4.1.1- Critérios de inclusão

A) Diagnóstico de paracoccidioomicose confirmado pela identificação do *P. brasiliensis* em material biológico (escarro, lavado broncoalveolar, raspado de lesão mucosa ou oral, fragmentos teciduais, fluido aspirado de lesões ganglionares ou cutâneas) através de pesquisa direta, cultura ou exame anátomo-patológico, ou por sorologia sérica positiva pelo método de imunodifusão radial dupla em gel de agarose.

B) Preenchimento de critérios clínicos da forma clínica crônica proposta em 1986 no *International Colloquium on Paracoccidioomycosis*, em Medellín, Colômbia (Franco et al., 1987).

C) Utilização de medicamentos com ação antifúngica por período inferior a 30 dias.

4.1.2- Critérios de exclusão

A) Antecedente pessoal ou concomitância de doença pulmonar capaz de produzir alteração cicatricial detectável à TCAR

B) Incapacidade de realizar o exame de modo tecnicamente satisfatório, de modo a dificultar a análise do mesmo.

Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas.

4.2- Tomografias de tórax de alta resolução

Os exames de tomografia computadorizada de tórax de alta resolução foram realizados em tomógrafo Somatom AR.T Siemens (n=23), tomógrafo helicoidal HELICAT flash Marconi (n=8), HiSpeed GE (n=1) e SCT-68000 txl Shimadzu (n=1). Utilizou-se técnica de alta resolução com algoritmo de reconstrução de alta resolução espacial, matriz 512 x 512 ou 1024 x 1024, cortes com espessura inferior a 3 mm (2 mm em 26 pacientes; 1mm em 6 pacientes e 2,5 mm em 1 paciente) , 120, 130 ou 140 kVp e 150 a 250 mAs. O tempo de corte foi de 1 segundo (n=10 pacientes) ou 3 segundos (n= 23).

O tórax foi avaliado da transição cervico-torácica até a transição tóraco-abdominal logo abaixo do nível dos seios costofrênicos. O intervalo entre os cortes foi de 10 mm (n=32 pacientes) e 20 mm (1 paciente).

Os pacientes foram posicionados em decúbito dorsal e as imagens adquiridas em apnéia inspiratória.

Em 26 pacientes foram obtidos cortes tomográficos em apnéia expiratória além dos cortes em inspiração, modificando-se apenas o intervalo entre cortes para 20 mm.

Os exames foram documentados em filmes de 35 x 43 cm em janela para pulmão (amplitude de 1222 em média e nível ou centro de -697 em média) e janela para mediastino (amplitude de 433 média e nível de 38 em média).

4.3- Protocolo de leitura das TCAR

Dois radiologistas com experiência em tomografia computadorizada de alta resolução efetuaram a leitura das 33 TCAR de forma independente, preenchendo ficha padronizada de leitura (Apêndice 1), na qual assinalaram a distribuição das alterações pulmonares nos eixos horizontal ântero-posterior e central-periférico em cada campo pulmonar, atribuíram grau de 0 (zero) a 3 (três) para cada um dos 25 achados pulmonares em cada uma das 6 (seis) regiões pulmonares, assinalaram a presença ou ausência de aprisionamento aéreo, espessamento pleural, derrame pleural e linfonomegalia determinando o sítio nodal comprometido.

4.3.1- Divisões pulmonares

Para leitura das TCAR os pulmões foram divididos em três campos, como descrito abaixo:

- Campo superior, constituído por cortes tomográficos realizados acima do nível da carina traqueal
- Campo médio, constituído por cortes realizados entre o nível da carina traqueal e as veias pulmonares inferiores
- Campo inferior, constituído por cortes abaixo do nível das veias pulmonares inferiores

Os limites entre cada campo foram marcados no filme para que não houvesse diferença na delimitação de campos entre leitores.

A linha média do tórax dividiu cada campo pulmonar em regiões direita e esquerda totalizando seis regiões em cada paciente (superior direita, superior esquerda, média direita, média esquerda, inferior direita e inferior esquerda).

Seguindo essa sistemática no total de 33 pacientes, foram lidos e avaliados 99 campos pulmonares e 198 regiões pulmonares.

4.3.2- Achados tomográficos

Os vinte e cinco achados tomográficos selecionados e definidos de acordo com as recomendações do Comitê de Nomenclatura da Sociedade Fleischner (Tuddenhan, 1984) (Austin, 1996) e com o Consenso Brasileiro sobre a Terminologia dos Descritores de Tomografia Computadorizada do Tórax (2005), e foram divididos em dois grupos:

A - ACHADOS CIRCUNSCRITOS

A.1) Nódulo – opacidade focal circunscrita de formato arredondado com diâmetro entre 10 e 30 mm;

A.2) Massa – opacidade focal circunscrita com mais que 30 mm de diâmetro, sem broncograma aéreo;

A.3) Cavidade – espaço contendo gás no interior do pulmão com paredes de espessura superior a 1mm;

A.4) Sinal do halo invertido – opacidade focal constituída por área central de atenuação em vidro fosco, circunscrita por halo de maior densidade ;

A.5) Anel de fada – opacidade anelar que circunscreve área focal de parênquima pulmonar com atenuação normal;

A.6) Sinal do halo – Halo de vidro fosco circunscrevendo nódulo ou massa .

B - ACHADOS PEQUENOS e/ou NÃO CIRCUNSCRITOS

B.1) Espessamento intersticial peribroncovascular – aumento da espessura e irregularidade do tecido que envolve paredes brônquicas e ramos das artérias pulmonares;

B.2) Espessamento intersticial interlobular – opacidades lineares que delimitam o lóbulo pulmonar secundário e podem estar dispostas lado a lado com intervalo mínimo de 1,0 cm;

B.3) Reticulado intralobular – opacidades lineares finas com intervalo inferior a 1 cm entre elas;

B.4) Banda parenquimatosa – opacidade linear longa com mais de 2,0 cm de comprimento, que freqüentemente se estende à superfície pleural;

B.5) Distorção arquitetural – deslocamento anormal de brônquios, vasos pulmonares, fissura ou septos interlobulares.

B.6) Faveolamento – espaços císticos agrupados, na região subpleural, com paredes bem definidas e espessas;

- B.7) Linha subpleural – opacidade curvilínea fina que mede poucos milímetros de espessura , a menos de 1 cm da superfície pleural;
- B.8) Bronquiectasia e/ou bronquiolectasia de tração – dilatação brônquica e/ou bronquiolar associada a opacidade justabrônquica ou justabronquiolar interpretada como fibrose pulmonar retrátil;
- B.9) Pequenos nódulos centrolobulares – nódulos com até 10 mm diâmetro localizados na região centrolobular, distanciados da superfície pleural e septos interlobulares;
- B.10) Pequenos nódulos perilinfáticos - nódulos com até 10 mm diâmetro localizados predominantemente junto ao interstício peribroncovascular, centrolobular, septos interlobulares, e superfície pleural;
- B.11) Pequenos nódulos randômicos – nódulos com até 10 mm diâmetro localizados junto aos septos interlobulares , às paredes vasculares, e superfície pleural, com distribuição mais uniforme e difusa, não particularizada a nenhuma dessas estruturas;
- B.12) Árvore em brotamento – pequenas opacidades ramificadas com morfologia em “v”, “y”, “x” que apresentam extremidade de aspecto nodular;
- B.13) Consolidação pulmonar– aumento homogêneo da atenuação pulmonar, que obscurece os vasos e a parede dos brônquios com ou sem broncogramas aéreos;
- B.14) Vidro fosco – aumento da atenuação pulmonar sem obscurecimento de vasos ou paredes brônquicas;
- B.15) Perfusão em mosaico – área de hipoatenuação no parênquima pulmonar associada a menor número de vasos e vasos de menor calibre;
- B.16) Bronquiectasia – dilatação brônquica, sem relação com opacidades fibróticas ou distorção arquitetural;

B.17) Bronquiolectasia – dilatação bronquiolar, sem relação com opacidades fibróticas ou distorção arquitetural;

B.18) Enfisema – áreas de baixa atenuação, habitualmente sem paredes definidas, independente do tipo (centrolobular, para-septal, panlobular ou irregular);

B.19) Bolha - espaço aéreo focal arredondado com 1,0 cm ou mais de diâmetro, demarcado por uma parede fina, geralmente associado a outros sinais de enfisema pulmonar.

Aprisionamento aéreo foi definido pela persistência de hipoatenuação pulmonar, ou pouco aumento da atenuação pulmonar associado relativa manutenção de volume durante a expiração.

Linfonodomegalia foi definida por linfonodo com diâmetro no eixo curto superior a 1 cm. Os sítios nodais foram determinados conforme a classificação adotada pelo *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* e *Union Internationale Contre le Câncer (UICC)* (Cymbalista et al.,1999).

4.3.3- Processo sistemático de leitura

A) AVALIAÇÃO DE DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE NO EIXO HORIZONTAL ANTERIOR *versus* POSTERIOR

O predomínio anterior ou posterior de alterações pulmonares (consideradas conjuntamente) foi avaliado em cada um dos três campos pulmonares (superior, médio e inferior). Na ausência de predomínio anterior ou posterior de alterações a distribuição foi denominada indiferente.

B) AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE NO EIXO HORIZONTAL CENTRAL *versus* PERIFÉRICO

O predomínio central ou periférico de alterações pulmonares (consideradas conjuntamente) foi avaliado em cada um dos três campos pulmonares (superior, médio e inferior). Na ausência de predomínio central ou periférico de alterações a distribuição foi denominada indiferente.

C) AVALIAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE NO EIXO VERTICAL

A frequência de cada um dos 25 achados pulmonares nos campos superior, médio e inferior foi comparada. A predominância do achado em um campo pulmonar foi considerada existente se a frequência deste achado neste campo fosse significativamente maior que a frequência nos demais campos.

D) AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE ACHADOS

A presença de cada achado pulmonar, aprisionamento aéreo, derrame pleural, espessamento pleural e linfonodomegalia e seu respectivo sítio nodal foi determinada nos 33 pacientes.

E) AVALIAÇÃO DA PROFUSÃO DE ACHADOS

O termo profusão é aqui utilizado para designar a concentração do achado em determinada região do pulmão. O grau de profusão de um determinado achado representa o grau de comprometimento do pulmão pelo achado.

Para estabelecer a profusão de achados grandes ou circunscritos foi efetuada contagem numérica. Posteriormente, o número de achados registrados em cada uma das regiões foi convertido em grau de profusão utilizando-se o critério apresentado no Quadro 2:

Quadro 2- Critério Quantitativo Utilizado para Determinação do Grau de Profusão de Achados Circunscritos

ACHADO →	NÓDULO	OUTROS
GRAU DE PROFUSÃO ↓	<i>número</i>	<i>número</i>
0	0	0
1	1 a 5	1 a 3
2	6 a 10	4 a 6
3	11 ou mais	7 ou mais

Nota: Outros - massa, cavidade, sinal do halo invertido, anel de fada e sinal do halo.

Em virtude de suas pequenas dimensões ou delimitação imprecisa, o grau de profusão dos achados pequenos ou não circunscritos não foi estabelecido por contagem numérica. Elaborou-se para este fim, um sistema de graduação semi-quantitativo baseado na extensão longitudinal (número de cortes com o achado) e horizontal do achado (extensão do achado em cada um dos cortes), apresentado no Apêndice 2.

O maior grau de profusão entre as duas regiões pulmonares que constituíam o campo pulmonar correspondeu ao grau de profusão do campo pulmonar.

O número de pacientes com grau máximo de profusão 0 (ou ausente), 1 ou discreto), 2 (ou moderado) e 3 (ou acentuado) foi calculado em cada um dos campos e no pulmão como um todo considerando-se o maior grau entre os três campos.

4.3.4- Discordâncias entre leitores

As discordâncias entre leitores relativas ao grau de profusão de achados pequenos ou não circunscritos foram resolvidas por consenso.

Pela dificuldade em se obter consenso quanto à contagem numérica dos achados circunscritos decidiu-se não fazê-lo, e calculou-se então a significância estatística da diferença entre a contagem dos leitores.

Calculou-se também a significância estatística da diferença entre as frequências que cada leitor referiu para os achados circunscritos.

4.4- Análise estatística

A fim de determinar a distribuição predominante no eixo vertical, foram comparadas as diferentes frequências observadas no campo superior, médio e inferior de cada um dos 25 achados pulmonares, utilizando-se o Teste estatístico Z. Considerou-se um nível de significância de 0,05 (5%) (Altman, 1991; Medronho, 2002)

O número de achados circunscritos contado por cada um dos 2 (dois) leitores foi comparado através do Teste não paramétrico de Wilcoxon. Considerou-se um nível de significância de 0,05 (5%) . Foi utilizado o Teste não paramétrico de Wilcoxon por serem variáveis contínuas, que não apresentam uma distribuição normal, ou seja, distribuição não paramétrica. (Altman, 1991; Medronho, 2002).

Para comparar as diferentes frequências que cada leitor referiu para os achados circunscritos, utilizou-se o Teste estatístico Z, e considerou-se um nível de significância de 0,05 (5%).

5- RESULTADOS

Foram incluídos 37 pacientes adultos com a forma clínica crônica da PCM. Quatro pacientes foram excluídos. Um paciente com artefatos de movimento que inviabilizavam análise adequada da TCAR. Um paciente por história de exposição ocupacional à sílica, não sendo possível excluir o diagnóstico de silicose concomitante. Um paciente com recidiva de PCM pulmonar, tendo sido tratado adequadamente anos antes, e um paciente com SIDA e pneumocistose prévia.

Dos 33 pacientes que permaneceram no estudo, 31 pacientes eram do sexo masculino e 2 pacientes do sexo feminino. A idade variou entre 32 anos e 69 anos (média 47,7 anos e mediana 46 anos). Trinta e um pacientes eram tabagistas (93,9%).

O diagnóstico foi confirmado pela identificação do *P. brasiliensis* em 32 pacientes (97,0%), e por sorologia sérica positiva pelo método de imunodifusão radial dupla em gel de agarose em 1(um) paciente (3,0%) com título de 1/8.

Forma pulmonar exclusiva de PCM foi observada em 15 pacientes (45,5%) e associada a comprometimento extrapulmonar em 18 pacientes (54,5%). Os sítios extrapulmonares de doença observados foram mucosa oral (8 pacientes), pele (4 pacientes), linfonodos (4 pacientes), laringe (3 pacientes), traquéia (1 paciente), adrenal (1 paciente), epidídimo (2 pacientes), sistema nervoso central (1 paciente), rim (1 paciente) e próstata (1 paciente).

No momento em que realizaram a TCAR, 19 pacientes (57,6%) não haviam utilizado qualquer medicação com ação anti-fúngica; 8 pacientes (24,2%) estavam utilizando medicação anti-fúngica por período inferior a 7 dias, e 6 pacientes (18,2%) estavam entre o 7° e 26° dia de tratamento.

5.1- Distribuição no eixo horizontal pulmonar

5.1.1- Distribuição predominante Anterior *versus* Posterior

A distribuição posterior predominante foi mais frequentemente observada, considerando-se o total dos 99 campos pulmonares avaliados (46,5%), conforme demonstra a Tabela 1.

Ao analisar cada um dos campos pulmonares (superior, médio e inferior) separadamente evidencia-se que nos campos superior e médio a maioria dos pacientes não apresentou predomínio anterior ou posterior das alterações pulmonares, sendo a distribuição caracterizada como indiferente (63,6% e 48,5% respectivamente). No campo inferior, a maioria dos pacientes apresentou predomínio posterior das alterações (78,8%), e nenhum paciente apresentou predomínio anterior.

Ao excluir da análise os campos com distribuição indiferente, observa-se maior número de pacientes com distribuição predominante anterior no campo superior (21,1%) e com distribuição predominante posterior no campo médio (45,4%).

Tabela 1- Distribuição Predominante Anterior *versus* Posterior nos Campos Pulmonares em Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM

CAMPOS→	TODOS n =99		SUPERIOR n= 33		MÉDIO n=33		INFERIOR n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DISTRIBUIÇÃO ↓								
ANTERIOR	9	9,1	7	21,1	2	6,1	0	0,0
POSTERIOR	46	46,5	5	15,2	15	45,4	26	78,8
INDIFERENTE	43	43,4	21	63,6	16	48,5	6	18,2
SEM LESÃO	1	1,0	0	0	0	0	1	3,0

5.1.2- Distribuição predominante Central *versus* Periférica

Conforme demonstra a Tabela 2, na maioria dos 99 campos pulmonares estudados não houve distribuição preferencial central ou periférica das alterações pulmonares, sendo a distribuição caracterizada como indiferente (58,6%). A análise da distribuição predominante central *versus* periférica nos campos superior, médio e inferior separadamente mostrou também maior número de campos com distribuição indiferente. Excluindo os campos com distribuição indiferente, a distribuição central foi mais freqüentemente observada que a periférica nos três campos estudados.

Tabela 2- Distribuição Predominante Central *versus* Periférica nos Campos Pulmonares na Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM

CAMPOS→	TODOS =99		SUPERIOR n= 33		MÉDIO n=33		INFERIOR n=33	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DISTRIBUIÇÃO ↓								
CENTRAL	30	30,3	13	39,4	10	30,3	7	21,2
PERIFÉRICA	10	10,1	2	6,1	3	9,1	5	15,2
INDIFERENTE	58	58,6	18	54,5	20	60,6	20	60,6
SEM LESÃO	1	1,0	0	0	0	0	1	3,0

5.2- Distribuição de achados no eixo vertical pulmonar

A frequência de consolidação no campo médio foi significativamente maior que no campo superior ($p = 0,048$), e a frequência de banda parenquimatosa foi significativamente maior no campo superior que no médio ($p = 0,043$). Os demais achados avaliados não apresentaram predomínio significativo em qualquer um dos três campos (superior, médio e inferior).

5.3- Frequência de achados

A frequência dos achados observados é apresentada na Tabela 3.

Tabela 3- Frequência de Achados na TCAR de 33 Pacientes em Fase Ativa da Forma Clínica Crônica da PCM

ACHADO	Número pacientes	%
Vidro fosco	32	97,0
Espessamento interlobular	31	93,9
Nódulo	26*/24†(25‡)	78,8*/72,7† (75,8‡)
Cavidade	24*/23†(23,5‡)	72,7*/69,7† (71,2‡)
Enfisema	23	69,7
Linfonodomegalia	23	69,7
Pequenos nódulos centrolobulares	22	66,7
Espessamento peribroncovascular	21	63,6
Consolidação	19	57,6
Distorção arquitetural	19	57,6
Árvore em brotamento	13	39,4
Pequenos nódulos perilinfáticos	12	36,4
Reticulado intralobular	12	36,4
Espessamento pleural	10	30,3
Bronquiectasias de tração [§]	9	27,3
Halo invertido	6*/11†(8,5‡)	18,2*/33,3†(25,8‡)
Sinal do halo	8	24,2
Bolha	7	21,2
Massa	5*/8†(6,5‡)	15,2*/24,2† (19,7‡)
Banda parenquimatosa	6	18,2
Bronquiectasia	4	12,1
Pequeno nódulo randômico	3	9,1
Perfusão em mosaico	3	9,1
Derrame pleural	3	9,1
Anel de fada	1*/4†(2,5‡)	3,0*/12,1† (7,6‡)
Bronquioloectasia	2	6,1
Faveolamento	0	0
Linha subpleural	0	0

Notas: * resultados do leitor A;

† resultados do leitor B;

‡ média dos resultados dos leitores A e B

§ Bbronquiectasias de tração – bronquiectasias e/ou bronquioloectasias de tração

No Apêndice 4, apresentamos imagens de casos estudados, ilustrando alguns dos achados avaliados.

A frequência de achados circunscritos (nódulo, cavidade, massa, sinal do halo invertido, sinal do halo e anel de fada) observada por cada leitor não apresentam diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$).

A diferença entre o número de achados circunscritos observado pelos dois leitores também não foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$), conforme demonstra a Tabela 4.

Tabela 4- Análise Descritiva dos Achados Pulmonares Circunscritos Observados pelos Leitores A e B

Achado	Leitor	n	Média	Percentil 25	Desvio padrão	Mediana	Percentil 75	Mínimo	Máximo	Diferença entre leituras (p)*
Nódulo	A	33	30,45	3,00	39,48	15,00	43,00	0,00	152,00	0,9691
	B	33	33,36	0,00	43,13	18,00	53,00	0,00	147,00	
Massa	A	33	0,30	0,00	0,77	0,00	0,00	0,00	3,00	0,2959
	B	33	0,76	0,00	1,60	0,00	0,00	0,00	7,00	
Cavidade	A	33	13,52	0,00	24,42	4,00	13,00	0,00	98,00	0,9224
	B	33	13,15	0,00	22,75	6,00	14,00	0,00	98,00	
Halo invertido	A	33	1,73	0,00	5,66	0,00	0,00	0,00	29,00	0,2425
	B	33	2,61	0,00	9,22	0,00	1,00	0,00	50,00	
Anel de fada	A	33	0,03	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	1,00	0,1663
	B	33	0,58	0,00	2,78	0,00	0,00	0,00	16,00	
Sinal do Halo	A	33	7,70	0,00	27,67	0,00	0,00	0,00	150,00	0,9388
	B	33	11,79	0,00	34,89	0,00	0,00	0,00	150,00	

Nota: *Teste não paramétrico de Wilcoxon

No Quadro 2 é apresentada a distribuição dos achados em três faixas de frequência (maior que 50%, entre 50 e 20% e menor que 20%).

Quadro 3- Distribuição dos Achados na TCAR na Fase Ativa da Forma Crônica da PCM em Faixas de Frequência

Menor que 20%	Entre 20 e 50%	Mais de 50%
Massa	Árvore em brotamento	Vidro fosco
Banda parenquimatosa	Pequenos nódulos perilinfáticos	Espessamento interlobular
Bronquiectasia	Reticulado intralobular	Nódulo
Pequeno nódulo randômico	Espessamento pleural	Cavidade
Perfusão em mosaico	Bronquiectasias e /ou bronquiectasias de tração	Enfisema
Derrame pleural	Sinal do Halo invertido	Linfonomegalia
Anel de fada	Sinal do halo	Pequenos nódulos centrolobulares
Bronquioloectasia	Bolha	Espessamento peribroncovascular
Faveolamento		Consolidação
Linha subpleural		

Nenhum paciente apresentou faveolamento ou linha subpleural.

Aprisionamento aéreo foi observado em 2 (dois) dos 26 (vinte e seis) pacientes (6,1%) que possuíam TCAR em expiração.

Linfonomegalias foram observadas em 69,7% dos pacientes estudados. Os sítios nodais comprometidos foram paratraqueal superior direito (12,1%), paratraqueal inferior direito (48,5%), hilar direito (30,3%), paratraqueal inferior esquerdo (30,3%), hilar esquerdo (21,2%), para-aórtico (3,0%) e subcarinal (60,6%).

5.4- Profusão dos achados pulmonares

A Tabela 5 demonstra o número de pacientes com grau máximo de profusão ausente, discreto, moderado e acentuado atribuído a cada achado pulmonar, considerando-se o grau máximo entre os três campos analisados e o grau máximo em cada campo separadamente (superior, médio e inferior). Os achados foram dispostos em ordem decrescente de frequência.

Dos achados presentes em mais de 50% dos pacientes, consolidação foi o único, que não foi observado em grau acentuado de profusão em nenhum dos pacientes estudados, predominando em grau moderado. O grau moderado predominou em vidro fosco, espessamento intersticial interlobular, enfisema, pequenos nódulos centrolobulares, espessamento intersticial peribroncovascular e distorção arquitetural. Cavidade foi observada mais frequentemente em grau discreto. O número de pacientes com grau discreto e grau acentuado de nódulo foi muito semelhante, sendo superior ao número de pacientes com grau moderado.

Dos achados presentes entre 20 e 50% dos pacientes, apenas sinal do halo foi observado em grau acentuado de profusão. Os achados árvore em brotamento e bolha não foram observados em grau acentuado em nenhum paciente. Os demais apresentaram grau discreto ou moderado, havendo predomínio do grau discreto em todos, exceto em pequenos nódulos perilinfáticos, que foi observado mais frequentemente em grau moderado.

Dos achados presentes em menos de 20% dos pacientes pequenos nódulos randômicos foi o único achado presente em grau acentuado de profusão. Bronquiolectasia foi observada em grau discreto e em grau moderado em 1 paciente, e os demais achados nessa faixa de frequência foram observados mais frequentemente em grau discreto de profusão.

Tabela 5- Número de pacientes com grau máximo de profusão ausente, discreto, moderado e acentuado dos 25 achados pulmonares avaliados em fase ativa da PCM (total e por campo)

ACHADOS	GRAU MÁXIMO DE PROFUSÃO NOS CAMPOS PULMONARES															
	AUSENTE				DISCRETO				MODERADO				ACENTUADO			
	T	S	M	I	T	S	M	I	T	S	M	I	T	S	M	A
Vidro fosco	1	2	2	2	2	7	4	4	19	17	19	21	11	7	8	6
Espessamento interlobular	2	5	2	5	4	9	7	7	26	18	23	21	1	1	1	0
Nódulo A	7	9	8	9	11	12	14	11	6	9	2	5	9	3	9	8
Nódulo B	9	13	12	11	9	6	10	10	4	9	1	3	11	5	10	9
Cavidade A	9	12	12	18	19	19	16	11	4	1	5	4	1	1	0	0
Cavidade B	10	14	14	18	10	13	10	5	6	1	3	6	7	5	6	4
Enfisema	10	12	15	19	6	6	6	4	14	13	10	8	3	2	2	2
Pequenos nódulos centrolobulares	11	12	12	11	3	9	4	6	14	11	13	15	5	1	4	1
Espessamento peribroncovascular	12	21	15	17	9	6	7	14	11	5	10	1	1	1	1	1
Consolidação	14	24	16	19	9	8	11	6	10	4	6	8	0	0	0	0
Distorção arquitetural	14	20	18	17	6	5	6	6	9	6	6	7	4	2	3	3
Árvore em brotamento	20	23	23	26	9	10	7	4	4	0	3	3	0	0	0	0
Pequenos nódulos perilinfáticos	21	24	21	26	4	4	6	5	7	4	5	2	1	1	1	0
Reticulado intralobular	21	54	24	22	6	5	5	9	5	3	4	2	1	1	0	0
Bronquiectasias de tração *	24	29	29	27	5	1	2	5	3	2	1	1	1	1	1	0
Sinal do Halo invertido A	27	30	30	29	3	2	1	1	1	1	1	2	2	0	1	1
Sinal do Halo invertido B	22	27	29	28	9	5	3	3	0	0	0	1	2	1	1	1
Sinal do halo A	25	28	27	28	4	1	3	2	1	1	1	1	3	3	2	2
Sinal do halo B	25	26	27	28	3	2	2	1	1	2	1	1	4	3	3	3
Bolha	26	28	30	32	6	4	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
Massa A	28	31	28	32	5	2	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Massa B	25	28	27	32	6	4	5	1	2	1	1	0	0	0	0	0
Banda parenquimatosa	27	29	33	30	6	4	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Bronquiectasia	29	30	31	31	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
Pequenos nódulos randômicos	30	30	30	30	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	1
Perfusão em mosaico	31	31	31	32	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Anel de fada A	32	32	33	33	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anel de fada B	29	31	31	32	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
Bronquiolectasia	31	32	32	31	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Notas: n = número de pacientes
T – todos os campos pulmonares
S – campo superior
M – campo médio
I – campo inferior
A – resultado do leitor A ; B – resultado do leitor B
*Bronquiectasias de tração – bronquiectasias e/ou bronquiolectasias de tração

6- DISCUSSÃO

A paracoccidioidomicose é uma doença infecciosa granulomatosa que se caracteriza pela diversidade de apresentações clínicas, anátomo-patológicas e radiológicas. Tal polimorfismo de apresentação pode estar relacionado à variação na virulência de diferentes cepas do fungo, e à resposta imune peculiar a cada hospedeiro (Franco, 1986).

Diante do amplo espectro de lesões observadas na doença, avaliamos neste estudo um grande número de achados tomográficos pulmonares, além de alterações pleurais e ganglionares, com o intuito de retratar de forma abrangente o quadro da doença em fase de atividade.

Poucos foram os trabalhos realizados até o momento, que estudaram as alterações na TCAR da PCM, e destacamos os de Funari et al. (1999), Marchiori et al. (2000), Kauer (2000) e Muniz et al. (2002).

Ao compararmos nosso estudo com os citados anteriormente, observamos que a nossa casuística foi constituída por um maior número de pacientes não tratados.

Todos os pacientes que avaliamos apresentavam tempo de tratamento igual ou menor que 26 dias, sendo que 19 pacientes não haviam recebido qualquer medicação específica para o tratamento de PCM. Funari et al. (1999) avaliaram 41 pacientes, dos quais 16 pacientes apresentavam tempo de tratamento inferior a três meses, sendo quatro destes pacientes não tratados. Muniz et al. (2002) avaliaram 30 pacientes, dentre os quais 14 pacientes eram não tratados e 7 (sete) estavam em tratamento por períodos variáveis (entre um mês e sete anos). O tempo de tratamento dos outros 9 (nove) pacientes estudados por estes autores não foi determinado. Kauer avaliou 28 (vinte e oito) pacientes em fase ativa dos quais 6 (seis) não haviam recebido qualquer medicação antifúngica no momento em que realizaram a TCAR, 16 estavam em tratamento com itraconazol por menos de 30 dias e 6 pacientes haviam recebido tratamento com outros antifúngicos (tempo não especificado).

Baseados em estudos anátomo-patológicos em humanos e animais previamente realizados (Motta, 1942; Fialho, 1946; Tuder et al., 1985; Restrepo et al., 1985) e no estudo de correlação de achados de TCAR com anatomia patológica (Marchiori et al., 2000) fazemos a seguir considerações relacionadas a cada achado tomográfico.

Vidro fosco e consolidação pulmonar são manifestações de ocupação do espaço alveolar e, portanto provável expressão tomográfica dos processos inflamatórios exsudativo e proliferativo granulomatoso que ocupam o espaço alveolar, observados tanto em estudos de necropsia em humanos como em estudo experimental.

Em nossa casuística, vidro fosco foi, não somente o achado mais freqüente (presente em 97% dos pacientes), mas também um achado de extensão proeminente, sendo observado mais frequentemente nos graus de profusão moderado e acentuado.

Além de representar ocupação do espaço alveolar, vidro fosco pode refletir espessamento dos septos alveolares, o que na PCM pode ser decorrente de processo inflamatório (exsudativo ou proliferativo granulomatoso) ou fibrose (Marchiori et al., 2000).

Na interpretação da TCAR, a possibilidade de fibrose é considerada quando a opacidade em vidro fosco é observada em associação a sinais de fibrose como distorção arquitetural, bronquiectasias e/ou bronchiolectasias de tração, e faveolamento.

Consolidação pulmonar (8º achado em ordem decrescente de freqüência) foi observada em um pouco mais da metade dos nossos pacientes (57,6%). A apresentação mais comumente observada foi de focos de consolidação, não muito extensos, o que justifica o achado ter recebido grau de profusão moderado ou discreto. Em nenhum paciente, a consolidação foi extensa o suficiente para alcançar grau de profusão acentuado.

Cavidade foi um achado freqüente em nosso estudo (4º achado em ordem decrescente de freqüência), presente em 71,2% dos pacientes (freqüência média entre os leitores). Foram encontradas de permeio à consolidação e em nódulos, e mais frequentemente em grau de profusão discreto. Grau de profusão moderado e acentuado também foram observados, este último na minoria dos casos.

No estudo anátomo-patológico realizado por Fialho (1946) dois tipos distintos de cavidade (com e sem arcabouço fibrótico externo) foram descritos. A distinção entre eles nos parece difícil através da TCAR. Presumimos que aquelas com arcabouço fibrótico externo sejam observadas até fases mais tardias de evolução da doença, podendo inclusive permanecer como alteração seqüelar, e que as cavidades desprovidas de tal arcabouço sejam passíveis de regressão com o tratamento.

Funari et al. (1999) observaram frequência significativamente maior de vidro fosco ($p=0,02$), consolidação pulmonar ($p<0,01$) e cavidade ($p<0,01$) no grupo de pacientes com até três meses de tratamento, comparado ao grupo com mais de três meses de tratamento.

Ao compararmos nossos resultados com os de Funari et al. (1999) e Muniz et al. (2002), observamos uma frequência significativamente maior de vidro fosco ($p<0,01$), consolidação pulmonar ($p=0,01$) e cavidade nos nossos pacientes ($p<0,01$), o que presumimos ser reflexo do maior número de pacientes em fase ativa incluídos no nosso estudo. No entanto, Kauer (2000) observou menor frequência de vidro fosco e cavidade (32,14% e 35,71% respectivamente) , e maior frequência de consolidação (71,43%). Presumimos que as discordâncias observadas em relação ao estudo de Kauer (2000), possam estar relacionadas a diferenças demográficas e aos critérios de seleção das populações estudadas.

O **interstício pulmonar** é a rede de tecido conectivo que sustenta o pulmão. O interstício peribroncovascular envolve brônquios e artérias estendendo-se do hilo pulmonar até a periferia. O interstício subpleural está situado sob a pleura visceral e penetra no pulmão constituindo os septos interlobulares. O interstício intralobular corresponde ao tecido conectivo localizado nas paredes alveolares.

Os linfáticos pulmonares estão localizados no interstício que acompanha as ramificações brônquicas e arteriais, e no interstício septal interlobular, mas não estão presentes no interstício intralobular (Lauweryns e Baert, 1977).

Considera-se que na PCM, partir de um foco de infecção pulmonar, cujas alterações iniciais são descritas no septo e espaço alveolar, a doença se dissemine através dos vasos linfáticos, que drenam linfa em direção à região hilar (Montenegro e Franco, 1982). Tuder et al. (1985) presumem que ocorra um bloqueio do fluxo linfático centrípeto em virtude da fibrose que ocorre em vasos linfáticos do hilo. Como consequência o fluxo linfático é revertido em direção centrífuga disseminando a doença para outras regiões pulmonares.

Fungos e granulomas já foram observados em linfáticos pulmonares na PCM comprovando a disseminação linfática da doença (Motta, 1942; Fialho, 1946; Marchiori et al.,2000).

O espessamento intersticial interlobular e peribroncovascular na PCM pode ser decorrente de comprometimento linfático (estase linfática, fungos, granulomas), processo inflamatório e fibrose. O espessamento intersticial intralobular, no entanto não pode ser interpretado como reflexo de comprometimento linfático, já que não são observados vasos linfáticos nos septos alveolares.

Avaliamos neste estudo o espessamento intersticial interlobular, peribroncovascular e intralobular.

Espessamento interlobular foi o segundo achado mais freqüente (93,9% dos pacientes) e o primeiro em freqüência nos estudos de Funari et al. (1999), de Marchiori et al. (2000), de Kauer (2000) e de Muniz et al. (2002).

Marchiori et al. (2000) relatam que apesar de freqüente o espessamento de septos interlobulares foi observado “sempre de forma esparsa, pouco abundante, como achado secundário de permeio às outras lesões mais expressivas”. Muniz et al. (2002) destacam que “os septos espessados eram pouco numerosos, esparsos pelo parênquima”.

Observamos espessamento interlobular em grau de profusão mais freqüentemente moderado, havendo um pequeno número de pacientes com grau discreto. Em apenas um paciente, notou-se espessamento intersticial interlobular mais proeminente, delineando um ou outro lóbulo pulmonar secundário, o que lhe conferiu um grau de profusão acentuado. O delineamento de lóbulos pulmonares apesar de semelhante ao observado na linfangite carcinomatosa foi bem menos proeminente. As duas possibilidades diagnósticas, PCM e linfangite carcinomatosa, além de se diferenciarem pela menor profusão de espessamento intersticial interlobular observada na PCM, distinguem-se pelo fato de na PCM o espessamento intersticial interlobular estar muito freqüentemente associado a outras lesões como vidro fosco, focos de consolidação, sinais de fibrose, não observados na linfangite carcinomatosa.

O **espessamento intersticial peribroncovascular** foi observado em 63,6% dos pacientes (7º achado em ordem decrescente de frequência) com grau de profusão mais frequentemente moderado ou discreto, em apenas 1 (um) paciente em grau acentuado.

Funari et al. (1999) observaram espessamento peribroncovascular em 78% de seus pacientes, com distribuição simétrica e difusa na maioria dos casos.

Muniz et al. (2002) avaliaram o achado de espessamento irregular do interstício axial, atribuído à fibrose em pequeno número de pacientes (10 %).

Reticulado intralobular (utilizado como sinônimo de espessamento intersticial intralobular) correspondeu à fibrose de septos alveolares no estudo de correlação entre a TCAR e a anatomia patológica de Marchiori et al. (2000). Montenegro e Franco (1982) relatam que o espessamento de septos alveolares é uma das manifestações iniciais da PCM. Observamos o achado em 36,4% dos pacientes (12º achado em ordem decrescente de frequência), e mais frequentemente em grau de profusão discreto ou moderado, sendo acentuado apenas em um paciente. Comparando nossos resultados com os de Funari et al. (1999) observamos uma frequência menor de espessamento intralobular ($p = 0,053$).

Consideramos provável que o espessamento intersticial de um modo geral (interlobular, peribroncovascular e intralobular) seja um achado presente tanto em fase ativa quanto em fase inativa da paracoccidioomicose.

Benard et al. (2004) relataram um caso que ilustra a possibilidade de reversibilidade do espessamento intersticial observado em fase de atividade da doença. O caso foi observado em adulto de 41 anos, que desenvolveu lesões cutâneas e pulmonares por PCM, evoluindo com insuficiência respiratória. As duas primeiras radiografias de tórax obtidas com intervalo de uma semana evidenciavam espessamento intersticial peribroncovascular perihilar, opacidade intersticial retículo - nodular e linfonomegalia hilar bilateral. A primeira TCAR demonstrou comprometimento linfático importante, caracterizado pelo espessamento intersticial interlobular e peribroncovascular, além de nódulos pulmonares (<0,5 cm) esparsos e pequeno derrame pleural. TCAR realizada após 15 dias mostrou regressão do espessamento intersticial e pequenos nódulos pulmonares,

persistência da hipertrofia ganglionar mediastinal e hilar, e significativo aumento do volume do derrame pleural. As TCAR de controle mostraram regressão das linfonomegalias e do derrame pleural, não sendo observados sinais de fibrose pulmonar residual, o que demonstrou ter sido o espessamento intersticial consequência de um processo reversível, provavelmente relacionado à disseminação do fungo por via linfática.

Nódulo é a representação de imagem de granulomas observados no exame anátomo-patológico.

As dimensões dos nódulos são variáveis de alguns milímetros até 3 (três) centímetros.

Separamos os nódulos de acordo com o tamanho e a distribuição lobular em quatro categorias distintas, que foram avaliadas de modo independente, ou seja, cada qual foi considerada um achado tomográfico. Os estudos anteriores não fizeram esta separação, o que impossibilitou a comparação dos nossos resultados com estudos anteriores.

O nódulo com diâmetro entre 1 (um) e 3 (três) cm foi denominado nódulo, sendo o 3º achado mais freqüente em nosso estudo (75,8% em média), e observado mais frequentemente nos graus discreto e acentuado, e em menor número de casos em grau moderado.

Os nódulos com diâmetro de até 1 (um) cm foram denominados de pequenos nódulos e classificados de acordo com sua distribuição lobular em pequenos nódulos perilinfáticos, observados nas doenças pulmonares de distribuição linfática e perilinfática, pequenos nódulos centrolobulares, relacionados às estruturas do centro do lóbulo pulmonar secundário podendo portanto representar processo de natureza bronquiolar, peribronquiolar, arteriolar e intersticial, e pequenos nódulos randômicos, relacionados frequentemente a processos de disseminação hematogênica.

Pequenos nódulos centrolobulares foi um achado observado em 66,7% dos pacientes (6º achado em ordem decrescente de freqüência) e o grau de profusão mais frequentemente observado foi o moderado. Poucos pacientes apresentaram os graus de profusão acentuado e discreto. Em alguns casos, observamos os pequenos nódulos

associados à cavidade e/ou sinais de comprometimento de vias áreas como árvore em brotamento, bronquiectasias, e nesses casos presumimos que os pequenos nódulos centrolobulares ali presentes sejam a expressão de um processo relacionado ao bronquíolo. Nos demais casos em que a associação não foi verificada, tais considerações não puderam ser feitas.

Os **pequenos nódulos perilinfáticos** foram observados em 36,4 % dos pacientes (11º achado em ordem decrescente de frequência) com grau de profusão mais frequentemente discreto ou moderado, sendo observados em grau acentuado em apenas um paciente. Refletem a presença de nódulos intersticiais, sendo interpretados, portanto como sinal indicativo de doença de distribuição linfática e perilinfática. Na PCM, estão relacionados à presença de granulomas no interstício.

Os **pequenos nódulos randômicos** foram observados em pequeno número de pacientes (9,1% dos pacientes) sendo o 20º achado em ordem decrescente de frequência. Apresentaram grau de profusão mais frequentemente acentuado, configurando uma apresentação miliar da doença, reflexo da disseminação hematogênica dos fungos. Enquadram-se perfeitamente na representação tomográfica da granúlia paracoccidióidica descrita por Motta (1942). Observamos da mesma forma que esse autor, pequenos nódulos de dimensão uniforme, e não pequenos nódulos de dimensão variável como destacado por Magalhães (1982) na classificação radiológica do padrão micronodular ou miliar, como uma característica importante na distinção entre PCM e tuberculose ou histoplasmose.

Nódulos podem ser envolvidos por fibrose resultando na formação de nódulos fibrosos, que persistem como cicatrizes da infecção, contendo ou não parasitos (Fialho, 1946). Desta forma, consideramos que nódulos pulmonares de uma forma geral possam ser observados tanto em fase ativa como inativa da doença.

Árvore em brotamento é um achado tomográfico que reflete a dilatação de bronquíolos centrolobulares pelo preenchimento de sua luz com muco, pus ou fluido de outra natureza (Webb et al., 2001). Na PCM, presumimos que esteja relacionado à disseminação broncogênica da infecção. Foi observado em 39,4% dos pacientes (10º achado em ordem decrescente de frequência), em grau de profusão mais comumente

discreto, e na minoria dos pacientes em grau moderado. Kauer observou árvore em brotamento em 17,86% dos pacientes em fase ativa.

Enfisema é definido como aumento anormal dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, acompanhado de destruição de paredes alveolares.

Pode ser classificado de acordo com a distribuição anatômica em três tipos (centrolobular, para-septal e panlobular). O enfisema centrolobular está associado ao tabagismo. O para-septal pode estar ou não relacionado ao tabagismo, e o panlobular é observado menos frequentemente, podendo estar associado à deficiência de alfa-1-antitripsina, uso de drogas, e obstrução brônquica, sendo relatado também em idosos fumantes.

O enfisema manifesta-se na TCAR como áreas de baixa densidade pulmonar localizadas na região subpleural, e delimitadas por septo interlobular (para-septal), por pequenas áreas de baixa densidade localizadas no centro do lóbulo pulmonar secundário (centrolobular) e por áreas mais extensas de hipoatenuação pulmonar, com comprometimento de todo o lóbulo pulmonar (panlobular).

Um quarto tipo de enfisema denominado enfisema paracatricial ou enfisema irregular, ou ainda aumento irregular do espaço aéreo é observado em associação a fibrose pulmonar (Webb et al.,2001).

Na PCM, o tabagismo é um hábito presente em elevado percentual dos pacientes em diversas séries de casos (Forjaz,1989; Paniago,2003).

Fibrose pulmonar é também um achado proeminente e frequentemente observado (Tuder et al.,1985). Em nossos casos, as áreas de baixa atenuação pulmonar situadas nas regiões subpleurais, no centro do lóbulo pulmonar secundário ou mais extensas comprometendo todo o lóbulo pulmonar foram observadas muitas vezes em associação a sinais indicativos de fibrose. Por não haver um critério de imagem seguro que nos permitisse em alguns casos definir o tipo de enfisema, resolvemos não diferenciá-los, e considerá-los como um mesmo achado denominado apenas enfisema.

Enfisema foi o 5º achado mais freqüente (69,7%), sendo observado na maioria dos pacientes em grau de profusão moderado ou discreto. A freqüência de enfisema observada nos estudos anteriores é um pouco menor, variando entre 56,7% no estudo de Muniz et al. (2002) a 68,3% no estudo de Funari et al. (1999). Ressaltamos, porém que nesses dois estudos foi avaliado apenas o enfisema paracatricial. Kauer (2000) observou enfisema em 67,86% dos pacientes e avaliou separadamente o enfisema centrolobular (presente em 26,32% dos pacientes em fase ativa), irregular ou paracatricial em 10,53% e para-septal em 15,79%.

Bolhas podem estar relacionadas a todos os tipos de enfisema. Foram observadas em 21,2% dos pacientes, na maioria deles em grau discreto. Em apenas 1 (um) paciente foi atribuído grau de profusão moderado. Kauer (2000) observou maior freqüência de bolhas (46,42%).

Distorção arquitetural, bronquiectasias e/ou bronquioloectasias de tração, faveolamento e linha subpleural são os achados indicativos de fibrose que selecionamos para avaliação no nosso grupo de pacientes. Faveolamento e linha subpleural não foram observadas em nenhum paciente.

Distorção arquitetural foi o 9º achado mais freqüente com percentual igual ao de consolidação pulmonar (57,6%). O elevado percentual de distorção arquitetural observado demonstra que fibrose pulmonar é freqüente mesmo na fase ativa da doença. A profusão da distorção arquitetural foi mais frequentemente moderada ou discreta, sendo observada em grau acentuado em 4 (quatro) pacientes.

Bronquiectasias e/ou bronquioloectasias de tração foram observadas em 27,3% dos pacientes (13º achado em ordem decrescente de freqüência), em grau de profusão mais frequentemente discreto ou moderado. Em apenas um caso foram observadas em grau acentuado. Observamos uma freqüência significativamente menor ($p < 0,01$) desse achado em nosso estudo ao compararmos nosso resultado com o de Funari et al. (1999).

Banda parenquimatosa foi um achado pouco significativo sendo observado em 18,2% dos pacientes, todos com grau discreto de profusão. Provavelmente representa faixa de atelectasia ou fibrose.

Como relatado em estudos de imagem (Gutierrez et al., 1985; Tóbon et al., 2003) e no estudo experimental de Restrepo et al. (1992) a fibrose está presente antes do início do tratamento podendo estar relacionada à reação granulomatosa. Tuder et al. (1985) presume que o próprio fungo seja indutor de fibrose.

Sinal do halo invertido é um achado que foi observado inicialmente por Voloudaki et al. (1996) na pneumonia organizante criptogênica (COP), também conhecida por bronquiolite obliterante com pneumonia organizante (BOOP). Os autores descreveram-no como uma área central de vidro fosco circundada por área densa de consolidação em forma de crescente ou anel. Na área de vidro fosco a histopatologia demonstrou inflamação septal e debris celulares, e na área periférica de consolidação foi observada pneumonia organizante no interior de ductos alveolares. Kim et al. (2003) batizaram o achado com o nome de sinal do halo invertido, e o observaram em seis de 31 pacientes com COP. Como não observaram o achado em nenhum dos 30 pacientes avaliados com outras doenças (granulomatose de Wegener, carcinoma bronquioloalveolar difuso, pneumonia eosinofílica crônica e Churg-Strauss), concluíram que o halo invertido era relativamente específico de COP. Gasparetto et al. (2005) revisaram TCAR de 148 pacientes com PCM e observaram sinal do halo invertido em 15 pacientes (10%). Em 3 (três) pacientes, os autores relataram a existência de material de biópsia pulmonar cirúrgica que demonstrava infiltrado inflamatório principalmente em septos alveolares em correspondência à área central de vidro fosco e infiltrado inflamatório intra-alveolar denso e homogêneo na área correspondente à consolidação periférica. Em nossa casuística, o sinal do halo invertido foi o 14º achado em ordem decrescente de frequência (frequência média de 25,8% entre os leitores). Foi observado mais frequentemente em grau discreto, e em dois pacientes em grau acentuado. A maior discordância entre os leitores na definição da presença ou ausência de achados circunscritos foi notada no sinal de halo invertido

O **sinal do halo** é observado em doenças infecciosas e não infecciosas e está habitualmente relacionado a nódulos hemorrágicos. O mecanismo de hemorragia pode ser vasculite, infarto hemorrágico, fistula broncoarterial ou necrose. Foram relatados um caso de tuberculoma e um caso de nódulo na coccidioomicose com sinal do halo. O mecanismo pelo qual o tuberculoma apresentou sinal do halo não foi esclarecido, no

entanto na coccidioidomicose foi observada a presença de fistula broncoarterial (Gaetaet al.,1992; Primack et al., 1994).

Observamos sinal do halo em 24,2% dos casos, sendo o 15º achado em ordem decrescente de freqüência. O grau de profusão observado foi na maioria dos pacientes discreto ou acentuado, e os leitores concordaram em 100% dos casos quanto à presença do achado.

Massa foi observada em média 19,7% dos pacientes. Consideramos que o achado possa ser representação tomográfica de um foco de consolidação sem broncogramas aéreos evidentes, ou de granulomas confluentes. Foi algumas vezes difícil definir se achado deveria ser interpretado como nódulos aglomerados, ou como massa lobulada. A discordância na definição da presença de massa foi observada em 3 (três) pacientes.

Anel de fada é diferenciado do sinal do halo invertido por conter pulmão com atenuação normal no centro do anel ou do crescente de maior densidade. Foi um achado descrito por Marlow et al. (1999) na sarcoidose. Os autores consideraram que o achado poderia ser produzido pela resolução espontânea e central do processo inflamatório granulomatoso, que estaria se desenvolvendo na periferia. Observamos sua ocorrência em 7,6% dos pacientes em grau discreto e em apenas 1 (um) paciente em grau moderado. Houve discordância em 3 (três) pacientes, e a principal dificuldade de interpretação do achado foi diferenciá-lo de nódulo cavitado.

Bronquiectasia e bronquioloectasias foram observadas respectivamente em 12,1% e 6,1% dos pacientes, na maioria em grau de profusão discreto em apenas 1 (um) paciente em grau moderado. Kauer observou maior freqüência de bronquiectasias (42,86%).

Perfusão em mosaico foi um achado pouco significativo, tanto em número quanto em extensão, sendo observado em 9,1% dos pacientes, sempre em grau discreto.

Aprisionamento aéreo foi um achado presente em extensão bastante limitada em 6,1% dos pacientes, e não nos pareceu um achado significativo na apresentação da doença.

Em nosso estudo, observamos **linfonodomegalias** na maioria dos pacientes (69,7%). Os linfonodos mediastinais foram mais frequentemente comprometidos que os hilares, destacando-se em frequência os sítios nodais subcarinal (60,6%) e paratraqueal inferior direito (48,5%). Linfonodos hilares com inflamação granulomatosa, necrose central e fibrose periférica foram observados por Tuder et al. (1985). Os estudos realizados com radiografia raramente demonstraram linfonodomegalias (Magalhães, 1982), uma vez que a sensibilidade da radiografia de tórax na detecção de hipertrofia ganglionar é inferior a da tomografia. Kauer (2000) observou menor frequência de linfonodomegalias (39,29%), predominantemente mediastinais e à direita.

O **comprometimento pleural** não foi um achado muito freqüente. Em todos dos pacientes nos quais foi observado, apresentou extensão limitada, sendo representado em geral por discreto espessamento (30,3%), e na minoria dos casos por derrame (9,1%). Alterações pleurais foram frequentemente observadas no estudo de Fialho (1946). Muniz et al. (2002) relataram espessamento pleural em 36,7% dos pacientes, e não encontraram derrame. Kauer (2000) observou espessamento pleural em 57,14% dos 28 pacientes estudados e também não observou derrame pleural.

O conhecimento das diferentes distribuições das lesões nas diversas doenças pulmonares é ferramenta valiosa na consideração de hipóteses diagnósticas. Distribuições preferenciais no plano horizontal ou vertical podem ser observadas em algumas doenças, o que pode estar está relacionado ao fator etiológico e a fatores próprios do pulmão como, por exemplo, diferenças anatômicas, gradientes de ventilação, perfusão, fluxo linfático entre outros (Gurney,1991).

A distribuição das alterações pulmonares em nosso estudo foi avaliada considerando-se todas em conjunto. Nenhum paciente apresentou predomínio de alterações nas regiões anteriores dos campos inferiores, houve marcante predomínio da distribuição predominante posterior no campo inferior (78,8 %), e não notamos distribuição preferencialmente central ou periférica na maioria dos pacientes. Na grande maioria dos achados não observamos diferenças significativas na frequência entre os três campos pulmonares, o que nos fez caracterizar a doença com distribuição predominantemente difusa no eixo vertical.

Funari et al. (1999) observaram distribuição difusa no eixo vertical com predomínio central do espessamento intersticial peribroncovascular e periférico de nódulos. Os demais achados por eles avaliados não apresentaram distribuição preferencial entre as regiões pulmonares central e periférica. Com relação à distribuição predominante ântero-posterior, observaram uma tendência a poupar a região anterior do campo pulmonar inferior, o que foi também observado neste estudo.

7- CONCLUSÕES

São diversos os achados observados na tomografia computadorizada de tórax de alta resolução na fase ativa da PCM, não sendo possível caracterizar um padrão tomográfico específico da doença.

Predomina a distribuição difusa no eixo vertical pulmonar, e posterior nos campos inferiores.

Os achados pulmonares mais frequentemente observados estão relacionados a comprometimento alveolar (vidro fosco e consolidação), intersticial (espessamento intersticial), à presença de granulomas (nódulos), à supuração (cavidade), e à fibrose (distorção arquitetural, bronquiectasias e/ou bronquiolectasias de tração).

Alguns achados presentes em menor frequência são relevantes por seu diagnóstico diferencial restrito como sinal do halo invertido e anel de fada.

Outros têm importância pela profusão que podem alcançar como pequenos nódulos randômicos, que configuram a apresentação miliar da doença, e o sinal do halo.

Alterações pleurais não foram muito expressivas na apresentação da doença e foram representadas mais frequentemente por espessamento que por derrame.

Linfonomegalias foram frequentemente observadas, predominando o comprometimento de sítios ganglionares mediastinais subcarinal e paratraqueal inferior direito.

Os resultados obtidos neste estudo estão relacionados à fase ativa da forma clínica crônica da PCM, e seu conhecimento é importante na consideração de diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares difusas.

A maior frequência de consolidação, vidro fosco e cavidade observada em nosso estudo, comparado aos anteriores (Funari et al., 1999 e Muniz et al., 2002) pode estar relacionada a um número maior de pacientes em fase ativa por nós estudado.

Apesar de Kauer (2000) não ter observado diferença significativa na frequência de diversos achados entre a fase ativa e inativa da doença, consideramos importante a realização de estudos prospectivos futuros para confirmação desta hipótese.

A existência de sinais tomográficos representativos de atividade tornará a TCAR exame útil no seguimento dos pacientes com PCM, capaz de indicar a ocorrência de recidiva.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ajello L. Paracoccidioidomycosis: A Historical Review. Proceedings of the First Pan American Symposium. Medellín, Colombia: Scientific Publication 1972; 254:3-10.

Albornoz MB de. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. *Sabouraudia*; 1971; 9:248-253.

Albornoz MB. Paracoccidioidomycosis-Infecção. In: DelNegro G, Lacaz CS, Fiorillo. Paracoccidioidomycose. Blastomycose Sul-Americana. São Paulo: Sarvier-Edusp; 1982. p.91-6

Almeida F. Estudos comparativos do granuloma coccidioidico nos Estados Unidos e no Brasil. Novo gênero para o parasito brasileiro. *Annaes da Faculdade de Medicina de São Paulo*. 1930; 5:125-141.

Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1991. p.1-611.

Angulo-Ortega A. Calcifications in Paracoccidioidomycosis: Are They the Morphological Manifestation of Subclinical Infections? .Proceedings of the First Pan American Symposium. Medellín, Colombia: Scientific Publication 1972; 254:129-133.

Azevedo JFA, Lisboa CDSG. Paracoccidioidomycose - estudo de 106 casos. *Jornal de Pneumologia* 1980; 6(1): 30-3.

Bardy C. Sinais radiológicos pulmonares da blastomycose sul-americana. *J Bras Med* 1962;6(4):484-8.

Benard G, Kavakama J, Mendes-Giannini, Kono A, Duarte AJS, Shikanai-Yasuda MA. Contribution to the Natural History of Paracoccidioidomycosis: Identification of the Primary Pulmonary Infection in the Severe Acute Form of the Disease – A Case Report *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:e1-4.

Brazilian Society Of Pulmonology and Phthisiology, Department of Diagnostic Imaging 2002-2004 Biennium. Consenso Brasileiro sobre a terminologia dos Descritores de Tomografia Computadorizada do Tórax . *Jornal Brasileiro de Pneumologia* 2005;31: 149-156.

Brummer E, Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. *Clinical Microbiology Reviews* 1993; 6(2): 89-117.

Campos EP, Padovani CR, Cataneo AMJ. Paracoccidioidomicose: Estudo radiológico e pulmonar de 58 casos. *Rev Inst Med trop São Paulo* 1991; 33(4): 267-76.

Cano LE, Restrepo A. Predictive value of serologic tests in the diagnosis and follow-up of patients with paracoccidioidomycosis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1987; 29(5): 276-283.

Conti-Diaz IA. Skin Tests with Paracoccidioidin and their Importance. *Proceedings of the First Pan American Symposium*. Medellín, Colombia: Scientific Publication 1972; 254: 197-202.

Coutinho ZF, Silva D, Lazéra M, Petri V, Oliveira RM, Sabroza PC et al. Mortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil (1980-1990). *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro* 2002; 18(5): 1441-54.

Cymbalista M, Waysberg A, Zacharias C, Ajavon Y, Riquet M, Rebibo G, et al. CT demonstration of the 1996 AJCC-UICC regional lymph node classification for lung cancer staging. *Radiographics* 1999; 19: 899.

Cruz MFA, Santos Filho, RA, Cardoso RC, Prando A, Pereira RM. Aspectos radiográficos intratorácicos da paracoccidioidomicose. Revisão de 170 casos. *Radiol Bras* 1989; 22: 169-177.

Campos EP, Sartori JC, Hetch ML, Franco MF. Clinical and Serologic Features of 47 Patients with paracoccidioidomycosis Treated by Amphotericin B. 1984;26(4):212-7.

Del Negro GMB, et al. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioicomyosis. *Rev Inst Med trop S Paulo* 1991; 33(4): 277-280.

Fialho, AS. Localizações pulmonares da micose de Lutz. *Anatomia patológica e patogenia*. [Tese – Professorado]. Rio de Janeiro (RJ): Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1946.

Forjaz MHH. Estudo da epidemiologia da paracoccidioomicose: rastreamento de áreas endêmicas e de “reservareas” no Brasil, através do traçado do perfil migratório-residencial-profissional, de pacientes diagnosticados em São Paulo [Tese – Doutorado]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina; 1989.

Fornajeiro N, Maluf MLF, Takahachi G, Svidzinski. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. *Rev Bras Med Trop* 2005; 38(2): 191-3.

Franco M. Host-parasite relationships in paracoccidioomycosis. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 1986; 25:5-18.

Franco M, Montenegro MR, Mendes RP, Marques AS, Dillon NL, Mota NGS. Paracoccidioomycosis: A Recently Proposed Classification of its Clinical Forms. *Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical* 1987; 20(2): 129-132.

Funari M, Kavakama J, Shikani-Yasuda MA, Castro LGM, Bernard G, Rocha MS, et al. Chronic pulmonary paracoccidioomycosis: High-resolution CT findings in 41 patients. *AJR* 1999; 173: 59-64.

Gasparetto EL, Escuissato DL, Davaus T, Cerqueira EMFP, Souza Jr. AS, Marchiori E, et al. Reversed Halo Sign in Pulmonary Paracoccidioomycosis. *AJR* 2005; 184: 1932-1934.

Gaeta M, Volta S, Stroschio S, Romeo P, Pandolfo I. CT “Halo Sign” in pulmonary tuberculoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16(5): 827-28.

Gehardt Filho SMG, Monteiro DJ. Aspectos clínicos e radiológicos da paracoccidioomicose. *JMB* 1984; 46(2) : 71-9.

Gonçalves AJR, Somogy LA, Braga MP, Pedrosa MC, Carvalho FG, Vieira ARM, et al. Paracoccidioomicose (blastomicose sul-americana). Experiência de um hospital geral. *Arq bras Med* 1984; 58(4): 237-243.

Greer DL, Restrepo A. La epidemiologia de la paracoccidioomycosis. *Boletin de la Oficina Sanitaria Panamericana* 1977; 82: 429-45.

Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic Diffuse Interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991; 179:123-32.

Gurney WJ. Cross Sectional physiology of the lung. *Radiology* 1991; 178:1-10.

Gutierrez F, Silva M, Peláez F, Gómez I, Restrepo A. The radiological appearances of pulmonary paracoccidioidomycosis and the effects of ketoconazole therapy. *Journal de Pneumologia* 1985;11(1):1-12.

Haberfeld W. Nova contribuição do estudo da “Blastomycose” interna. *Rev Med (São Paulo)* 1919; 3:5-7.

Kauer C. Paracoccidioidomicose: tomografia computadorizada de alta resolução no estudo das alterações pleuro-pulmonares e mediastinais [Tese - Doutorado]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2002.

Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR* 2003; 180: 1251-54.

Kurokawa CS, Sugizaki MF, Peraçoli MTS. Virulence factors in fungi of systemic mycoses. *Rev Inst Med trop S Paulo*. 1998;40(3):125-135.

Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. *Micologia médica: fungos, actinomicetos, e algas de interesse médico*. São Paulo: Ed. Sarvier 1991.

Leme LM. Aspectos Radiológicos da paracoccidioidomicose Pulmonar [Tese-Mestrado]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1985.

Londero A, Ramos CD. Paracoccidioidomycosis. A clinical and mycologic study of forty-one cases observed in Santa Maria, RS, Brazil. *The American Journal of Medicine* 1972; 52: 771-5.

Londero AT, Ramos CD, Lopes JOS. Progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. A study of thirty-four cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil). *Mycopathologia* 1978; 63(1):53-6.

Londero AT, Severo LC .The gamut of progressive pulmonary paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia* 1981; 75: 65-74.

Londero AT.Paracoccidioidomicose I – Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *Jornal de Pneumologia* 1986;12 (1):41-60.

Lauweryns JM, Baert JH. Alveolar Clearance and the Role of Pulmonary Lymphatics: State of the Art. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:625-683.

Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil: Contribuição ao conhecimento das hyfoblastomycoses americanas. *Brazil- Medico* 1908a;13: 121-4.

Lutz A. Uma mycose pseudococcidica localisada na bocca e observada no Brazil: Contribuição ao conhecimento das hyfoblastomycoses americanas. *Brazil-Medico* 1908b; 15: 142-4.

Magalhães A. Paracoccidioidomicose (blastomicose sul-americana). Aspectos radiológicos. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1980; 35(3): 147-55.

Magalhães AEA. Lesões Pulmonares. Aspectos Radiológicos.In: : Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo. *Paracoccidioidomicose.Blastomicose Sul-Americana*. São Paulo: Sarvier-Edusp;1982. p.171-8.

Magalhães AEA, Guerrini R. Roentgenographic patterns of chest lesions. The use of computed tomography in paracoccidioidomycosis. In: Franco M, Lacaz CS,

Restrepo A, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton: CRC Press; 1994. p.281-288.

Marchiori E, Moraes, HP, Muniz MAS, Santos MLO, Capone D. Paracoccidioidomicose: Correlação da tomografia computadorizada de alta resolução com a anatomopatologia. *Radiol Bras* 2000; 33: 333-340.

Marlow TL, Krapiva PI, Schabel SI, Judson MA. The “Fairy Ring”. A new radiographic finding in sarcoidosis. *Chest* 1999; 115:275-276.

- Mamoni RL, Nouer ASA, Oliveira AS, Musatti CC, Rossi CL, Camargo ZP, Blotta MHSL. Enhanced production of specific IgG4, IgE, IgA and TGF- β in sera from patients with the juvenile form of paracoccidioidomycosis. *Medical Mycology* 2002; 40:1-7.
- Marques AS, et al. Aspectos epidemiológicos da paracoccidioidomicose na área endêmica de Botucatu (São Paulo - Brasil). *Rev Inst Med trop S Paulo* 1983; 23(2): 87-92.
- Martinez RE, Moya MJ. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. *Rev Saúde Publ São Paulo* 1992; 26(1):12-6.
- Medronho RA, Carvalho DM, Bloch KV, Luiz RR, Wernwck GL. *Epidemiologia. São Paulo: Ed: Atheneu* 2002.
- Melo IS, Londero AT. Spontaneously resolving pulmonary lesions in paracoccidioidomycosis. Case report and review. *Mycopathologia* 1983;82:57-9.
- Mendes RP, Morceli J, Souza LR, Pereira PCM, Marcondes-Machado J, Barraviera B, Meira DA, Lau A. Tomographic evaluation of the pulmonary involvement of patients with active paracoccidioidomycosis (PBM). *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29 (supl.): 113-4.
- Mendes RP, Negroni R, Arechavala A. Treatment and control of cure In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G. *Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 373-392.*
- Mendes RP, Shikanai-Yasuda MA, Paracoccidioidomicose. In: Cimerman S, Cimerman B. *Medicina Tropical. Brasil: Atheneu; 2003. p.505-45.*
- Minami PS. Diagnóstico laboratorial da paracoccidioidomicose. In: Minami PS. *Micologia: métodos laboratoriais de diagnóstico das micoses. Barueri: Manole; 2003. p.26-9.*
- Moraes CR, Simão C. Linhas septais de kerley (linhas B) na blastomicose sul-americana. *Rev Inst Med trop São Paulo* 1968; 10(4): 214-8.
- Motta LG. Granulomatose paracoccidioica ("Blastomicose brasileira"). *An Fac de Medicina da Univ de São Paulo* 1942; 18:145-59.
- Muniz MAS, Marchiori E, Magnago M, Moreira LBM, Almeida Junior JG. Paracoccidioidomicose Pulmonar- Aspectos na Tomografia Computadorizada de Alta Resolução. *Radiol Bras* 2002; 35(3): 147-54.

Müller LN, Müller RR. Computed tomography of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1206-15.

Naiff RD, Ferreira LCL, Barret TB, Naiff MF, Arias JR. Paracoccidiodomicose enzoótica em tatus (*Dasyus novemcinctus*) no estado do Pará. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986; 28: 19-27.

Neves AR, Mamoni RL, Rossi CL, Camargo ZP, Blotta MHSL. Negative Immunodiffusion Test Results Obtained with Sera of Paracoccidiodomycosis Patients May Be Related to Low-Avidity Immunoglobulin G2 Antibodies Directed against Carbohydrate Epitopes. *Clinical and Laboratory Immunology* 2003; 10(5): 1-6.

Paniago AMM, Aguiar JIA, Aguiar ES, Cunha RV, Pereira GROL, Londero AT, Wanke B. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bra de Med Trop* 2003; 36: 455-59.

Passos Filho, MCR. Blastomicose sul-americana: Comentários em torno de 83 casos de localização pulmonar-Classificação radilógica. *O Hospital* 1966; 70(1):110-34.

Primack SL, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary Nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994; 190: 513-15.

Quagliato R, Rezende SM, Zambon L, Zanardi V, Menezes JR. Tomografia computadorizada de tórax de alta resolução em paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). *Rev Bras Méd* 1999;56 (4):239-246.

Restrepo A. The ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unresolved. *Sabouraudia: Journal of Medical and Veterinary Mycology* 1985; 23: 323-34.

Restrepo A, Salazar ME, Cano LE, Stover P, Feldman D, Stevens DA. Estrogens inhibit mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: Implications for resistance of females to paracoccidiodomycosis. *Infection and Immunity* 1984; 46(2): 346-53.

Restrepo S, Tobon A, Trujillo J, Restrepo A. Development of pulmonary fibrosis in mice during infection with *Paracoccidioides brasiliensis* conidia. *Journal of Medical and Veterinary Mycology* 1992; 30:173-84.

Restrepo-Moreno A. Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press; 1994. p.121-130.

Ribeiro DO. Nova Terapêutica para a Blastomicose. Publicações Médicas 1940: 37-54.

Róldan JC, Tabares AM, Gómez BL, Aristizábal BE, Cock AM, Restrepo A. The oral route in the pathogenesis of paracoccidioidomycosis: An experimental study in BALB/c mice infected with *P. brasiliensis* Conidia. Mycopathologia 2000; 151:57-62

Salazar ME, Restrepo A, Stevens DA. Inhibition by estrogens of conidium-to-yeast conversion in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. Infection and Immunity 1988; 56(3): 711-13.

Silva-Vergara ML, Martinez R, Chadu A, Madeira M, Freitas-Silva G, Maffei CM. Isolation of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, state of Minas Gerais, Brazil. Medical Mycology 1998; 36(1): 37-42.

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. Cad Saúde Pública, Rio de Janeiro 2003; 19(1): 245-53.

Tobón A M, Agudelo AC, Osório ML, Alvarez DL, Arango M, Cano LE. et al. Residual Pulmonary Abnormalities in Adult Patients with Chronic Paracoccidioidomycosis: Prolonged Follow-Up after Itraconazole Therapy. Clinical Infectious Diseases 2003;37: 898-904.

Tuder RM, Ibrahim E, Godoy CE, Brito, T. Pathology of the Human pulmonary paracoccidioidomycosis. Mycopathologia, 1985;92: 179-188.

Valle ACF, Guimarães RR, Lopes DJ, Capone D. Aspectos radiológicos torácicos na paracoccidioidomicose. Rev Inst Med trop S Paulo 1992; 34(2): 107-15.

Voloudaki AE, Bouros DE, Froudarakis ME, Datsaris GE, Apostolaki EG, Gourtsoyiannis NC. Crescentic and ring-shaped opacities: CT features in two cases of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Acta Radiológica 1996; 37(6):889-92.

Wanke B, Londero AT. Epidemiology and Paracoccidioidomycosis Infection. In: Franco M, Lacaz CS, Restepro A, Negro DG. Paracoccidioidomycosis. Boca Raton: CRC Press; 1994. p.109-20.

Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-Resolution CT of The Lung. 3ª edição Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2001. 629 p.

9- APÊNDICES

APÊNCIDE 1- FICHA DE LEITURA

AVALIAÇÃO DA TCAR NA PARACOCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR

DISTRIBUIÇÃO PREDOMINANTE DAS LESÕES

REGIÃO	anterior	posterior	aleatória
SUPERIOR			
MEDIA			
INFERIOR			

REGIÃO	central	periférica	aleatória
SUPERIOR			
MÉDIA			
INFERIOR			

QUANTIFICAÇÃO POR ESCORE: 0 (AUSENTE); 1 (DISCRETO); 2(MODERADO); 3 (ACENTUADO)

1 - DISCRETO: presente em menos da metade dos cortes / comprometimento é inferior a 50% em todos os cortes.

2 - MODERADO: os demais graus de comprometimento que não se encaixarem em discreto ou acentuado

3- GRAU ACENTUADO: achado presente em metade ou mais dos cortes / ocupa 50% ou mais de cada corte.

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Espessamento peribroncovascular						
Espessamento interlobular						
Espessamento intralobular						
Banda parenquimatosa						
Distorção arquitetural						
Bronqui / bronquioloectasia tração						
Faveolamento						
Linha subpleural						

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Pequenos nódulos perilinfáticos						
Pequenos nódulos centrolobulares						
Pequenos nódulos aleatórios						
Árvore em brotamento						

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Consolidação						
Vidro fosco focal						
Vidro fosco difuso	Direita () sim () não			Esquerda () sim () não		

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Perfusão em mosaico						
Bronquiectasia						
Bronquioloectasia						
Enfisema						
Bolha						

QUANTIFICAÇÃO POR CONTAGEM (NÚMERO DE LESÕES)

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Nódulo						
Massa						
Cavidade em nódulo						
Cavidade em consolidação						

Tipos / Regiões	SUPERIOR		MÉDIA		INFERIOR	
Halo invertido						
Anel de fada						
Sinal do halo						

APRISIONAMENTO DE AR () sim ; () não ; () não fez

LESÃO PLEURAL:

Espessamento () sim ; () não

Derrame () sim ; () não

LINFONODOMEGALIA > 1cm no menor eixo													
1R	2R	4R	10/11R	1L	2L	4L	10/11L	3A	3P	5	6	7	8

APÊNCIDE 2- SISTEMA DE GRADUAÇÃO SEMI-QUANTITATIVA PARA DETERMINAÇÃO DO GRAU DE PROFUSÃO DE ACHADOS PULMONARES PEQUENOS OU NÃO CIRCUNSCRITOS

- 1º. Contar o número de cortes presentes na região que está sendo analisada.
- 2º. Contar o número de cortes em que o achado está presente (na região que está sendo analisada) e avaliar a extensão do achado em cada um dos cortes tomográficos.

Grau 0 : achado ausente em todos os cortes tomográficos.

Grau1: achado presente em menos da metade dos cortes tomográficos, com extensão inferior a 50% em todos os cortes.

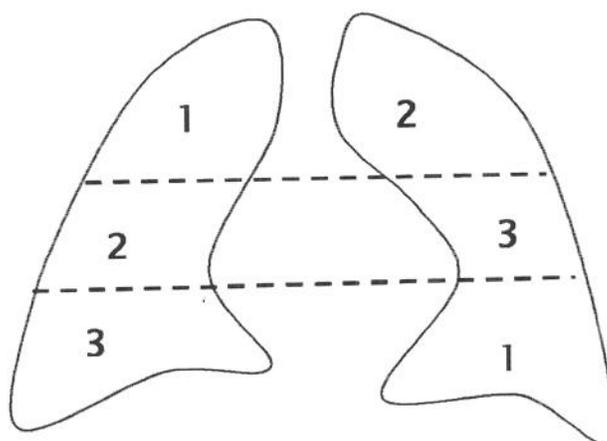
Grau2: achado presente, com extensão não enquadrada nos graus 1 ou 3.

Grau3: achado presente em metade ou mais dos cortes tomográficos e com extensão igual ou superior a 50% em metade ou mais dos cortes.

O maior grau de profusão entre as duas regiões (direita e esquerda) que constituem o campo pulmonar corresponde ao grau do campo pulmonar.

Exemplo:

GRAU DE PROFUSÃO									
	Região Superior direita	Região Superior esquerda	CAMPO SUPERIOR	Região média direita	Região média esquerda	CAMPO MÉDIO	Região inferior direita	Região inferior esquerda	CAMPO INFERIOR
ACHADO	1	2	2	2	3	3	3	1	3



APÊNCIDE 3- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “Avaliação das Modificações Evolutivas da Paracoccidiodomicose Pulmonar Através da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução”.

Sua participação não é obrigatória, e a qualquer momento você poderá desistir de participar, e retirar seu consentimento.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo ao seu acompanhamento nesta instituição.

O pulmão é o órgão mais freqüentemente comprometido pela paracoccidiodomicose. Atualmente, o método que se utiliza para monitorizar a resposta ao tratamento é a sorologia (exame de sangue). No entanto, nem sempre a sorologia é positiva e serve como método de acompanhamento. A tomografia de tórax permite avaliação detalhada dos pulmões, e vem sendo utilizada também como método de diagnóstico e acompanhamento. Nosso objetivo é identificar quais as alterações pulmonares relacionadas à fase inicial da doença, com o intuito de utilizá-las como marcadores de atividade. Deste modo, a tomografia de tórax poderá ser utilizada para indicar recaída e para confirmar a cura da doença.

Sua participação na pesquisa consistirá em realizar o exame de tomografia de tórax, sem contraste, na fase inicial da doença e na fase pós-terapêutica. Este exame não lhe causará desconforto ou qualquer risco.

As informações obtidas com a pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma que possibilite sua identificação.

Você receberá uma cópia deste termo, onde consta o telefone do pesquisador responsável, podendo tirar qualquer dúvida sobre a pesquisa e sobre sua participação, agora ou a qualquer momento.

CONSENTIMENTO:

Eu, _____, HC: _____, abaixo assinado concordo em participar do estudo “Avaliação das Modificações Evolutivas da Paracoccidiodomicose Pulmonar Através da Tomografia Computadorizada de Alta Resolução”, como sujeito. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre o estudo.

Nome do pesquisador responsável: Elza Maria Figueiras Pedreira de Cerqueira

Telefones de contato com o pesquisador responsável: (19) 3788 7850/3788 7729/37887628/37787661

Campinas, ____ / ____ / ____.

(Sujeito da pesquisa ou responsável)

(Pesquisador responsável)

**APÊNDICE 4- IMAGENS DE CASOS ESTUDADOS ILUSTRANDO OS ACHADOS
PULMONARES AVALIADOS**

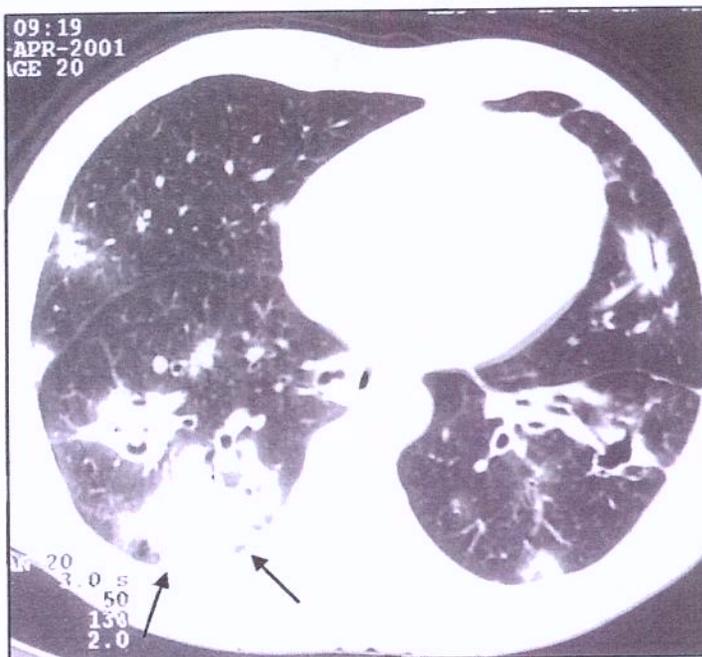


Figura 1- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar inferior evidenciando foco de consolidação no lobo inferior direito (setas), nódulos bilaterais e cavidade no lobo inferior esquerdo.



Figura 2- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar médio evidenciando múltiplas cavidades nos lobos superior esquerdo e inferiores.



Figura 3- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar superior evidencia nódulos pulmonares nos lobos superiores.

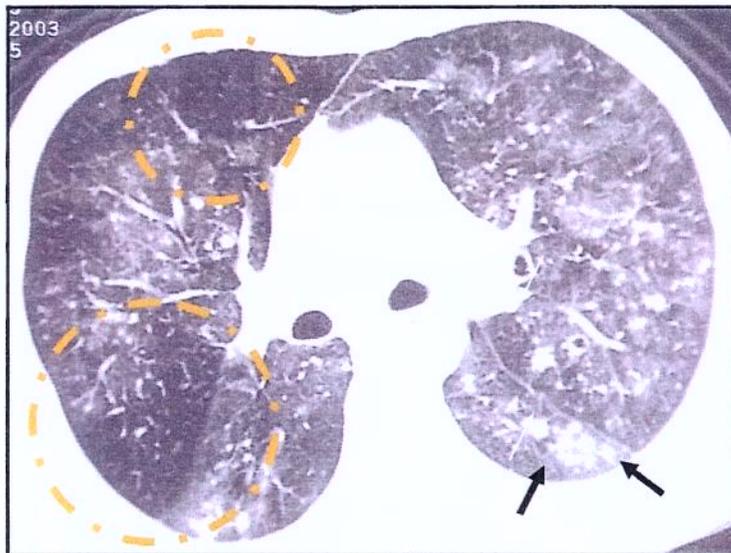


Figura 4- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar médio evidencia pequenos nódulos centrolobulares (setas pretas), vidro fosco. Áreas de perfusão em mosaico nas áreas circuladas à direita.

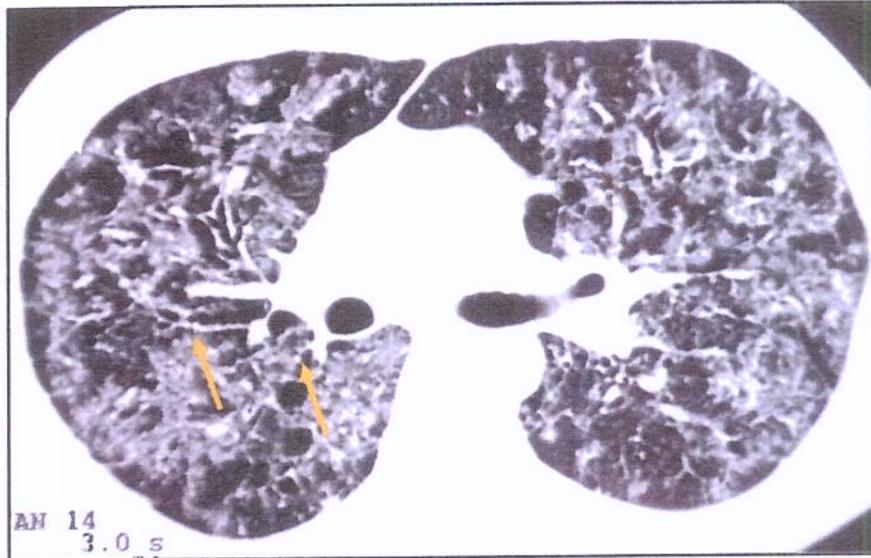


Figura 5- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar médio evidencia vidro fosco e pequenos nódulos perilinfáticos (setas).

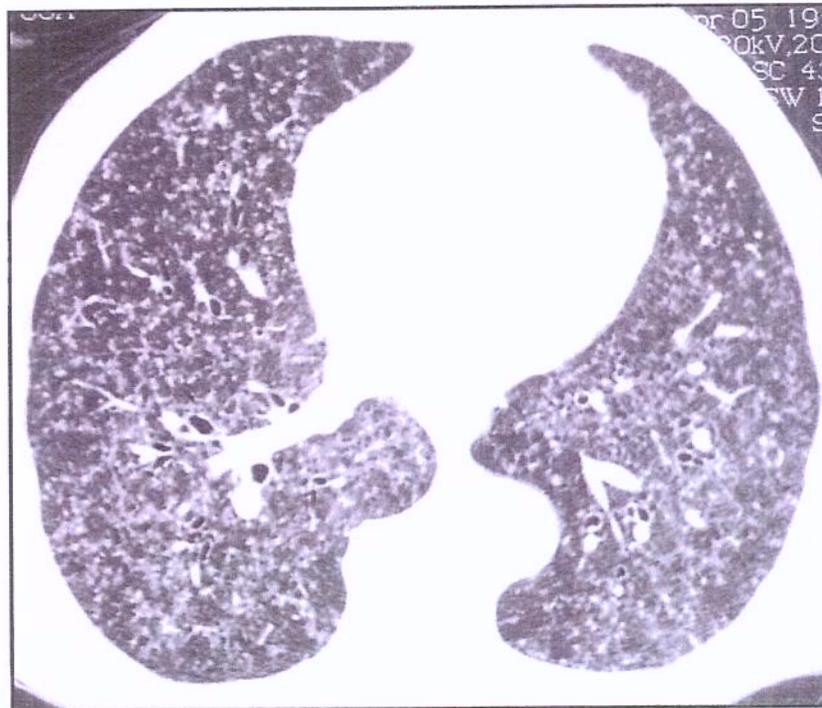


Figura 6- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar inferior evidencia pequenos nódulos randômicos.

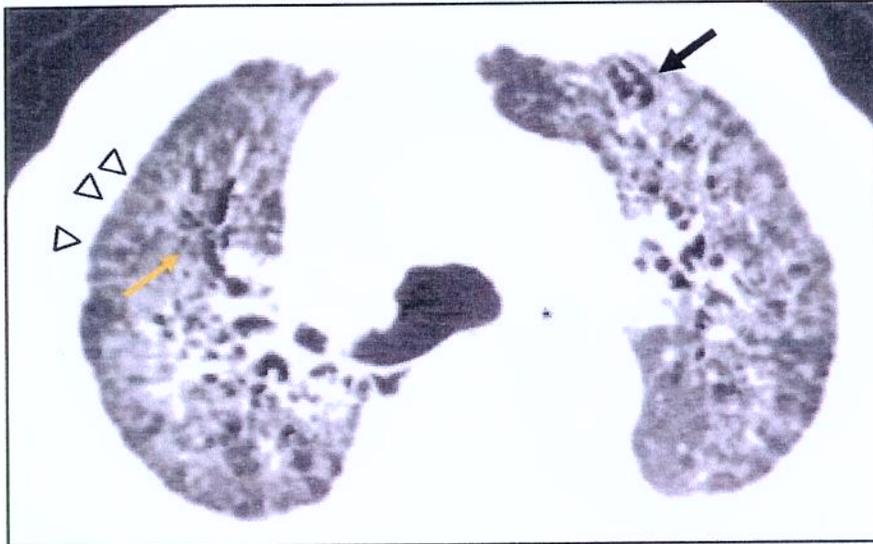


Figura 7- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar superior evidencia bronquiectasias de tração (seta amarela) e bronquiolectasias de tração (seta preta), reticulado intralobular (cabeça de setas), distorção arquitetural e vidro fosco.

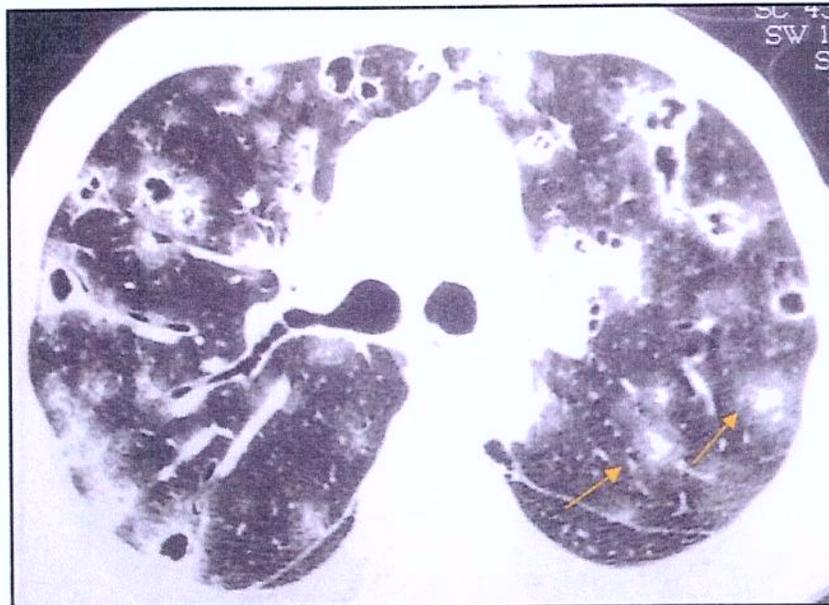


Figura 8- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar médio evidencia múltiplos nódulos cavitados e sinal do halo (setas).

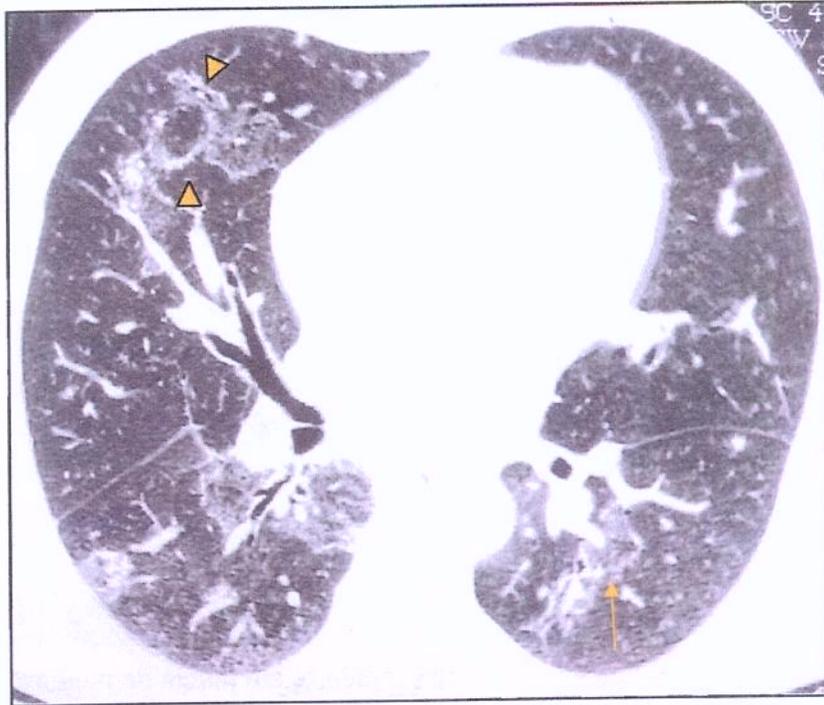


Figura 9- Imagem tomográfica no nível do campo pulmonar médio evidencia anel de fada (cabeças de seta) e sinal do halo invertido (seta).



Figura 10- Imagem tomográfica no nível do campo médio evidencia extenso vidro fosco, espessamento intersticial intralobular (cabeças de seta) e áreas de enfisema (seta).

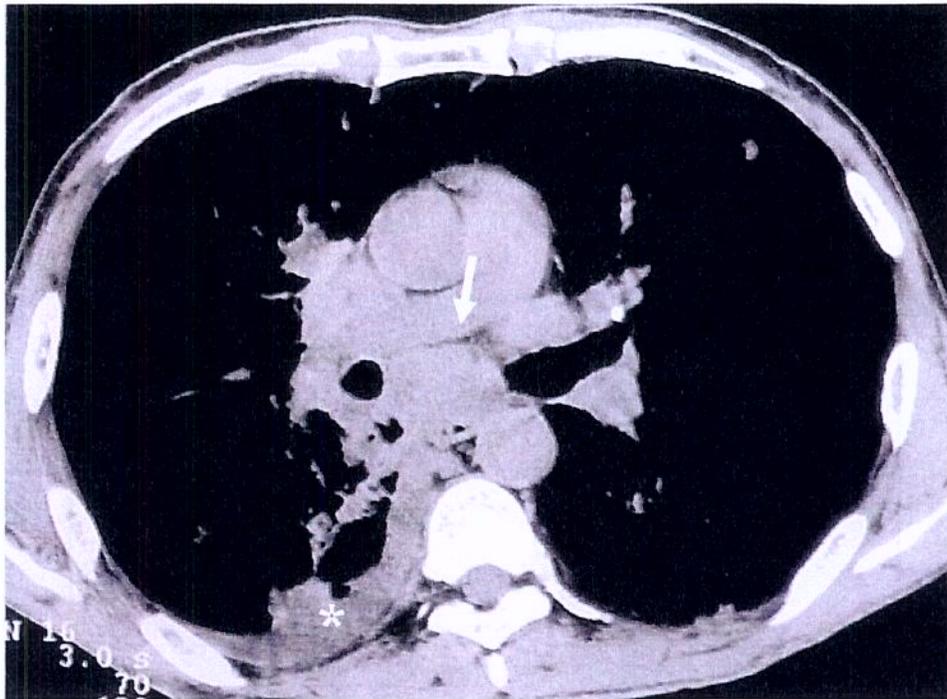


Figura 11- Imagem tomográfica no nível campo médio, em janela de mediastino, evidencia linfonodomegalia no sítio subcarinal (seta) e derrame pleural à direita (asterisco).

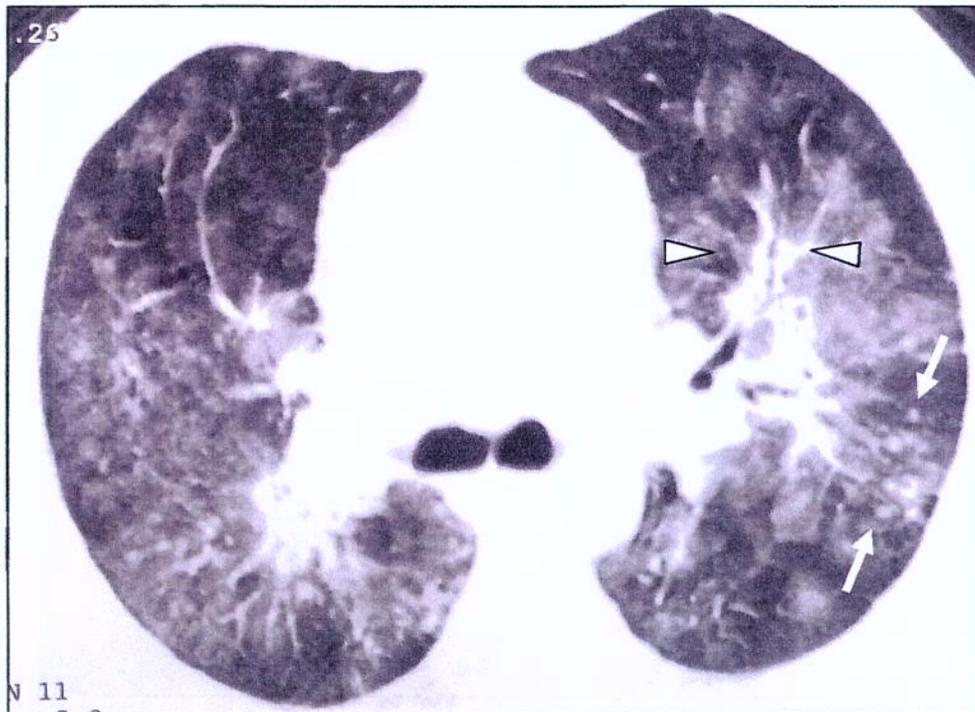


Figura 12- Imagem tomográfica no nível campo médio evidencia espessamento intersticial peribroncovascular (cabeças de seta), além de vidro fosco e alguns pequenos nódulos centrolobulares no lobo superior esquerdo (setas).

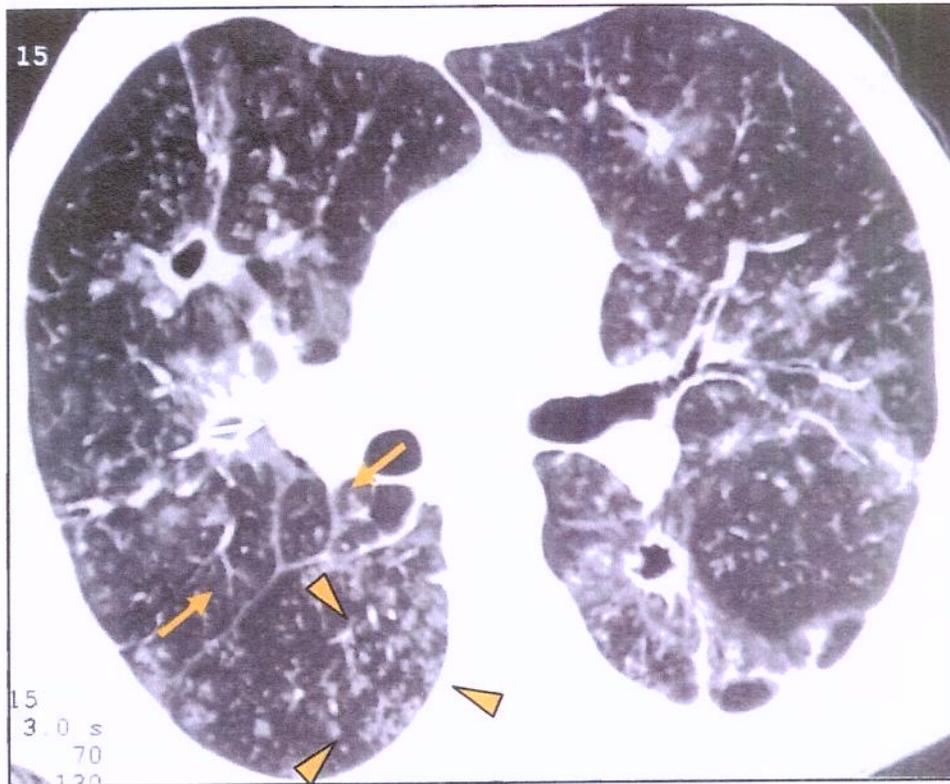


Figura 13- Imagem tomográfica no nível campo médio evidencia espessamento intersticial interlobular (setas), pequenos nódulos centrolobulares e árvore em brotamento (cabeças de seta), além de vidro fosco e nódulos cavitados.

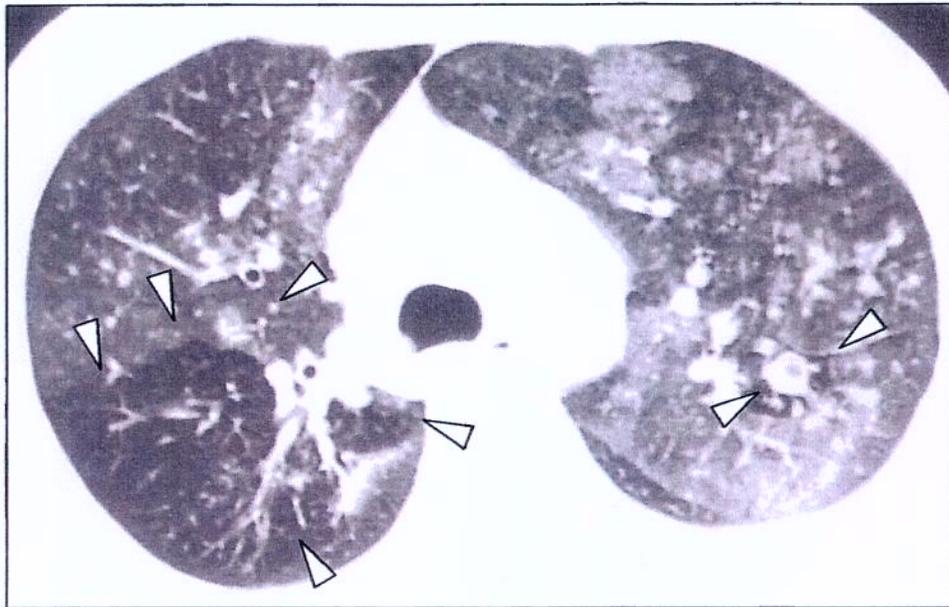


Figura 14- Imagem tomográfica no nível campo superior (em expiração) evidencia aprisionamento aéreo bilateralmente (cabeças de seta) , mais extenso no lobo superior direito, sendo observado também em pequena região do lobo superior esquerdo.

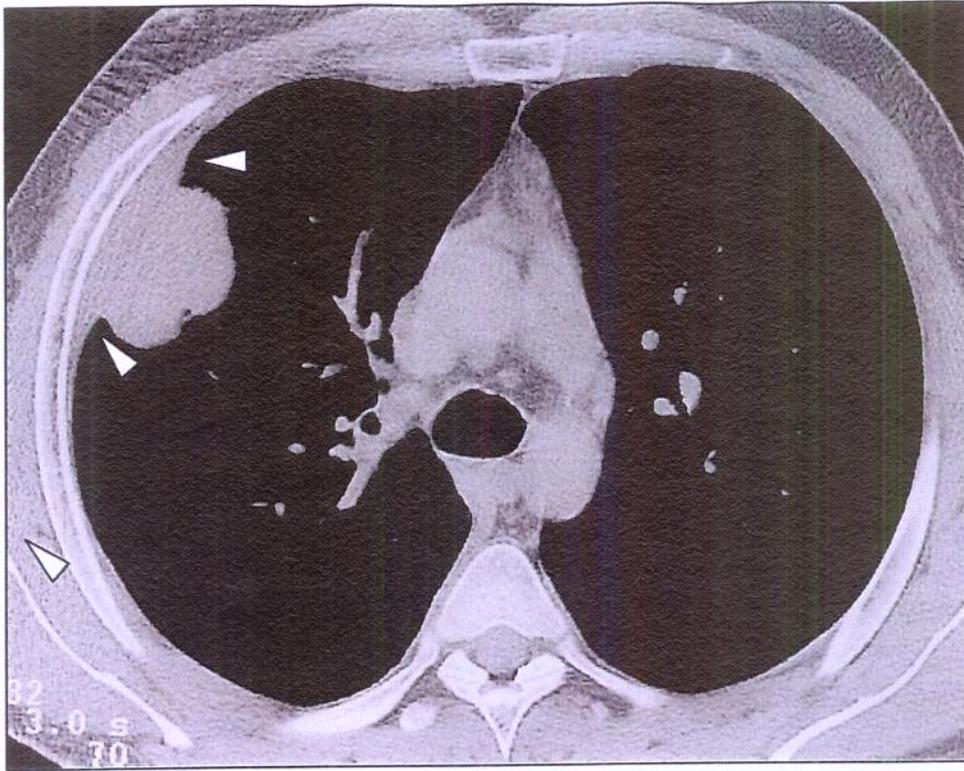


Figura 15- Imagem tomográfica no nível campo superior evidencia espessamento pleural (cabeças de seta) junto à massa no lobo superior direito.

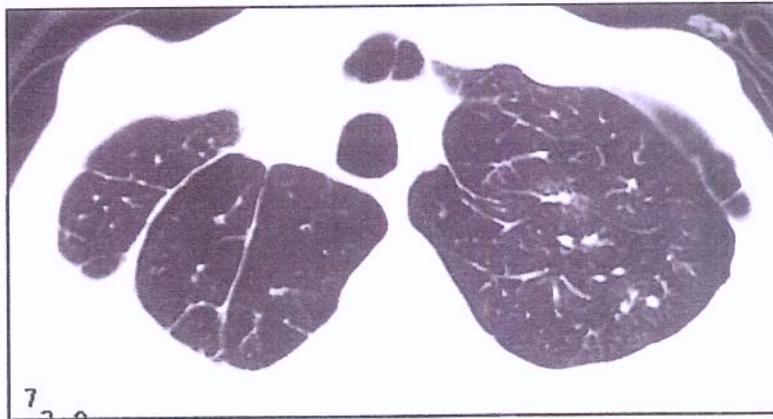


Figura 16- Imagem tomográfica no nível campo superior evidencia bandas parenquimatosas.

10- ANEXO

ANEXO 1- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
✉ Caixa Postal 6111, 13083-970 Campinas, SP
☎ (0_19) 3788-8936
FAX (0_19) 3788-8925
🌐 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html
✉ cep@fcm.unicamp.br

CEP, 16/12/03.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 428/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “AVALIAÇÃO DAS MODIFICAÇÕES EVOLUTIVAS DA PARACOCIDIOIDOMICOSE PULMONAR ATRAVÉS DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ALTA RESOLUÇÃO”
PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Elza Maria Figueiras Pedreira de Cerqueira
INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas - UNICAMP
APRESENTAÇÃO AO CEP: 18/09/2003
APRESENTAR RELATÓRIO EM: 16/12/04

II - OBJETIVOS

Contribuir para a definição de critérios tomográficos indicativos de atividade inflamatória da paracoccidiodomicose pulmonar, que possam ser utilizados como critério de cura e atividade da doença; em outras palavras, produzir parâmetros para melhor aproveitamento dos exames tomográficos como forma de auxiliar na definição de critérios (até hoje inexistentes) de cura e alta para os casos da doença em questão.

III - SUMÁRIO

Estudo de coorte não randomizado de séries de casos de paciente com diagnóstico de paracoccidiodomicose pulmonar, nos quais serão avaliados os exames, sobretudo a tomografia computadorizada de alta resolução em duas etapas. No início do tratamento e após 24 meses. Para comparar a evolução e estabelecer critérios de cura e evolução por método de imagem.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Como os exames fazem parte do acompanhamento do paciente portador desta patologia, não há risco adicional na investigação proposta. Como a comparação será feita pelos pesquisadores através das tomografias, sem a presença direta do paciente.

A pesquisadora acatou a sugestão do CEP e elaborou um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, estando de acordo com as normas da Resolução 196/96 e complementares.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na XII Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 16 de dezembro de 2003.


Prof. Dra. Carmen Sílvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP