



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



VALTER MAGALHÃES DE SOUZA FILHO

**EVIDÊNCIAS DE ACOMETIMENTO OSTEOARTICULAR NA
PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

Dourados - MS

2021



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



VALTER MAGALHÃES DE SOUZA FILHO

**EVIDÊNCIAS DE ACOMETIMENTO OSTEOARTICULAR NA
PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Programa de Residência Médica em Clínica Médica
do Hospital Universitário da UFGD.

Professor Orientador (a) Alline Cristhine Nunes
Cerchiari Menon.



Ministério da Educação
Universidade Federal da Grande Dourados
Hospital Universitário
Programa de Residência Médica em Clínica Médica



VALTER MAGALHÃES DE SOUZA FILHO

**EVIDÊNCIAS DE ACOMETIMENTO OSTEOARTICULAR NA
PARACOCCIDIOIDOMICOSE**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Orientador (a): Dra. Alline Cristhine Nunes Cerchiari Menon
Hospital Universitário da UFGD

Prof. Componente da banca: Dr. José Flávio Sette de Souza

Prof. Componente da banca: Dra. Carlota Regina Andrade Nogueira

Dourados-MS, 22 de outubro de 2021.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais, colegas e professores que contribuíram na minha formação e alcance desse objetivo.

AGRADECIMENTOS

FILHO, Valter Magalhães de Souza. **Evidências de acometimento osteoarticular na paracoccidioidomicose**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2021.

RESUMO

A paracoccidioidomicose é uma doença endêmica, presente no território brasileiro, que mais comumente se apresenta pelo comprometimento pulmonar e cutâneo, porém o comprometimento osteoarticular na paracoccidioidomicose, que relatado primeira vez em 1911, se relaciona com a doença na sua forma disseminada. Logo, essa pesquisa tem o objetivo de revisar a paracoccidioidomicose e o acometimento osteoarticular e como sua fisiopatologia, exames complementares, diagnóstico e tratamento. Trata-se de um estudo bibliográfico, para realização da busca, foram utilizadas combinações entre seguintes palavras-chave, consideradas descritores no DeCS (descritores e ciências de saúde) Paracoccidioidomicose, Granuloma paracoccidioide, Infecção por Paracoccidioides brasiliensis. Sendo assim, ficou evidente que existe uma relação entre a forma disseminada e o acometimento osteoarticular, sendo necessárias uma investigação múltipla de imagens, biopsia e laboratorial, o que torna o diagnóstico desafiador.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose, Granuloma Paracoccidioide, Infecção por Paracoccidioides brasiliensis.

FILHO, Valter Magalhães de Souza. **Evidências de acometimento osteoarticular na paracoccidioidomicose**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica em Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados, Dourados-MS, 2021.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis is an endemic disease present in the Brazilian territory, which most commonly presents with pulmonary and cutaneous involvement, but the osteoarticular involvement in paracoccidioidomycosis, which was first reported in 1911, is related to the disease in its disseminated form. Therefore, this research aims to review paracoccidioidomycosis and osteoarticular involvement and how their pathophysiology, complementary exams, diagnosis and treatment. This is a bibliographical study, to perform the search, combinations were used between the following keywords, considered as descriptors in DeCS (descriptors and health sciences) Paracoccidioidomycosis, Granuloma Paracoccidioide, Infection by Paracoccidioides brasiliensis. Thus, it was evident that there is a relationship between the disseminated form and osteoarticular involvement, requiring multiple imaging, biopsy and laboratory investigation, which makes the diagnosis challenging.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Paracoccidioide Granuloma, Paracoccidioides brasiliensis Infection.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1 Fisiopatologia	11
2.2 Evolução Natural da Doença	12
2.3 Acometimento Ósseo	13
2.4 Avaliação de Imagens.....	14
2.5 Avaliação de exames laboratoriais.....	15
2.6 Diagnóstico.....	16
2.7 Tratamento	17
3. CONCLUSÃO	18
4. REFERÊNCIAS	19

1. INTRODUÇÃO

O Brasil devido sua localização geográfica e clima quente e úmido, é um habitat de vários microrganismos que manifestam doenças endêmicas¹. Com esse panorama a Paracoccidioidomicose, está presente nesse grupo, sendo uma doença frequente em nossa região centro oeste, no qual é uma micose sistêmica granulomatosa causada pelo fungo o *Paracoccidioides brasiliensis*¹. Endêmica na América Latina, a áreas endêmicas foram expostos a este fungo.² No entanto, poucos desenvolvem manifestações clínicas com o predomínio das formas crônicas nos adultos e da forma aguda/ subaguda nas crianças ou adolescentes.² A doença acomete mais os pulmões, sistema fagocítico mononuclear, pele e mucosas, porém qualquer órgão pode ser afetado.¹ O envolvimento osteoarticular é um fato pouco frequente, e o seu diagnóstico é difícil devido a confusão com outras patologias articulares mais comuns, o que gera atraso no tratamento e agrava o prognóstico.³ Assim, será realizado um estudo de revisão com as evidências do acometimento osteoarticular no paracoccidioidomicose.

O comprometimento osteoarticular na paracoccidioidomicose foi primeiramente relatado em 1911 por Pereira e Vianna²⁴. A ocorrência deste acometimento em estudos sistematizados tem sido variada, chegando em algumas revisões a até 20% dos casos de doença disseminada¹⁵. Na maioria das vezes o *P. brasiliensis* atinge o tecido ósseo e/ou articular por via hematogênica, sendo a extensão por lesões cutaneomucosas menos frequentes. O antecedente de trauma, aberto ou fechado, precedendo as manifestações osteoarticulares, não deve ser interpretado como fator inoculador do fungo e sim como localizador ou desencadeante do estabelecimento do fungo durante a fase de fungemia²¹.

As lesões ósseas geralmente são assintomáticas, sendo descobertas em exames radiológicos rotineiros, ao contrário das lesões articulares, as quais manifestam quadro clínico exuberante, caracterizado por sinais de inflamação e infecção intensos perda funcional^(1,16,17). Os ossos mais comumente envolvidos são: clavícula, costelas, acrômio, esterno e rádio. Essas lesões apresentam caráter osteolítico, são bem delimitadas, porém sem esclerose marginal e não associadas a reação periosteal. Nos ossos longos geralmente se iniciam na medular diafisária e daí se estendem para metáfise e epífise. Alterações da cortical são mais comuns nas localizações epifisárias e a ocorrência de osteoesclerose e produção osteoperióstica predominam nas lesões por contiguidade ou quando associadas a outros processos infecciosos²⁰. Nas costelas e esterno as lesões tendem a ser insuflativas e na coluna vertebral podem

determinar destruição da cartilagem intervertebral, com erosão da superfície dos corpos vertebrais correspondentes, simulando a espondilite tuberculosa²⁰.

Devido à exposição e porta de entrada mais comum do fungo ser o trato respiratório superior, através da inalação de conídios, os pulmões e as vias aéreas superiores os primeiros locais acometidos. A partir daí pode existir disseminação do fungo para outros locais, tanto por via sérica como linfática. Qualquer órgão do corpo pode ser acometido, porém as manifestações radiológicas mais importantes são observadas nos pulmões, linfonodos, suprarrenais, ossos, tubo digestivo e sistema nervoso. É bem estabelecido as manifestações pulmonares, porém a forma disseminada passível de maior gravidade e de acometimento osteoarticular frequente, está presente, com mudança nos aspectos de imagem e fisiológico no acometimento extrapulmonar da paracoccidioidomicose.²⁴

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 FISIOPATOLOGIA

A paracoccidiodomicose (PCM) foi descrita pela primeira vez por Montenegro²², em 1911. É uma doença endêmica da América do Sul, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*²³. O Brasil concentra mais da metade dos casos a nível mundial. A paracoccidiodomicose é a mais significativa infecção fúngica profunda na América do Sul e por ter um caráter sistêmico, pode afetar todos os órgãos do corpo, entretanto, atinge com maior frequência os pulmões, mucosas orais e respiratórias, pele, linfonodos, ossos, meninges, glândulas suprarrenais e tubo digestório, o que faz com que o quadro clínico múltiplo^{24,25}. A infecção é adquirida pela via inalatória ou por inoculação dos conídios e fragmentos micelianos nas mucosas oral e nasal. Não possui transmissão de humano para humano. Ao serem inalados, os esporos alcançam os bronquíolos terminais e alvéolos pulmonares transformando-se em células leveduriformes e então, instalam-se nos pulmões, e são fagocitadas pelos macrófagos, no interior dos quais sobrevivem e se multiplicam²⁶. Na maioria dos casos a infecção é assintomática e o sistema imune consegue combater o invasor. Existe frequentemente formação de granulomas que limitam a disseminação das leveduras. Numa minoria existem sintomas respiratórios, febre, sudorese, tosse e dispneia. Pode existir disseminação do fungo, mesmo na ausência de sintomas pulmonares, com infecção de órgãos e formação de granulomas levando a úlceras vermelhas na pele e mucosas, acometimento ósseo, linfonodos e glândulas.²³

Fora do hospedeiro, o fungo pode ter sua forma multicelular, não ser virulento e ser saprófito no solo. Porém quando infectam o organismo ocorre à mudança em sua morfologia para forma unicelular, por fatores de temperatura e nutricionais. Muitos estudos são voltados para a parede celular do fungo, uma vez que se responsável pela manutenção do formato da célula, estabilidade e a chave para tratamento das drogas antifúngicas. A parede celular também é crucial para que os sinais extracelulares sejam recebidos e integrados para os processos intracelulares. A ocorrência de mais de uma proteína FKS pode ser importante na regulação gênica do *Paracoccidioides brasiliensis*, uma possível sequência dessa família FKS pode codificar para o maior constituinte da membrana, o 1,3 glucano sintase e, conseqüentemente, genes *ags1+* ou *mok1* que essenciais na viabilidade celular e germinação.²⁷ O 1,3 glucano, além de estar presente na parede externa da espécie na fase de levedura, também é um polissacarídeo neutro do micélio vegetativo de diversos fungos

patogênicos e pode se comportar como um fator de virulência para o organismo. Outras proteínas estudadas nos fungos, sobretudo, no *P. brasiliensis*, são as de choque térmico (HSP) como a Hsp70, pois são produzidas em grande escala quando o microrganismo se encontra em estresse ambiental ou elevadas temperaturas e protege as células do patógeno contra estes efeitos prejudiciais.²⁷ Em virtude da presença dessas proteínas de choque térmico, o *P. brasiliensis* é usado como modelo de estudo moleculares e bioquímicos que levam a transição morfológica de fungos. Essa transição ativada, geralmente, pela temperatura, atua no glucano da parede celular, na síntese de quitina e outros processos metabólico como a atividade da ornitina descarboxilase e a própria Hsp. O fungo possui a capacidade de capturar os nutrientes, como o ferro do hospedeiro, que fundamentais para seu crescimento, porém quando há a escassez de substrato, se cria um mecanismo de defesa de forma a superar esse ambiente e isso pode contribuir no seu fator de virulência. Nessas condições, é observado um aumento na via glicolítica de regulação da proteína e o decréscimo do ciclo do ácido tricarboxílico, glioxilato, metilcitrate e da cadeia transportadoras de elétrons para priorizar as vias independentes de ferro sendo a remodelação do microrganismo visada em seu metabolismo.²⁸ Muitos estudos observam esses tipos de mecanismos que o fungo pode desencadear para ambientes com ou sem o substrato férrico. Acredita-se que quando há um ambiente com baixa nutrição de ferro, o fungo pode promover a remodelação metabólica de processos dependentes do ferro como respiração oxidativa, biossíntese de aminoácidos (nestes podem haver expressão de proteínas de choque térmico) e ácidos graxos.²⁸

2.2 EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA

O homem é o hospedeiro do *Paracoccidioides brasiliensis*. As exposições da mucosa do trato respiratório e gastrointestinal são porta de entrada pela inoculação dos esporos. Acreditava-se no passado, que a implantação traumática do fungo na mucosa oral, por meio de fragmentos de vegetais comumente usados para limpeza dentária no meio rural, fosse à via de entrada desse agente infeccioso em razão de muitos pacientes apresentarem ulcerações orais. Através de estudos laboratoriais, não se comprovou essa teoria. As lesões em mucosa oral são geralmente precedidas ou acompanhadas por lesões pulmonares.^{29,32} A evolução depende da virulência do fungo, da quantidade de conídeos inalados, também chamados de esporos, e da integridade do hospedeiro. Após longo período de latência do fungo em um nódulo fibrótico no pulmão, um desequilíbrio na relação entre hospedeiro e parasita pode ocorrer, e o paciente, então, evolui para os sinais e sintomas da doença. Sendo assim, apesar

de o contato inicial do homem com o fungo e a infecção ocorrerem, muitas vezes, na infância, as manifestações clínicas da paracoccidiodomicose, em geral, são vistas em pacientes adultos.²⁹ A paracoccidiodomicose, assim como outras doenças fúngicas, depende da interação entre o fungo e a resposta imunológica do hospedeiro para evoluir para a cura espontânea ou disseminar-se pelo organismo causando granulomatose crônica. Os mecanismos relacionados à resistência ou à suscetibilidade do homem ao *Paracoccidioides brasiliensis* ainda são desconhecidos.³⁰ A doença manifesta-se mais frequentemente a partir dos 30 anos de idade sob as formas aguda e crônica unifocal ou multifocal. A forma aguda afeta pacientes jovens de ambos os sexos, enquanto a crônica é mais prevalente em adultos masculinos, com envolvimento pulmonar e cutâneo. É mais freqüente em homens expostos ao habitat do fungo pelo trabalho agrícola. Em mulheres, a infecção é pouco frequente em função do papel protetor do hormônio estrogênio.³² As manifestações sintomatológicas no paciente com paracoccidiodomicose são insônia, debilidade, inapetência, disfagia, dispneia, tosse, hemoptise, febre, perda de peso, prurido e ardor. Ao exame clínico podem-se observar macroqueilia, palidez facial, edema e linfadenopatia cervical.^{33,34} As lesões orais são de ocorrência alta e são acompanhados simultaneamente com acometimento de outros órgão apresentando o aspecto granular, eritematoso e ulcerado com um fino pontilhado hemorrágico.^{31,33,34} As estruturas das cartilagens nasais e cordas vocais também podem ser afetadas. Por fim, na sua forma disseminada se observa o acometimento ósseo, com repercussões sobre a morbidade e impactos na fisiologia do cálcio e ósseo.

2.3 ACOMETIMENTO ÓSSEO

Comprometimento osteoarticular na paracoccidiodomicose foi primeiramente relatado em 1911 por Pereira e Vianna.³⁷ A frequência deste acometimento em estudos sistematizados tem sido variada, se relacionado a doença na sua forma disseminada.³⁸ Na maioria das vezes o *P. brasiliensis* atinge o tecido ósseo e/ou articular por via hematogênica, sendo a extensão por contiguidade através de lesões cutaneomucosas menos frequentes. O antecedente de trauma, aberto ou fechado, precedendo as manifestações osteoarticulares, não deve ser interpretado como fator inoculador do fungo e sim como localizador ou desencadeante do estabelecimento do fungo durante a fase de fungemia.^{36,39,40} As lesões ósseas geralmente são assintomáticas, sendo descobertas em exames radiológicos rotineiros, ao contrário das lesões articulares, as quais manifestam quadro clínico exuberante, caracterizado por sinais flogísticos intensos e perda funcional.^{36,39,40}

Os ossos mais frequentemente envolvidos são: clavícula, costelas, acrômio, esterno e rádio. Essas lesões apresentam uma nítida tendência à simetria, em geral são múltiplas e com tamanho variando de poucos milímetros a 3 cm. Elas apresentam caráter osteolítico, são bem delimitadas, porém sem esclerose marginal e não associadas à reação periosteal.^{36,38,39,40,41} Nos ossos longos geralmente se iniciam na medular diafisária e daí se estende para metáfise e epífise. Alterações da cortical são mais comuns nas localizações epifisárias e a ocorrência de osteoesclerose e produções osteoperióstica predominam nas lesões por contiguidade ou quando associadas a outros processos infecciosos.^{36,38,39,41} Nas costelas e esterno as lesões tendem a ser insuflativas e na coluna vertebral podem determinar destruição da cartilagem intervertebral, com erosão da superfície dos corpos vertebrais correspondentes, simulando a espondilite tuberculosa.^{36,38,39,41} O aspecto mais sugestivo desta doença é o acometimento bilateral acrômio-clavicular ou de ambas as asas ilíacas. O comprometimento articular ocorre na maioria das vezes por extensão das lesões ósseas epifisárias^{36,39,40}, sendo observadas em cerca de um terço dos casos de lesões ósseas.³⁶ Já existem relatos de lesões articulares isoladas, sem evidências clínicas, laboratoriais e radiológicas de acometimento em outros órgãos.⁴⁰ O aspecto radiográfico é de destruição da cartilagem, com derrame e redução do espaço articular, que não se diferenciam demais processos infecciosos. Com o início do tratamento observa-se uma mudança lenta e gradual no aspecto das lesões, ocorrendo neoformação óssea, passando a assumir um aspecto grosseiro e denso.^{36,41} O diagnóstico diferencial das lesões ósseas deve incluir mieloma, metástase, distúrbios linfoproliferativos, histiocitose e osteomielite crônica. Já as formas articulares têm como diagnóstico diferencial os demais processos infecciosos piogênicos ou não piogênicos.

2.4 AVALIAÇÃO DE IMAGENS

Os exames de imagem são fundamentais para estabelecer o acometimento de diversos órgãos, seja por intermédio de seu padrão, como no estudo das sequelas após o tratamento. A radiografia de tórax mostra imagens de infiltrado nodular ou intersticial com fibrose dos lobos pulmonares médios e inferior. As sequelas são resultantes de reparação cicatricial induzida pelo tratamento e podem manifestar-se como alterações anatômicas e funcionais em face, orofaringe e pulmões. As mais comuns são cicatrizes atróficas de coloração branco-nacarada, microstomia, estreitamento laríngeo, doença pulmonar obstrutiva crônica e fibrose pulmonar.^{43,44} O estudo de imagem das manifestações pulmonares da paracoccidioidomicose começa com a radiografia convencional seguida pela tomografia computadorizada de tórax. A

radiografia de tórax revela acometimento pulmonar bilateral na maioria dos casos. As lesões pulmonares ocupam mais de um terço dos campos pulmonares com distribuição predominantemente difusa e nos ápices e campos médios.^{42,43} Os padrões radiológicos mais comuns são de lesões são nodulares, miliar, miliar predominante, reticular predominante e bronco pneumônico.^{46,47} A tomografia computadorizada revela as mesmas alterações como opacidades alveolares, distorção estrutural, alargamento irregular do espaço aéreo, nódulos, broquioectasias, bolhas, espessamento pleural, opacidades em vidro fosco, enfisema difuso, espessamento da parede brônquica, espessamento septal e raramente lesões em faveolamento ou broquioectasias císticas. Em minoria dos casos pode ser visibilizado o sinal do halo invertido, caracterizado por crescente ou anel de consolidação, com opacidade em vidro fosco central. As sequelas pulmonares após o tratamento são de fibrose e enfisema difuso com alargamento irregular do espaço aéreo.^{46,47} As lesões osteoarticulares podem ser demonstradas pelo exame radiológico simples ou pela ultrassonografia do aparelho locomotor, sendo especialmente determinadas pela cintilografia e a ressonância nuclear magnética.^{42,45}

2.5 AVALIAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS

Dentre os exames de diagnóstico temos o micológico da paracoccidiodomicose no qual é feito a partir coleta a fresco, que se baseia na identificação de células leveduriformes birrefringentes ou de duplo contorno com brotamento simples ou múltiplo. Na paracoccidiodomicose pulmonar exclusiva, o escarro se constitui o material mais útil para o exame, mesmo em casos de lesões pulmonares não expressivas, podendo ser coletado pelo lavado ou aspirado broncoalveolar, aspirado pulmonar transcutâneo ou biópsia. O *P. brasiliensis* é mais difícil de ser identificado no escarro do que em raspado de lesões tegumentares e em secreções de linfonodos. O escarro deve ser examinado por intermédio da coleta diária de amostra, em três dias consecutivos. Outra alternativa é método imunológico, baseado em provas sorológicas, como evidência indireta da presença do fungo no paciente, quando não é possível o seu isolamento. A detecção de anticorpos contra antígenos do fungo ou a existência desses antígenos em fluidos corporais constituem critério indireto do diagnóstico de paracoccidiodomicose.^{48,49} Os exames sorológicos baseados na detecção de anticorpos circulantes nem sempre são conclusivos e requerem mais tempo para que se desenvolva.⁵⁰

Existem ainda os métodos de biologia molecular, como hibridização *in situ*, reação em cadeia de polimerase tradicional, reação em cadeia de polimerase e reação em cadeia de

polimerase em tempo real, têm sido propostas para o diagnóstico mais sensível e específico de paracoccidiodomicoses, mas ainda não estão disponíveis na prática clínica.^{51,52} Já a intradermoreação possui grande valor na paracoccidiodomicose. Sugere falta de resistência por depleção da imunidade celular quando é negativa, em casos isolados de doença em evolução, o que podemos falar em um pior prognóstico.^{53,55}

A avaliação hormonal é importante diante da suspeita de insuficiência suprarrenal pela identificação de níveis urinários de 17-hidroxiesteroides aumentados e plasmáticos de cortisol baixos antes e após estimulação com ACTH e, em alguns pacientes, de aldosterona plasmática diminuída.^{57, 58, 59, 60} Podem estar presentes ainda, distúrbios hidroeletrólíticos como hipercalcemia, hipercalcemia, hiponatremia e uremia. Nos exames rotineiros, como o hemograma pode contribuir na identificação de anemia, leucocitose discreta a custa de neutrofilia às vezes com desvio a esquerda nas formas crônicas graves. A eosinofilia é mais frequente na forma subaguda do que na crônica. A velocidade de hemossedimentação se eleva na primeira hora.

2.6 DIAGNÓSTICO

Os critérios de diagnóstico da paracoccidiodomicose e de suas repercussões sobre órgãos e sistemas baseiam-se em identificação direta a fresco. Exame histopatológico, ou cultura do fungo, todos considerados métodos padrão-ouro, ou em exames hematológicos, sorológicos, de detecção de antígenos, de biologia molecular, funcionais e de imagem.

A biópsia é recomendada para o diagnóstico definitivo e mostram um granuloma supurativo com células gigantes e blastóporos, estruturas como cistos. As colorações nitrato de prata metenamina são empregadas para evidenciar o microrganismo. Embora esfregaço e cultura possam, também, ser usados, existe a dificuldade de o *Paracoccidioides brasiliensis* crescer lentamente.⁶¹ Os testes sorológicos revelam a existência do microrganismo antes mesmo dos exames cultural e histopatológico, e são de amplo uso na confirmação da doença. A glicoproteína é um antígeno exocelular secretado durante a fase de infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. É o principal antígeno diagnosticado na paracoccidiodomicose, em todas as formas clínicas, sendo reconhecidos nos mais variados testes sorológicos.⁶²

2.7 TRATAMENTO

Normalmente, o acometimento osteoarticular surge com o comprometimento sistêmico e devem ser tratados inicialmente com anfotericina B, na dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/dia. Sulfametoxazol/trimetoprim 30-40 mg/kg/dia de sulfametoxazol, em duas doses diárias, pode ser utilizado por via parenteral e constitui alternativa ao uso da anfotericina B, assim como empregado no tratamento via oral para continuidade do tratamento ambulatorial.^{66,65} O itraconazol tem as vantagens de uso em dose única diária e associação com baixas ocorrências de recaídas e menos efeitos adversos em relação a outros azóis. O cetoconazol pode substituir o itraconazol, embora estejam relacionados a mais efeitos adversos e interações medicamentosas.^{64,65,67} Como a resposta clínica ao tratamento depende da intensidade do comprometimento e da resposta imune celular e humoral do paciente, é fundamental associar suporte nutricional e tratamento de outros agravos. Após melhora clínica, que geralmente ocorre entre três e seis semanas, o tratamento sequencial pode ser realizado com itraconazol, 5-10 mg/kg/dia, imediatamente após refeição e sem abrir a cápsula, ou sulfametoxazol/trimetoprim ou, ainda, cetoconazol, 5-8 mg/kg/dia. O uso dos derivados azóis deve ser monitorado com dosagem de enzimas hepáticas.^{64,65}

3. CONCLUSÃO

Dentre as infecções fúngica a paracoccidioidomicose é a de maior importância epidemiológica no Brasil. Devido sua apresentação pulmonar ser a mais frequente, o diagnóstico de acometimento ósseo seja mais difícil. Porém, de maior gravidade visto que sua presença depende da forma disseminada da doença. Os ossos mais comumente envolvidos são: clavícula, costelas, acrômio, esterno e rádio e necessitam de investigação por meio de imagens, biópsia e exames laboratoriais para sua avaliação e é determinante para diagnóstico e posteriormente para um tratamento adequado, em doses e tempo de duração de uso.

4. REFERÊNCIAS

1. Yasuda MAS, Filho FQT, Mendes RP et al. Consenso em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006; 39 (3): 297 – 310.
2. Michelan MS, Fernandes EA, Freitas LF, Ribeiro RH, Milano MM, Monteiro SS. Osteomyelitis and pyoarthritis resulting from local paracoccidioidomycosis in a immunocompetent patient: a case report. J Med Case Rep. 2012; 6: 342 – 346.
3. Costa MAB, Carvalho TN, Júnior CRA, Borba AOC, Veloso GA, Teixeira KS. Manifestações extrapulmonares da Paracoccidioidomicose. Radiol Bras. 2005; 38(1):45 – 52.
4. Amstalden EM, Xavier R, Kattapuram SV, Bertolo MB, Swartz MN, Rosenberg AE. Paracoccidioidomycosis of bone and joints. A clinical, radiologic, and pathologic study of 9 cases. Medicine. 1996; 75: 213–225.
5. Trad HS, Trad CS, Júnior JE, Muglia VF. Revisão Radiológica de 173 casos consecutivos de Paracoccidioidomicose. Radiol Bras. 2006; 39 (3): 175 – 179.
6. Barrios JC, Taniguchi W, Simoneti CA, Andrade AM, Rocha EF. Blastomicose sulamericana com localização óssea. Relato de dois casos. Rev Bras Ortop. 1984; 19:117–123.
7. Krivoy S, Belfort EA, Mondolfi A, Walzer L, Essinfeld E, Landaeta T. Paracoccidioidomycosis of the skull. Case report. J Neurosurg. 1978; 49: 429–433.
8. Lambertucci JR, Botelho JS, Melo FH. Osteomyelitis by *Paracoccidioides brasiliensis*. Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35: 271–272.
9. Cassone AE, Mello W, Jr, Alvarenga M, Moreira MP. Paracoccidioidomicose da patela. Relato de caso. Rev Bras Ortop. 2005; 40 (5): 288–294.

10. Bayerl JS, Oliveira ARN, Peçanha PM, Falqueto Aloísio. Osteomielite de punho em paciente com paracoccidioidomicose disseminada: uma rara apresentação. *Radiol Bras.* 2012; 45 (4): 238 – 240.
11. Veronesi R, Focaccia. Veronesi: Tratado de infectologia. 9^a ed. São Paulo, SP: Atheneu, 1997: 1081-11.
12. Pereira JM, Jacobs F. Um caso de blastomicose cutânea com acessos epilépticos. *An Paul Med Cirurg* 1919;10:217-9.
13. Moura LP, Raffin CN, Del Negro GMG, Ferreira MS. Paracoccidioidomicose evidenciando comprometimento medular tratada com sucesso por fluconazol. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:82-6.
14. Da Silva CEAP, Cordeiro AF, Gollner AM, Cupolilo SMN, Filgueiras MQ, Curzio MF. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:741-7.
15. Rodacki MA, De Toni G, Borba LA, Oliveira GG. Paracoccidioidomycosis of the central nervous system: CT findings. *Neuroradiology* 1995;37:637-41.
16. Noro F, Marchiori E, Silva ALA. Estudo da paracoccidioidomicose encefálica por tomografia computadorizada. *Rev Imagem* 1998;20:131-40.
17. Rodacki MA, De Toni G, Borba LA, Oliveira GG. Paracoccidioidomycosis of the central nervous system: CT findings. *Neuroradiology* 1995;37:637-41.
18. Noro F, Marchiori E, Silva ALA. Estudo da paracoccidioidomicose encefálica por tomografia computadorizada. *Rev Imagem* 1998;20:131-40.
19. Magalhães ACA, Caramelli P, Silva ED, *et al.* Magnetic resonance imaging in intracranial paracoccidioidomycosis. *J Neuroimaging* 1993;3:216-9.
20. Nanni L. Aspectos radiográficos da paracoccidioidomicose óssea. (Tese de Doutorado) Campinas, SP: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas, 1976.

21. Baransky MC, Silva AF, Rodrigues D. Lesões ósseas e osteoarticulares. *In*: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidioidomicose. São Paulo, SP: Sarvier-Edusp, 1982:211-9.
22. Montenegro BAF. Blastomicose. *Arch Soc Med Cir São Paulo*.1911; (2):324-32.
23. Góes, Alfredo Miranda de; Silva, Lílian da Silva Santos; Araújo, Stanley de Almeida; Cruz, Samuel Gonçalves da; Siqueira, Weverton César; Pedroso, Enio Roberto Pietra (2014). «Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida): etiology, epidemiology, and pathogenesis». *Revista Médica de Minas Gerais (em inglês)*. 24 (1). ISSN 2238-3182. doi:10.5935/2238-3182.20140018
24. Costa, Marlos Augusto Bitencourt; Carvalho, Tarcísio Nunes; Araújo Júnior, Cyrillo Rodrigues de; Borba, Ana Olívia Cardoso; Veloso, Gerson Augusto; Teixeira, Kim-Ir-Sen Santos (2005). «Manifestações extrapulmonares da paracoccidioidomicose». *Radiologia Brasileira*. 38(1): 45–52.
25. Caroni, Mariana Malheiros; Frigotto, Giovana dos Santos; Kuschnir, Maria Cristina Caetano; Aquino, José Henrique (2007). «Paracoccidioidomicose juvenil». *Adolescência & Saúde*.
26. Fortes, Maria Rita Parise; Miot, Hélio Amante; Kurokawa, Cilmery Suemi; Marques, Mariângela Esther Alencar; Marques, Sílvio Alencar (2011). «Imunologia da paracoccidioidomicose». *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 86 (3):
27. SAN-BLAS, G.; NIÑO-VEGA, G.; ITURRIAGA, T. Paracoccidioides brasiliensis and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Medical mycology*, v. 40, n. 3, p. 225–42, 2002.
28. PARENTE, A. F. A. et al. Proteomic analysis reveals that iron availability alters the metabolic status of the pathogenic fungus paracoccidioides brasiliensis. *PLoS ONE*, v. 6, n. 7, 2011.

29. Bisinelli JC, Ferreira MLS. Doenças infecciosas: paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). In: Tommasi AF. Diagnóstico em patologia bucal. 3ª ed. São Paulo: Pancast; 2002. p. 202-9.
30. Valle ACF, Costa RLB. Paracoccidiodomicose. In: Batista RS, Igreja RP, Gomes AD, Huggins DW. Medicina Tropical: abordagem atual das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Cultura Médica; 2001. p. 943-58.
31. Araújo MS, Souza SCO. Análise epidemiológica de pacientes acometidos com paracoccidiodomicose em região endêmica do estado de Minas Gerais. Rev PosGrad. 2002; 7:22-6.
32. Martinez R. Paracoccidiodomicose. In: Sidrim JJC, RochaMFG. Micologia médica à luz de autores contemporâneos. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p. 204-21.
33. Cerri A, Silva EXSR, Pacca FT. Paracoccidiodomicose; aspectos de interesse para o cirurgião-dentista. Rev Paul Odont. 1998;20;19-24.
34. Giovani EM, Mantesso A, Loducca SVL, et al. Paracoccidiodomycosis in an HIV-positive patient: a case report with gingival aspects. Oral Dis. 2000; 63:27-9.
35. Martins GB, Salum FG, Figueiredo MAZ et al. Paracoccidiodomicose bucal: relato de três casos. RBPO. 2003;2:22-8.
36. Veronesi R, Focaccia. Veronesi: Tratado de infectologia. 9_
37. Pereira M, Vianna GO. A propósito de um caso de blastomicose (piohemia blastomicótica). Arch Bras Med 1911;1:63–83.
38. Nanni L. Aspectos radiográficos da paracoccidiodomicose óssea. (Tese de Doutorado) Campinas, SP: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Campinas, 1976.
39. Baransky MC, Silva AF, Rodrigues D. Lesões ósseas e osteoarticulares. In: Del Negro G, Lacaz CS, Fiorillo AM. Paracoccidiodomicose. São Paulo, SP: Sarvier-Edusp, 1982:211–9.

40. Silvestre MTA, Ferreira MS, Borges AS, Rocha A, Souza GM, Nishioka SA. Monoartrite do joelho como manifestação isolada de paracoccidiodomicose. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30:393–5.
41. Magalhães A. Paracoccidiodomicose (blastomicose sul-americana). Aspectos radiológicos. *Rev. Hosp Clín Fac Med São Paulo* 1980;35:147–55.
42. Moreira APV. Paracoccidiodomicose: historico, etiologia, epidemiologia, patogenese, formas clinicas, diagnostico laboratorial e antigenos. *Bol Epidemiol Paulista*. 2008 mar; 5(51).
43. Marques SA. Paracoccidiodomicose: atualizacão epidemiologica, clinica e terapeutica. *An Bras Dermatol*. 2003; 78(2):135-50.
44. Mendes RP. Paracoccidiodomicose. *In: Rocha MOC, Pedroso ERP. Fundamentos em Infectologia*. Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p. 945-94.
45. Restrepo A, Tobon AM, Agudelo CA. Paracoccidiodomycosis. *In: Hospenthal DR, Rinaldi MG. (editors). Diagnosis and treatment of human mycoses*. Totowa, NJ: Humana Press; 2008. p. 331.
46. Barba MF, Marques HHS, Scatigno Neto A, Aquino MZ, Vitule LF, Barbato AJG, *et al.* Paracoccidiodomicose na infancia: diagnostico por imagens – relato de caso. *Radiol Bras*. 1993; 26(2):87-90.
47. Freitas RM, Prado R, Prado FL, Paula IB, Figueiredo MT, Ferreira CS, *et al.* Pulmonary paracoccidiodomycosis: radiology and clinical-epidemiologicalevaluation. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010; 43(6):651-6.
48. Pedroso ERP, Veloso JMR, Prado LGR. Saude publica e epidemiologia: a paracoccidiodomicose em pacientes atendidos no

Hospital das Clinicas (HC-UFGM). *In*: III Congresso Mineiro de Infectologia, 2008, Belo Horizonte. A paracoccidioidomicose em pacientes atendidos no Hospital das Clinicas (HC-UFGM). Belo Horizonte: HC-UFGM; 2008.

49. Bozzi A, Reis BS, Prado FLS. Modulation of CD28 and CD86 expression in patients with paracoccidioidomycosis in different periods of treatment. *Scand J Immunol* 2004. 60: 500-5.

50. Yasuda MAS, Restrepo AM. Imunologia das micoses. *In*: Veronesi R, Focaccia R. (org). Tratado de Infectologia. Sao Paulo: Atheneu; 1996. p. 1058-80.

51. Bustin SA, Beaulieu JF, Huggett J, Jaggi R, Kibenge FSB, Olsvk PA, *et al*. MIQE precis: Practical implementation of minimum standard guidelines for fluorescence-based quantitative real-time PCR experiments. *BMC*. 2010; 11(74):67-71.

52. Saens GS, Taylor JW, Gargas A. 18s rRNA gene sequences and supraordinal classification of the *Erysiphales*. *Mycol*. 1994; 86(2):212-6.

53. Wanke B. Paracoccidioidomicose. Inquerito intradermico com paracoccidioidina em zona urbana do municipio do Rio de Janeiro. [Dissertacao]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro;1976.

54. Costa EO, Diniz LSM, Fava Netto C, Arruda C, Dagli MLZ. Delayed hypersensitivity test with paracoccidioidin in captive Latin American wild mammals. *J Med Vet Mycol*. 1995; 33(1):39-42.

55. Silva-Vergara ML, Martinez R. Inquerito epidemiologico com paracoccidioidina e histoplasmina em area agricola de cafe em Ibia, Minas Gerais, Brasil. *Rev Iberoam Micol*. 1998; 15(4):294-7.

56. Fornajeiro N, Maluf MCF, Takahachi G, Svidzinski TIE. Paracoccidioidomycosis epidemiological survey using gp43, in two cities of northwestern region of Parana, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*.2005; 38(2):191-3.

57. Camargo ZP. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathol*. 2008; 165(4-5):289-302.

58. Fernandes VC, Coitinho JB, Veloso JMR, Araujo SA, Pedroso ERP, Goes AM. Combined use of *Paracoccidioides brasiliensis* recombinant rPb27 and rPb40 antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Immunol Meth.* 2011; 367:78-84.
59. Leal AMO, Magalhaes PK, Martinez R, Moreira AC. Adrenocortical hormones and interleukin patterns in paracoccidioidomycosis. *J Infect Dis.* 2003; 187(1):124-7.
60. Londero AT, Del Negro G. Paracoccidioidomycose. *J Pneumol.* 1986; 12:41-60.
61. Bicalho RN, Espírito Santo MF, Aguiar MCF, et al. Oral paracoccidioidomycosis: A retrospective study of 62 Brazilian patients. *Oral Dis.* 2001;7:56-60.
62. Marques da Silva SH, Colombo AL, Blotta MHSL, et al. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41:3675-80.
63. Mendes-Giannini MJS, Bueno JP, Yasuda MAS, et al. Antibody response to the 43 kDa glycoprotein of *Paracoccidioides brasiliensis* as a marker for the evaluation of patients under treatment. *Am J Trop Med Hyg.* 1990;43:200-5.
64. Nogueira MG, Andrade GM, Tonelli E. Clinical evolution of paracoccidioidomycosis in 38 children and teenagers. *Mycopathologia.* 2006; 161(2):73-81.
65. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006; 39:297-310.
66. 14. Pedroso VS, Lyon AC, Araújo AS, Veloso JM, Pedroso ERP, Teixeira AL. Long-term outcome of neuroparacoccidioidomycosis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012; 45(5):586-90.

67. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato PK, Sato P, Shikanai-Yasuda MA, et al. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiol.* 2013; 8(9):1177-91.