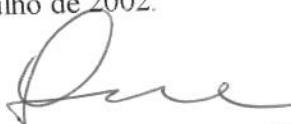


Ricardo Mendes Pereira

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM CRIANÇAS: APRESENTAÇÃO CLÍNICA,
EVOLUÇÃO, SEGUIMENTO E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SUPRA-RENAL.**

Este exemplar corresponde à versão final do exemplar da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Pediatria.

Campinas, 04 de julho de 2002.



Profª Dra Antonia Teresinha Tresoldi
Orientadora

Campinas 2002

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Ricardo Mendes Pereira

**PARACOCCIDIOIDOMICOSE EM CRIANÇAS: APRESENTAÇÃO CLÍNICA,
EVOLUÇÃO, SEGUIMENTO E AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SUPRA-RENAL.**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação
da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas,
para obtenção do Título de Doutor
em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Antonia Teresinha Tresoldi.

Co-orientador: Prof. Dr. Gil Guerra Júnior

Campinas 2002

200258454

UNIDADE	BC
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	P414p
V	EX
TOMBO BCI	51836
PROC.	16-837-02
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	16/12/02
Nº CPD	

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

CM00177097-5

BIBID 272468

P414p Pereira, Ricardo Mendes
 Paracoccidioidomicose em crianças: apresentação clínica, evolução,
 seguimento e avaliação da função supra-renal / Ricardo Mendes
 Pereira. Campinas, SP : [s.n.], 2002.

 Orientador : Antonia Teresinha Tresoldi
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
 de Ciências Médicas.

 1. Paracoccidioides brasiliensis. 2. Albumina. 3. Eosinofilia. I.
 Antonia Teresinha Tresoldi. II. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientadora:

Profa. Dra. Antonia Teresina Tresoldi

Membros:

1. Profa. Dra. Antonio Teresinha Tresoldi

2. Prof. Dr. Fabio Bucarechi

3. Profa. Dra. Vera Maria Santoro Belangero

4. Prof. Dr. Carlos Alberto Longui

5. Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo

**Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, área de
concentração Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas.**

Data: 2002

À Bel, minha esposa;
Aos meus filhos, Lucas e Théo;
por tudo que estamos construindo.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a. Dr^a. Antonia Teresinha Tresoldi, pelo apoio e dedicação em todas as fases deste estudo;

Aos pais dos pacientes com Paracoccidioidomicose por permitirem que seus filhos participassem desta pesquisa;

Às crianças com Paracoccidioidomicose que permitiram a coleta do sangue;

À MVL, o primeiro paciente que teve investigada a função supra-renal;

Ao Prof. Dr. Gil Guerra Júnior, pela co-orientação neste estudo;

À Prof^a. Dr^a. Eliana de Melo Barison, pelo auxílio na montagem do banco de dados e análise estatística;

Ao Prof. Dr. Fábio Bucarechi, pelo início do banco de dados e pelas sugestões no decorrer deste trabalho;

Ao Zuhair, Marinalva e Vitor pelo incentivo;

À Simone, secretária da Pós graduação, pelo ajuda em todas as fases deste estudo;

Ao FAEP FCM-UNICAMP pelo auxílio financeiro para a realização dos exames.

SUMÁRIO

I. RESUMO	i
II. ABSTRACT	iv
III. INTRODUÇÃO	7
1 PARACOCCIDIOIDOMICOSE	8
2 SUPRA-RENAL	17
3 PARACOCCIDIOIDOMICOSE E SUPRA-RENAL	20
IV JUSTIFICATIVA	25
V OBJETIVOS	27
1 OBJETIVO GERAL	28
2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
VI METODOLOGIA	29
1 SUJEITOS	30
2 COLETA DOS DADOS	31
3 EXAMES	32
4 DIAGNÓSTICO DE DISFUNÇÃO SUPRA-RENAL	33
5 DEFINIÇÕES UTILIZADAS	34
6 VARIÁVEIS ANALISADAS	36
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
8 ASPECTOS ÉTICOS	38
VII RESULTADOS	39
1 DA POPULAÇÃO TOTAL DE PACIENTES	40
2 DA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO SUPRA-RENAL	51
VIII DISCUSSÃO	60
IX CONCLUSÕES	68
X REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
XI ANEXOS	90
1 ANEXO A	91
2 ANEXO B	97
3 ANEXO C	101

TABELAS

Tabela 1. Queixa principal referida pelos 63 pacientes, nos 70 episódios de PCM, em número absoluto e a duração em dias (mediana).	42
Tabela 2. Manifestações clínicas dos 63 pacientes, nos 70 episódios de PCM, em número absoluto e percentagem.	42
Tabela 3. Valores médios, mediana, percentil 25 (P25), percentil 75 (P75), valor máximo e mínimo de hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, albumina, gamaglobulina e velocidade de hemossedimentação (VHS), no momento do diagnóstico, nos 70 episódios de PCM.	43
Tabela 4. Complicações clínicas e laboratoriais, em número absoluto, decorrentes da doença ou do tratamento, detectadas durante o acompanhamento dos 70 episódios de PCM.	44
Tabela 5. Mediana de idade, tempo de queixa, hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, albumina e gamaglobulina, nos dois grupos de pacientes com PCM.	51
Tabela 6. Distribuição por sexo nos dois grupos de pacientes com PCM.	52
Tabela 7. Distribuição dos órgãos acometidos, número absoluto e (percentagem), nos dois grupos de pacientes com PCM.	52
Tabela 8 – Local de realização da biópsia, órgãos acometidos e distribuição dos casos em relação aos grupos (A ou B), de cada um dos casos estudados.	53
Tabela 9 – Valores individuais, média, desvio padrão (DP) e mediana de cortisol pré e pós-estímulo com ACTH (250µg), elevação do cortisol e ACTH basal nos 23 pacientes e distribuição dos casos em relação aos grupos (A ou B).	54
Tabela 10 - Valores individuais, média, desvio padrão (DP) e mediana de aldosterona, renina, sódio (Na ⁺), potássio (K ⁺). relação Na ⁺ /K ⁺ , nos 23 pacientes estudados, albuminemia dos pacientes em início de tratamento e distribuição dos casos em relação aos grupos (A ou B).	56
Tabela 11 - Valores médios, desvio padrão (DP) e mediana de cortisol, cortisol pós-estímulo com ACTH (250µg), ACTH basal, aldosterona, renina, nos pacientes em início de tratamento (8) em relação à albuminemia.	59

FIGURAS

- Figura 1. Distribuição da procedência, em percentagem, dos 63 pacientes com PCM, segundo a Divisão Regional (DIR). 40
- Figura 2. Distribuição dos 63 pacientes com PCM, em percentagem, de acordo com o diagnóstico nutricional, segundo critério de Gómez. 41
- Figura 3. Valores das dosagens séricas de albumina(g/dl), apresentadas em “box-plot”, em 24 episódios de PCM, em relação ao momento do tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon, (* p < 0,01). 46
- Figura 4. Valores das dosagens séricas de gamaglobulina(g/dl), apresentadas em “box-plot”, em 18 episódios de PCM, em relação ao momento do tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon, (* p < 0,01). 47
- Figura 5. Valores das dosagens séricas de hemoglobina (g/dl), apresentadas em “box-plot”, em 29 episódios de PCM, em relação ao momento de tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* p < 0,01). 48
- Figura 6. Contagem de leucócitos (mm³) apresentadas em “box-plot”, em 29 episódios de PCM, em relação ao momento de tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* p < 0,01). 49
- Figura 7. Contagem de eosinófilos(mm³) em sangue periférico, apresentados em “box-plot”, em 29 episódios de PCM, em relação ao momento do tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* p < 0,01; ** p= 0,18). 50
- Figura 8. Valores das concentrações de cortisol (µg/dl) pré e pós-estímulo com ACTH (dose 250µg), nos 23 pacientes. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* p < 0,01). 55
- Figura 9. Valores das concentrações de cortisol (µg/dl), nos 23 pacientes, em relação aos grupos (A e B) apresentados em “box-plot”. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas (Teste de Mann-Whitney) (* p < 0,01). 57
- Figura 10. Valores das concentrações de cortisol (µg/dl) pós-estímulo com ACTH (250µg), nos 23 pacientes, em relação aos grupos (A e B) apresentados em “box-plot”. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas (Teste de Mann-Whitney) (* p < 0,01). 58

RESUMO

I - RESUMO

A Paracoccidioidomicose é uma infecção causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, que tem distribuição geográfica bem delimitada. Poucos são os casos na faixa etária pediátrica.

O objetivo deste trabalho foi de analisar a apresentação clínica, evolução e seguimento de crianças com PCM e avaliar a função da supra-renal em um grupo de dessas crianças relacionando as concentrações hormonais com as manifestações clínicas e laboratoriais. A avaliação da função supra-renal foi realizada com a dosagem basal de cortisol, ACTH, renina, aldosterona e cortisol pós-estímulo com ACTH.

Foram estudados 70 episódios de PCM. A proporção meninos: meninas foi de 1,3:1. A idade variou de 2 a 15 anos (média de 8 +/- 3 anos, mediana de 8 anos). À admissão, a maioria dos pacientes apresentava algum grau de desnutrição protéico-calórica (70%). As principais queixas foram adenomegalia e febre com duração média de 84,3 dias (mediana 60 dias). A maioria (84,2%) dos diagnósticos foi realizada pela biópsia ganglionar. Os achados laboratoriais mais importantes foram: anemia, leucocitose com eosinofilia, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia. A droga de escolha para o tratamento foi a associação sulfametoxazol-trimetoprina. Ocorreram seis óbitos. Demonstrou-se que a normalização dos exames laboratoriais (hemograma e eletroforese de proteínas) acontece até o sexto mês de tratamento.

A avaliação da função supra-renal foi realizada em 23 crianças, sendo oito em fase aguda de doença. As médias (+/- desvio padrão) de cortisol, cortisol pós-estímulo, ACTH, renina e aldosterona foram, respectivamente, 12,88 (+/- 1,35) µg/dl, 30,53 (+/- 2,12) µg/dl, 23,31 (+/- 1,72) pg/dl, 4,34 (+/- 5,75) ng/ml/h e 118,6 (+/- 98,0) pg/ml, todos dentro dos limites da normalidade. Nenhum paciente apresentou hipotensão arterial aferida. Em todos os pacientes as dosagens de sódio e potássio séricos foram normais. Três pacientes apresentaram níveis elevados de aldosterona e/ou renina, sendo que esses resultados puderam ser explicados pela hipoalbuminemia e ascite apresentada por um paciente e pela importante hepatite fúngica apresentada pelo outro.

Mesmo sendo rara em Pediatria a PCM deve ser lembrada nos casos de síndrome linfoproliferativa febril, em especial, nos casos que apresentam eosinofilia. A associação sulfametoxazol-trimetoprina se mostrou eficaz e o seguimento pode ser realizado com

hemograma e eletroforese de proteínas. Os resultados mostram que na população estudada não ocorreu acometimento supra-renal.

ABSTRACT

II - ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is a deep mycosis caused by *Paracoccidioides brasiliensis*, endemic in various regions of Latin América. The infection is thought to initiate in the lungs and then eventually disseminate, via the bloodstream and/or lymphatics to all parts of body. Few cases are describe in pediatric age.

~~The~~ ~~aim~~ of this work was to evaluate the clinical aspects, evolution, and follow-up of children with Paracoccidioidomycosis and evaluate their adrenal function, related with basal concentration of cortisol, ACTH, renin, aldosterone, and cortisol response to ACTH.

In this study, 70 cases of PCM were evaluated. The proportion between male female was 1.3:1. The children ranged in age from 2 to 15 years, with a mean of 8 ± 3 and a median of 8. The majority of patients presented some degree of malnutrition as they arrived at the hospital. The main complain was adenomegalia and fever, reported to be present for at a mean of 84.3 days (median of 60 days). The majority of diagnosis (84.2%) was confirmed by lymph nodes biopsy. Anemia, eosinophilia, hypoalbuminemia hypergammaglobulinemia were frequently found. The drug of choice for treatment was an association of trimethoprim-sulfamethoxazole. Six deaths were observed. It was demonstrated that the laboratorial exams normalization (hemogram and protein electrophoresis) occurred within 6 months of treatment. The adrenal assessment was performed in 23 children, 8 of them at the acute stage of the disease. The mean ($\pm$ SD) of cortisol, post-stimulus cortisol, ACTH, renin, and aldosterone were, respectively, $12.88 (\pm 1.35) \mu\text{g/dl}$, $23.31 (\pm 1.72) \text{ pg/dl}$, $4.34 (\pm 5.75) \text{ ng/ml/h}$ and $118.6 (\pm 98.0) \text{ pg/ml}$. All these parameters were within the normal limits. None of the patients presented arterial hypotension. In all patients, the serum levels of sodium and potassium were also normal. Tree patients presented high levels of aldosterone and/or rennin. These results can be explained by the hipoalbulminemia and ascite presented by one of the patients, and by the fungal hepatitis presented by the other.

Even being a rare disease in pediatrics, Paracoccidioidomycosis must be considered in cases where a febrile lymphoproliferative syndrome, specially when eosinophilia occurs. The association of trimethoprim-sulfamethoxazole was safe and

effective. The follow-up can be performed with protein eletrophoresis and hemogram. The results also shown that, in this population, the supra-renal was not compromised.

INTRODUÇÃO

III - INTRODUÇÃO

III.1 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma doença granulomatosa de evolução subaguda ou crônica e raramente tem apresentação aguda. Acomete especialmente os adultos jovens, sendo que o pulmão é o principal órgão afetado (LONDERO & MELO, 1988; FRANCO et al, 1989; BRUMMER, CASTANEDA, RESTREPO, 1993).

Em 1908, Adolfo Lutz* descreveu os dois primeiros casos de PCM em adultos, naquela época denominada de micose pseudocídica. Em crianças, a PCM foi descrita em 1911 por Montenegro**. Antes de ter a denominação de PCM, nome consagrado em 1971, foi denominada de blastomicose brasileira, blastomicose sul-americana, doença de Lutz, doença de Lutz-Splendore-Almeida, entre outras denominações (LACAZ, 1982).

O agente da PCM é o *Paracoccidioides brasiliensis*, um fungo dimórfico que, à temperatura ambiente, apresenta crescimento lento sob a forma de colônias brancas aderentes ao meio; à temperatura de 37° C ou quando em parasitismo surgem colônias leveduriformes amareladas. A transformação de uma fase para outra é reversível. As colônias da fase leveduriforme são compostas por células de tamanho variado, geralmente ovaladas. A forma mais característica destas células é a presença de múltiplos brotamentos ao redor de uma célula mãe, sendo esse aspecto conhecido como roda de leme, o que determina a identificação do fungo em culturas ou amostras clínicas (lavado bronco-alveolar, secreção ganglionar) (BRUMMER et al, 1993; REIS & COLOMBO, 1999).

*LUTZ, A apud RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis. In: FEIGIN, R. D. & CHERRY, J. D. - **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1992. P. 1928-1934.

** MONTENEGRO, J apud RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis. In: FEIGIN, R. D. & CHERRY, J. D. - **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1992. P. 1928-1934.

Ainda hoje se desconhece o habitat natural desse fungo, contudo, os dados epidemiológicos indicam que o mesmo está presente na natureza (BRUMMER et al, 1993; REIS & COLOMBO, 1999). O *P. brasiliensis* já foi isolado de forma esporádica em amostras de solo do Brasil e em outros países (NEGRONI, 1966; ALBORNOZ, 1971; FERREIRA et al, 1990; VERGARA et al, 1996). O fungo, também, foi encontrado em fezes de pinguins antárticos e em vísceras de tatu na região de Botucatu e no Pará (GEZUELE, 1989; SCAPOLIO, MONTENEGRO, FRANCO, 1996). No entanto, desconhece-se a importância desses animais no ciclo evolutivo do fungo (MARQUES et al, 1983; NAIFF et al, 1986; REIS & COLOMBO, 1999).

A PCM é uma micose de distribuição geográfica restrita ao continente americano. A maioria dos casos ocorre do México à Argentina. Em torno de 80% dos casos acontecem no Brasil, principalmente nas regiões Sul e Sudeste (GREER & RESTREPO, 1977). Até 1994, apenas 43 casos da doença ocorreram fora da área endêmica, sendo que todos os casos tinham morado ou visitado áreas endêmicas. Vale ressaltar que, em alguns casos, o intervalo entre o contato com o fungo na região endêmica e o surgimento da doença chegou há 15 anos (AJELLO & POLONELLI, 1985; BRUMMER et al, 1993).

A maioria dos casos acontece na faixa etária dos 30-60 anos. É uma doença rara em Pediatria, sendo descritos aproximadamente 5% dos casos nesta faixa etária (CASTRO & DEL NEGRO, 1976; FARHAT et al, 1986). Em uma revisão de 1899 casos de PCM; apenas 3,7% dos casos ocorreram em menores de 14 anos e apenas cinco casos, em menores de sete anos (LONDERO & MELO, 1983). Testes cutâneos demonstram, em população de área endêmica, que o contato com o fungo ocorre nas duas primeiras décadas de vida (BRUMMER et al, 1993).

Na população adulta, existe uma proporção homem-mulher de 15:1. Importante salientar que os testes cutâneos apresentam positividade semelhante em ambos os sexos, indicando que o desenvolvimento da doença é mais freqüente nos homens. Essa proporção entre os sexos é explicada pelos fatores imunológicos dependentes de estrógeno, que

bloqueiam a transformação da forma miceliana em leveduriforme. A diferença não ocorre na população pediátrica pré-pubere (CASTRO & DEL NEGRO, 1976; GREER & RESTREPO, 1977; LONDERO & MELO, 1983; MARQUES et al, 1983; LONDERO & RAMOS 1990; BRUMMER et al, 1993). Na Colômbia, Equador e Argentina essa relação chega a ser de 150:1 (GREER & RESTREPO, 1977).

Apesar de ocorrerem casos em pacientes de zona urbana que não tiveram contato com a zona rural, a grande maioria dos casos acontece em indivíduos que residem na zona rural ou nas proximidades (BRUMMER et al, 1993).

Um maior número de casos acontece na população branca e raramente em índios. Para avaliar a influência da raça no desenvolvimento da PCM, alguns autores estudaram a relação entre os antígenos de histocompatibilidade (HLA) e a PCM. Contudo, os HLA envolvidos foram diferentes nas populações estudadas. Na população brasileira, o HLA envolvido foi o B40 (LACERDA, ARCE-GOMEZ, QUEIROZ-TELLES, 1988; GOLDANI et al, 1991), e num estudo realizado na Colômbia, o A9 foi o mais freqüente (RESTREPO, RESTREPO, RESTREPO, 1983). Determinar a influência da raça na incidência da doença é difícil, visto a grande miscigenação que acontece na população latina (BRUMMER et al, 1993).

Em relação à transmissibilidade, dados epidemiológicos sugerem que não deve existir transmissão pessoa-pessoa (BRUMMER et al, 1993).

A patogenia da PCM não é totalmente explicada uma vez que não se conhece o habitat natural do *P. brasiliensis* (RESTREPO, 1988; CONTI-DIAZ & RILLA, 1989). Atualmente se acredita que a via inalatória seja a porta de entrada do *P. brasiliensis*. Chegando nos pulmões, os fungos, na forma micelial, são fagocitados por macrófagos locais, ocorrendo a transformação para o estado leveduriforme. A partir desse órgão, acontece a disseminação que pode ser linfática ou hematogênica e, na dependência da imunidade do hospedeiro, vai ou não desenvolver a doença. Estima-se que 10% da população brasileira tenha contato com o fungo, mas, apenas, uma minoria irá desenvolver

a doença (GIRALDO et al, 1976; LONDERO, 1986; BRUMMER et al, 1993; REIS & COLOMBO, 1999).

A PCM apresenta duas formas distintas: a forma juvenil ou subaguda e a tipo adulta ou crônica (LONDERO & SEVERO, 1981; RESTREPO et al, 1986; LONDERO, 1986; MONTENEGRO, 1986; FRANCO et al, 1987; RESTREPO, 1992; BRUMMER et al, 1993 REIS & COLOMBO, 1999). Atualmente é usada a classificação clínica de Medelin (FRANCO et al, 1987), permitindo assim a comparação das manifestações clínicas entre diferentes estudos.

A forma juvenil é caracterizada pelo início agudo, com intenso envolvimento do sistema reticuloendotelial; a maioria dos pacientes acometidos são crianças e adultos jovens. Cerca de 5% dos casos de PCM apresentam-se nessa forma clínica, considerada a mais grave e com alta taxa de mortalidade, em torno de 10% (LONDERO & MELO, 1983; TERRA et al, 1991). Na forma juvenil, os órgãos mais frequentemente envolvidos são sistema reticuloendotelial, pele, mucosas e glândulas supra-renais (CASTRO & DEL NEGRO, 1976; OCHOA, FRANCO, RESTREPO, 1991; RESTREPO, 1992; REIS & COLOMBO, 1999). O acometimento pulmonar ocorre em menos de 5% dos casos e, menos frequentemente, pode ocorrer envolvimento ocular, de sistema nervoso central, de ossos (nestes, as lesões são geralmente líticas, única ou múltiplas e os ossos mais atingidos são os ossos das extremidades, arcos costais, crânio, clavículas, escápulas), do sistema geniturinário, miocárdio, pericárdio, endocárdio, timo, hipófise e tireóide (ROSÁRIO FILHO et al, 1985; FARHAT et al, 1986, RESTREPO, 1992; REIS & COLOMBO, 1999). Nas crianças menores de 10 anos de idade, o achado de hepatoesplenomegalia é mais freqüente que em crianças maiores, enquanto o envolvimento cutâneo-mucoso e osteoarticular é mais freqüente nas últimas (HILDEBRANDO et al, 1987). Na forma juvenil, pelo aumento de gânglios mesentéricos, pode ocorrer obstrução intestinal ou das vias biliares e podem acontecer quadros de má absorção, secundários a linfangectasia intestinal e, em consequência, agravamento do estado nutricional e diminuição da absorção de medicamentos administrados por via oral (LONDERO & MELO, 1983;

HILDEBRANDO et al, 1987; TERRA et al, 1991, COLOMBO et al, 1994; LONDERO et al, 1997).

A forma crônica, onde o acometimento pulmonar é freqüente, ocorre em mais de 90% dos casos de PCM, sendo caracterizada pelo início insidioso. Nessa forma, a doença pode levar anos até ser diagnosticada (LONDERO, 1986; FRANCO et al, 1989; LONDERO & RAMOS, 1990). Pode ter apresentação uni ou multifocal. Em 25% dos casos, o único órgão envolvido é o pulmão (unifocal), e no restante dos casos o acometimento pode ser sistêmico (multifocal) (RESTREPO et al, 1976; LONDERO & SEVERO, 1981; LONDERO, 1986; FRANCO et al, 1989; LONDERO & RAMOS, 1990). Além dos pulmões, pele e mucosas são atingidas freqüentemente. Por ser uma doença polimórfica, acomete qualquer órgão ou sistema (RESTREPO et al, 1976; LONDERO, 1986; FRANCO et al, 1989; LONDERO & RAMOS, 1990). Na forma pulmonar localizada, o quadro clínico é semelhante ao da tuberculose (BRUMMER et al, 1993).

A PCM pode manifestar-se associada a outras doenças. Merece destaque a associação com tuberculose, que acontece em torno de 10% dos casos (DEL NEGRO, 1982; LONDERO & RAMOS, 1990). Outras associações descritas foram com Doença de Hodgkin, outras doenças fúngicas e hanseníase (DEL NEGRO, 1982).

O diagnóstico é baseado na demonstração do fungo, seja pelo exame direto ou por cultura, não havendo dificuldades para o isolamento do agente em amostras clínicas. O exame direto permite a visualização de formas leveduriformes com múltiplos brotamentos. As amostras também devem ser submetidas a clareamento com hidróxido de potássio para melhor visualização. A positividade desses métodos é de 85% a 100% (BRUMMER et al, 1993). O crescimento em cultura é lento, 20 a 30 dias. É necessário que o cultivo seja feito a temperatura de 37 °C para se demonstrar o dimorfismo do fungo (REIS & COLOMBO, 1999). Durante o crescimento em cultura pode ocorrer a contaminação por bactérias, especialmente escarro e lavado bronco-alveolar, dificultando a identificação do *P. brasiliensis*. Os exames de histologia revelam reação granulomatosa, sendo possível visualização de elementos leveduriformes com múltiplos brotamentos (REIS &

COLOMBO, 1999). Atualmente já existe uma sonda específica, técnica de biologia molecular, capaz de identificar o fungo em culturas, tornando o diagnóstico mais acurado que as técnicas descritas anteriormente (SANDHU, 1997).

O diagnóstico também é realizado através da demonstração de anticorpos ou de antígenos (RESTREPO, 1984). Desde 1916 já se realizam métodos imunodiagnósticos (reação de fixação de complemento) para PCM (BRUMMER et al, 1993), sendo que esse método foi o único disponível até os anos 60 (REIS & COLOMBO, 1999). Existem vários métodos para confirmar o diagnóstico e para o seguimento pela demonstração de anticorpos. A fixação de complemento demonstra sensibilidade em torno de 90%, com especificidade que varia entre 60% a 90%. Essa técnica é de uso limitado pela sua complexidade e pela instabilidade dos reagentes (MENDES-GIANNINI, DEL NEGRO, SIQUEIRA, 1994). A imunodifusão demonstra sensibilidade em torno de 89% a 91% e especificidade de até 100% (DEL NEGRO et al, 1991). Geralmente os títulos de anticorpos precipitantes são mais baixos, surgem mais cedo e diminuem mais precocemente que os detectados pela fixação de complemento (REIS & COLOMBO, 1999). Outras técnicas tem sido descritas mais recentemente: (i) aglutinação pelo látex, (ii) hemaglutinação passiva, (iii) imunofluorescência, (iv) ELISA, (v) ELISA de captura e (vi) *western blot* (PESTANA & WANKE, 1976; RESTREPO & MONCADA 1978; MENDES-GIANNINI et al, 1984; MENDES-GIANNINI et al, 1990; TABORDA & CAMARGO, 1993; CAMARGO et al, 1994). Todos esses métodos apresentam sensibilidade e especificidade diferentes; por isso se recomenda a realização de dois métodos diferentes para um diagnóstico mais preciso (CONTI-DIAZ et al, 1980; CAMARGO et al, 1984; RESTREPO, 1984; CANO & RESTREPO, 1987; CAMPOS et al, 1990; CRUZ et al, 1990; FERREIRA et al, 1990; ROBLES, 1990; DEL NEGRO et al, 1991; MENDES-GIANNINI, DEL NEGRO, SIQUEIRA, 1994). Mesmo sendo exames úteis para o diagnóstico os testes sorológicos são preferencialmente utilizados no seguimento dos pacientes (BLOTTA, 1993). Os testes sorológicos são um método útil para a detecção de recorrência, embora a recidiva clínica surja antes da sorológica (ALVES, 1996). Deve-se lembrar que a imunidade humoral não é protetora e que os títulos de anticorpo podem permanecer por toda a vida, mesmo após o controle clínico da doença (REIS & COLOMBO, 1999). Portanto, métodos que permitam

essa diferenciação são necessários. Existem grupos que estão desenvolvendo tentativas de quantificar antígenos circulantes, contudo ainda demonstram baixa sensibilidade e grande dificuldade técnica (MENDES-GIANNINI et al, 1989; FREITAS DA SILVA & ROQUE-BARREIRA, 1992).

Os testes cutâneos (paracoccidina) podem ser negativos nas formas disseminadas de doença. Podem tornar-se positivos durante o tratamento, indicando uma recuperação da imunidade celular; contudo, têm grande valor quando são usados para demarcar áreas endêmicas nos estudos populacionais (NEGRONI & ROBLES, 1974; DE ANDRADE et al, 1984; HAY, ROSE, JONES, 1987; NAIFF et al, 1988; PEREIRA & BARBOSA, 1988; MARTIN & LOPEZ, 1989; SANTOS & PEDROSA, 1990; MUSSATTI, PERAÇOLI, SOARES, 1994; REIS & COLOMBO, 1999).

Os achados laboratoriais inespecíficos mais frequentes são anemia, leucocitose, eosinofilia (representa um estado de hipersensibilidade aos antígenos, mas também pode indicar hipofunção supra-renal), hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia e aumento da velocidade de hemossedimentação. Não são exames úteis para o diagnóstico, mas podem ser importantes para o seguimento (FIORILLO & MARTINEZ, 1982; HILDEBRAND et al, 1987; LONDERO et al, 1997; FONSECA, PARDAL, SEVERO, 1999).

Geralmente os pacientes com PCM não apresentam deficiência na produção de anticorpos. Na forma juvenil, a produção de anticorpos é elevada e a dosagem das imunoglobulinas tem valor no diagnóstico e para o acompanhamento. Os níveis de IgG e IgE são elevados, enquanto que os níveis de IgA e IgM estão próximos aos valores normais (YARZÁBAL et al, 1980; BARBOSA et al, 1981; SILVA et al, 1981; ARANGO & YARZÁBAL, 1982; RESTREPO, 1982; ROBLES, 1985).

Os pacientes com PCM apresentam acentuada depressão da resposta celular, demonstrada pelos testes cutâneos (tuberculina, candidina, paracoccidina) e, normalmente, apresentam recuperação de resposta celular com o tratamento (SILVA et al, 1981; ROBLES, 1985; MUSSATTI et al, 1994).

O tratamento proposto é prolongado, não existindo um consenso de qual seria a duração ideal do mesmo. A suspensão precoce causa altos índices de reativação da doença e isso tem feito com que o tratamento seja demorado (em média, de seis meses a dois anos). Atualmente, sugere-se que o tratamento seja dividido em duas fases: (i) ataque - que visa ao controle dos sinais clínicos, (ii) manutenção - que visa a reduzir as chances de recidiva da doença. Podem ser utilizados os derivados sulfamídicos, derivados azólicos e, nas formas graves, a anfotericina B (BRUMMER et al, 1993; MENDES, NEGRONI, ARECHVALA, 1994; REIS & COLOMBO, 1999).

Os derivados sulfamídicos são usados, com sucesso, desde a década de 40 (RIBEIRO, 1940). Atualmente, a forma mais amplamente utilizada é a associação de sulfametoxazol-trimetoprina, que apresenta boa tolerância e poucos efeitos colaterais (urticária, náusea vômitos, leucopenia, anemia megaloblástica) (RESTREPO & ARANGO, 1980; STEVEN & VO, 1982). Estudos demonstram que a eficácia desta combinação supera os 80%, e que o insucesso está relacionado à não adesão ao tratamento (BARRAVIERA et al, 1989; REIS & COLOMBO, 1999).

A anfotericina B é usada nas formas graves de PCM, desde a década de 50 (LACAZ & SAMPAIO, 1958). Geralmente é utilizada no início do tratamento desses casos e, posteriormente, é substituída pela associação sulfametoxazol-trimetoprina embora nem todos os autores concordem com esse esquema (DEL NEGRO, 1974; DILLON et al, 1986; BORELLI, 1987). É a droga de escolha nos casos de resistência clínica às outras drogas utilizadas. Apresenta eficácia comprovada, embora sejam freqüentes as reações adversas: náuseas, vômitos, febre, tremor, nefrotoxicidade, hipocalemia, alterações eletrocardiográficas, anemia, disfunção hepática (BRUMMER et al, 1993; REIS & COLOMBO, 1999).

O tratamento da PCM, com cetoconazol, foi iniciado em 1978 com excelentes resultados, com taxa de cura em 90% dos casos, mas com efeitos colaterais (ginecomastia, diminuição da libido) que restringem seu uso (RESTREPO et al, 1985; NEGRONI, 1987).

É sugerido que novos estudos são necessários para avaliar a eficácia desta droga em prevenir recidivas (REIS & COLOMBO, 1999). O itraconazol vem sendo usado com excelentes resultados, igual ou superior aos do cetoconazol, e com menos efeitos colaterais, sendo considerado, por diversos autores, a droga de escolha, embora estudos mais longos sejam necessários para avaliar a incidência de recidiva com seu uso (NEGRONI et al, 1987; MUNERA et al, 1989; NARANJO et al, 1990; BRUMMER et al, 1993; REIS & COLOMBO, 1999). O fluconazol é outra alternativa, com resultados promissores, principalmente nos casos com acometimento do sistema nervoso central, por sua penetração no tecido cerebral (DIAZ et al, 1992; REIS & COLOMBO, 1999).

III. 2 - SUPRA-RENAL

No século II, Galeno* descreveu uma estrutura, acima dos rins, com circulação independente porém sem função determinada. Eustáquio (1565)** estudou com maior detalhe esta estrutura, denominando-a de supra-renal. Addison (1855)*** descreveu o primeiro caso de insuficiência supra-renal. Por outro lado, De Crecchio (1865)**** descreveu o primeiro caso de hiperplasia supra-renal congênita.

A supra-renal começa a ser formada a partir da quarta semana de gestação, sendo constituída de duas partes distintas: o córtex, de origem mesodérmica e a medular, de origem ectodérmica. A partir da décima segunda semana de gestação, o córtex supra-renal já está em pleno funcionamento (DICTCHEKENIAN, 1998).

As supra-renais são órgãos retroperitoneais, que pesam três a cinco gramas cada. A supra-renal direita está em contato com o lobo hepático direito e a veia cava inferior, enquanto que a supra-renal esquerda tem contato com a aorta, o diafragma e os nervos esplâncnicos. A circulação arterial é feita pelas artérias supra-renais superior, média e inferior, que são originárias das artérias aorta, renal e frênica. A drenagem venosa, à direita, é feita diretamente da veia supra-renal para a cava inferior, e a da supra-renal esquerda é realizada pela veia supra-renal esquerda que desemboca na veia renal esquerda (DICTCHEKENIAN, 1998).

*GALENO apud DICTCHEKENIAN, V. - Fisiologia Adrenal. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo. ATHENEU, 1998. p.131-133.

EUSTÁQUIO apud DICTCHEKENIAN, V. - Fisiologia Adrenal. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra. São Paulo. ATHENEU, 1998. p.131-133.

***ADDISON apud DICTCHEKENIAN, V. - Fisiologia Adrenal. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo. ATHENEU, 1998. p.131-133.

****DE CRECCHIO apud DICTCHEKENIAN, V. - Fisiologia Adrenal. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo. ATHENEU, 1998. p.131-133.

O córtex supra-renal é constituído por três camadas distintas: (i) glomerular - responsável pela síntese dos mineralocorticóides (ii) fasciculada - responsável pela síntese dos glicocorticóides (iii) reticular - responsável pela síntese dos andrógenos. O substrato comum para a síntese das três classes de hormônios é o colesterol (DRUCKER & NEW, 1987; DICHTCHEKENIAN, 1998).

O nível de cortisol circulante é o responsável pelo controle do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, através de um sistema de retro-controle. O hipotálamo controla a secreção de ACTH, sua variação diurna e seu aumento no estresse, através do fator de liberação de corticotropina. Qualquer situação que leve à diminuição do nível de cortisol acarretará em uma elevação do ACTH. O controle da produção e secreção de aldosterona é feito pelo sistema renina-angiotensina, que responde às condições de equilíbrio eletrolítico e volume plasmático. A elevação do potássio sérico também estimula a secreção de aldosterona. O ACTH estimula a secreção de cortisol, desoxicorticosterona, corticosterona e androgênios, através das camadas fascicular e reticular, enquanto a secreção de aldosterona é regulada primariamente pela angiotensina e sendo o efeito estimulante do ACTH, provavelmente, um efeito secundário sobre a secreção desse hormônio (DRUCKER & NEW, 1987; DICHTCHEKENIAN, 1998).

A insuficiência supra-renal é clinicamente expressada pela secreção inadequada de glicocorticóides e/ou mineralocorticóides, sendo pouco freqüente na faixa etária pediátrica. A insuficiência supra-renal pode ser classificada em: (i) primária - congênita (hipoplasia supra-renal, adenoleucodistrofia, hiperplasia supra-renal) ou adquirida (idiopática, pós-tuberculose, pós-PCM, pós-meningococcemia, etc.); (ii) secundária ou hipofisária - deficiência isolada de ACTH, pan-hipopituitarismo; (iii) terciária ou hipotalâmica - lesão hipotalâmica, suspensão de glicocorticóide (MENDONÇA, 1998).

O quadro clínico da insuficiência supra-renal depende da extensão da lesão, tendo como achados freqüentes os sintomas decorrentes da produção insuficiente de glicocorticóide (fraqueza, fadiga, anorexia, hipoglicemia, perda de peso, hiperpigmentação da pele e mucosa) e da produção insuficiente de mineralocorticóides (hiponatremia,

hipercaliemia, hipotensão arterial). A deficiência de andrógenos somente aparece com o início da puberdade que pode ser retardada ou não acontecer, especialmente no sexo feminino (MENDONÇA, 1998).

O diagnóstico de insuficiência glicocorticóide é confirmado, entre outras maneiras, por uma das três situações (i) concentração de cortisol sérico diminuído, nos casos graves; (ii) concentração no limite inferior da normalidade de cortisol sérico, com concentração elevada de ACTH; (iii) ausência de elevação da concentração de cortisol sérico, no teste com ACTH, indicando baixa reserva de glicocorticóide, situação frequentemente encontrada. O diagnóstico de produção insuficiente de mineralocorticóide é feito (i) presença de hiponatremia e/ou hipercaliemia; (ii) pela dosagem de aldosterona e renina plasmática (MENDONÇA, 1998).

III.3 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE E SUPRA-RENAL

O acometimento da supra-renal pelo *P. brasiliensis* é descrito desde 1914*, em necrópsias.

Em 1961, em um estudo de necrópsias, entre 56 indivíduos, 27 (48%) tinham acometimento da supra-renal por PCM, enquanto que, a presença de tuberculose foi detectada em 13,4%. Nesse mesmo estudo, o acometimento da supra-renal por PCM foi o terceiro mais freqüente, sendo precedido pelo pulmonar e ganglionar (DEL NEGRO, 1961). A partir desta data, vários outros autores descrevem envolvimento da supra-renal em necrópsia de pacientes com PCM (BALDI, TERLIZZI, GISONI, 1968; BRASS, 1969; SALFELDER, DOEHNERT, DOEHNERT, 1969). Um estudo avaliou 254 casos de adrenalite achados a partir de 131.466 necropsias, num período de 50 anos, sendo constatado que 43,7% e 33,8% dos acometimentos foram secundários à tuberculose e à PCM, respectivamente (FERNANDES et al., 1991).

Em 1966, MARSIGLIA & PINTO descrevem quatro pacientes com alteração da função supra-renal confirmados laboratorialmente.

DEL NEGRO et al (1980) demonstraram hipofunção da supra-renal em 11 de 23 pacientes estudados, caracterizada por deficiência de glicocorticóide, avaliada pelo teste agudo de ACTH e dosagem de cortisol em 8 ou pela deficiência de mineralocorticóide, demonstrada pela dosagem de aldosterona, em 5. Portanto dois pacientes apresentaram disfunção glicocorticóide e mineralocorticóide.

Em um relato de 15 casos de pacientes com insuficiência supra-renal primária, três casos foram causados por *P. brasiliensis* e outros três casos por *M. tuberculosis* (AZEVEDO, SCHMID, GROSS, 1986).

* VIANA apud DINIZ, L. M.; PEDROSO, E. R.; BAMBIRRA, E. - Adrenal Gland Involvement Associated with Paracoccidioidomycosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 21: 173-176, 1988.

Na população adulta, a hipofunção da supra-renal apresenta-se de múltiplas formas, desde uma reserva diminuída sem sintomas, até acentuada redução e finalmente doença de Addison (DEL NEGRO, 1980). Essa afirmação é também demonstrada num estudo que avaliou cortisol, ACTH, 17-hidroxycorticosteróide (urina 24 horas), pré e pós-estímulo com ACTH. Nesse trabalho, foi possível demonstrar que a maioria dos pacientes com PCM apresenta baixa reserva adrenocortical caracterizada por uma baixa elevação do cortisol pós-ACTH, ACTH basal elevado e as dosagens urinárias de 17-hidroxycorticosteróides sem elevação (TENDRICH et al., 1987). Deve-se ressaltar que nesse estudo não foi especificado o medicamento utilizado para o tratamento, assim como, o momento de realização das dosagens hormonais.

Em um grupo de sessenta pacientes com PCM, DINIZ, PEDROSO & BAMBIRRA (1988) encontraram alteração da função supra-renal em dez deles e sugeriram que essa alteração possa estar relacionada com a forma disseminada da doença, com o tempo prolongado da mesma (maior que cinco anos), e que se manifestara com hipotensão arterial. Os autores postularam que o maior envolvimento nos casos com longo tempo de doença, fosse devido a uma maior chance de disseminação hematogênica, e consequentemente, maior risco de acometimento da supra-renal. Os pacientes com disfunção supra-renal apresentavam aumento da fosfatase alcalina, entretanto os autores não puderam relacionar a hipofunção da supra-renal com a elevação de outras enzimas hepáticas, visto que a única enzima alterada foi a fosfatase alcalina, sugerindo, então, que esse aumento fosse decorrente de lesão óssea causada pela doença.

TENDRICH et al (1991) detectaram o envolvimento da supra-renal após teste de estímulo com ACTH, tanto na secreção de cortisol (7/15 casos) quanto na de aldosterona (5/15 casos). Além desta avaliação, foi demonstrado que a associação da ultra-sonografia com a tomografia computadorizada aumentava a sensibilidade, para diagnosticar alteração no tamanho e/ou na forma da supra-renal para 85%, enquanto que, isoladamente, a sensibilidade era de 71% e 43%, respectivamente.

MOREIRA et al (1992) demonstraram que além da elevação nos níveis de ACTH e baixos níveis de cortisol, pacientes com PCM apresentavam diminuição nas concentrações de aldosterona e de androstenediona após teste de estímulo com ACTH, e o nível basal de sulfatodihidroandrostenediona (SDHEA) e de androstenediona também eram baixos, indicando um comprometimento de todo o córtex supra-renal, mas em grau variado, isto é, alguns pacientes apresentavam alterações na função glicocorticóide; outros, na mineralocorticóide; outros, na função androgênica, e outros, em todas as funções. A avaliação completa foi realizada em 26 pacientes sendo que as alterações mais frequentes foram nas concentrações de SDHEA e da aldosterona, não existindo ainda uma explicação para esses resultados de envolvimento qualitativos diferentes da função da supra-renal.

COLOMBO, FAICAL, KATER (1994) discutiram a dificuldade de determinar a real incidência de acometimento supra-renal, visto as diferentes metodologias empregadas, exemplificando que, em alguns estudos, foi realizada a avaliação somente dos pacientes que apresentavam clínica sugestiva de disfunção supra-renal. Nesse mesmo estudo, os autores mostraram um pequeno número de casos (14%) de insuficiência da supra-renal, sendo que a avaliação foi realizada em todos os casos de PCM, independente da presença de clínica que sugerisse hipofunção da supra-renal, e os resultados foram comparados com um grupo controle. Os exames utilizados foram dosagem de cortisol basal e cortisol uma hora pós-estímulo com ACTH.

Para OLIVEIRA et al. (1995), o que chamou mais atenção nos pacientes com PCM foi a hipofunção mineralocorticóide, sendo freqüente o achado de hipotensão arterial, hiponatremia, e hipercalcemia.

Vários outros relatos foram publicados, quer seja em achados de necrópsias ou de avaliação clínico-laboratorial (SAAD et al, 1962; COSTA, MENDES, SCHERMANN, 1972; MURRAY, LITTMAN, ROBERTS, 1974; OSA, PETERSON, ROBERTS, 1981; FRANCO & MONTENEGRO, 1982; KOREN et al., 1985; ABAD et al, 1986; COLOMBO, 1989; MARCHIORI et al., 1990; Do VALLE et al., 1993; FAIÇAL et al.,

1996; HERNÁNDEZ, PATIÑO, MONTES DE OCA, 1997). Em nenhum dos relatos (necrópsias ou clínico-laboratorial) houve inclusão de pacientes pediátricos.

O diagnóstico clínico de insuficiência supra-renal em pacientes com PCM pode ser difícil de ser realizado pelos seguintes fatos: (i) a insuficiência supra-renal clínica só se comprova clinicamente quando 90% da glândula foi destruída, (ii) os sintomas de Doença de Addison são inespecíficos, (iii) astenia, perda de peso, anorexia e dor abdominal frequentemente estão associados com PCM (MOREIRA et al, 1992).

A literatura sobre a elevada frequência de acometimento supra-renal é extensa. Alguns autores sugerem que seja devido aos:

- (i) níveis elevados de glicocorticóides das veias renais, o que causaria uma inibição local da imunidade celular (as concentrações dos glicocorticóides nas veias supra-renais são 20 a 40 vezes maiores que na circulação sistêmica);
- (ii) presença de granulomas nas supra-renais durante a doença;
- (iii) uso de drogas que inibem a esteroidogênese (por exemplo, cetoconazol) (FRENKEL, 1960; ANGELI, MASERA GATTI, 1991).

SOARES et al. (2000) propuseram que avanços no entendimento do envolvimento da supra-renal poderão ocorrer com o estudo da PCM em ratos com alta capacidade de produzir anticorpos contra hemácias de carneiro e humanas. Essa capacidade é relacionada com a função do macrófago. Nesses ratos a infecção por *P. brasiliensis* causa uma lesão difusa da glândula supra-renal, enquanto que em ratos com baixa capacidade de produzir anticorpos contra hemácias, a lesão fica limitada a córtex da supra-renal.

De tudo que foi exposto, pode-se concluir que existe uma dificuldade em comparar a real incidência de acometimento supra-renal em indivíduos com PCM, por diversos motivos, principalmente:

- (i) diferentes metodologias empregadas;
- (ii) diferença entre as populações estudadas;
- (iii) grande número de casos de necropsias.

Apesar da lesão supra-renal ser freqüente, deve-se ressaltar que a recuperação da função após tratamento da PCM foi descrita pela primeira vez em 1981 (OSA, PETERSON, ROBERTS, 1981). Outros casos de recuperação pós-tratamento com derivados das sulfas ou cetoconazol já foram relatados (ABAD et al, 1986; DO VALLE et al, 1993). Segundo Torres et al (1952), a recuperação da função pode ser assim explicada: no início da doença formam-se pequenos trombos de fungos que bloqueiam a circulação, resultando em isquemia da supra-renal. Com o tratamento, acontece a dissolução dos trombos, revascularização e, conseqüentemente, recuperação da função da supra-renal, desde que a lesão não tenha sido muito extensa.

JUSTIFICATIVA

IV - JUSTIFICATIVA

A PCM é uma doença relativamente rara em Pediatria. Não existem relatos de pesquisa sobre a frequência de acometimento da supra-renal secundária a PCM na faixa etária Pediátrica, que já foi amplamente demonstrada em adultos.

OBJETIVOS

V - OBJETIVOS

V 1 Geral – descrever a apresentação clínica e evolução da PCM em crianças.

V 2 Específicos – avaliar a função da supra-renal, através das concentrações séricas de cortisol, cortisol pós-estímulo com ACTH, ACTH basal, aldosterona, renina, sódio, potássio, pressão arterial e relacionar os resultados com as manifestações clínicas e laboratoriais.

METODOLOGIA

VI – METODOLOGIA

VI 1 - Sujeitos

Revisão dos prontuários de todos os pacientes com PCM acompanhados no período de Fevereiro de 1981 a Maio de 2001 obtidos a partir de protocolo de tratamento utilizado (Anexo A). Posteriormente foram selecionados os pacientes para avaliação da função supra-renal, da seguinte maneira:

Grupo A - Casos novos: todos os casos novos foram convidados a participar do estudo, na primeira consulta ambulatorial. Esses pacientes foram colocados no Grupo A (N= 8);

Grupo B - Casos já tratados: os casos que ainda eram acompanhados no Ambulatório de Infectologia Pediátrica, mesmo fora de terapia, foram convidados a participar do estudo, durante acompanhamento ambulatorial de rotina. Esses pacientes foram colocados no Grupo B (N= 15).

Para se comparar os pacientes que tiveram a avaliação da função supra-renal com o grupo que não teve realizado a avaliação das concentrações hormonais definiu-se dois grupos:

Grupo 1 – total de pacientes nos quais foi estudada a função supra-renal (23);

Grupo 2 – total de pacientes que não tiveram a função supra-renal estudada (40).

VI 2 - Coleta dos dados

a - A coleta do sangue foi realizada na Enfermaria de Pediatria, de manhã às 8:00 h. Imediatamente após a coleta de 20ml de sangue para a dosagem de cortisol, ACTH, renina, aldosterona, sódio e potássio, era administrado ACTH (Cortrosina* Organon 250 µg), dose padrão utilizada em todos os pacientes, independente do peso e idade. A avaliação da função supra-renal foi toda realizada no mesmo dia, não havendo controle de ingesta hídrica e salina previamente ao exame. Todos os pacientes permaneceram em decúbito ventral por uma hora antes da primeira coleta de sangue; nenhum paciente fazia uso de outra droga, exceto a associação sulfametoxazol-trimetoprina, na dose de 8 mg/kg/dia de trimetoprina, dividido em duas tomadas.

b - A aferição da pressão arterial precedia à primeira coleta de sangue e foi realizada pelo aparelho de pressão não invasiva, marca Dixtal, modelo DX 2710, nas posições deitado e sentado; o procedimento foi repetido por três vezes, com intervalo de 15 minutos. O tamanho do manguito utilizado foi conforme orientação da Task Force (1996).

VL 3 – Exames :

Todas as determinações laboratoriais foram realizadas no Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP. As dosagens de Cortisol foram realizadas pela extração diclorometano, utilizando-se o “kit” produzido pelo DPC Laboratory (USA), distribuído no Brasil pelo MEDLAB; as determinações de ACTH foram pelo método de quimioluminescência, utilizando-se o “kit” do DPC Laboratory (USA), distribuído no Brasil pelo MEDLAB; as determinações de renina foram realizadas por radioimunoensaio, fase sólida, sem extração, sendo utilizado o “kit” do DADE Laboratory (USA), distribuído no Brasil pelo Laboratório CPEI e as concentrações de aldosterona foram realizadas por radioimunoensaio fase sólida, utilizando-se “kit” do DPC Laboratory (USA), distribuído no Brasil pelo MEDLAB. Os valores de referência para os exames foram os seguintes:

- Cortisol: 5,0 – 25,0 µg/dl;
- ACTH: até 46 pg/ml;
- Renina: 0,15 – 2,33 ng/ml/h;
- Aldosterona: 10 – 310 pg/ml;
- Sódio: 132 – 145 mEq/L;
- Potássio: 3,1 – 5,1 mEq/L;

Os valores de referência para as dosagens hormonais foram baseados no trabalho de CORTÉS et al (2000), assim como dos próprios “kits” utilizados.

Na avaliação da pressão arterial (PA) foi considerada hipotensão caso paciente apresentasse PA inferior ao percentil cinco (Pediatrics, 98, 1996).

VI 4 - Diagnóstico de disfunção da supra-renal:

A avaliação da função supra-renal foi realizada pelo menos uma vez por paciente, sendo prevista a repetição a cada seis meses, se estivesse alterada.

a - Função glicocorticóide – Cortisol basal menor que 5,0 µg/dL. ACTH maior que 46 pg/ml ou ausência de resposta ao estímulo com ACTH, ou seja, ausência de incremento maior que 7,0 µg/dl em relação ao basal ou valor absoluto de cortisol menor que 15,0 µg/dl (MENDONÇA, 1998). Para o teste de estímulo com ACTH foi utilizada a dose de 250 µg (Cortrosina * - Organon) independente do peso e idade.

b - Função mineralocorticóide – Presença de hipotensão postural, hiponatremia, hipercaliemia, aldosterona inferior 20 ng/ml na vigência de atividade de renina plasmática superior a 5 ng/ml/h (MENDONÇA, 1998).

Se a função glicocorticóide apresentasse alteração, o paciente passaria a receber reposição de dose fisiológica de glicocorticóide, por via oral. Se apenas estivesse presente a alteração da concentração sérica do cortisol após teste com ACTH, o paciente e a família seriam orientados para o risco de insuficiência supra-renal, em situações de *stress* (MENDONÇA, 1998).

Se a função mineralocorticóide apresentasse alteração, haveria reposição oral de 9 α-fluorcortisona (0,05 a 0,2 mg/dia) (MENDONÇA, 1998).

VI 5 Definições utilizadas

a – diagnóstico de PCM – demonstração de células arredondadas com brotamento múltiplo;

b - estado nutricional - eutrófico e desnutrido (pelo critério de GOMEZ (1946), utilizando-se como referência à curva do NCHS (HAMILL et al, 1977));

c – acometimento ganglionar – aumento de gânglio diagnosticado ao exame físico, ou radiografia de tórax, ou ultra-sonografia abdominal. Podendo ser aumento localizado, isto é, apenas uma cadeia acometida, ou generalizado, ou seja, acometimento de mais de uma cadeia acometida sem relação anatômica;

d – acometimento hepático – aumento do volume hepático diagnosticado pelo exame físico ou ultra-sonografia abdominal ou pela alteração das enzimas hepáticas (aspartatoaminotransferase, alaninoaminotransferase, fosfatase alcalina ou gamaglutamiltransferase) ou demonstração do fungo em material de biópsia;

e – acometimento esplênico – aumento do volume do baço demonstrado pelo exame físico ou ultra-sonografia abdominal;

f – acometimento ósseo – demonstração de lesão óssea no inventário ósseo ou cintilografia óssea com tecnécio ou material de biópsia;

g – acometimento cutâneo – demonstração da presença do fungo em material de lesão através de material de raspado de lesão ou de biópsia;

h - acometimento medula óssea – demonstração do fungo em aspirado de medula óssea;

i – leucopenia – contagem de leucócitos inferior a 5000 mm^3 , em sangue periférico

j – reagudização – novo episódio de doença documentado laboratorialmente, devido ou não ao abandono de tratamento.

VI 6 - Variáveis analisadas

^{*b0v}
Para todas as dosagens hormonais, as seguintes variáveis foram relacionadas.

a - número de órgãos acometidos – um e mais de um órgão (baseado no protocolo utilizado, através de sintomas, sinais, dados de exames laboratoriais e de imagem). Foi considerado forma sistêmica da doença, quando o paciente apresentava duas ou mais cadeias ganglionares ou mais de um órgão acometido.

b - dosagem de albumina sérica ao diagnóstico – menor que 3,5 g/dl e maior ou igual a 3,5 g/dl;

c - dosagem de gamaglobulina sérica ao diagnóstico – menor que 3,5 g/dl e maior ou igual a 3,5 g/dl;

d - contagem de eosinófilos no sangue periférico ao diagnóstico – menor que 1500 mm^3 e maior ou igual a 1500 mm^3

VI 7 - Análise estatística:

Foram utilizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney (amostras não relacionadas) e Wilcoxon (amostras relacionadas). O nível de significância, para os dois testes, foi fixado em 5%. Foi utilizado o programa SPSS for Windows 10.0, para análise dos dados e para a realização das figuras.

As figuras representativas foram apresentadas em "box-plot". O limite inferior e superior das linhas verticais representam, respectivamente a menor e a maior concentração hormonal encontrada. No retângulo, a linha horizontal inferior e superior designam, respectivamente, o primeiro e terceiro quartis do cálculo das concentrações hormonais, e a linha intermediária corresponde à mediana da concentração hormonal e dos exames laboratoriais (hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, gamaglobulina, albumina).

VI 8 - Aspectos Éticos:

O projeto foi aprovado sem restrições pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - UNICAMP, em 13 de junho de 2000. Para respeitar o sigilo, cada criança desta pesquisa foi identificada por um código. Antes da inclusão na pesquisa, os responsáveis pelos pacientes assinavam o termo de consentimento (Anexo B).

RESULTADOS

VII. RESULTADOS

VII. 1 – Da população total de pacientes

No período de 21 anos 63 crianças foram acompanhadas por PCM no Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Foram 36 meninos e 27 meninas (1,3: 1). Foram documentados 70 episódios da doença, quatro pacientes apresentaram mais de um episódio e, destes, três eram do sexo masculino.

A idade média dos pacientes foi de 8 anos (+/- 3 anos) e mediana de 8 anos. O paciente de menor idade era do sexo feminino, tinha 2 anos ao diagnóstico. A grande maioria dos pacientes eram provenientes da região de Campinas, e moravam na zona urbana (figura 1).

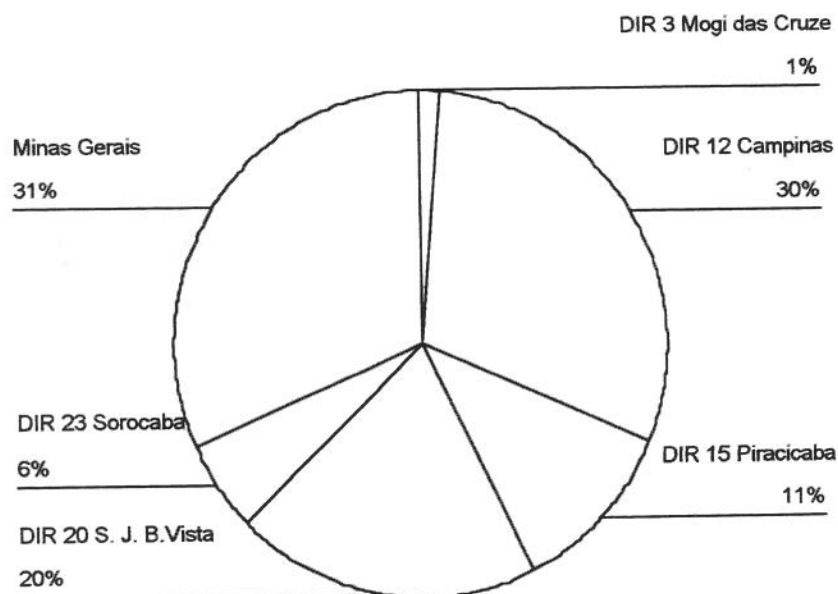


Figura 1. Distribuição da procedência, em percentagem, dos 63 pacientes com PCM, segundo a Divisão Regional (

Aproximadamente setenta por cento dos pacientes apresentava algum grau de desnutrição no momento do diagnóstico, e destes, oito eram desnutridos de terceiro grau (figura 2). Quarenta e oito crianças eram brancas e nenhum de ascendência oriental. Não houve nenhum caso entre familiares.

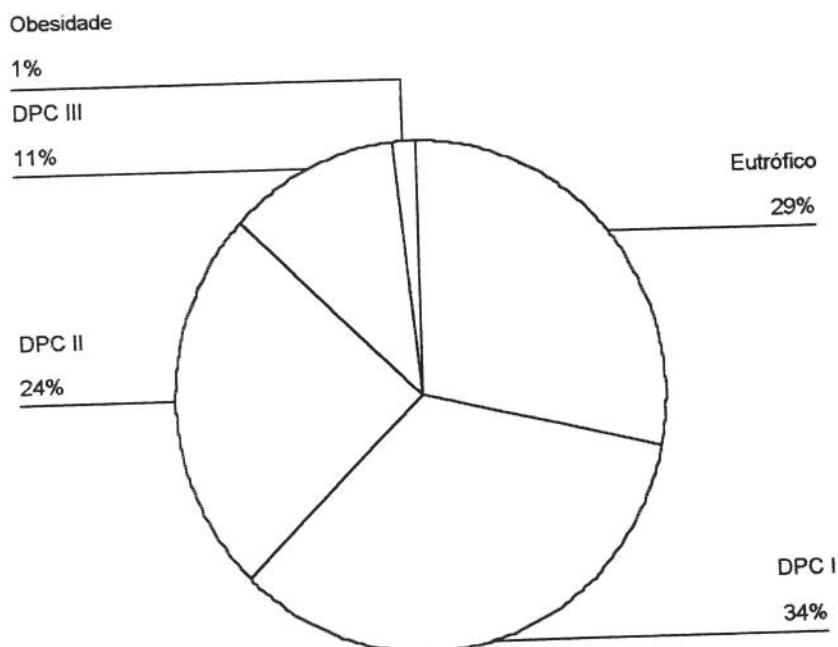


Figura 2. Distribuição dos 63 pacientes com PCM, em percentagem, de acordo com o diagnóstico nutricional, segundo critério de Gómez.

As queixas que motivaram o encaminhamento tinham a duração média de 84,3 dias e mediana de 60 dias (variando de 15 dias a 1 ano). Na tabela 1 são apresentadas as queixas e o tempo de duração das mesmas. As principais manifestações clínicas são apresentadas na tabela 2.

Tabela 1. Queixa principal referida pelos 63 pacientes, nos 70 episódios de PCM, em número absoluto e a duração em dias (mediana).

Queixa	Número de episódios	Duração em dias
Adenomegalia	48	60
Febre	6	60
Dor abdominal	5	60
Dor óssea	4	22
Outras	7	30

Tabela 2. Manifestações clínicas dos 63 pacientes, nos 70 episódios de PCM, em número absoluto e percentagem.

Manifestação clínica	Número	%
Adenomegalia	61	87.1
Febre	53	75.7
Emagrecimento	53	75.7
Adinamia	34	48.6
Palidez	29	41.4
Hepatomegalia	28	40.0
Esplenomegalia	25	35.7
Osteoarticular	14	20.0
Icterícia	9	12.9
Lesões de pele	7	10.0
Fistulização ganglionar	7	10.0

O diagnóstico foi feito por biópsia de gânglio em 59 episódios, seis casos foram confirmados por biópsia óssea e outros cinco confirmados por biópsia de pele.

A radiografia de tórax apresentou alteração em 24 (N=64), sendo que a principal alteração foi alargamento mediastinal 23/64, enquanto que apenas um paciente apresentava, ao raio-X, acometimento do parênquima pulmonar. O inventário ósseo estava alterado em

12/31, enquanto que a cintilografia óssea com tecnécio estava alterada em 13/28. Os ossos mais freqüentemente acometidos foram os ossos longos (fêmur, tíbia, fibula, úmero, rádio, ulna), embora ossos do crânio, clavícula e corpos vertebrais também apresentassem alterações em alguns exames. O inventário ósseo demonstrou lesão única em quatro exames, e a cintilografia mostrou acometimento múltiplo em nove exames. A ultrasonografia abdominal foi realizada em 55 casos, foi normal em 11 e evidenciou adenomegalia em 42 (55), hepatomegalia 33 (55) e esplenomegalia em 19 (55).

Os achados laboratoriais mais freqüentes foram: hipoalbuminemia, hipergaglobulinemia, anemia, leucocitose, eosinofilia e velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada (tabela 3).

Tabela 3. Valores médios, mediana, percentil 25 (P25), percentil 75 (P75), valor máximo e mínimo de hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, albumina, gamaglobulina e velocidade de hemossedimentação (VHS), no momento do diagnóstico, nos 70 episódios de PCM.

	Média	P25	Mediana	P75	Máximo	Mínimo
Hb (g/dl)	9,51	7,87	9,7	10,8	15,0	4,3
Leucócitos (mm ³)	13532	8550	12200	15110	45900	2320
Eosinófilos (mm ³)	2216	512	1011	1926	25620	0
Albumina (g/dl)	2,94	2,36	2,98	3,54	4,4	1,29
Gamaglobulina (g/dl)	3,19	2,29	3,32	4,05	5,19	0,98
VHS	69	57	64	73	162	0

A partir da investigação clínica, laboratorial e achados de necrópsia determinou-se a freqüência de acometimento dos órgãos: gânglio 66(70), fígado 30(70), baço 29(70), osso 18(70), pele 14(70), medula óssea 6(70). A lesão de pele mais freqüentemente encontrada foi do tipo verrucosa, mas algumas crianças apresentavam lesões vesiculares umbilicadas, lembrando lesões de varicela.

Quando se analisou a frequência de acometimento dos órgãos por faixa etária (menores de 10 anos/maiores de 10 anos) não foi possível demonstrar um maior acometimento de qualquer órgão ou sistema, em relação ao grupo etário ($p = 0.09$).

O tratamento utilizado na maioria das vezes foi a associação de sulfametoxazol-trimetoprina 67(70), 13 pacientes fizeram uso de anfotericina em associação com sulfametoxazol-trimetoprina, e seis fizeram uso de cetoconazol e sulfametoxazol-trimetoprina. O tempo médio de tratamento foi de 18 meses, variando de 12 a 36 meses. A principal complicação secundária ao tratamento foi a leucopenia (14), que foi controlada com a administração de ácido folínico, até resolução da mesma, não sendo necessário mudança de esquema terapêutico em nenhum dos casos. As outras complicações ocorridas durante o tratamento são apresentadas na tabela 4

Tabela 4. Complicações clínicas e laboratoriais, em número absoluto, decorrentes da doença ou do tratamento, detectadas durante o acompanhamento dos 70 episódios de PCM.

Complicação	Número
Leucopenia	14
Insuficiência Renal	5
Insuficiência Hepática	3
Síndrome de má absorção	1
Hiperesplenismo	1
Fratura patológica	1

Quando foi feita a avaliação, trinta e seis pacientes encontravam-se fora de terapia em acompanhamento ambulatorial periódico. Quatorze pacientes estavam em tratamento, sendo que nove estavam em tratamento há mais de seis meses. Dois pacientes apresentaram reagudização clínica e laboratorial devido ao abandono de tratamento, ainda no primeiro semestre do mesmo, sendo que uma dessas crianças apresentou dois episódios de reagudização. Esses pacientes eram do sexo masculino e tinham sete e oito anos nos episódios. As outras duas crianças apresentaram reagudização após término do tratamento,

sendo que um mesmo paciente apresentou três episódios pós-suspensão de tratamento, era do sexo masculino e tinha seis anos no primeiro episódio, e, 13, 15, 16 anos nos episódios subsequentes. Todos os pacientes que apresentaram reagudização encontravam-se em tratamento há mais de seis meses e todos com doença sob controle clínico. Perdeu-se acompanhamento de sete pacientes e destes, três não tinham completado seis meses de tratamento. Contudo, na última consulta ambulatorial, apresentavam doença em regressão.

Ocorreram seis óbitos pela própria doença, até o final do primeiro mês de tratamento. A necrópsia foi realizada em cinco casos e demonstrou presença de fungo nos seguintes órgãos: pulmão, coração, rim, pâncreas, testículo, língua, amígdalas e intestino delgado, além de confirmar a presença em gânglio, fígado, baço, osso, pele e medula óssea. Não foi encontrado acometimento adrenal em nenhum dos cinco casos.

Na comparação dos resultados dos exames laboratoriais através de testes não paramétricos para amostras relacionadas (Wilcoxon), na admissão, primeiro e sexto mês de tratamento, obteve-se os seguintes resultados: a elevação da albumina com diferença significativa acontece desde o primeiro mês de tratamento e também com diferença significativa quando se compara o primeiro mês com o sexto mês; em relação à normalização dos níveis de gamaglobulina os resultados são semelhantes quando se comparam esses momentos. A elevação dos níveis de hemoglobina, assim como a normalização da contagem de leucócitos também apresentaram diferença significativa desde o primeiro mês de tratamento, o mesmo acontecendo quando se compararam o primeiro mês com o sexto mês, para essas duas variáveis. A queda do número de eosinófilos apresenta diferença significativa apenas quando se comparou a admissão com o primeiro mês de tratamento (figura 3, 4, 5, 6,7).

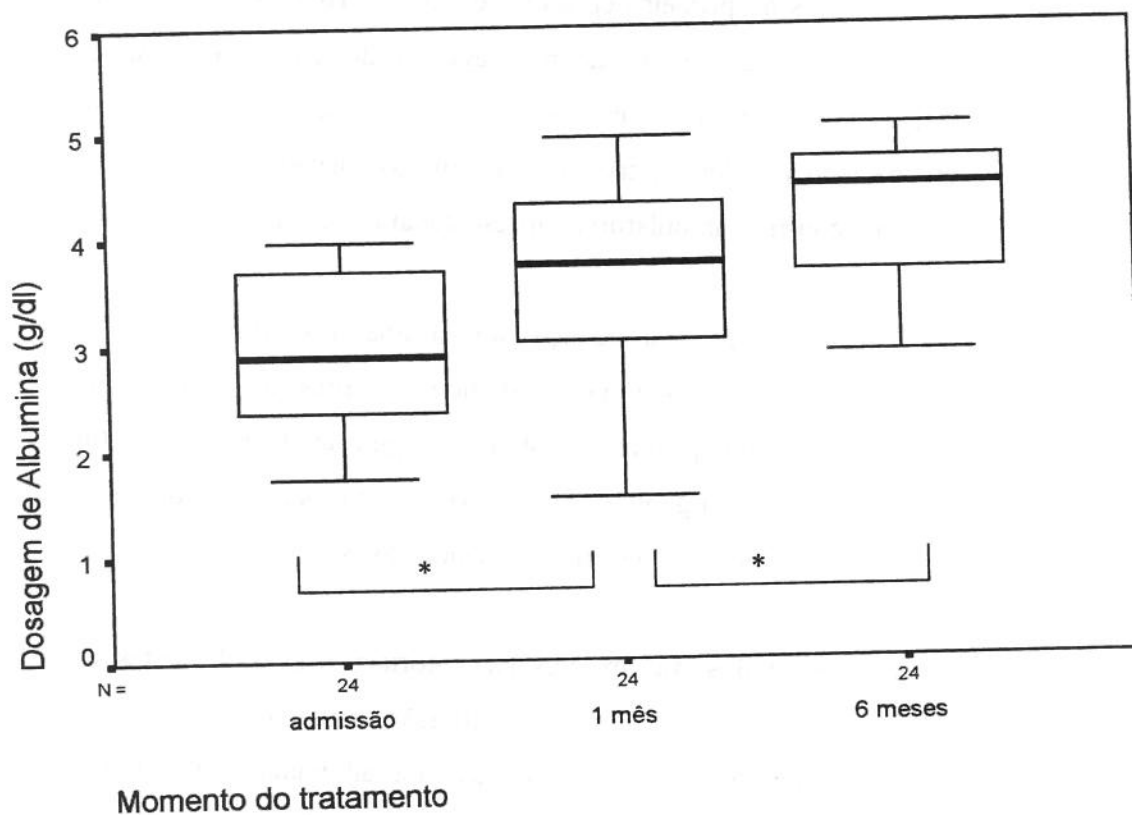


Figura 3. Valores das dosagens séricas de albumina (g/dl), apresentadas em “box-plot”, em 24 episódios de PCN em relação ao momento do tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon, * $p < 0,01$.

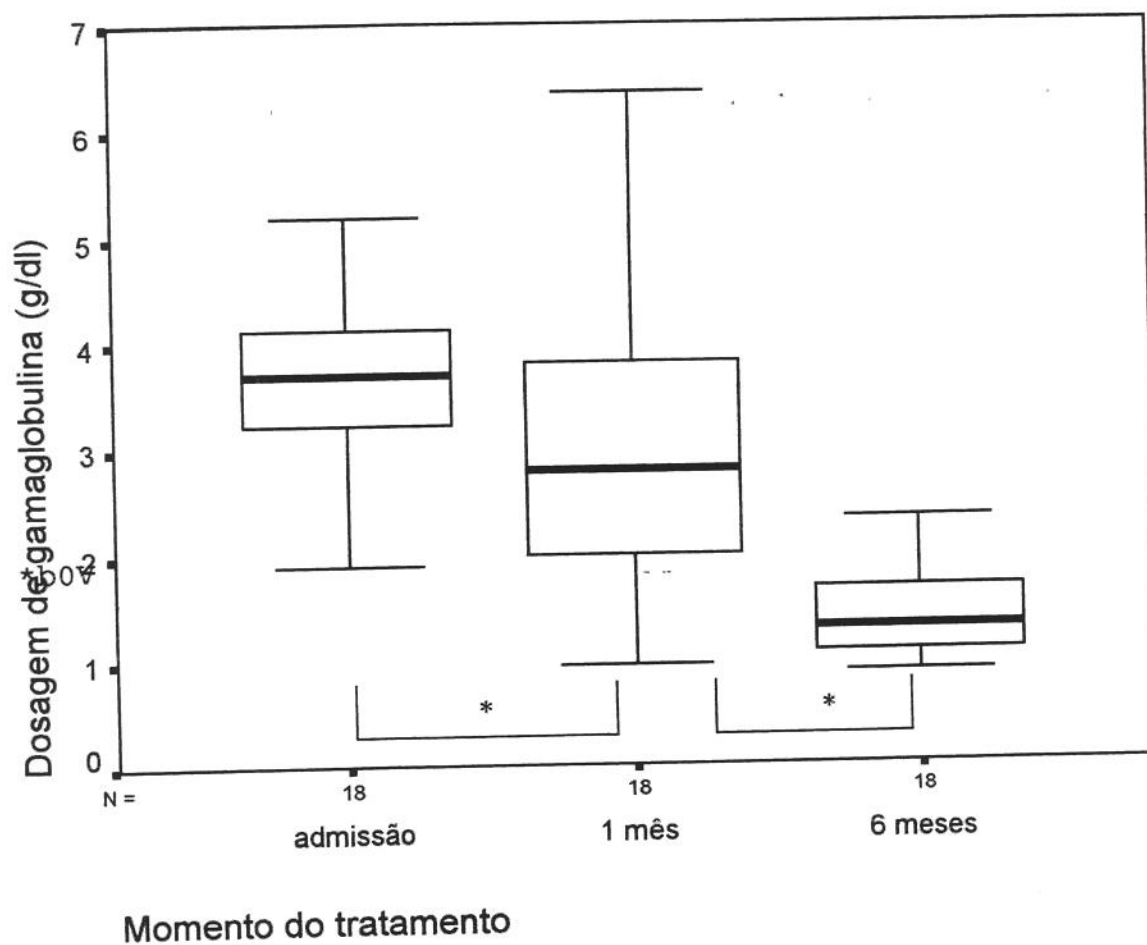


Figura 4. Valores das dosagens séricas de gamaglobulina (g/dl), apresentadas em "box-plot", em 18 episódios de PCM, em relação ao momento do tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon, (* $p < 0,01$).

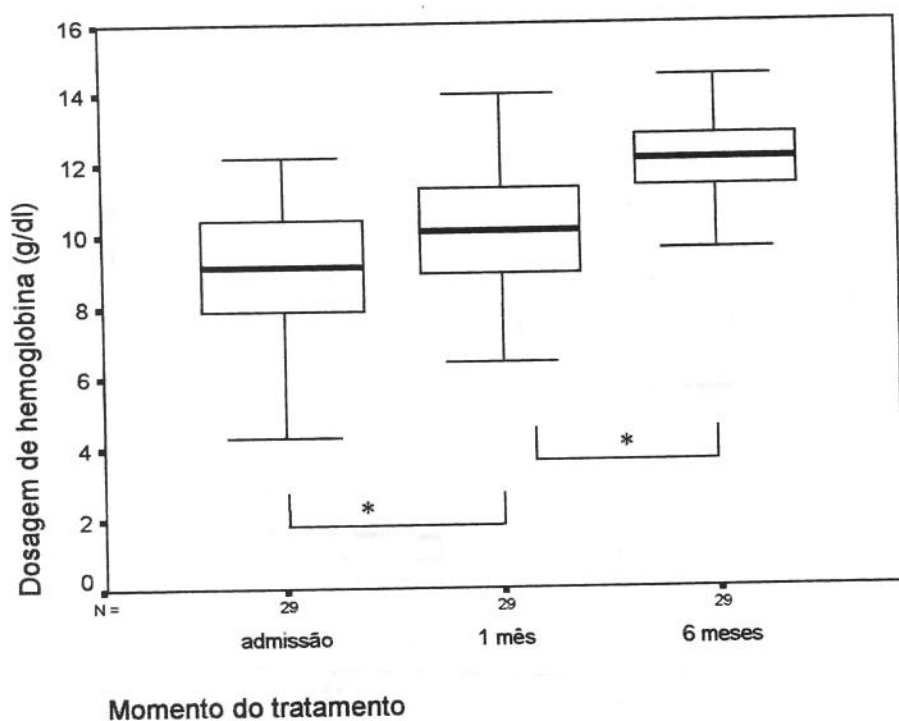


Figura 5. Valores das dosagens séricas de hemoglobina (g/dl), apresentadas em “box-plot”, em 29 episódios de PCM, em relação ao momento de tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* $p < 0,01$).

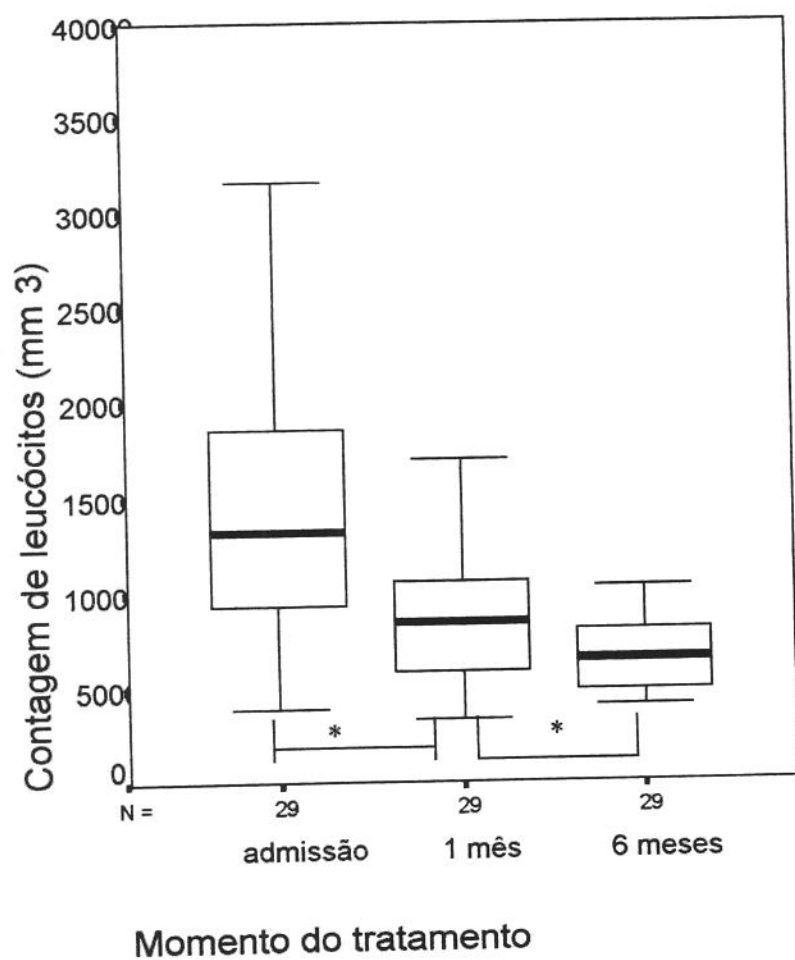


Figura 6. Contagem de leucócitos (mm³), apresentadas em “box-plot”, em 29 episódios de PCM, em relação ao momento de tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (* p < 0,01).

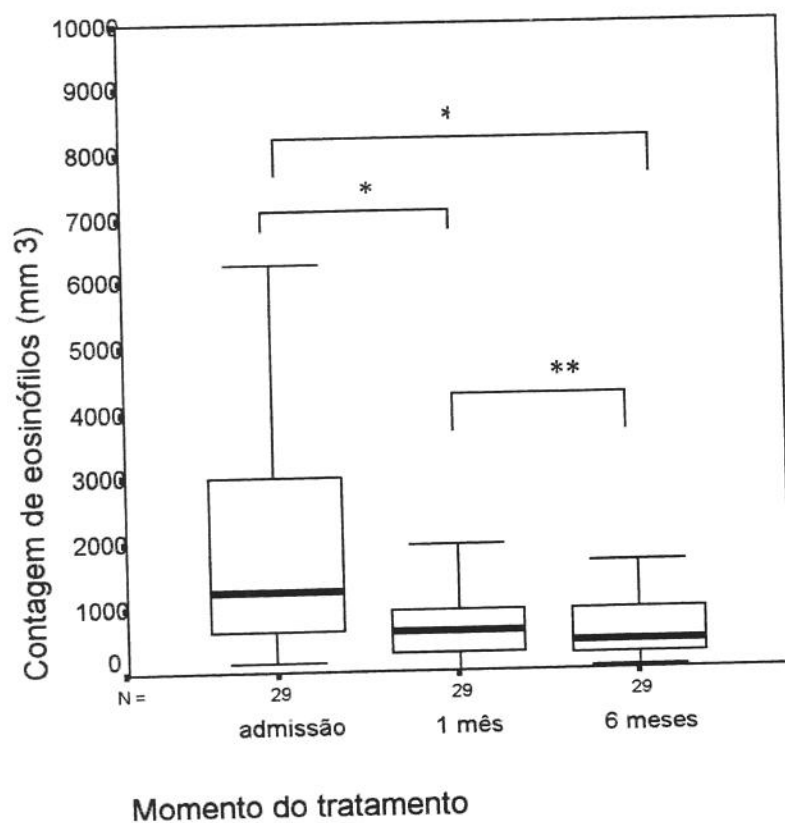


Figura 7. Contagem de eosinófilos (mm³), em sangue periférico, apresentados em "box-plot", em 29 episódios de PCM, em relação ao tratamento. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas. Teste de Wilcoxon (*p < 0,01; ** P = 0,18)

VII 2 – Da avaliação da função supra-renal.

A função da supra-renal foi avaliada em 23 crianças com PCM, sendo 11 do sexo feminino. A idade média dos pacientes, no momento do diagnóstico, foi de 8 anos e mediana de 8 anos (variando de 5 a 15 anos), enquanto que no momento da realização dos exames a média foi de 11 anos e mediana de 11 anos (variando de 6 a 17 anos), sendo que o maior número de casos esteve na faixa etária dos quatro aos oito anos, não havendo diferença em relação ao sexo).

Quando se comparou os vinte e três pacientes que tiveram a função supra-renal avaliada com o grupo total de pacientes com PCM em relação à idade, sexo, tempo de queixa de doença, dosagem de hemoglobina à admissão, leucometria à admissão, contagem de eosinófilos à admissão, albuminemia à admissão, dosagem de gamaglobulina à admissão e órgãos acometidos não se demonstrou diferença entre os grupos (tabela 5, 6 e 7).

Tabela 5. Mediana de idade, tempo de queixa, hemoglobina, leucócitos, eosinófilos, albumina e gamaglobulina, nos dois grupos de pacientes com PCM.

	Grupo 1 (23)	Grupo 2 (40)	P*
Idade (anos)	8	8	0,18
Tempo de queixa (dias)	60	60	0,84
Hemoglobina (g/dl)	9,6	10,4	0,11
Leucócitos (mm ³)	11400	12200	0,41
Eosinófilos (mm ³)	1157	924	0,27
Albumina (g/dl)	2,89	2,80	0,80
Gamaglobulina (g/dl)	3,53	3,08	0,34

Grupo1 – total de pacientes nos quais foi estudada a função supra-renal;

Grupo2 – total de pacientes que não tiveram a função supra-renal estudada.

* Teste de Mann-Whitney

Tabela 6. Distribuição por sexo nos dois grupos de pacientes com PCM.

	Grupo 1	Grupo 2
Masculino	12	24
Feminino	11	16

Grupo1 – total de pacientes nos quais foi estudada a função supra-renal;

Grupo2 – total de pacientes que não tiveram a função supra-renal estudada.

Tabela 7. Distribuição dos órgãos acometidos, número absoluto e (percentagem), nos dois grupos de pacientes com PCM.

	Grupo 1	Grupo 2
Gânglio	23 (100%)	36 (90%)
Fígado	6 (26%)	17 (42%)
Baço	6 (26%)	16 (40%)
Osso	7 (30%)	11 (27,5%)
Pele	7 (30%)	7 (17,5%)

Grupo1 – total de pacientes nos quais foi estudada a função supra-renal;

Grupo2 – total de pacientes que não tiveram a função supra-renal estudada.

Todos os pacientes tiveram o diagnóstico confirmado de PCM pela demonstração do fungo em biópsia de gânglio, pele ou osso (Tabela 8). Todos os vinte e três pacientes apresentavam a forma sistêmica da doença (Tabela 8). O tempo médio de história foi de 45 dias, mediana de 60 dias.

Oito pacientes realizaram a avaliação da função da supra-renal no momento do diagnóstico de PCM (grupo A) e os outros se encontravam fora de terapia (grupo B) por um tempo médio de 29 meses +/- 5 meses, mediana de três anos (variando de seis meses a cinco anos). Todos os pacientes foram tratados com sulfametoxazol-trimetoprina, por um período médio de 18 meses, variando de 12 a 24 meses (Tabela 8).

Tabela 8 – Local de realização da biópsia, órgãos acometidos e distribuição dos casos em relação ao grupo (A ou B), de cada um dos casos estudados.

Caso	Biópsia	Órgãos	Grupo
1	Gânglio	Gânglio/figado/baço/pele	A
2	Gânglio	Gânglio	B
3	Pele	Gânglio/osso/pele	B
4	Gânglio	Gânglio/osso	B
5	Gânglio	Gânglio	B
6	Osso	Gânglio/osso	B
7	Gânglio	Gânglio/figado/osso	B
8	Gânglio	Gânglio	A
9	Gânglio	Gânglio	A
10 ^{UV}	Gânglio	Gânglio/figado/baço/osso/pele/medula óssea	A
11	Gânglio	Gânglio/figado/baço	B
12	Gânglio	Gânglio/osso/pele	A
13	Gânglio	Gânglio	B
14	Gânglio	Gânglio/osso	B
15	Gânglio	Gânglio	B
16	Gânglio	Gânglio/pele	B
17	Gânglio	Gânglio	B
18	Gânglio	Gânglio	A
19	Gânglio	Gânglio/baço	B
20	Gânglio	Gânglio/figado/baço	B
21	Gânglio	Gânglio	A
22	Pele	Gânglio/pele	A
23	Gânglio	Gânglio/figado/baço/pele	B

Os resultados das dosagens de cortisol pré e pós-ACTH, elevação do cortisol pós-estímulo com ACTH e ACTH basal de todos os pacientes são demonstrados na tabela 9. Os valores do cortisol pré e pós-estímulo com ACTH apresentaram diferença significativa ($p < 0,01$, teste de Wilcoxon) (figura 8).

Tabela 9 – Valores individuais, média, desvio padrão (DP) e mediana de cortisol pré e pós-estímulo com ACTH (250µg), elevação do cortisol e ACTH basal nos 23 pacientes e distribuição dos casos em relação ao grupo (A ou B).

Caso	Cortisol pré-ACTH (5 – 25 µg/dl)	Cortisol pós-ACTH (> 15 µg/dl)	Elevação cortisol (> 7 µg/dl)	ACTH (até 46 pg/ml)	Grupo
1	29.7	61.0	31.3	22.6	A
2	10.0	26.8	16.8	28.1	B
3	7.0	28.5	21.5	30.0	B
4	10.5	27.0	16.5	23.0	B
5	8.8	34.1	25.3	36.3	B
6	5.8	24.5	18.7	21.0	B
7b0v	13.7	33.2	19.5	33.3	B
8	24.2	50.0	25.8	30.1	A
9	19.9	39.7	19.8	17.1	A
10	17.8	28.7	10.9	40.7	A
11	9.3	21.9	12.6	23.0	B
12	23.7	45.8	22.1	27.0	A
13	13.1	27.0	13.9	19.8	B
14	9.2	25.4	16.2	11.2	B
15	7.4	24.2	16.8	23.9	B
16	5.8	21.0	15.2	16.1	B
17	8.1	20.8	12.7	20.5	B
18	19.9	35.5	15.6	10.0	A
19	11.0	28.8	17.8	12.9	B
20	9.3	24.2	14.9	10.1	B
21	9.0	24.3	15.3	28.2	A
22	11.2	22.9	11.7	20.0	A
23	12.0	22.8	10.8	30.6	B
Média (+/- DP)	12,9 +/- 1,35	30,5 +/- 2,12	17,5 +/- 1,6	23,3 +/- 1,72	
Mediana	10,5	27,0	16,5	23,0	

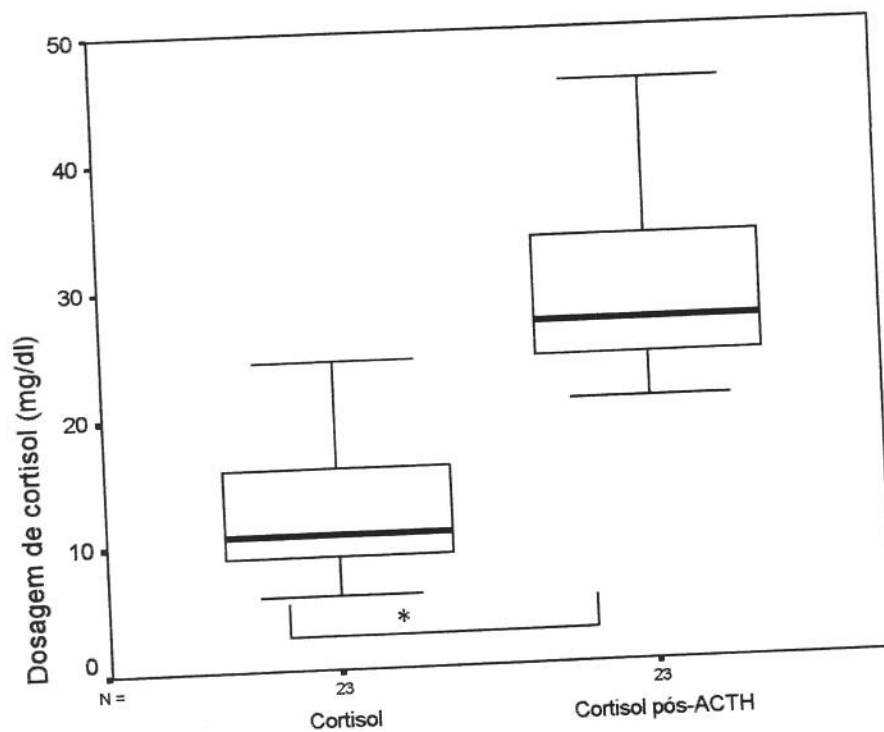


Figura 8. Valores das concentrações de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) pré e pós-estímulo com ACTH (dose $250\mu\text{g}$), nos 23 pacientes. As barras horizontais, em destaque, correspondem às medianas.
Wilcoxon (* $p < 0,01$)

Os resultados de aldosterona, renina, sódio, potássio, relação sódio/potássio e albuminemia são apresentados na tabela 10. Nenhum paciente apresentou hipotensão arterial no momento da coleta do sangue, assim como também nenhum paciente apresentava queixa que pudesse sugerir hipotensão postural.

Tabela 10 - Valores individuais, média, desvio padrão (DP) e mediana de aldosterona, renina, sódio (Na^+), potássio (K^+), relação Na^+/K^+ , nos 23 pacientes estudados, albuminemia dos pacientes em início de tratamento e distribuição dos casos em relação ao grupo (A ou B).

Caso	Aldosterona (10-310 pg/ml)	Renina (0,15-2,33ng/ml/h)	Na^+ (135-145mEq/l)	K^+ (3,5-4,5mEq/l)	Relação Na^+/K^+	Albumina (3,5-4,5 g/dl)	Grupo
1	25	17,5	135	3,9	34	2,6	A
2	103,5	1,23	138	4,2	32	*	B
3	98	2,1	142	3,7	38	*	B
4	106	2,9	137	4,8	28	*	B
5	55	1,4	140	3,9	35	*	B
6	30	2,76	141	4,1	34	*	B
7	87,7	5,47	135	3,7	36	*	B
8	347	25,72	136	4,0	34	1,3	A
9	58	4,37	140	3,9	35	3,8	A
10	369	3,5	143	4,3	33	2,1	A
11	103	1,5	139	4,1	34	*	B
12	48	5,13	138	3,7	37	3,7	A
13	76	1,92	137	3,9	35	*	B
14	42	1,1	141	4,2	33	*	B
15	165	1,73	137	4,3	31	*	B
16	138	5,6	136	3,9	34	*	B
17	35	2,67	135	4,0	33	*	B
18	110	1,87	140	3,8	36	3,6	A
19	202,29	1,9	139	4,2	33	*	B
20	33,38	2,89	136	3,9	35	*	B
21	66,79	3,71	138	3,6	38	3,9	A
22	293,0	2,04	139	4,1	34	3,6	A
23	137	0,9	142	4,0	35	*	B
Média (+/- DP)	118,6 +/- 98,0	4,3 +/- 5,75	138,4 +/- 2,4	4,0 +/- 0,3			
Mediana	98,0	2,67	138	4,0			

* estes pacientes não tiveram a albumina sérica dosada no momento da coleta das outras dosagens.

Quando se comparou o resultado da função glicocorticóide (teste não paramétricos para amostras não relacionadas Mann-Whitney) nos grupos A e B demonstrou-se para o

grupo A, com diferença significativa, maior concentração de cortisol pré (figura 9) e pós-estímulo com ACTH (figura 10), não havendo diferença estatística na elevação do cortisol

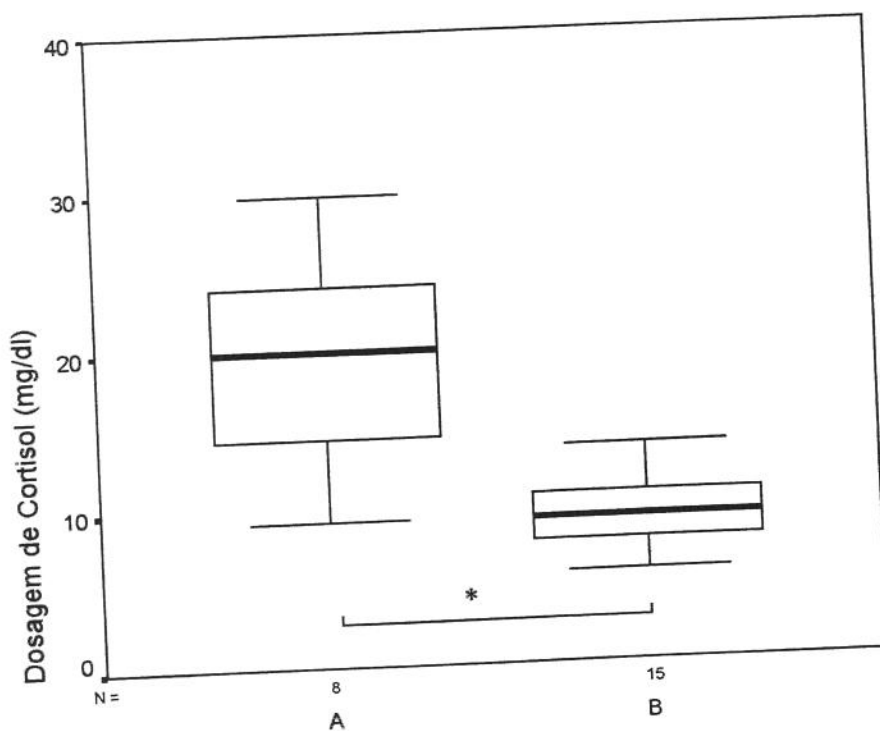


Figura 9. Valores das concentrações de cortisol ($\mu\text{g/dl}$), nos 23 pacientes, em relação aos grupos (A e B) apresentados em box-plot. As barras horizontais, em destaque, representam às medianas (Mann-Whitney) (* $p < 0,01$)

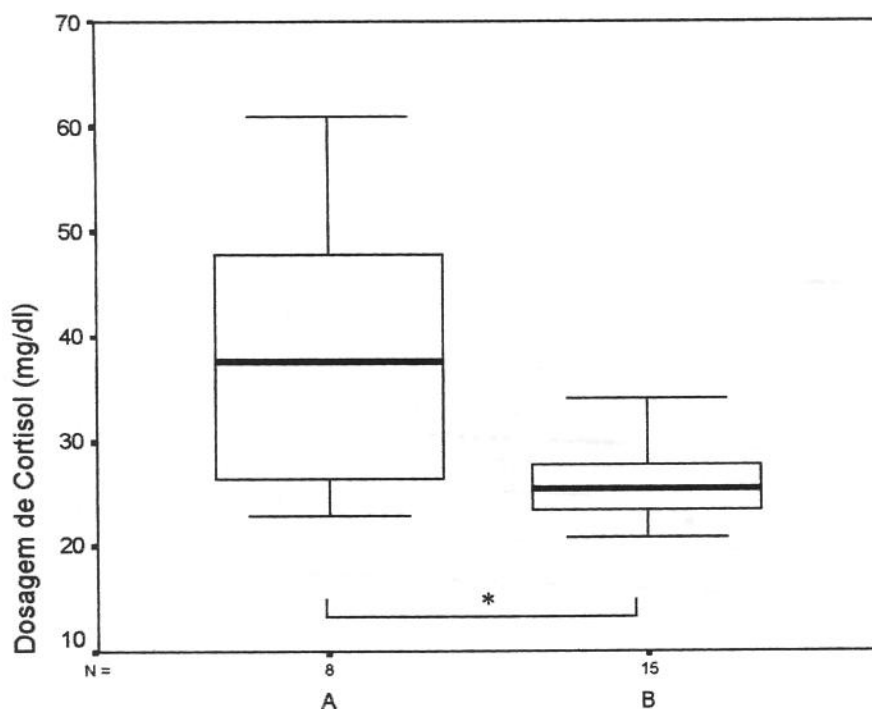


Figura 10. Valores das concentrações de cortisol ($\mu\text{g/dl}$) pós-estímulo com ACTH ($250\mu\text{g}$), nos 23 pacientes, em relação aos grupos (A e B) apresentados em “box-plot”. As barras horizontais, em destaque, representam : medianas (Mann-Whitney) (* $p < 0,01$)

Na análise dos resultados da função glicocorticóide e mineralocorticóide com as variáveis: dosagem de albumina no diagnóstico, dosagem de gamaglobulina no diagnóstico, contagem de eosinófilos no diagnóstico, estado nutricional e número de órgãos acometidos, no grupo A, através de teste não paramétrico para amostras não relacionadas (Mann-Whitney), não se demonstrou nenhum parâmetro com diferença significativa. Deve-se ressaltar um valor médio e mediana pelo menos duas vezes maior, para as dosagens de

renina e aldosterona, nos pacientes com albuminemia menor que 3,5 g/dl, em relação aos pacientes com albuminemia normal (Tabela 11).

Tabela 11 - Valores médios, desvio padrão (DP) e mediana de cortisol, cortisol pós-estímulo com ACTH (250µg), ACTH basal, aldosterona, renina, nos pacientes em início de tratamento (8) em relação à albuminemia.

	Média +/- DP (Mediana)	Média +/- DP (Mediana)	p
	Albumina < 3,5 g/dl	Albumina > 3,5 g/dl	
Cortisol (µg/dl)	23,9 +/- 5,95 (24,2)	16,74 +/- 6,30 (19,9)	0,25
Cortisol pós-estímulo (µg/dl)	46,57 +/- 16,42 (50,0)	33,64 +/- 9,88 (35,5)	0,25
ACTH (pg/ml)	31,13 +/- 9,09 (30,10)	20,46 +/- 7,47 (20,0)	0,07
Aldosterona (pg/ml)	247,00 +/- 192,57 (347,0)	115,12 +/- 102,19 (66,79)	0,57
Renina (pg/ml)	15,57 +/- 11,23 (17,5)	3,42 +/- 1,43 (3,71)	0,14

Os pacientes que apresentaram alterações nas concentrações de renina e/ou de aldosterona eram pacientes do grupo A e apresentavam forma grave de doença (Anexo C).

de $\mathbb{R}^n$ para $\mathbb{R}^n$ é dada por $T_x f = Df(x)$. Se f é uma função escalar, então $T_x f$ é um funcional linear em $\mathbb{R}^n$. Se f é uma função vetorial, então $T_x f$ é uma transformação linear em $\mathbb{R}^n$. Se f é uma função escalar, então $T_x f$ é um funcional linear em $\mathbb{R}^n$. Se f é uma função vetorial, então $T_x f$ é uma transformação linear em $\mathbb{R}^n$.

DISCUSSÃO

VIII - DISCUSSÃO

Os dados deste estudo, em relação às manifestações clínicas, são semelhantes aos de outros autores, ou seja, a PCM em crianças se caracteriza por uma síndrome linfoproliferativa febril (LONDERO & SEVERO, 1981; MONTENEGRO, 1986; FRANCO et al, 1987; RESTREPO, 1992; REIS & COLOMBO, 1999; RESTREPO 2000). HILDEBRAND et al (1987) descrevem um maior acometimento hepático e esplênico em crianças menores de 10 anos, dado não confirmado nesta casuística.

A diferença de acometimento entre os sexos é explicada pelos fatores imunológicos dependentes de estrógeno, que bloqueiam a transformação da forma miceliana em leveduriforme. A diferença não ocorre na população pediátrica, dado também demonstrado nessa casuística (CASTRO & DEL NEGRO, 1976; GREER & RESTREPO, 1977; LONDERO E MELO, 1983; BRUMMER et al, 1993; RESTREPO, 2000).

Apesar de ocorrerem casos em pacientes de zona urbana e que não tiveram contato com a zona rural, a grande maioria dos casos acontecem em indivíduos que residem na zona rural (BRUMMER et al, 1993). Esse achado difere do apresentado nesse trabalho, contudo deve-se ressaltar que se considerou apenas o local de procedência da criança no momento do diagnóstico. Foi possível demonstrar que a região de Campinas pode ser considerada endêmica para a PCM, dados já demonstrado por outros autores (BLOTTA et al, 1999). Nos casos apresentados não houve transmissão pessoa-pessoa da mesma forma como já relatado na literatura (RESTREPO, 2000).

Nesse grupo estudado foi possível demonstrar longo tempo de sintomas antes de se realizar o diagnóstico, mesmo naqueles casos em que a febre era a queixa principal. Na maioria dos casos não deve ter sido demora da família em procurar atendimento médico, uma vez que os pacientes já chegavam com alguma investigação realizada. Nota-se, certamente, um atraso para a realização do diagnóstico correto. Outro achado é de uma falta de correlação entre os sintomas e as manifestações clínicas, por exemplo, a febre é uma

queixa principal pouco freqüente, contudo uma manifestação presente em mais de 70% dos casos, fato semelhante ao acometimento hepático. Cabe lembrar ainda que a adenomegalia por PCM pode fistulizar, fato que aconteceu em 10% dos casos dessa casuística, apesar de que 87% apresentavam aumento ganglionar.

Os achados laboratoriais mais freqüentes foram semelhantes aos de outros autores (FIORILLO & MARTINEZ, 1982; HILDEBRAND et al, 1987). Embora não sendo úteis para o diagnóstico, foram úteis para o acompanhamento. Neste estudo foi possível demonstrar que o início da normalização dos exames laboratoriais aconteceu a partir do primeiro mês de tratamento e que todas as alterações laboratoriais estavam normalizadas no sexto mês de tratamento. Não foi realizado acompanhamento sorológico nesse grupo de crianças por dificuldades técnicas.

A suspensão precoce do tratamento leva a altos índices de reagudização, fato que explica a recaída em dois dos casos, que pararam a medicação por conta própria. Sugere que, mesmo com exames normais, a suspensão do tratamento nos dois outros casos foi precoce. Atualmente se demonstra que a associação sulfametoxazol-trimetoprina apresenta boa tolerância, com poucos efeitos colaterais. A eficácia dessa associação supera 80% e que o insucesso na grande maioria das vezes esta relacionado com a não adesão ao tratamento (BARRAVIERA et al, 1989, REIS & COLOMBO, 1999), dados semelhantes ao desse trabalho.

A parcela de pacientes que teve estudada a função supra-renal foi semelhante ao grupo como um todo, sugerindo, então, que os resultados obtidos podem ser extrapolados para todos os pacientes deste estudo.

É importante saber se crianças com PCM têm ou não alteração da função supra-renal, para que se possa tomar as condutas necessárias durante, ou mesmo após o tratamento. Como alguns sintomas da hipofunção da supra-renal podem ser inespecíficos e confundidos com os da própria doença, foram necessárias as dosagens laboratoriais dos

hormônios da supra-renal e eletrólitos (sódio e potássio), para que se determinasse a presença ou não de acometimento da supra-renal.

O grupo de crianças estudadas não apresentou alteração nas concentrações basais de cortisol e ACTH, assim como nas de cortisol pós-estímulo com ACTH. Da mesma forma, a elevação dos níveis de cortisol pós-estímulo foi considerada como resposta adequada (MENDONÇA, 1998). Com esses resultados foi possível demonstrar a integridade da supra-renal quanto a função glicocorticóide e a presença de reserva funcional satisfatória da glândula.

Poder-se-ia supor que os resultados obtidos no grupo total de pacientes não pudessem ser interpretados corretamente, uma vez que se analisaram populações em fases distintas do tratamento. Contudo, quando se estudou separadamente o resultado das duas populações não se observou alteração da resposta da supra-renal, sugerindo que o momento da avaliação não influenciou nos resultados obtidos.

Na população já tratada, poder-se-ia supor que já tivesse ocorrido a recuperação da função glicocorticóide como consequência do tratamento, fato já descrito por alguns autores, em pacientes adultos (OSA, PETERSON, ROBERTS, 1981; ABAD et al, 1986; DO VALLE et al, 1993). Não foi possível afastar que esse fato tenha ocorrido, embora valha a pena ressaltar que essas crianças eram acompanhadas regularmente (consultas mensais nos primeiros seis meses de tratamento) e, em nenhum dos casos houve relato de sintomas que pudessem sugerir insuficiência supra-renal. Contudo, deve-se considerar que os sintomas da insuficiência supra-renal são, muitas vezes, inespecíficos, dificultando muito o diagnóstico.

Alguns autores demonstraram, em pacientes adultos, que quanto maior o tempo entre o início dos sintomas e o início do tratamento, maior seria a possibilidade de acometimento da supra-renal (DINIZ et al, 1988). No presente estudo, pode ser que o curto tempo entre o aparecimento dos sintomas e o início do tratamento tenha influenciado os resultados encontrados.

Para alguns autores, as diferentes incidências (maiores ou menores) de acometimento supra-renal podem estar relacionadas com o critério laboratorial utilizado (COLOMBO et al 1994). Neste grupo de crianças foram utilizados para analisar a função glicocorticóide as concentrações de cortisol basal, cortisol pós-estímulo com ACTH e ACTH basal, com o intuito de sensibilizar a pesquisa. Contudo, a dose de ACTH (250 µg) utilizada pode ser questionada, porque leva a concentrações plasmáticas elevadas, situação essa que pode reduzir a sensibilidade do teste em pacientes com reserva de glicocorticóide diminuída. Essa foi a dose utilizada pois no momento da coleta dos dados ainda se questionava o papel dessa dose de ACTH em doenças da supra-renal. Sabe-se que baixas doses de ACTH (1 µg) podem estimular a liberação de cortisol em indivíduos sem insuficiência supra-renal. Em pacientes com disfunção supra-renal não primária, essa dose é considerada ideal para a avaliação do eixo hipófise-supra-renal, sendo atualmente o exame de escolha na deficiência glicocorticóide de causas hipofisárias (THALER & BLEVINS, 1999). Por ser considerada uma dose mais fisiológica, ela evita um hiper-estímulo na adrenal, obtendo-se um pico de ACTH semelhante ao desencadeado com hipoglicemia induzida pela insulina ou a um grande estresse físico (NYE et al, 2001). Portanto, essa dose é, atualmente, considerada suficiente para se avaliar um déficit de secreção de cortisol pela adrenal. Apesar de todas essas informações, pouco são os relatos de utilização de baixas doses de ACTH em testes para se avaliar a insuficiência supra-renal primária (KAPLAN, LEVITT & SOULE, 2000, LAURETI et. al, 2000; KELESTIMUR et al, 2000; ÜNLÜHIZARCI et. al, 2001). Contudo existem relatos que demonstram resultados semelhantes para as duas doses (1 e 250 µg), sugerindo que a menor dose de ACTH seja suficiente para o diagnóstico de insuficiência supra-renal sub-clínica (LAURETI et. al, 2000; ÜNLÜHIZARCI et. al, 2001). Por outro lado, WOLFF et al (2001) encontraram uma maior incidência de insuficiência supra-renal primária em pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida quando utilizaram dose baixa de ACTH, em relação a outros estudos que usaram a dose alta. Esses autores discutem se a dose baixa apresenta maior sensibilidade ou se os resultados diferentes podem ser decorrentes a diferença na população estudada. Com a dose de ACTH utilizada no presente estudo, foi possível demonstrar uma reserva adrenal adequada em todos os casos. Poder-se-ia

questionar se com uma dose menor de ACTH o mesmo resultado seria obtido. Se o teste fosse realizado com dose menor de ACTH e alguns pacientes não apresentassem elevação adequada da concentração do cortisol ficaria outro ponto a se discutir: ainda não se tem consenso de qual seria a melhor conduta com os pacientes que só apresentam alteração no teste de estímulo (KIRNAP et al, 2001)

As crianças em início de tratamento apresentaram maior nível de cortisol e de cortisol pós-estímulo do que as crianças já tratadas, o que já foi encontrado na população adulta (COLOMBO et al, 1994). Considerando-se que a infecção atua como um agente estressor, acarretando um aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, através de uma maior secreção de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo há uma maior secreção de ACTH pela hipófise e, por conseguinte, de cortisol pelas supra-renais. Os pacientes em início de tratamento podem ser considerados em situação de estresse, justificando os resultados encontrados. Sendo, então, esperado uma maior concentração basal de ACTH, fato que não ocorreu neste estudo. O achado de maior concentração de cortisol em pacientes com quadros infecciosos também é explicado pela ação das interleucinas, especialmente, da interleucina 6 (IL-6). A IL-6 além de ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, atua diretamente na glândula, através de receptores específicos para IL-6, estimulando a esteroidogênese, justificando, assim maior concentração de cortisol sem alteração do ACTH, nos quadros infecciosos (JUDD et al, 2000; PATH, SCHERBAUM, BORNSTEIN, 2000). Resultados semelhantes foram encontrados nesta pesquisa.

A função mineralocorticóide pode estar alterada, independentemente da função glicocorticóide, mas não existe uma explicação para esse fato (DEL NEGRO, 1980; MOREIRA et al, 1992). Deve-se lembrar que as principais alterações que fazem pensar em deficiência mineralocorticóide são a hiponatremia e hipercalemia. NERUP (1974) demonstrou uma incidência de 88% de hiponatremia e de 64% hipercalemia, em indivíduos com insuficiência supra-renal. Para FRAWLEY (1967), um bom índice para insuficiência mineralocorticóide era a relação sódio/potássio, essa relação normalmente é próximo de 30, e em casos de insuficiência adrenal fica em torno de 20. OLIVEIRA et al (1995)

encontraram essa relação alterada em 36,3% dos pacientes com PCM que foram investigados do ponto de vista de disfunção supra-renal. Nesta pesquisa não foi encontrado nenhum caso de deficiência mineralocorticoide, utilizando-se dosagens de eletrólitos ou concentração baixa de aldosterona ou renina.

Neste estudo chamam atenção as concentrações discrepantes de renina. Deve-se lembrar que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está envolvido no controle da pressão arterial e na homeostasia de água e sal do organismo. É indicada a sua avaliação nos casos de hipertensão arterial, assim como nos casos de distúrbio de água, de sódio e de potássio. Portanto, sua avaliação deve ser realizada nos pacientes que possam ter disfunção supra-renal. Contudo, algumas considerações devem ser feitas em relação à dosagem da renina. Esta é realizada, de maneira indireta, através da determinação de sua atividade plasmática, lembrando-se que a mesma pode estar alterada pela idade, postura, ingesta de sódio, ciclo menstrual, gravidez, e variação circadiana. Normalmente as crianças apresentam maior atividade de renina do que os adultos. Preconiza-se uma dieta com controle de sódio por cinco dias para não haver interferência dessa variável na determinação da atividade de renina (PLOUIN et al, 1998). ALDERMAN et al (1991) sugerem que além da determinação da atividade de renina, quantifique-se a excreção de sódio, em urina de 24 horas, para se afastar a interferência dessa variável na interpretação do resultado da renina. Visto o grande número de fatores que interferem nas concentrações de renina e que não foram analisados neste estudo, fica difícil interpretar os resultados obtidos nestes pacientes. Apesar dessas considerações em alguns pacientes desta pesquisa pôde-se explicar os achados de hiperreninemia e/ou hiperaldosteronismo da seguinte forma: o caso 8 apresentava ascite, secundária a enteropatia perdedora de proteínas e o caso 10 apresentava grave acometimento hepático, demonstrado pela elevação das transaminases e pela biópsia hepática. A metabolização da aldosterona ocorre no fígado. Normalmente a vida média da aldosterona é de 30 minutos, enquanto nos pacientes com hepatopatia a vida média pode chegar a 90 minutos. Nos quadros de ascite, além de níveis elevados de aldosterona e renina, encontra-se nível elevado de angiotensina. A ascite acontece devido à saída do fluido intravascular para o extravascular, secundária a hipoalbuminemia, que leva à redução do volume efetivo e, por consequência, ativação do sistema renina-angiotensina-

aldosterona. Portanto, o nível elevado de aldosterona encontrado nesses dois casos poderia ser explicado por uma maior secreção de aldosterona (caso 8) e por uma menor metabolização (caso 10).

A hipoalbuminemia que estava presente nos três casos em que se demonstrou elevação dos níveis de renina e/ou aldosterona, caracteriza quadros mais graves e/ou com mais tempo de história. É conhecido que os principais fatores para a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona são dependentes do volume plasmático e do equilíbrio eletrolítico. Mesmo sem diferença significativa chamam atenção os valores bem mais elevados de aldosterona e renina encontrados nos pacientes com hipoalbuminemia, quando comparados com os pacientes com albuminemia normal. Especialmente no caso 1, não foi possível justificar esse achado por alteração na metabolização e/ou secreção de aldosterona. É possível que nesse paciente a hipoalbuminemia, levando a uma diminuição da pressão oncótica, favorecendo a saída de líquido para o interstício, causaria uma diminuição da volemia e conseqüentemente ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SQUIRE 1956). Um outro fator a considerar é que o conteúdo de sódio da dieta interfere muito na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (GAVRAS et al, 1976), variável esta não considerada neste estudo.

CONCLUSÕES

IX. CONCLUSÕES

- A apresentação clínica da PCM nas crianças estudadas foi de uma síndrome linfoproliferativa eosinofílica febril;
- O acompanhamento laboratorial com hemograma e eletroforese de proteínas foi útil para avaliar a resposta ao tratamento;
- A associação sulfametoxazol-trimetoprina pode ser utilizada para o tratamento, com eficácia e com efeitos colaterais contornáveis;
- Nos pacientes estudados, não foi detectada alteração da função glicocorticóide, assim como da função mineralocorticóide.
- Nos pacientes estudados na fase aguda da doença, os níveis de cortisol pré e pós-estímulo com ACTH foram significativamente maiores do que nos pacientes que já tinham terminado o tratamento.
- As alterações de hiperaldosteronismo e/ou hiperreninemia encontradas podem ser explicadas pelas alterações clínicas e laboratoriais apresentadas, decorrentes da presença de ascite e hepatite fúngica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAD, A.; GÓMEZ, I.; VELEZ, P.; RESTREPO, A. - Adrenal Function in Paracoccidioidomycosis. A Prospective Study In-Patients Before and After Ketoconazole Therapy. **Infection**, **14**: 22-26, 1986.
- AJELLO, L. & POLONELLI, L. - Imported Paracoccidioidomycosis: a Public Health Problem in Non-Endemic Areas. **Eur. J. Epidemiol.**, **1**: 160-165, 1985.
- ALBORNOZ, M. B. - Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. **Sabouraudia**, **9**: 248, 1971.
- ALDERMAN, M. H.; MADHAVAN, S.; OOI, W. L.; COHEN, H.; SEALEY, J. E.; LARAGH, J. H. - Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. **N. Engl. J. Med.**, **324**: 1098-1104.
- ALVES, J. R.; Comparação entre três métodos sorológicos no seguimento de pacientes com paracoccidioidomicose. São Paulo. Tese - Mestrado, Universidade Federal de São Paulo, 1996.
- ANGELI, A.; MASERA, R. G.; GATTI, G. - Mycoses and Adrenocortical Function. New Pathogenic Aspects of Adrenal Hypofunction. **Recenti Prog. Med.**, **82**: 652-660, 1991.
- ARANGO, M. & YARZÁBAL, L. - T-cell Dysfunction and Hyperimmunoglobulinemia E in Paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, **79**: 115-124, 1982.
- AZEVEDO, M. J.; SCHMID, H.; GROSS, J. L. - Doença de Addison: aspectos etiológicos, clínicos e diagnósticos em 15 pacientes. **Rev. AMRIGS**, **30**: 20-25, 1986.

- BALDI, F.; TERLIZZI, A.; GISONI, P. – Paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis). Anatomic and pathological study on 3 fatal cases. **Riv. Anat. Patol. Oncol.**, **33**: 766-780, 1968.
- BARBOSA, S. F. C.; TAKEDA, A. K.; CHACHA, J.; CUCE, L. C.; FAVA-NETO, C. – Anticorpos Específicos das Classes IgG, IgM, e IgA para *Paracoccidioides brasiliensis* Dosados Através da Reação de Imunofluorescência Indireta no Soro de Pacientes e sua Correlação com o Tempo de Evolução e Forma Clínica da Doença. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, **41**: 121-126, 1981.
- BARRAVIERA, B.; MENDES, R. P.; MACHADO, J. M.; PEREIRA, P. C. M.; SOUZA, M. J.; MEIRA, D. A. – Evaluation of Treatment of Paracoccidioidomycosis with Cotrimazine (combination of sulfadiazine and trimethoprim). Preliminary Report. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **31**: 53-55, 1989.
- BLOTTA, M. H. S. L. – Paracoccidioidomicose na região de Campinas – avaliação das técnicas de imunodifusão, ELISA e Western Blot frente a diferentes preparações antigênicas, para diagnóstico e acompanhamento sorológico. São Paulo. Tese – Doutorado, Escola Paulista de Medicina, 1993.
- BLOTTA, M. H. S. L.; MAMONI, R. L.; OLIVEIRA, S. J.; NOUER, S.; PAPAIOORDANOU, P. M.; GOUVEIA, A.; CAMARGO, Z. P. – Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil; a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **61**: 390-394, 1999.
- BRASS, K. – Observations on the pathologic anatomy, pathogenesis and evolution of paracoccidioidomycosis. **Mycopathol. Mycol. Appl.**, **37**: 119-138, 1969.
- BORELLI, D. – Terapia de la Paracoccidioidomycosis. Valor Actual de los Antigos Tratamientos. **Rev. Argent. Micol.**, **9**: 33-42, 1987.

- BRUMMER, E.; CASTANEDA, E.; RESTREPO, A. - Paracoccidioidomycosis: an Update. **Clin. Microbiol. Rev.**, **6**: 89-117, 1993.
- CAMARGO, Z. P.; GESZTESI, J. L.; SARAIVA, E. C.O.; TABORDA, C. P.; VICENTINI, A. P.; LOPES, J.D. - Monoclonal antibody capture enzyme immunoassay for detection of *Paracoccidioides brasiliensis* antibodies in paracoccidioidomycosis. **J. Clin. Microbiol.**, **32**: 2377-2381, 1994.
- CAMARGO, Z. P.; GUESDON, J. L.; DROUHET, E.; IMPROVISI, L. - Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) in Paracoccidioidomycosis. **Mycophthologia**, **88**: 31-37, 1984.
- CAMPOS, E. P.; DIB NETO, J.; UNTERKIRCHER, C.; CAMARGO, Z. P. - Serological Evaluation in Follow-up of the Paracoccidioidomycosis Patients. **Rev Microbiol. São Paulo**, **21**: 11-17, 1990.
- CANO, L. E.; RESTREPO, A. - Predictive Values of Serologic Test in the Diagnosis and Follow-up of Patients with Paracoccidioidomycosis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **29**: 276-280, 1987.
- CASTRO R. M. & DEL NEGRO, G. - Particularidades Clínicas da Paracoccidioidomicose na Criança. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, **31**: 194-198, 1976.
- COLOMBO, A. L.; HADDAD, D. J.; CAMARGO, Z. P.; MENDES, R. P. - Icterícia Obstrutiva como Apresentação de Paracoccidioidomicose. **Arq. Bras. Pediatr.** **4**: 109-111, 1994.
- COLOMBO, A. L.; FAICAL, S.; KATER, C. E. - Systematic Evaluation of the Adrenocortical Function In Patients with Paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, **127**: 89-93, 1994.

- CONTI-DÍAZ, I. A.; MACKINNON, J. E.; CALEGARI, L.; CASSERONE, S. - Estudio Comparativo de la Inmuoelectroforesis (IEF) y de la Inmuoelectroosmoforesis-inmunodifusión (IEOF-ID) Aplicada al Diagnostico de la Paracoccidioidomicosis. *Mycopathologia*, **72**: 75-78, 1980.
- CONTI-DIAZ, A. & RILLA, F. D. - Hipótesis sobre el Nicho Ecológico da *Paracoccidioides brasiliensis*. *Rev. Med. Uruguay*, **5**: 97-103, 1989.
- CORTÉS, B. A.; FERRÁNDEZ, L. A.; MAYAYO, D. E.; LABARTE, A. J. L.; MARTINEZ, L. R. - Valores de referencia hormonales de función corticosuprarrenal en niños sanos zaragozanos. *An. Esp. Pediatr.*, **52**: 106-15, 2000.
- COSTA, V. P.; MENDES, T. I. A.; SCHERMANN, J. - Síndrome de Addison Asociada a Blastomicose Sul Americana: Apresentação de Três Casos. *Rev. Bras. Med.*, **29**: 224-228, 1972.
- DE ANDRADE, J. A. F.; DE ANDRADE, T. M.; LACAZ, C. S.; RODRIGUES, M. C.; PREUSS, M.; LORENCO, R.; BADARÓ, R.; LORENCO, R. - Inquérito com Paracoccidioidina em uma População da Bahia (Brasil). *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, **26**: 1-6, 1984.
- DEL NEGRO, G.; WAJCHENBERG, B. L.; PEREIRA, V. G.; SHNAIDER, J.; ULHOA CINTRA, A. B.; ASSIS, L. M.; SAMPAIO, S. A. P. - Addison's Disease Associated with South American Blastomycosis. *Ann. Inter. Med.*, **54**: 189-197, 1961.
- DEL NEGRO, G.; MELO, E. H. L.; RODBARD, D.; MELO, M. R.; LAYTON, J.; WACHSLICHT-RODBARD, H. - Limited Adrenal Reserve in Paracoccidioidomycosis: Cortisol and Aldosterone Response to 1-24 ACTH. *Clin. Endocrinol.*, **13**: 553-559, 1980.

- DEL NEGRO, G. - Outras Lesões. Formas de Ocorrência Rara e Associações com Outros Processos. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C. S.; FIORILLO, A. M. - **Paracoccidioidomicose. Blastomicose Sul Americana**. São Paulo. Sarvier - EDUSP, 1982. P. 229-243..
- DEL NEGRO, G.M.B.; GARCIA, N. M.; RODRIGUES, E. G.; CANO M. I.N.; DE AGUIAR, M.S.M.; LÍRIO, V. V. S.; LACAZ, C. S. - The Sensity Specificity and Efficiency Values of Some Serological Test Used in the Diagnosis of Paracoccidioidomycosis. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **33**: 277-280, 1991.
- DEL NEGRO, G. - Tratamento de Paracoccidioidomicose. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, **20**: 231-234, 1974.
- DIAZ, M.; NEGRONI, R.; MONTERO-GEI, F.; CASTRO, L. G. M.; SAMPAIO, S. A. P.; BORELLI, D.; RESTREPO, A.; FRANCO, L.; BRAN, J. L.; ARATHOON, E. G.; STEVENS, D. A. - A Pan American Five-year Study of Fluconazole Therapy for Deep Mycosis in the Immunocompetent Host. **Clin. Infect. Dis.**, **14**: S68-S76, 1992.
- DICHTCHEKENIAN, V. - Fisiologia Adrenal. In: MONTE, O.; LONGUI, C. A.; CALLIARI, L. E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo. ATHENEU, 1998. p.131-133.
- DILLON, N. L.; SAMPAIO, S. A. P.; HABERMANN, M. C.; MARQUES, S. A.; LASTORIA, J. C.; STOLFF, H. O.; SILVA, N. C. A.; CURI, P.R. - Delayed Results of Treatment of Paracoccidioidomycosis with Amphotericin B plus Sulfonamides versus Amphotericin B Alone. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **28**: 265-266, 1986.
- DINIZ, L. M.; PEDROSO, E. R.; BAMBIRRA, E. - Adrenal Gland Involvement Associated with Paracoccidioidomycosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **21**: 173-176, 1988.

- DO VALLE, A. C.; GUIMARÃES, M. R.; CUBA, J.; WANKE, B.; TENDRICH, M. - Recovery of Adrenal Function after Treatment of Paracoccidioidomycosis. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **48**: 626-629, 1993.
- DRUCKER, S.; NEW, M.I. - Distúrbios da Esteroidogênese Supra Renal. In: MAHONEY, C.P.- **Clinicas Pediátricas da América do Norte**, **6**: 1109-1121, 1987.
- FADNES, H. O. - Protein concentration and hydrostatic pressure in subcutaneous tissues of rats in hypoproteinemia. **Scand. J. Clin. Invest.**, **35**: 441-446, 1975
- FAIÇAL, S.; BORRI, M. L.; HAUACHE, O. M.; AJZEN, S. - Addison Disease Caused by *Paracoccidioides brasiliensis* : Diagnosed by needle aspiration biopsy of the adrenal gland. **Am. J. Roentgenol.**, **166**: 461-462, 1996.
- FARHAT, C. K.; RAYMUNDO, M. E. C.; GASPAR, J. M.; OLIVEIRA, R. B.; BRITO, F. J.; UREÑA, I. G. - Paracoccidioidomicose na Criança: Relato de Dois Casos. **J. Pediatr.**, **60**: 226-231, 1986.
- FERNANDES, V. S.; BISI, H.; LONGATTO FILHO, A.; CAMARGO, R. Y. - Incidence of Adrenalitis in Necropsy Material. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, **46**: 219-222, 1991.
- FERREIRA, M. C. - Paracoccidioidomycosis: clinical and therapeutic study of the juvenile form of disease. **Rev. Patol. Trop.**, **22**: 267-406, 1993.
- FERREIRA, M. F. C.; VALE, A. C. F.; ESPINERA, M. C. D.; WANKE, B.; CASTRO, B.G. - Study of Antibodies in Paracoccidioidomycosis: Follow-up of Patients During and After Treatment. **J. Med. Vet. Mycol.**, **28**: 151-157, 1990.

- FERREIRA, M. S.; FREITAS, L. H.; LACAZ, C. S.; DEL NEGRO, G. M. B.; MELO, N. T.; GARCIA, N. M.; ASSIS, C. M.; SALEBIAN, A.; VACARRI E. M.; - Isolation and characterization of a *Paracoccidioides brasiliensis* strain from a dogfood probably contaminated with soil in Uberlândia – Brazil. **J. Med. Vet. Mycol.**, **28**: 253, 1990.
- FIORILLO, A. M. & MARTINEZ, R. - Exames Complementares. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C. S.; FIORILLO, A. M. - **Paracoccidioidomicos. Blastomicose Sul Americana**. São Paulo. Sarvier - EDUSP, 1982. P 265-269.
- FONSECA, E. R. S.; PARDAL, P. P.O.; SEVERO, L. C. – Paracoccidioidomycosis in children in Belém, Pará State, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **32**: 28-35, 1999.
- FRANCO, M. F.; MENDES, R. P.; MOSCARDI-BACHI, M.; MONTENEGRO, M. R. - Paracoccidioidomycosis. **Bailiere's Clin. Trop. Med. Commun. Dis.**, **4**: 185-220, 1989.
- FRANCO, M. F.; MONTENEGRO, M. R.; MENDES, R. P.; MARCOS, N. L.; DILLON, N. L.; MOTA, N. G.S. - Paracoccidioidomycosis: a Recently Proposed Classification of its Clinical Forms. **Rev. Soc. Med. Trop.**, **20**: 129-132, 1987.
- FRAWLEY, T. F. – Adrenal cortical insufficiency. In: EISENSTEIN, A. B. **The Adrenal Cortex**. Boston, Little Brown Company, 1967, p 439-521.
- FREITAS-SILVA, G.; ROQUE-BARREIRA, M. C. - Antigenemia in Paracoccidioidomycosis. **J. Clin. Microbiol.** **30**: 381-385, 1992.
- FRENKEL, J. K. - Pathogenesis of Infectious of the Adrenal Gland Leading to Addison's Disease in Man: the Role of Corticoids in Adrenal and Generalized Infection. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, **84**: 391-440, 1960.

GAVRAS, H.; RIBEIRO, A. B.; GAVRAS, I.; BRUNNER, H. R. – Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension. **N. Engl. J. Med.**, **2**: 1278-1283, 1976.

GEZUELE, E. – Aislamento de *Paracoccidioides* sp de heces de pinguino de la Antártida. IV Encontro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis – Caracas – resúmenes B2, 1989.

GIRALDO, R.; RESTREPO, A.; GUTIERREZ, F.; ROBLEDO, M.; LONDONO, F.; HERNANDEZ, H.; SIERRA, F.; CALLE, G. – Pathogenesis... of Paracoccidioidomycosis a Model Based on the Study of 46 Patients. **Mycopathologia**, **58**: 63-70, 1976.

GOLDANI, L. Z.; MONTEIRO, C. M. C.; DONADI, E. A.; MARTINEZ, R.; VOLTARELLI, J. C. – HLA Antigens in Brazilian Patients with Paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, **114**: 89-91, 1991.

GOMEZ, F. – Desnutricion. **Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.**, **3**: 543 –551, 1946.

GREER, D. L.; & RESTREPO, A. – La Epidemiologia de la Paracoccidioidomicosis. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **83**: 428-445, 1977.

HAMILL, P.V.; DRIZD, T.A.; JOHNSON, C.L.; REED, R.B.; ROCHE, A.F. – NCHS Growth Curves for Children birth – 18 years. **Vital. Health Stat.**, **11(165)**: I-iv, 1-74, 1977

HAY, R. J.; ROSE, P.; JONES, T. R. – Paracoccidioidin Sensitization in Guyana: a Preliminary Skin Test Survey in Hospitalized Patients and Laboratory Workers. **Hyg Trans. R. Soc. Trop. Med.**, **81**: 46-48, 1987.

- HERNÁNDEZ, E.; PATIÑO, M.; MONTES DE OCA, I. – Paracoccidioidomycosis como Lesión Ocupante de Espacio Suprarrenal. **Med. Interna (Caracas)**, **13**: 54-56, 1997.
- HILDEBRAND, T. M.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; TELLES FILHO, F. Q.; COSTA, N.; MIRA, J. G. S.; MIYAKI, M. - Paracoccidioidomycose na Criança: Aspectos Clínicos e Laboratoriais em 25 Casos. **J. Pediatr.**, **63**: 92-97, 1987.
- JUDD, A. M.; CALL, G. B.; BARNEY, M.; MCLLMOIL, C. J.; BALLS, A. G.; ADAMS, A.; OLIVEIRA, G. K. – Possible function of IL-6 and TNF as intraadrenal factors in the regulation of adrenal steroid hormones. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, **917**: 628-637, 2000.
- KAPLAN, F. J.; LEVITT, N. S.; SOULE, S. G. – Primary hipoadrenalism assed by the 1 µg ACTH test in hospitalized patients with active pulmonary tuberculosis. **QJM**, **93**: 603-9, 2000.
- KELESTIMUR, F.; GÖKTAS, Z.; ÜLMEZ, I.; UNLUHIZARD, K.; BAYREM, F.; ÖZESMI, M.; GÜVEN, M.; TUTUS, A. – Low dose (1µg) ACTH test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patientes with active pulmonary tuberculosis. **J. Endocrinol. Investig.**, **23**: 235-239, 2000.
- KIRNAP, M.; COLEK, R.; ESER, C.; ÖZSOY, O.; TUTUS, A.; KILESTIMUR, F. – A comparasion between low-dose (1µ g), standard-dose (250µ g) ACTH stimulation test and insulin tolerance test inthe evolution of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromialgia syndrome. **Clin. Endocrinol.**, **55**: 325-328, 2001.
- KOREN, F.; NEGRONI, R.; ABATE, J.; SIGAL, P.; DAZZA, L.; MOYANO, S. – Síndrome de Addison incompleto por *Paracoccidioides brasiliensis*. **RevArtgent. Micol.**, **8**: 20-22, 1985.

- LACAZ, C. S. - Diagnóstico Micológico. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A. M. - **Paracoccidioidomicose. Blastomicose Sul Americana**. São Paulo. Sarvier - EDUSP, 1982. P.245-252.
- LACAZ, C. S. - Evolução dos Conhecimentos sobre a Paracoccidioidomicose. Um Pouco de sua História. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A. M. - **Paracoccidioidomicose. Blastomicose Sul Americana**. São Paulo. Sarvier -EDUSP, 1982. P.1-9.
- LACAZ, C. S. & SAMPAIO, A. P. - Tratamento de Blastomicose Sul Americana com Anfotericina B. Resultados Preliminares. **Rev. Paulista Med.**, **52**: 443-450, 1958.
- LACERDA, G.B.; ARCE-GOMEZ, B.; QUEIROZ-TELLES, F. - Increased Frequency of HLA-B40 In-Patients with Paracoccidioidomycosis. **J. Med. Vet. Mycol.**, **26**: 253-256, 1988.
- LAURETI, S.; ARVAT, E.; CDEROLO, P.; DI VITO, L.; GHIGO, E.; SANTEUSANIO, F.; FALORNI, A. - Low dose (1 µg) ACTH test in the evaluation of adrenal dysfunction in pré-clinical Addison's disease. **Clin. Endocrinol.**, **53**: 107-115, 2000.
- LONDERO, A. T. - Paracoccidioidomicose: Patogenia, Formas Clínicas, Manifestações Pulmonares e Diagnóstico. **J. Pneumol. (Brazil)**, **12**: 41-57, 1986.
- LONDERO, A. T.; GONÇALVES, A. J. R.; TERRA, G. M. F.; NOGUEIRA, S.A. - Paracoccidioidomycosis in brasilian children: a critical review (1914-1994). **Arq. Bras. Ped.**, **4**: 128-137, 1997.
- LONDERO, A. T. & MELO, I. S. - Paracoccidioidomycosis in Childhood. A Critical Review. **Mycopathologia**, **82**: 49-55, 1983.

- LONDERO, A. T. & MELO, I. S. - Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul Americana, Doença de Lutz-Splendore-Almeida). **J. Bras. Med.**, **55**: 96-111, 1988.
- LONDERO, A. T. & RAMOS, C. D. - Paracoccidioidomicose: Estudo Clínico-Micológico de 260 casos Observados no Interior do Estado do Rio Grande do Sul. **J. Pneumol. (Brazil)**, **16**: 129-132, 1990.
- LONDERO, A. T. & SEVERO, L. C. - The Gamut of Progressive Pulmonary Paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, **75**: 65-74, 1981.
- MARCHIORI, E.; TANNUS, J.; RAMOS, R. C.; CUNHA, M. L.S.; PANTALEÃO, C. A.; SILVA, S. C.; CHAMAS, M. - Paracoccidioidomicose das Supra-renais: avaliação por métodos radiológicos. **Radiol. Bras.**, **23**: 197-200, 1990.
- MARQUES, S. A.; FRANCO, M.; MENDES, R. P.; SILVA, N. C. A.; BACCILI, C.; CURCELLI, E. D.; FERACIN, A. C. M.; OLIVEIRA, C. S.; TAGLIARINI, J. V.; DILLON, N. L. - Aspectos Epidemiológicos da Paracoccidioidomicose na Área Endêmica de Botucatu (São Paulo). **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **25**: 87-92, 1983.
- MARSIGLIA, A. I. & PINTO, J. - Adrenal Cortical Insufficiency Associated with Paracoccidioidomycosis: Report of Four Cases. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **26**: 1109-1115, 1966.
- MARTIN, M. C. & LOPEZ, C. - Prevalencia de la Infection por *Paracoccidioides brasiliensis* em Niños Panameños. **Rev. Med. Panama**, **14**: 135-138, 1989.
- MENDES-GIANNINI, M. J. S.; BUENO, J. P.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; FERREIRA, A. W.; MASUDA, A. - Detection of the 43000 Molecular-Weight Glicoprotein in Sera of Patients with Paracoccidioidomycosis. **J. Clin. Microbiol.**, **27**: 2842-2854, 1989.

- MENDES-GIANNINI, M. J. S.; BUENO, J. P.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; STOLF, A. M.; MASUDA, A.; NETO, V. A.; FERREIRA, A. W. – Antibody response to 43 kDa glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evolution of patients under treatment. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **43**: 200-206, 1990
- MENDES-GIANNINI, M. J. S.; CAMARGO, M. E.; LACAZ, C. A.; FERREIRA, A. W. – Immunoenzimatic absorption test for serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **J. Clin. Microbiol.**, **20**: 103-108, 1984.
- MENDES-GIANNINI, M. J. S.; DEL NEGRO, G. B.; SIQUEIRA, A. M. - Serodiagnosis. In: FRANCO, M.; LACAZ, C. S.; RESTREPO, A.; DEL NEGRO, G. - **Paracoccidioidomycosis**. EUA, CRC Press, 1994. P 345-363.
- MENDES, R. P.; NEGRONI, R.; ARECHAVALA, A. - Treatment and Control of Cure. In: FRANCO, M.; LACAZ, C. S.; RESTREPO, A.; DEL NEGRO, G. - **Paracoccidioidomycosis**. EUA, CRC Press, 1994. P 373-392.
- MENDONÇA, E.R. - Insuficiência Adrenocortical Crônica. In: MONTE, O.; LONGUI, C.A.; CALLIARI, L.E.P. - **Endocrinologia para o Pediatra**. São Paulo, ATHENEU, 1998 p.143-146.
- MONTENEGRO, M. R. G. - Formas Clínicas de Paracoccidioidomicose. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **28**: 203-204, 1986.
- MOREIRA, A. C.; MARTINEZ, R.; CASTRO, M.; ELIAS, L. L. K. - Adrenocortical Dysfunction in Paracoccidioidomycosis: Comparison Between Plasma beta-lipotrophin/adrenocorticotrophin Levels and Adrenocortical Tests. **Clin. Endocrinol.**, **36**: 545-551, 1992.

- MUNERA, M. I.; NARANJO, M.S.; GOMEZ, I.; RESTREPO, A. - Seguimiento Post-terapia de Pacientes con Paracoccidioidomicosis Tratados con Itraconazol. **Medicina U.P.B. (Medelín)**, **8**: 33-38, 1989.
- MURRAY, H. W.; LITTMAN, M. L.; ROBERTS, R. B. - Disseminated paracoccidioidomycosis (South American Blastomycosis) in United States. **Am. J. Med.**, **56**: 209-220, 1974.
- MUSSATI, C. C.; PERAÇOLI, M. T. S.; SOARES, A. M. V. C.; RESKALLAH-IWASSO, M. O. F. - Cell-Mediated Immunity in Patients with Paracoccidioidomycosis. In: FRANCO, M.; LACAZ, C. S.; RESTREPO, A.; DEL NEGRO, G. - **Paracoccidioidomycosis**. EUA, CRC Press, 1994. p.175-186.
- NAIFF, R. D.; BARRET, T. V.; ARIA, J. R.; NAIFF, M. F. - Encuesta Epidemiológica de Histoplasmosis, Paracoccidioidomicosis y Leishmaniasis Mediante Pruebas Cutáneas. **Bol. Of. Sanit. Panam.**, **104**: 35-50, 1988.
- NAIFF, R. D.; FERREIRA, L. C. L.; BARRET, T. V.; NAIFF, M. F.; ARIAS, J. R. - Enzootic Paracoccidioidomycosis in Armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in the State of Pará. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **28**: 19-27, 1986.
- NARANJO, M. S.; TRUJILLO, M.; MUNERA, M. I.; RESTREPO, P.; GOMEZ, I.; RESTREPO, A. - Treatment of Paracoccidioidomycosis with Itraconazole. **J. Med. Vet. Mycol.**, **28**: 67-76, 1990.
- NEGRONI, R. - El *Paracoccidioides brasiliensis* vive saprofiticamente em el suelo argentino. **Pren. Méd. Argent.**, **53**: 2381, 1966.
- NEGRONI, R. & ROBLES, A. M. - El Valor Prognóstico de la Prueba Cutánea em Paracoccidioidomicosis. **Med. Cutanea**, **6**: 453-458, 1974.

- NEGRONI, R. - Estado Actual del Empleo del Ketoconazol em Paracoccidioidomicosis (ketoconazol 6 años despues). **Rev. Argent. Micol., Suppl:** 21-26, 1987.
- NEGRONI, R.; ROBLES, A. M.; ARECHAVALA, A.; TIRABOSCHI, I. N. - Resultados del Tratamiento com Itraconazol por Via Oral em la Paracoccidioidomicosis. **Rev. Argent. Micol. Suppl:** 27-32, 1987.
- NERUP, J. - Addison`s disease – clinical studies. A report of 108 cases. **Acta Endocrinol., 76:** 127-47, 1974.
- NYE, E. J.; GRICE, J. E.; HOKINGS, G. I.; STRAKOSCH, C. R.; CROSBIE, G. V.; WALTERS M. M.; TORPY, D. J.; JACKSOON, R. V. – Adrenocorticotropin stimulation test in patients with hypothalamic –pituitary disease low-dose (1 µg), standard-dose (250 µg) and 8-h infusion test. **Clin. Endocrinol., 55:** 625-633, 2001.
- OCHOA, M. T.; FRANCO, L.; RESTREPO, A. - Características de la Paracoccidioidomicosis Infantil: Informe de Cuatro Casos. **Medicina U.P.B. (Medelín) 10:** 97-108, 1991.
- OLIVEIRA, M. C.; HOFFMANN, K. ; GONZALES, P. H.; SEVERO, L. C. – Presença de hipocortisolismo clinico-laboratorial em pacientes com Paracoccidioidomicose. **Arq. Bras, Endocrinol. Metab., 39:** 102-106, 1995
- OSA, S. R.; PETERSON, R. E.; ROBERTS, R. B. - Recovery of Adrenal Reserve Following Treatment of Disseminated South American Blastomycosis. **Am. J. Med., 71:** 298-301, 1981.
- PATH, G.; SCHERBAUM, W. A.; BORNSTEIN, S. R.- The role of IL-6 in the human adrenal gland. **Eur. J. Clin. Invest., Suppl 9:** 91-5, 2000.

- PEREIRA, A. J. C. S. & BARBOSA, W. - Inquérito Intradérmico para Paracoccidioidomicose em Goiânia. **Rev. Pat. Trop.**, 17: 157-186, 1988.
- PESTANA, W. B. & WANKE, B. - A modification of the indirect fluorescence test (IFI) for paracoccidioidomycosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 10: 323, 1976.
- PLOUIN P. F.; GUYENE, T. T.; CORVOL, P.; MÉNARD, J. - Clinical investigation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: DAVISON, A. M.; CAMERON, J. S.; GRUNFELD, J. P.; KERR, D. N. S.; RITZ, E.; WINEARIS, G. - **Oxford Textbook of Clinical Nephrology**. Oxford. Oxford University Press, 1998. p. 1425-1432.
- REIS, J. A. & COLOMBO, A. L. - Paracoccidioidomicose. In: FARHAT, C. K.; CARVALHO, E. S.; CARVALHO, L. H. F. R.; SUCCI, R. C. M. - **Infectologia Pediátrica**. São Paulo. ATHENEU, 1999. p. 524-528.
- RESTREPO, A. - The Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*: a Puzzle still Unsolved. **J. Med. Vet. Mycol.**, 23: 323-334, 1988.
- RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis. In: FEIGIN, R. D. & CHERRY, J. D. - **Textbook of Pediatric Infectious Diseases**. Philadelphia. W. B. Saunders Company, 1992. P. 1928-1934.
- RESTREPO, A - *Paracoccidioides brasiliensis*. In MANDELL, G. L.; DOUGLAS, R. G.; BENNETT, J. E. - **Principles and Practice of Infectious Diseases**. Churchill Livingstone, 2000. p 2768-2772.
- RESTREPO, A. Imunidade Humoral. In: DEL NEGRO, G.; LACAZ, C.S.; FIORILLO, A. M. - **Paracoccidioidomicose. Blastomicose Sul Americana**. São Paulo. Sarvier - EDUSP, 1982. P.127-133.

- RESTREPO, A. - Procedimientos Serológicos em la Paracoccidioidomicosis. **Adel. Microbiol. Enf. Infecc.**, **3**: 182-211, 1984.
- RESTREPO, A. & ARANGO, M. D. - In Vitro Susceptibility Testing of Paracoccidioides brasiliensis to Sulfonamides. **J. Clin. Microbiol.**, **18**: 190-194, 1980.
- RESTREPO, A., GOMEZ, I.; CANO, L. E.; ARANGO, M. D.; GUTIERREZ, F.; SANIN, A. S.; ROBLEDO, M. A. - Treatment of Paracoccidioidomycosis with Ketoconazole: a 3 year Experience. **Am. J. Med.**, **78**: 48-52, 1985.
- RESTREPO, A. & MONCADA, L.H. - Una prueba de latex en lâmina para el diagnóstico de la paracoccidioidomicosis. **Bol. Ofic. Sanit. Panamer.**, **84**: 520-531, 1978.
- RESTREPO, A.; ROBLEDO, M.; GIRALDO, R.; HERNANDEZ, H.; SIERRA, F. - The Gamut of Paracoccidioidomycosis. **Am. J. Med.**, **61**: 33-41, 1976.
- RESTREPO, F.; RESTREPO, M.; RESTREPO, A. - Blood Groups and HLA Antigens in Paracoccidioidomycosis. **Sabouraudia**, **21**: 35-39, 1983.
- RIBEIRO, O. D. - Nova Terapêutica para a Blastomicose. **Publ. Med.**, **12**: 36-54, 1940.
- ROBLES, A. M. - Estudios Inmunológicos em Pacientes com Mícosis Sistémicas. **Arch. Argent. Dermatol.**, **35**: 61-86, 1985.
- ROBLES, A. M.; ARECHAVALA, A. I.; NEGRONI, R.; FINQUELIEVICH, J. L. - Estudio de algunas Técnicas Inmunológicas em Pacientes com Paracoccidioidomicosis. **Rev. Argent. Micol.**, **13**: 15-25, 1990.
- ROSÁRIO FILHO, N. A.; TELLES FILHO, F. Q.; COSTA, O.; MARIONI, L. P. - Paracoccidioidomycosis in Children with Different Skeletal Involvement. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, **27**: 337-340, 1985.

- SAAD, E. A.; NETTO, M. A.; DIAS, L. B.; DUARTE, F.; SILVA, J. R. - O Choque e as Lesões Supra-Renais na Blastomicose Sul Americana. **Arq. Bras. Med.**, **52**: 167-174, 1962.
- SALFELDER, K.; DOEHNERT, G.; DOEHNERT, H. R. - Paracoccidioidomycosis. Anatomic study with complete autopsies. **Virchows Arch A Pathol. Pathol. Anat.**, **348**: 51-76, 1969.
- SANDHU G. S.; ALEFF, R.A.; KLINE, B. C.; LACAZ, C. S. - Molecular detection and identification of *Paracoccidioides brasiliensis*. **J. Clin. Microbiol.**, **35**: 1894-1896, 1997.
- SANTOS, M. C. P. & PEDROSA, C. M. S. - Inquérito Epidemiológico com Histoplasmina e Paracoccidioidina em Arapiraca. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, **23**: 213-215, 1990.
- SCAPOLIO, S.H.B.; MONTENEGRO, M. R. G.; FRANCO, M. F. - Caracterização de fungos isolados do solo da área endêmica de Botucatu similares ao *Paracoccidioides brasiliensis*. Vi Encontro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis. Montevideo - Uruguai, Resúmenes, p. 172, 1996.
- SOARES, A.M.; REZKALLAH-IWASSO, M. T.; OLIVEIRA, S.L.; PERAÇOLI, M. T.; MONTENEGRO, M.R. - Experimental Paracoccidioidomycosis in High and Low Antibody Responder Mice of Selecection IV-A. **Med. Mycol.**, **38**: 309-15, 2000.
- SILVA, M. R.; CAMPOS, D. S.; TABOADA, D. C.; SOARES, G. H.; BRASCHER, H. M.; VARGENS-NETTO, J. R.; CRUZ, M. Q.; LABARTHE, N. V.; ROCHA, G. L.; LIMA, A. O. - Imunologia da Paracoccidioidomicose. **An. Bras. Dermatol.**, **56**: 227-234, 1981.
- SQUIRE, J.R. - The nephrotic syndrome. **Adv. Intern. Med.**, **7**: 201-241, 1956

STEVENS, D. A. & VO, P. T. - Synergistic Interaction of Trimethoprim and Sulfamethoxazole on *Paracoccidioides brasiliensis*. **Antimicrob. Agents Chemother.**, **21**: 852-854, 1982.

TABORDA, C. P. & CAMARGO, Z. P. - Diagnosis of paracoccidioidomycosis by passive haemagglutination assay of antibody using a purified and specif antigen-gp-43. **J. Med. Vet. Mycol.**, **31**: 155-160, 1993.

Task Force Report - Up date on 1987 Task Force Report on high Blood Pressure in children and adolescent: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. **Pediatrics**, **98**: 649-58, 1996.

TENDRICH, M.; DE LUCA, V.; TOURINHO, E. K.; WANKE, B.; CUBA, J.; BUESCU, A.; VAISMAN, M.; PEREIRA, A. A.; EL-ANDERE, W.; WAJCHENBERG, B. L. - Computed Tomography and Ultrasonography of the Adrenal Glands in Paracoccidioidomycosis. Comparison with Cortisol and Aldosterone Response to ACTH Stimulation. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, **44**: 83-92, 1991.

TENDRICH, M.; WANKE, B.; VAISMAN, M.; PEDROSA, P. N.; SANTOS, M.J.C.F.; GUIMARÃES, M. M.; CORDEIRO, J. G. H. - Função da CórteX Adrenal em Pacientes com Paracoccidioidomicose: estudo através da dosagem radioimunológica do ACTH plasmático. **Arq. Bras. Med.**, **61**: 223-7, 1987.

TERRA, G. M. F.; RIOS-GONCALVES, A. J.; LONDERO, A. T.; BRAGA, M. P.; OURIVURI A. L.; MESQUITA, C. C.; MARINHO J. C. A.; ERVILHA, L. M.; VIEIRA, A. R. M.; DEKER-MADER, S.; DUARTE, D. M. A. - Paracoccidioidomicose em Crianças. **Arq. Bras. Med.**, **65**: 8-15, 1991.

- THALER, L. M. & BLEVINS, L. S. – The low dose (1 µg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.**, **83**: 2726-2729, 1999.
- TORRES, C. M.; DUARTE, E.; GUIMARÃES, J. P.; MOREIRA, L. F. - Destructive Lesion of the Adrenal Gland in South American Blastomycosis (Lutz ' Disease). **Am. J. Pathol.**, **28**: 145-150, 1952.
- ÜNLÜHIZARCI, K.; BAYRAM, F.; GÜVEN, M.; HULA, R.; KELESTIMUR, F. – Cortisol response to low (1 µg) and standard (250 µg) dose ACTH stimulation test in patients with primary hypothyroidism. **Clin. Endocrinol.**, **54**: 699-702, 2001.
- VERGARA, M. L. S.; MARTINEZ, R.; CHADU, M. A.; MADEIRA, M.; FREITAS da SILVA, G.; MAFFEI, C. M. L. – Isolamento de nova amostra de *Paracoccidioides brasiliensis* em plantação de café. VI Encontro Internacional sobre Paracoccidioidomicosis. Resúmenes – Uruguai, 1996.
- WOLFF, F. H.; HUCH, C.; CADORE, L. P.; GLITZ, C. L.; LHULLIER, F.; FURLANETTO, T. W. – Low dose (1µg) ACTH test in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Braz. J. Infect Dis.**, **5**: 53-59, 2001.
- YARZÁBAL, L.; DESSANT, J. P.; ARANGO, M.; ALBORNOZ, M. B.; CAMPINS, H. - Demonstration and Quantification of IgE Antibodies Against *Paracoccidioides brasiliensis* in Paracoccidioidomycosis. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, **62**: 345-351, 1980.

ANEXOS

XI. ANEXOS

XL1 ANEXO A

Ficha número:

Nome _____

HC _____

Data Nascimento: ____/____/____ Data de Admissão ____/____/____

Sexo: _____ Cor _____

Peso

Pressão arterial deitado Pressão arterial em pé

Queixa Principal _____

Sintomas:

Febre ()

Emagrecimento ()

Palidez ()

Adinamia ()

Anorexia ()

Adenomegalia localizada ()

Adenomegalia generalizada ()

Hepatomegalia ()

Esplenomegalia ()

Lesões cutâneas ()

Edema ()

Icterícia ()

Ascite ()

Distúrbios hemorrágicos ()

Tosse ()

Dificuldade respiratória ()

Dor óssea ou articular ()

Fistulização ganglionar ()

Outros () Especificar:

Comprometimento

- Ganglionar ()
- Fígado ()
- Baco ()
- Medula óssea ()
- Intestino Delgado ()
- Pele/Mucosa ()
- Pulmões ()
- Ósteo-articular ()
- Supra-renal ()
- SNC ()
- Outro () Especificar

Biópsia

- Gânglio ()
- Óssea ()
- Fígado ()
- Outra () Especificar

Cultura

- Positiva ()
- Negativa ()
- Não Realizada ()

Inventário ósseo

- Normal ()
- Alterado ()
- Não realizado ()

Cintilografia óssea

Normal ()

Alterada ()

Não Realizada ()

Mielograma

Normal ()

Alterado ()

Não Realizado ()

Radiografia de tórax

Normal ()

Alteração Pulmonar ()

Alargamento Mediastino ()

Cardiomegalia ()

Não Realizado ()

Ultra-sonografia abdominal

Hepatomegalia ()

Esplenomegalia ()

Adenomegalia ()

Normal ()

Não Realizado ()

Hemograma

	Hb	Leucócitos	Eosinófilos	Linfócitos	Plaquetas
Admissão					
1 mês					
3 meses					
6 meses					
12 meses					
18 meses					
24 meses					

Eletroforese de Proteínas Séricas

	Albumina	α 1	α 2	β	γ
Admissão					
1 mês					
3 meses					
6 meses					
12 meses					
18 meses					
24 meses					

Outros Exames

	VHS	PCR	U/CR	Na/K	Ca	FA	γ GT	AST/ALT	BD/BI
Admissão									
1 mês									
3 meses									
6 meses									
12 meses									
18 meses									
24 meses									

Avaliação função supra-renal

	Cortisol	Cortisol pós ACTH	ACTH	Aldosterona	Renina
Admissão					
1 mês					
3 meses					
6 meses					
12 meses					
18 meses					
24 meses					

Tratamento:

Anfotericina B ()

Sulfa - Trimetoprina ()

Cetoconazol ()

Anfotericina B + Sulfa-Trimetoprina ()

Anfotericina B + Cetoconazol ()

Sulfa -Trimetoprina + Cetoconazol ()

Complicações:

Distúrbios Hemorrágicos ()

Distúrbios Hidro-eletrolíticos ()

Insuficiência Renal ()

Insuficiência Hepática ()

Insuficiência Cardíaca ()

Infecção Secundária ()

Alteração Hematológica ()

Outras () Especificar

Evolução:

Óbito ()

Fora de Tratamento ()

Abandono de acompanhamento ()

Em Tratamento ()

XI.2 ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Projeto: Avaliação da Função Supra-Renal em Crianças com Paracoccidioidomicose.

Pesquisadores Responsáveis: Dr. Ricardo Mendes Pereira-Depto Pediatria-FCM-UNICAMP

Prof.a. Dra. Antonia T. Tresoldi Depto Pediatria-FCM-UNICAMP

Endereço: Ricardo Mendes Pereira

Rua Dr Shigeo Mori 860 - Cidade Universitária

Campinas - São Paulo

CEP 13084-081

Fone (019) 3249-0180

Identificação do Paciente: Nome

Registro do Hospital

Nome do Pai

Nome da Mãe

Endereço:

Identificação do Responsável: Nome

Grau de Parentesco

Cédula de Identidade

Endereço

Cidade

Estado

CEP

Fone

Objetivo da Pesquisa:

Eu, _____, RG _____
entendo que o paciente _____ (_____)
o qual se encontra sob minha responsabilidade foi convidado a participar de um projeto de pesquisa, aprovado pelo Comitê de Ética da FCM - Unicamp, envolvendo pacientes com diagnóstico de Paracoccidioidomicose. O sangue colhido para as dosagens hormonais será preservado durante todo o estudo e destruído após se completar. O sigilo será mantido através da identificação do paciente por um código.

Procedimento:

Eu entendo que, se concordar que o paciente sob minha responsabilidade participe deste estudo, os pesquisadores envolvidos farão perguntas a respeito de seus antecedentes médicos e familiares. O paciente será submetido a um exame físico para avaliação de seu estado clínico. Além disso, ele será submetido à coleta de sangue (20 ml, o equivalente a duas colheres de sopa), não sendo necessária a hospitalização. As pesquisas laboratoriais utilizando amostra de sangue poderão ser feitas durante período indeterminado após a coleta, e, após a sua realização, essa amostra será destruída.

Riscos e Desconforto:

Para todos os exames, serão necessários 20 ml de sangue venoso, que poderão ser colhidos em uma ou mais coletas, considerando as condições e faixa etária do paciente. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e/ou mancha roxa no local da coleta de sangue, raramente reação alérgica cutânea leve, após a infusão de ACTH. O desconforto será mínimo, pois, em geral, essa coleta será realizada de veia do braço, por profissional treinado e devidamente habilitado para realizá-la.

Vantagens:

Eu entendo que obterei com a participação do paciente pelo qual sou responsável, a vantagem de poder avaliar adequadamente a função supra-renal em pacientes com Paracoccidioidomicose. Os resultados das dosagens hormonais serão transmitidos durante o acompanhamento do paciente em seu Ambulatório de atendimento médico e o tratamento prescrito, se necessário. É importante salientar que qualquer membro da família do paciente que desejar obter orientação poderá também ser atendido nesse Ambulatório.

Sigilo:

Eu entendo que toda a informação médica, assim como os resultados desse projeto de pesquisa, farão parte do prontuário médico do paciente e serão submetidos aos regulamentos do Hospital, referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será utilizado.

Fornecimento de Informação Adicional:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo, a qualquer momento. O médico responsável, Dr. Ricardo Mendes Pereira, fone (019) 32490180, estará à disposição para responder as minhas dúvidas e preocupações.

Recusa ou Descontinuação da Participação:

Eu entendo que a participação, do paciente pelo qual sou responsável, nesse projeto de pesquisa, é voluntária e que eu posso recusar, ou retirar meu consentimento, a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue), sem comprometer os cuidados médicos que o paciente recebe atualmente, ou receberá no futuro. Eu reconheço, também, que o Dr. Ricardo Mendes Pereira pode interromper a participação do paciente nesse estudo, a qualquer momento que julgar apropriado.

Nome _____ do _____ participante _____ ou
responsável: _____
Assinatura do participante ou responsável: _____
Nome da testemunha: _____
Assinatura da testemunha: _____
Local e data: _____

Responsabilidade do Pesquisador:

Eu _____ expliquei _____ ao _____ responsável
por _____, o objetivo do estudo,
os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo,
usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste
formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador: _____
Assinatura do pesquisador: _____
Local e data: _____

XL3 ANEXO C

Caso 1: Paciente de sexo masculino, seis anos, procedente de Andradadas (MG), com história de dois meses de adenomegalia generalizada, febre, emagrecimento e aumento do volume abdominal. Ao exame físico, apresentava-se descorado ++/4, febril, emagrecido, déficit de peso 28 %, cardio-pulmonar nada digno de nota, abdômen globoso, fígado a cinco cm RCD, borda fina, consistência normal, baço a três cm RCE, borda fina, pele com lesões verrucosas disseminadas pelo tronco, face e membros. As principais alterações laboratoriais eram: hemoglobina 8,0 g/dl (valor normal acima de 12 g/dl), leucócitos 25300 mm³ com 2345 mm³ eosinófilos, albuminemia de 2,6 g/dl (valor normal maior que 3,5 g/dl), gamaglobulinemia de 3,5 g/dl (valor de referência 0,8 – 1,6 g/dl). Iniciou terapia com sulfametoxazol-trimetoprina endovenosa, com melhora clínica e laboratorial a partir da segunda semana de tratamento. Recebeu alta no vigésimo segundo dia de internação. No sexto mês de tratamento, foi repetida a avaliação da função supra-renal que mostrou normalização das dosagens de renina e aldosterona.

Caso 8: Paciente do sexo feminino, cinco anos de idade, procedente de Espírito Santo do Pinhal (SP), com história de adenomegalia generalizada e aumento do volume abdominal há dois meses. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, afebril, descorada +/4, anictérica, cardio-pulmonar nada digno de nota, abdômen globoso, ascite volumosa, fígado palpável a um cm do RCD com consistência normal, baço não palpável, sem outras alterações ao exame físico. Apresentava hemoglobina de 9,3 g/dl, eosinófilos de 1230 mm³, linfócitos de 450 mm³, albuminemia de 1,3 g/dl. Ultra-sonografia de abdome evidenciou extenso conglomerado ganglionar em mesentério. A análise do líquido ascítico revelou: leucócitos de 10 mm³, proteína de 3,9 g/dl e glicose de 57 mg/dl, pesquisa e cultura para bactérias, fungo e micobactéria foram negativas. A ascite foi considerada secundária à síndrome de má absorção por linfangectasia intestinal, confirmada por biópsia intestinal. Iniciado tratamento com sulfametoxazol-trimetoprina com boa evolução clínica e laboratorial.

Caso 10: paciente do sexo masculino, sete anos de idade, procedente de Montes Claros (MG), com história de aumento do volume abdominal e febre há três meses. Ao exame físico, apresentava-se REG, descorado +++/4, febril, déficit de peso de 35 %, fígado palpável a oito cm RCD, com borda romba e consistência aumentada, baço palpável a nove cm RCE com consistência aumentada, na pele havia inúmeras lesões vesiculares com umbilicação central. Apresentava hemoglobina de 5,8 g/dl, leucócitos de 2300 mm^3 , plaquetas de 55000 mm^3 , gamaglobulinemia de 3,8 g/dl, albuminemia de 2,1 g/dl, aspartatoaminotransferase sérica de 345 U/l (valor de referência até 40 u/l) e alaninaaminotransferase sérica de 456 u/l (valor de referência até 35 U/l). O mielograma revelou intensa infiltração por células arredondadas com múltiplos brotamentos. Iniciado sulfametoxazol trimetoprina com boa resposta a partir do final do primeiro mês de tratamento, com normalização da função hepática e redução do tamanho hepático no final do segundo mês de tratamento. A biopsia hepática, realizada na fase inicial do diagnóstico, revelou intensa hepatite fúngica.