

MICOSES SISTÊMICAS

Domenico Capone¹
Alfonso Berardinelli Tarantino²

Introdução

Micoses sistêmicas são infecções causadas por fungos, cuja principal característica morfológica é apresentar um caráter dimórfico, ou seja: *in natura* crescem como micélio (emaranhado de hifas) enquanto no hospedeiro apresentam-se como leveduras (células fúngicas arredondadas que se multiplicam por brotamento). O principal fator determinante do dimorfismo é a temperatura. Os fungos patogênicos são sempre dimórficos com exceção do *Cryptococcus neoformans*, agente etiológico da Criptococose, exibindo tanto na natureza (25°C) quanto no hospedeiro (37°C) o mesmo aspecto de levedura. Mesmo assim a criptococose é também incluída no grupo das micoses sistêmicas ou pri-

márias juntamente com a Paracoccidioidomicose, Histoplasmose, Coccidioidomicose e Blastomicose¹³.

Fatores Etiopatogênicos

O solo é o *habitat* natural dos fungos causadores das micoses sistêmicas, ocorrendo a infecção sempre que o indivíduo entra em contato com solos contaminados. São muitas as características comuns às micoses sistêmicas. Entre elas podemos citar:

- a) adquiridas por via inalatória;
- b) sua localização primária é sempre pulmonar;
- c) disseminam-se por via hemática ou linfática para qualquer órgão;
- d) o tipo de lesão determinante é variável e o aspecto parasitário do fungo geralmente é o de uma levedura.

O primeiro contato do hospedeiro com o agente determinante da micose ocorre, frequentemente, na infância ou adolescência, a partir do qual inicia-se uma série de eventos imunopatológicos a seguir descritos: uma vez aspirados, os elementos infectantes também conhecidos como propágulos ou conídios, chegam ao interior dos alvéolos⁷⁻¹¹. Neste local, devido principalmente às diferentes condições de temperatura em relação ao meio externo, estes pequenos elementos modificam-se, transformando-se de estruturas filamentosas em leveduras (dimorfismo).

A primeira reação que ocorre por parte do hospedeiro traduz-se numa alveolite inespecífica ditada pelo afluxo de macrófagos alveolares e polimorfonucleares ao local do inóculo. Esta reação é sabidamente incapaz de deter a pro-

1. Professor de Pneumologia da Universidade do Estado do RJ - UERJ; Chefe do setor de Radiologia do Instituto de Tisiologia e Pneumologia da UFRJ - (ITP-UFRJ)

2. Titular de Pneumologia da Universidade Gama Filho - UGF; Membro da Academia Nacional de Medicina

gressão da invasão, ocorrendo inevitavelmente multiplicação dos fungos que tendem a ocupar outras áreas pulmonares. Na tentativa de deter este avanço, intumescem-se os linfonodos regionais (hilares e mediastinais) constituindo-se neste momento o "complexo primário" da micose. A partir desta fase ocorre verdadeira fungemia que atinge muitos órgãos distantes entre os quais as supra-renais, ossos, aparelho digestivo e sistema nervoso central (SNC). Simultaneamente à fungemia, num prazo estimado entre duas a três semanas após o início da infecção surgem as primeiras manifestações de hipersensibilidade, reações estas mediadas pelos linfócitos T, estimulados e ativados no momento do primeiro contato entre o fungo e o hospedeiro, mecanismos estes capazes de deter a infecção. Desta forma as lesões são bloqueadas, algumas permanecendo todavia quiescentes, prontas a eclodirem numa etapa posterior da vida, diante de qualquer fator ou condição que gere imunodeficiência.

Abordaremos, a seguir, cada uma das micoses sistêmicas enfatizando, resumidamente, alguns aspectos inerentes à epidemiologia, clínica, diagnóstico e terapêutica das mesmas.

Paracoccidioidomicose

Doença de Lutz-Splendore-Almeida, a paracoccidioidomicose (Pbmicose), outrora denominada Blastomicose sul-americana é causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. É endêmica em vários países da América Latina onde despontam Colômbia,

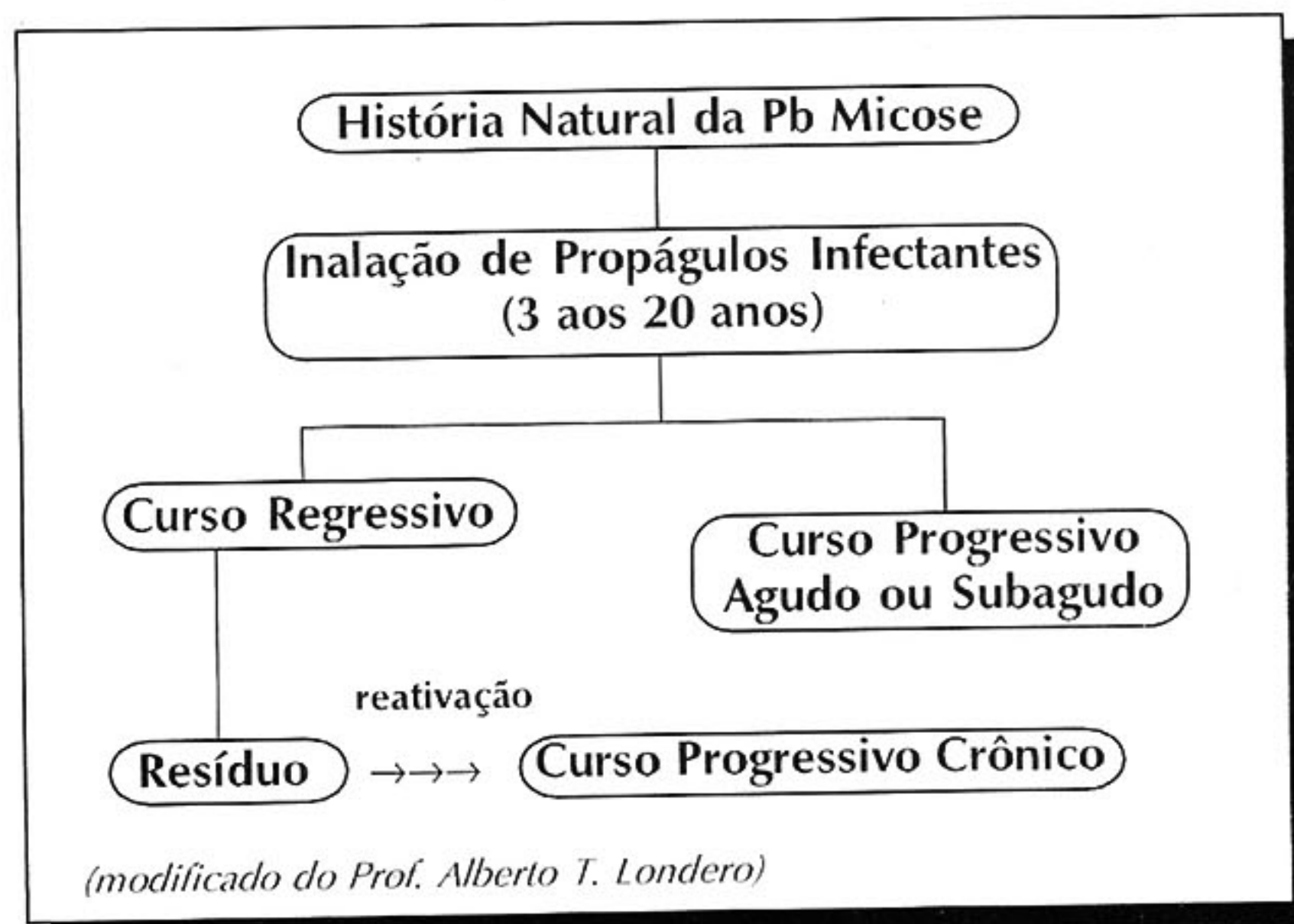
Venezuela e Brasil. Em nosso meio sua incidência é maior nos estados de SP, RJ, RS, MG, ES, GO e BA. Embora já descrita em quase todos os países da América Central e do Sul ainda não foram referidos casos autóctones no Chile, Guianas, Nicarágua e Cuba, fato este que confere curioso e intrigante aspecto epidemiológico à micose.

A Pbmicose compromete essencialmente o trabalhador rural, numa ampla faixa etária, variando entre a primeira e décima década de vida. Há uma incidência preferencial pelo sexo masculino na razão de 16:1 casos. Não foi verificada predileção racial não ocorrendo também infecção inter-humana.

A infecção primária, como já assinalado, ocorre na infância e juventude evoluindo, habitualmente, como infecção respiratória espontaneamente regressiva. A doença clinicamente manifesta pode ser classificada em 3 tipos principais: juvenil, geralmente grave (aguda ou subaguda); adulta pro-

gressiva (crônica) e adulta residual⁵.

As principais manifestações clínicas são representadas por febre, emagrecimento e mal-estar. Tosse crônica com expectoração amarelada ou mucóide são também comuns, bem como manifestações gastrintestinais, além de hepatoesplenomegalia. Sobressaem, no entanto, as lesões cutâneo-mucosas, a maioria na mucosa oral, língua, palato, faringe e cordas vocais, determinando alterações destrutivas não raramente confundidas com neoplasias. Tais lesões orais são extremamente dolorosas, ocasionam sialorréia e são descritas como ulcerações rasas, bem delimitadas deixando à mostra os vasos sanguíneos puntiformes, conferindo, às mesmas, aspecto descrito como moriforme. Linfonodomegalias regionais comprometendo notadamente as cadeias cervicais e sub-mandibulares, com tendência à fistulização, são também muito comuns, constituindo-se, juntamente com o escarro, numa



fonte para o diagnóstico. Aliás, a tríade composta por infiltrado pulmonar, lesões na mucosa oral e linfodomegalias acima descritas é altamente indicativa de Pbmicose.

As lesões cutâneas e o envolvimento gastrointestinal e ósseo são mais observados nas formas juvenis, enquanto a forma crônica do adulto prima pela presença de lesões cutâneo-mucosas, pulmonares e supra-renais.

Embora seja a Pbmicose a principal micose em nosso meio, ela não tem sido observada, ao contrário do esperado, associada à SIDA. Apenas fatores essencialmente epidemiológicos tentam justificar esta constatação, mas também o uso em larga escala de agentes antimicrobianos, que sabidamente têm ação contra o fungo (como é o caso das sulfas), no tratamento de infecções oportunistas mais comuns, como por exemplo pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

O diagnóstico desta micose é de certa forma fácil de ser obtido; infelizmente, no entanto, é apenas alcançado numa etapa avançada na maioria dos casos por nós vivenciados. Dados clínicos, epidemiológicos, radiológicos e micológicos compõem o diagnóstico.

A partir da suspeita clínica, corroborada por dados epidemiológicos e de exame físico, passa-se à análise radiológica que fornece, em certas ocasiões, informações valiosíssimas que sustentam a hipótese diagnóstica. O padrão radiológico mais comumente exibido pela Pbmicose é o aspecto de hipotransparência reticular ou

retículo-nodular¹². O aspecto grosseiro, exsudativo, algodinoso, envolvendo principalmente os campos pulmonares médios e poupando as bases, descrito como aspecto em "asa de borboleta" configura uma etapa avançada da doença. Vários padrões radiológicos são possíveis: nódulos múltiplos, massas, cavidades, ocorrendo frequentemente confusão com outras moléstias. O envolvimento ganglionar mediastinal é frequente, embora quase sempre passe despercebido à radiografia simples. O derrame pleural nesta micose é raro.

A etapa definitiva do diagnóstico consiste no isolamento do fungo em qualquer espécime obtido e nas evidências sorológicas da presença de anticorpos detectados pela imunodifusão dupla, positiva em cerca de 95% dos casos. O método de melhor rendimento diagnóstico é representado, inquestionavelmente, pelo exame direto a fresco, entre lâmina e lamínula em meio a uma gota de hidróxido de potássio a 10%. Escarro, lavado brônquico, material obtido por punção de gânglio com tendência à fistulização ou pus de qualquer lesão devem ser examinados. O exame histopatológico complementa o diagnóstico nos casos em que não foi possível obtê-lo de forma mais simples e direta. Na rotina de coloração de tecidos, deve-se incluir método específico para coloração fúngica que utiliza a prata (Grocott) para surpreender eventuais situações nas quais o agente não apresenta sua morfologia habitual. O cultivo em

meio seletivo para fungos (Sabouraud ou Mycosel) embora faça parte da rotina diagnóstica, não é método de bom rendimento na Pbmicose, pois além do tempo excessivamente longo necessário ao crescimento do fungo (3 a 4 semanas), frequentemente é passível de contaminação quando o espécime utilizado é o escarro.

As sulfas continuam sendo excelente opção terapêutica para o tratamento da Pbmicose. Sulfadiazina, nas doses de 500 mg a 1g a cada 6 horas (vo); sulfametoxipiridazina nas doses de 1g por dia (vo) ou sulfametoxazol + trimetoprim nas doses de 800 mg a cada 12 horas (vo) podem ser utilizadas.

O maior inconveniente ao uso destas drogas é o longo período necessário ao tratamento (2 anos em média), tornando difícil e complicada a aderência do paciente ao mesmo. A maior vantagem decorre talvez do baixo custo e boa tolerabilidade. Os derivados imidazólicos constituem ótima alternativa terapêutica às sulfas, sendo o cetoconazole o fármaco mais utilizado, nas doses de 400 mg (vo/dia) por aproximadamente 6 a 8 meses.

A anfotericina B ainda é o mais potente medicamento antifúngico porém, sua toxicidade e apresentação para administração apenas por via endoflébica limitam seu uso. Deve ser reservada para os casos graves ou naqueles em que haja intolerância (alergia) às sulfas. A dose varia de 0,5 a 1 mg/kg em dias alternados até atingir dose total cumulativa entre 2 e 3 g. A decisão mais

○----->

difícil, talvez, no seguimento dos pacientes com Pbmicose é determinar o momento exato de interromper a terapêutica e considerar curada a doença. Para tanto convém utilizar todos os critérios possíveis, sejam eles clínicos ou laboratoriais.

Desta maneira, o ganho de peso, a regressão dos sintomas gerais e respiratórios bem como das imagens radiográficas, corroborados por taxa de hemossedimentação normal e três sorologias negativas ou com titulações baixas (até 1:4) por um período de 6 a 9 meses, indicam inatividade da doença.

Histoplasmose

Doença das cavernas, retículo-histiocitose sistêmica ou doença de Darling são sinônimos desta micose causada pelo fungo *Histoplasma capsulatum*, descrito pela primeira vez pelo patologista norte-americano Samuel Darling, em 1905⁹. Estudos epidemiológicos realizados em grande escala por Palmer, em 1945, juntamente com o relato de micro-epidemias a partir de 1947 conferiram à doença novo conceito, passando a ser considerada extremamente comum e auto-limitada.

O agente etiológico da histoplasmose é originário do solo, descrito em praticamente todo o mundo. São conhecidos microfocos deste fungo, especificamente em locais com alto teor de compostos nitrogenados como uréia, creatinina e ácido úrico.

Estas características químicas são naturalmente encontradas em cavernas, minas abandonadas, velhas construções, porões e forros de casas, ocos de árvore, locais estes habitados por aves e morcegos, nas fezes dos quais os fungos encontram nutrientes para seu desenvolvimento. Estes aspectos epidemiológicos próprios ao *H. capsulatum* contribuem para que a doença não fique limitada apenas à esfera rural, sendo potencialmente possível em qualquer local onde prevaleçam estes microfocos.

Inúmeras microepidemias de histoplasmose aguda foram descritas, todas relacionadas ao contato com locais de alto risco. Áreas de grande endemicidade são bem conhecidas, principalmente nos EUA, onde desponta o vale do rio Mississipi.

No Brasil, numerosas microepidemias também foram descritas, relacionadas quase sempre a visitas a cavernas, grutas, minas abandonadas e limpeza de galinheiros, assumindo estes dados epidemiológicos grande apelo diagnóstico. Não se observa distinção quanto à raça ou sexo. Incide em qualquer idade, sendo as formas mais graves encontradas nos lactentes e nos indivíduos acima de 50 anos de idade.

Algumas variáveis determinam as formas clínicas da histoplasmose. A mais importante de todas relaciona-se, obviamente, ao estado imunológico do hospedeiro. O tempo de exposição bem como a quantidade dos elementos

infectantes inalados também têm valor na forma da apresentação da doença. Defeitos anatômicos como a presença de DPOC concorrem para o aparecimento de formas clínicas ainda mais diversas como a forma pulmonar crônica^{1,4,5,14}.

Os indivíduos normais sob o ponto de vista imunológico, residentes em áreas endêmicas apresentarão, na maioria das vezes, a infecção benigna, autolimitada e frequentemente assintomática ou ainda a forma aguda. A gravidade desta última varia basicamente com o tempo de exposição ao fungo. Caracteriza-se clinicamente por febre, cefaléia, mialgias, dor retro esternal e tosse seca, entre outros sintomas menos expressivos. As alterações radiográficas desta forma incluem pequenas áreas de "pneumonite" e hipotransparência reticular difusa, tipo nodular associado a linfonomegalias mediastinais bilateralmente. Hipotransparência reticular pulmonar intersticial, micronodular fino e pouca evidência de linfonodos mediastinais são alterações mais observadas em indivíduos previamente expostos em áreas de alta endemicidade.

A forma disseminada da histoplasmose assume em algumas ocasiões caráter oportunista; é sempre grave e definida pela presença de foco extrapulmonar, podendo comprometer concomitantemente o sistema retículo-endotelial, aparelho digestivo, supra-renais, ossos, pele, SNC, entre outros. Atinge predominantemente os pacientes lactentes e aqueles

com idade acima de 50 anos¹⁴. Também tem sido observada nos pacientes portadores de SIDA ou de qualquer outra condição que deprime a imunidade celular como nos linfomas, leucemias ou uso de drogas imunossupressoras³. A histoplasmose pulmonar crônica ocorre somente em pacientes portadores de DPOC onde as áreas destrutivas pulmonares favorecem a colonização e posterior disseminação fúngica para outras áreas dos pulmões. O quadro clínico e radiográfico desta forma é extremamente semelhante à tuberculose de reinfeção do adulto devendo ser insistentemente procurada nos casos de DPOC que apresentem infecções pulmonares associadas a alterações radiográficas cavitárias ou não, cuja baciloscopia tenha se revelado negativa.

Outras formas de apresentação da histoplasmose incluem a forma nodular (histoplasmona), que pode crescer e simular tumor de pulmão; além de broncolitíase e da fibrose mediastínica.

O diagnóstico também deve obedecer uma sequência lógica de etapas passando pela anamnese e exame físico, esmiuçando-se os prováveis fatores epidemiológicos e desaguando no diagnóstico micológico propriamente dito¹¹. Neste particular podemos, de antemão, assegurar que o exame direto entre lâmina e lamínula não oferece rendimento algum no diagnóstico desta micose em razão das diminutas dimensões do seu agente (média de 3 micra de diâmetro). Alternativa para esta dificuldade inicial consiste

na utilização de métodos específicos de coloração fúngica como por exemplo o Grocott em qualquer material obtido, como o esfregaço de medula óssea, *imprint* de tecidos e o próprio escarro nos casos da forma pulmonar crônica.

O cultivo em meio seletivo de Sabouraud ou Mycosel assume papel relevante no diagnóstico da histoplasmose. Podem também ser utilizados meios enriquecidos com coração e cérebro (BHI) que oferecem melhores condições de crescimento ao fungo. A sorologia representada principalmente pela imunodifusão dupla em gel-de-agar é método relativamente simples e rápido oferecendo alta sensibilidade, girando em torno de 85% nas formas agudas. A positividade do teste é dada por duas linhas ou bandas de precipitação, a linha **M** que indica infecção e a linha **H** que indica doença em atividade. As técnicas histológicas são também importantes na definição de alguns casos, devendo ser incluída obrigatoriamente na rotina coloração pela prata (Grocott).

Novas técnicas de diagnóstico através da detecção de antígenos do *H. capsulatum* no soro, urina ou líquor, têm sido empregadas, como é o caso do radioimunoensaio, constituindo-se num método rápido, específico e promissor.

O caráter auto-limitado da maioria dos casos de histoplasmose restringe o tratamento às formas graves e disseminadas. Por esta razão a primeira opção terapêutica recai quase sempre sobre a anfotericina B nas doses habituais (0,25 a 1 mg/kg/dose) até se

atingir dose cumulativa total de 500 mg a 1 g (crianças a 10 mg/kg de dose total, fracionadas em aplicações diárias de 1 mg/kg).

Alternativas terapêuticas reparam na utilização de derivados triazólicos como o itraconazol na dose de 200 mg vo/dia por um período de 6 meses.

Criptococose

Também conhecida como torulose, doença de Busse-Buschke, blastomicose de focos múltiplos ou blastomicose européia, a criptococose é causada pelo *Cryptococcus neoformans*, fungo capsulado, descrito pela primeira vez em 1894. Tem prevalência universal, sendo seu agente causal largamente reconhecido na natureza onde vive saprofiticamente no solo, produzindo esporos extremamente resistentes a todas as condições ambientais desfavoráveis. Solos contaminados com fezes de pombos contendo aminoácidos são propícios ao crescimento fúngico.

A natureza da cápsula do *Cryptococcus sp* lhe confere especificidade antigênica e com base neste dado, o mesmo é classificado em 4 sorotipos: A, B, C e D^{6,9}. Diferenças epidemiológicas, morfológicas e biológicas permitiram algumas conclusões quanto ao estado telemórfico ou sexuado do fungo, o qual exhibe duas variedades: *Cryptococcus neoformans* variedade *neoformans* (*Filobasidiella neoformans*) e *Cryptococcus neoformans* variedade *gatti* (*Filobasidiella bacillispora*). A variedade *neoformans*

compreende os sorotipos A e D e comporta-se fundamentalmente como agente oportunista relacionado a situações que gerem imunodeficiência, tais como uso de medicação imunossupressora, leucemias, transplantados, linfomase SIDA. Já a variedade *gatti* (sorotipos B e C), ocorre em pacientes aparentemente normais sob o ponto de vista imunológico, sem doença subjacente, comportando-se como oportunista primário.

Do ponto de vista clínico, o fato mais marcante da criptococose é a predileção do fungo pelo SNC, determinando quadro de meningoencefalite com líquido claro, extremamente semelhante à tuberculose tanto do ponto de vista clínico quanto laboratorial. Este último caracteriza-se por pleocitose moderada com predomínio de linfócitos, glicose líquórica normal ou reduzida e níveis de proteínas elevados⁸.

A sintomatologia relacionada à forma pulmonar progressiva caracteriza-se por febre, dor torácica tipo pleurítica, tosse com expectoração mucóide e emagrecimento. A disseminação da doença envolve o comprometimento de outros órgãos como a pele, ossos, rins, supra-renais, fígado, baço, medula óssea e SNC. Estas formas disseminadas são observadas frequentemente na SIDA na vigência de níveis de CD4 abaixo de 100 células/mm³.

Radiologicamente a criptococose pode apresentar-se, na maioria das vezes, como imagens nodulares úni-

cas ou múltiplas ou massas pulmonares periféricas simulando o câncer do pulmão. As formas disseminadas exibem, habitualmente imagens de hipotransparências reticulo-nodulares. Na SIDA, as formas de apresentação são múltiplas, variando desde hipotransparências reticulares segmentares e intersticiais difusas até imagens cavitárias associadas ou não a linfonomegalias mediastinais e derrame pleural.

No que diz respeito ao diagnóstico, o isolamento do *criptococcus* em secreções respiratórias incluindo o escarro, lavado brônquico ou broncoaspirado não implica necessariamente em doença, não tendo portanto valor definitivo de diagnóstico já que este agente tem sido isolado da boca de indivíduos normais. Torna-se necessário seu isolamento concomitante de lesões fechadas, como espaço pleural, líquido ou de tecidos a partir de biópsia. O exame direto é facilitado pelo uso de tinta nanquim misturada ao espécime obtido. O exame histopatológico inclui análise das lâminas coradas pelos métodos de rotina (HE, PAS) e pela prata (Grocott). Há situações, porém, nas quais o fungo não exibe sua morfologia habitual, apresentando-se em tecidos como diminutas leveduras com tênue cápsula ou mesmo sem ela. Nestas circunstâncias é essencial a coloração pelo mucicarmim de Meyer, específico para demonstrar a cápsula do criptococo².

O cultivo é ótimo método de diagnóstico, principalmente

a partir de material obtido de lesão fechada, como medula óssea, fragmentos de tecido, líquido pleural ou mesmo sangue. Convém lembrar que não deve ser utilizado, para este fim, meio contendo actidiona (Mycosel)¹⁰, que inibe o crescimento fúngico.

O diagnóstico sorológico é alcançado pela combinação de técnicas que demonstram antígenos (Latex) e anticorpos (imunofluorescência indireta e aglutinação em tubo). Estas técnicas combinadas atingem uma sensibilidade em torno de 95%, podendo ser realizado no soro ou líquido.

A criptococose é tratada pela associação de 5 fluorcitosina nas doses de 150 mg/kg/dia vo e anfotericina B (0,5 a 1 mg/kg/dose) até alcançar dose total entre 2 e 3g. Na presença de foco pulmonar único remanescente, o tratamento poderá ser complementado cirurgicamente. Nas formas disseminadas, mais especificamente associadas à SIDA, a alternativa terapêutica repousa no uso de fluconazol na dose de 200 a 400 mg EV/dia, por um período mínimo de 4 semanas.

Coccidioidomicose

O agente desta micose, *Coccidioides immitis*, também é um fungo dimórfico, cuja característica morfológica habitual em tecidos é apresentar-se como grandes esférulas (60 a 100 micra) repletas de endosporos (células filhas).

A primeira descrição da doença, também chamada "reumatismo do deserto", "febre de São Joaquim", "febre do vale" ou

"doença de Posadas-Wernicke", ocorreu em 1892, no charco argentino, comprometendo um soldado que exibia lesões granulomatosas disseminadas?

O *C. immitis* é o mais contagiante dos fungos, encontrado predominantemente em zonas desérticas e semi-áridas. Cresce no solo como filamento, torna-se maduro na época das chuvas, fragmenta-se facilmente em artroconídios ou artrosporos, os quais durante a seca são levados pelo vento a grandes distâncias, expondo à infecção indivíduos ao ar livre.

O pulmão é o órgão mais comprometido pela doença e o acometimento cutâneo é comum nas formas disseminadas. Muitas são as formas radiológicas, variando entre hipotransparência reticular segmentar, nódulos, hipotransparência reticular difusa e imagens cavitárias.

O diagnóstico pode ser obtido pela análise, a fresco, do escarro e pus de abscesso, além de exames histopatológicos e testes sorológicos como a fixação do complemento e imunodifusão dupla.

O tratamento das formas moderadas ou graves é feito com anfotericina B ou derivados imidazólicos como o itraconazol ou fluconazol.

Blastomicose

Causado pelo *Blastomyces dermatitides*. A infecção pulmonar é frequentemente inaparente, seguida, porém, de disseminação para ossos e pele onde determina ulcerações granulomatosas. O agente

etiológico é isolado do solo onde vive junto a material orgânico de origem vegetal. Esta micose exibe caráter epidêmico nos EUA e Canadá, ocorrendo sobretudo nas épocas de intenso nevoeiro. Têm sido descritos casos na África, Oriente Médio e Índia. No Brasil não há casos autóctones relatados.

Manifesta-se como pneumopatia aguda. As lesões cutâneas localizam-se preferencialmente na face, pescoço, mãos e pernas. Radiologicamente verificam-se hipotransparências pneumônicas além de hipotransparências reticulares e nódulos, associados a linfonodomegalias mediastinais?

O diagnóstico pode ser sugerido através de provas sorológicas (fixação do complemento, imunodifusão) e confirmado pelo isolamento do agente através de exame a fresco, cortes histológicos ou cultivos de espécimes clínicos. O tratamento é feito com anfotericina B ou derivados triazólicos nas doses habituais utilizadas para outras micoses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAPONE, D. - Histoplasmose pulmonar crônica. Tese de mestrado. Instituto de Tisiologia e Pneumologia. UFRJ, Rio de Janeiro, 1992.
2. CAPONE, D.; RIOS GONÇALVES, A.J.; ANDRADE, E.M. et al. - Criptococose Pulmonar por *Cryptococcus neoformans* não capsulado. Relato de um caso. JBM, 50 (5): 67-70, 1986.
3. FELS, A.O.S. - Pulmonary effects of SIDA: Bacterial and fungal pneumonias. *Clinics in Chest Med.*, 9(3): 449-457, 1988.

4. GOODWIN Jr., R.A.; OWENS, F.T.; SNELL, J.D.; HUBBARD, W.W.; BUCHANAN, R.D.; TERRY, R.D.; DESPREZ, R.M. - Chronic pulmonary histoplasmosis. *Medicine*, 55 (6): 413-452, 1976.
5. GOODWIN Jr., R.A.; DESPREZ, R.M. - Histoplasmosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 117: 929-956, 1978.
6. LACAZ, C.S.; PORTO, E., MARTINS, J.E.C. - *Micologia Médica*. Sarvier, São Paulo, 1991.
7. LONDERO, A.T. - Paracoccidioidomicose, patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. *J. Pneumologia*, 12 (1): 41-60, 1986.
8. RIOS GONÇALVES, A.J.; ALMEIDA LOPES, P.F.; LAZERA, M.; MIRANDA PINTO, A.M. et al. - Criptococose: Estudo de 27 casos observados no HSE e Hospital Estadual São Sebastião RJ. *JBM*, 46 (2): 43-63, 1984.
9. RIPON, J.W. - *Medical Mycology*. 3rd ed., WB Saunders Co; Philadelphia, 1988.
10. SEVERO, L.C.; HETZEL, J.L.; TARASCONI, J.C. - Diagnóstico das micoses e actinomicetoses pulmonares. *J. Pneumologia* 21 (4): 208-216, 1995.
11. TARANTINO, A.B.; PAULA, A.; AIDE, M.A.; RIOS GONÇALVES, A.J.; CAPONE, D. - *Micose Pulmonares*. In: TARANTINO: *Doenças Pulmonares*. 3^a ed., Guanabara-Koogan, 1990.
12. VALLE, A.C.F.; GUIMARÃES, R.R.; LOPES, D.J.; CAPONE, D. - Aspectos Radiológicos Torácicos na Paracoccidioidomicose. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 34(2): 107-115, 1992.
13. WANKE, B.; FIALHOMONTEIRO, P.C.; LAZERA, M.S.; BETHLEM, E.P.; CAPONE, D.; PEREIRA REGO, A.J.; BETHLEM, N.; *Micose Pulmonares*. In: BETHLEM, Newton: *Pneumologia*, 4^a edição, Ed. Atheneu, RJ, 1996.
14. WANKE, B.; CAPONE, D. - "O pulmão na histoplasmose". *Arq. Bras. Med.*, 64(6): 381-388, 1990.