

PROJETO: REDE DE ATENÇÃO À
PARACOCCIDIODOMICOSE: UM OLHAR PARA O
TRABALHADOR RURAL DE MATO GROSSO DO SUL.

Unidade 2: Imunopatologia, apresentações clínicas e abordagens diagnósticas e Terapêuticas na Paracoccidiodomicose.

James Venturini - <http://lattes.cnpq.br/6087443445790715>

Dario Corrêa Junior - <http://lattes.cnpq.br/2857080301590305>

Anamaria Mello Miranda Paniago - <http://lattes.cnpq.br/6109442394375852>



REALIZAÇÃO E APOIO



OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM DA UNIDADE

- Compreender os mecanismos imunológicos envolvidos na resposta do hospedeiro à infecção por PCM, bem como os fatores que influenciam a progressão da doença;
- Reconhecer os sinais e sintomas característicos das diferentes formas clínicas da PCM.
- Conhecer os exames laboratoriais e de imagem utilizados no diagnóstico e acompanhamento.
- Identificar as principais opções terapêuticas, protocolos recomendados e estratégias de seguimento.

CONTEÚDO

- Resposta imunológica no contexto do controle, progressão e manejo da PCM
- Formas clínicas
- Diagnóstico laboratorial
- Exames de imagem
- Diagnóstico diferencial
- Tratamento e Acompanhamento
- Manejo de efeitos adversos e adesão terapêutica

1. Resposta imunológica no contexto do controle, progressão e manejo da PCM

A evolução clínica da PCM é profundamente determinada pela interação entre o fungo *Paracoccidioides* spp. e o sistema imunológico do hospedeiro. Esse equilíbrio dinâmico define se a infecção permanecerá controlada, latente, ou se progredirá para formas clínicas leves, moderadas ou graves, além de influenciar a intensidade das sequelas (Figura 1).

Do ponto de vista do fungo, diversos mecanismos de evasão imunológica foram identificados, incluindo a produção de vesículas extracelulares, a formação de biofilmes e a capacidade de modular seu metabolismo dentro do microambiente do hospedeiro. Essas estratégias favorecem a persistência da infecção e a resistência tanto às respostas imunes quanto ao tratamento antifúngico.

No hospedeiro, a imunidade celular é o principal determinante do curso da doença. Respostas do tipo Th1/Th17, com produção de citocinas como IFN- γ e IL-17, estão associadas ao controle da infecção, à formação de granulomas organizados e a menor risco de sequelas. Em contraste, respostas predominantemente Th2 ou regulatórias (IL-4, IL-5, IL-10) favorecem a multiplicação fúngica, a evolução para formas mais graves da PCM e maior probabilidade de sequelas, especialmente pulmonares.

Quando o equilíbrio entre fungos latentes e a resposta celular falha, ocorre multiplicação fúngica acompanhada de uma resposta inflamatória desregulada. Esse processo facilita o desvio da imunidade para o perfil Th2 e compromete ainda mais a contenção da infecção. Nos casos mais graves, instala-se uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que perpetua a anergia do hospedeiro e contribui tanto para a disseminação da doença quanto para a instalação de sequelas permanentes, como fibrose e enfisema pulmonar.

É importante destacar que essa falha imunológica é antígeno-específica: o indivíduo perde a capacidade de montar uma resposta celular eficaz contra o *Paracoccidioides*, mas permanece imunocompetente para a maioria dos

outros agentes infecciosos. Isso explica por que muitos pacientes com PCM não apresentam outras infecções oportunistas, apesar da evolução desfavorável da micose.

Além da resposta imune em si, a progressão da infecção latente para a doença ativa é influenciada por múltiplos fatores:

- **Genética do hospedeiro:** polimorfismos em genes que codificam receptores de reconhecimento de patógenos, citocinas e reguladores da imunidade podem reduzir a eficiência da resposta celular, favorecendo apresentações graves.
- **Estado imunológico:** imunossupressão decorrente de doenças (HIV/aids, diabetes mellitus, neoplasias) ou do uso de medicamentos (corticosteroides, imunobiológicos) aumenta o risco de progressão clínica e de recaídas.
- **Microbioma e fatores ambientais:** alterações da microbiota intestinal, tabagismo, alcoolismo, desnutrição, poluentes e condições socioambientais precárias modulam a resposta imune e ampliam a susceptibilidade à doença ativa.

Para o profissional da saúde, compreender esses mecanismos e fatores associados é essencial em três aspectos:

- **Formas clínicas e sequelas:** o padrão de resposta imunológica explica não apenas o desenvolvimento das formas aguda/subaguda ou crônica, mas também a gravidade das lesões e o risco de sequelas incapacitantes.
- **Monitoramento terapêutico:** a recuperação da imunidade celular antígeno-específica é critério fundamental para decidir a suspensão do tratamento, pois o fungo pode persistir em estado latente. O acompanhamento clínico e sorológico, aliado à avaliação imunológica, ajuda a reduzir riscos de recaída e sequelas.
- **Manejo clínico:** fatores que deprimem a imunidade ou alteram sua regulação precisam ser identificados e manejados para reduzir complicações e melhorar o prognóstico.

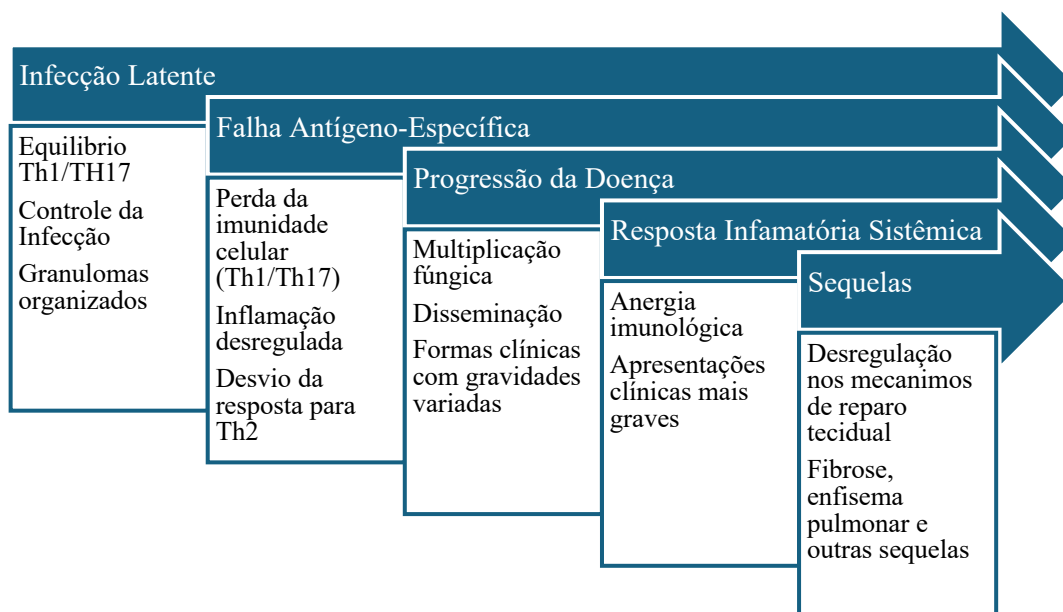


Figura 1. Aspectos imunológicos na PCM. O equilíbrio imunológico pode manter a infecção controlada ou, quando falha, favorecer a progressão da doença. A resposta inflamatória intensa contribui para a disseminação, e as sequelas podem ocorrer em diferentes formas clínicas, inclusive nas leves e moderadas.

2. Formas Clínicas da PCM

A PCM apresenta um amplo espectro clínico, refletindo a diversidade de respostas do hospedeiro e a interação com o fungo. Para fins práticos, descrevem-se cinco formas principais (Tabela 1):

- **Forma aguda/subaguda (juvenil):** ocorre predominantemente em crianças, adolescentes e adultos jovens. A evolução é rápida, em semanas a meses, com febre, perda de peso acentuada e comprometimento sistêmico. É típica a presença de linfonodomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia, infiltração cutâneo-mucosa e, em alguns casos, lesões ósseas (Figura 2). Essa apresentação reflete uma resposta celular deficiente e tende a ser mais grave se não tratada precocemente.

- **Forma crônica (do adulto):** a mais comum, representando a maioria dos casos, acometendo principalmente homens de 30 a 60 anos, geralmente com histórico de exposição agrícola, tabagismo e alcoolismo. A evolução é insidiosa, com manifestações respiratórias como tosse, expectoração, dispneia e dor torácica, além de lesões ulceradas ou infiltrativas em mucosa oral, faringe e laringe (Figura 3). É a forma mais associada a sequelas pulmonares irreversíveis, como fibrose e enfisema.

- **Forma mista:** menos frequente, caracteriza-se pela ocorrência simultânea de manifestações típicas da forma aguda/subaguda e da forma crônica, como linfonodomegalias viscerais associadas a comprometimento pulmonar. Essa apresentação está frequentemente relacionada à presença de imunossupressão subjacente, como infecção pelo HIV/Aids, uso de imunossupressores ou erros inatos da imunidade. Reforça a ideia de que a PCM não é uma doença binária, mas sim um contínuo de apresentações clínicas moduladas pelo estado imunológico do hospedeiro.

- **Forma localizada:** caracteriza-se por lesões restritas a um único órgão ou tecido, podendo ocorrer em diferentes sítios, embora sejam mais comuns em pele e mucosas. Diferencia-se das demais formas clínicas por não apresentar evidência de disseminação sistêmica, o que pode gerar dificuldade no diagnóstico diferencial com neoplasias ou outras doenças infecciosas granulomatosas crônicas.

- **Forma regressiva ou sequelar:** corresponde às manifestações residuais decorrentes da resolução espontânea ou após tratamento antifúngico. Incluem fibrose pulmonar, enfisema, estenoses brônquicas, alterações da voz, linfedema ou estenoses cicatriciais em mucosa. Importante destacar que sequelas podem surgir mesmo em casos leves ou moderados, com impacto relevante na qualidade de vida.

Tabela 1. Comparação resumida das formas clínicas da PCM

Forma clínica	Grupo etário típico	Evolução	Órgãos/sistemas mais afetados	Risco de sequelas
Aguda/Subaguda (juvenil)	Crianças, adolescentes, jovens	Rápida (semanas a meses)	Linfonodos, fígado, baço, pele, medula óssea	Baixo
Crônica (adulto)	Adultos (30–60 anos, homens)	Lenta (meses a anos)	Pulmões, mucosa oral/faringe/laringe, pele	Alto (sobretudo pulmonar)
Mista	Variável, geralmente com imunossupressão (HIV, imunossuppressores, erros inatos da imunidade)	Intermediária	Linfonodos viscerais e pulmões	Moderado
Localizada	Variável	Limitada	Qualquer órgão ou tecido (mais comum em pele e mucosas); não associada às demais formas	Baixo a moderado
Regressiva/Sequelar	Pós-tratamento ou regressão espontânea	Não aplicável	Pulmões, vias aéreas, linfáticos	Presença de sequelas definidas

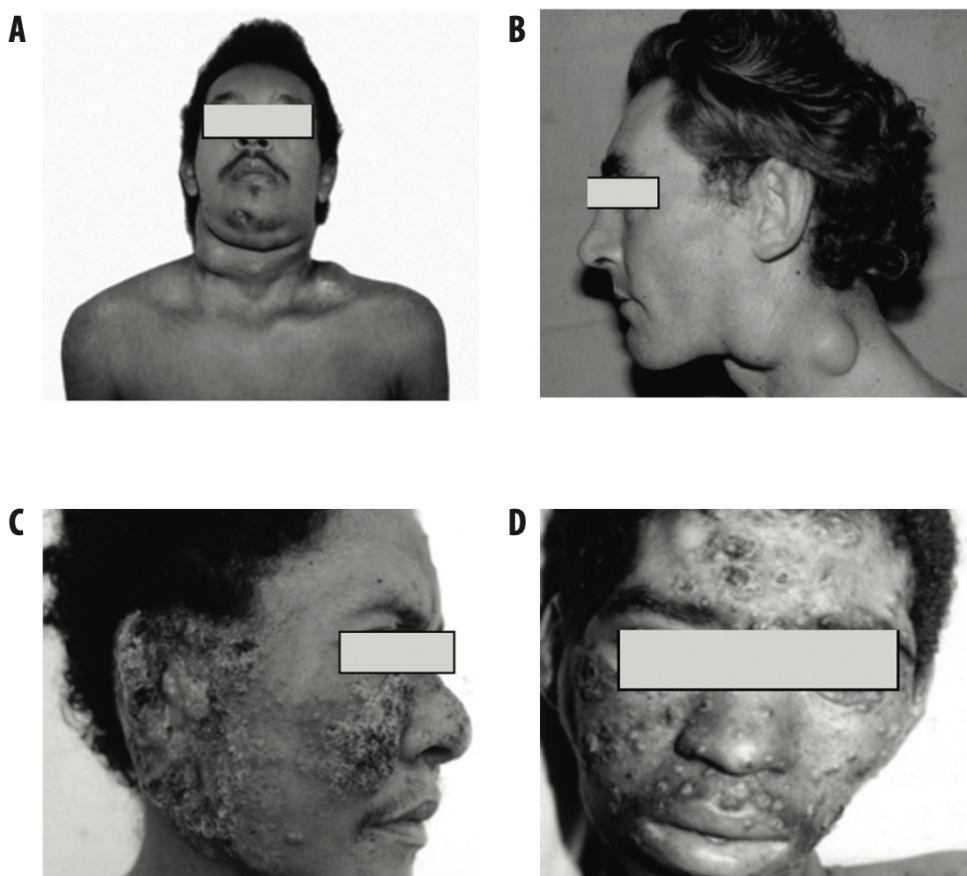


Figura 2. Pacientes com a forma aguda/subaguda (tipo juvenil) da Paracoccidioidomicose (PCM). (A) Massas ganglionares nas regiões supraclavicular, cervical e submandibular. (B) Linfadenomegalia associada à PCM, que deve ser diferenciada de doenças hematológicas, como o linfoma. (C) Lesões ulceradas de aspecto verruciforme em face e orelha, resultantes da disseminação hematogênica. (D) Lesões papulonodulares e ulceradas, também de origem hematogênica (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

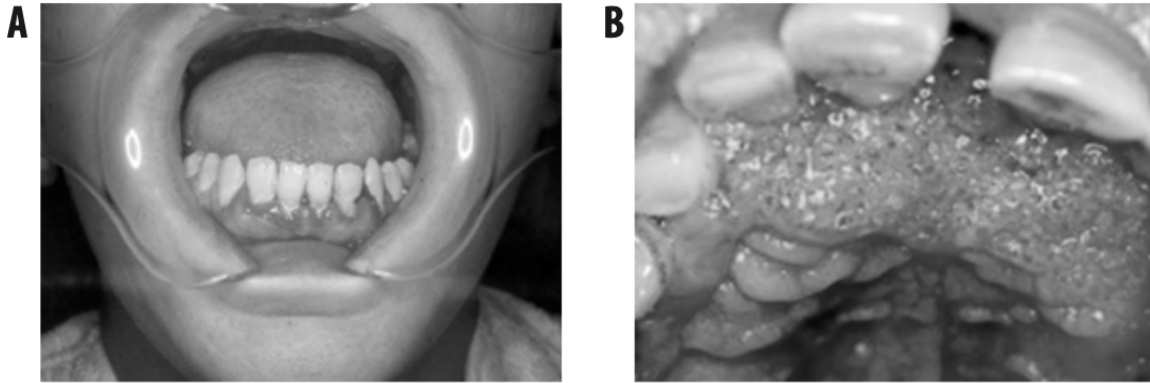


Figura 3. Lesões orais na forma crônica da paracoccidioidomicose. (A) Gengivoestomatite. (B) Estomatite moriforme de Aguiar Pupo. Nota: As lesões podem aparecer como úlceras rasas e extensas ou como lesões ulcerovegetantes, com o característico pontilhado hemorrágico (lesão moriforme). Embora raras, as lesões podem se estender ao vestíbulo nasal, provocando

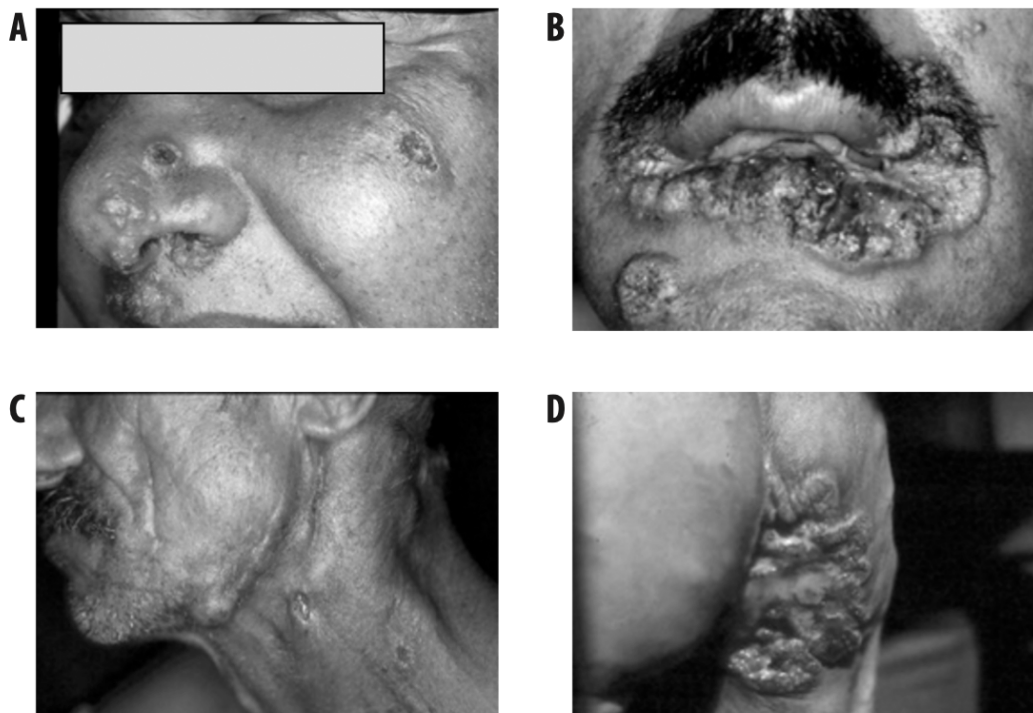


Figura 3. Aspectos clínicos da forma crônica da paracoccidioidomicose. (A) Lesões cutâneas papulosas e ulcerocrostosas em face. (B) Acometimento perioral e mentoniano. (C) Linfonodos cervicais e submandibulares fistulizados. (D) Lesão vegetante com bordas irregulares na região perianal. Nota: As lesões cutâneas geralmente surgem por contiguidade a partir de mucosas afetadas, linfonodos fistulizados ou ossos comprometidos, sendo causadas por disseminação hematogênica ou, em casos raros, por implantação traumática do fungo. Caracterizam-se por polimorfismo, podendo ser ulcerocrostosas, moluscoides, papulosas ou acneiformes, e localizam-se preferencialmente no polo cefálico e áreas periorificiais. Em pacientes com síndrome de Addison, é importante observar a hiperpigmentação cutânea e mucosa (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018).

3. Diagnóstico laboratorial da PCM

O diagnóstico da PCM deve integrar quadro clínico, história epidemiológica, achados de imagens e métodos laboratoriais (Tabela 3). A confirmação depende, sempre que possível, da demonstração direta ou indireta do fungo.

3.1. Exame micológico direto e histopatologia

- O exame a fresco ou após colorações (ex.: Giemsa, Grocott) permite visualizar as leveduras em multibrotamento típicas de *Paracoccidioides* spp.
- A histopatologia evidencia granulomas, necrose e leveduras coradas por PAS ou prata metenamina.
- Boas práticas de coleta:
 - Em úlceras de pele/mucosa, coletar a borda infiltrada ativa, não o centro necrótico.
 - Em linfonodos, biopsiar os aumentados ainda não necrosados, evitando áreas liquefeitas.
 - Em órgãos internos, preferir áreas infiltradas ativas, guiadas por imagem.
- Armadilha: coleta mal direcionada → principal causa de falso-negativo histopatológico.

3.2. Cultura

- Confirmação definitiva e estudos complementares (tipagem molecular).
- Crescimento lento (2–6 semanas), podendo ser negativo em formas crônicas com baixa carga fúngica.
- Boas práticas: sempre que possível, coletar múltiplas amostras (escarro, lavado broncoalveolar, biópsia). Em biópsias, dividir o material:
 - Parte em formol → histopatologia
 - Parte em solução fisiológica estéril → cultura/micologia
- Armadilha: não enviar material para cultura em formol — erro frequente que inviabiliza o crescimento do fungo.

3.3. Sorologia

- É a ferramenta mais utilizada na rotina para diagnóstico, para classificação de gravidade e, principalmente, para acompanhamento terapêutico.
- Imunodifusão dupla (IDD): método de referência pela boa especificidade, porém é um ensaio in house, realizado principalmente em centros de referência. É espécie-específica, resultando negativa em casos de PCM por *P.lutzii* se utilizado antígenos obtidos do complexo *P.brasiliensis*.

- ELISA e imunoblot: aumentam a sensibilidade, mas apresentam maior risco de reatividade cruzada (ex.: histoplasmose) e não estão disponíveis rotineiramente, sendo restritos a centros de pesquisa.
- Boas práticas: interpretar sempre em conjunto com a clínica, epidemiologia e evolução sob tratamento antifúngico.
- Armadilha: não considerar títulos baixos ou negativos como exclusão de PCM — em formas localizadas ou em pacientes imunossuprimidos, a resposta sorológica pode ser limitada.

3.4. Métodos moleculares

- Incluem PCR convencional, nested-PCR, PCR em tempo real e variações.
- Apresentam sensibilidade e especificidade variáveis, dependendo da técnica e do tipo de amostra.
- São métodos *in house*, sem validação padronizada, e a eficiência da extração do DNA varia entre os centros.
- Não estão disponíveis na rotina laboratorial, sendo utilizados sobretudo em centros de pesquisa e referência.
- Boas práticas: úteis em casos de difícil confirmação por métodos clássicos.
- Armadilha: não utilizar para monitoramento terapêutico, pois não há padronização validada e isso pode levar a interpretações equivocadas.

3.5. Exames complementares

- Radiografias e tomografias auxiliam na avaliação da gravidade e comprometimento pulmonar.
- Hemograma e provas de função hepática e renal ajudam a monitorar complicações e condições associadas.
- Nota prática: não confirmam etiologia, mas são fundamentais no diagnóstico diferencial e no seguimento clínico.

Tabela 3. Métodos diagnósticos da PCM: confirmações e armadilhas

Método	Confirma	Limitações / Armadilhas
Exame direto / Histopatologia	Visualização de leveduras em brotamento típicas.	Coleta mal direcionada (ex.: centro necrótico) → falso-negativo
Cultura	Isolamento do fungo em meio de cultura	Crescimento lento; cultura inviabilizada se enviada em formol
Sorologia	Sorologia positiva (IDD) associada ao quadro clínico	Reatividade cruzada (histoplasmose, aspergilose); títulos baixos e, ou falso negativa em formas localizadas ou imunossupressão. Soro de pacientes com PCM por <i>P. lutzii</i> não reagem a antígenos do complexo <i>P. brasiliensis</i> .
Métodos moleculares (PCR)	Deteção de DNA de <i>Paracoccidioides</i>	Pouca disponibilidade; não padronizados para monitoramento terapêutico
Exames complementares	(não confirmam etiologia)	Achados radiológicos inespecíficos; confundem com TB, neoplasias ou outras micoses

4. Exames de imagem na PCM

Os exames de imagem são fundamentais no diagnóstico diferencial, na avaliação da extensão da doença e no monitoramento de sequelas, especialmente nas formas crônicas. Embora não confirmem a etiologia, oferecem informações valiosas para o manejo clínico (Tabela 4).

Boas práticas: interpretar achados de imagem sempre à luz do quadro clínico e laboratorial; priorizar métodos de maior resolução (TC, RM) em situações de dúvida diagnóstica ou para guiar biópsias.

Armadilhas: imagens podem simular tuberculose, histoplasmoses ou neoplasias; sequelas pulmonares podem persistir após a cura clínica e serem confundidas com doença ativa.

4.1. Radiografia de tórax

- Exame inicial mais acessível e de baixo custo.
- Achados frequentes: infiltrados intersticiais ou mistos (intersticiais + alveolares), bilaterais e geralmente simétricos; predomínio em campos médios e inferiores; fibrose e hiperinsuflação; cavitações ocasionais (Figura 4).
- Diferencial: auxilia a distinguir da tuberculose, que tipicamente afeta os ápices pulmonares.
- Limitações: menor sensibilidade para pequenas lesões e dificuldade em diferenciar atividade inflamatória de sequelas.

4.2. Tomografia computadorizada (TC) de tórax

- Mais sensível que a radiografia para identificar lesões.
- Achados comuns: espessamento septal, padrão intersticial reticulonodular, áreas em vidro-fosco, consolidações, nódulos (alguns cavitados), bronquiectasias de tração e enfisema (Figura 4)
- Distribuição típica: mais intenso nas regiões para-hilares, predomínio em **campos médios e inferiores**, contrastando com a tuberculose (Figura 4).
- Utilidade: diferencia atividade inflamatória de sequelas, guia biópsias e monitora evolução.

4.3. Ultrassonografia e TC abdominal

- Mais úteis nas formas agudas/subagudas.
- Evidenciam linfonodomegalias abdominais e hepatoesplenomegalia.
- Ajudam a diferenciar linfonodos reacionais de abscessos e permitem acompanhamento de resposta terapêutica.

4.4. Tomografia computadorizada e Ressonância magnética (RM) de sistema nervoso central (SNC).

- Mostra lesões granulomatosas ou abscessos, e também avalia sequelas cicatriciais em laringe e outras estruturas de partes moles (Figuras 4 e 5).

Tabela 4. Exames de imagem na PCM

Exame	Principais achados	Utilidade clínica	Limitações
Radiografia de tórax	Infiltrados intersticiais/mistos, bilaterais e simétricos; predomínio em campos médios/inferiores; cavitações ocasionais	Exame inicial e de triagem; acessível e de baixo custo. Monitora resposta terapêutica.	Baixa sensibilidade; achados inespecíficos; não diferencia atividade de sequela
TC de tórax	Espessamento septal; padrão reticulonodular; vidro-fosco; nódulos cavitados; bronquiectasias de tração; enfisema; predomínio em campos médios/inferiores	Mais sensível; diferencia atividade vs sequela; guia biópsias	Maior custo; necessidade de contraste em alguns casos; pode simular TB/neoplasias
Ultrassonografia / TC abdominal	Linfonodomegalias; hepatoesplenomegalia; diferenciação de linfonodos reacionais vs abscessos	Avalia forma aguda/subaguda; monitora resposta terapêutica	Limitada ao abdome;
Ressonância magnética (RM)	Lesões granulomatosas/abscessos no SNC; sequelas cicatriciais em laringe e partes moles	Indicado para SNC e avaliação detalhada de tecidos moles	Disponibilidade restrita; não é útil para avaliar pulmões.

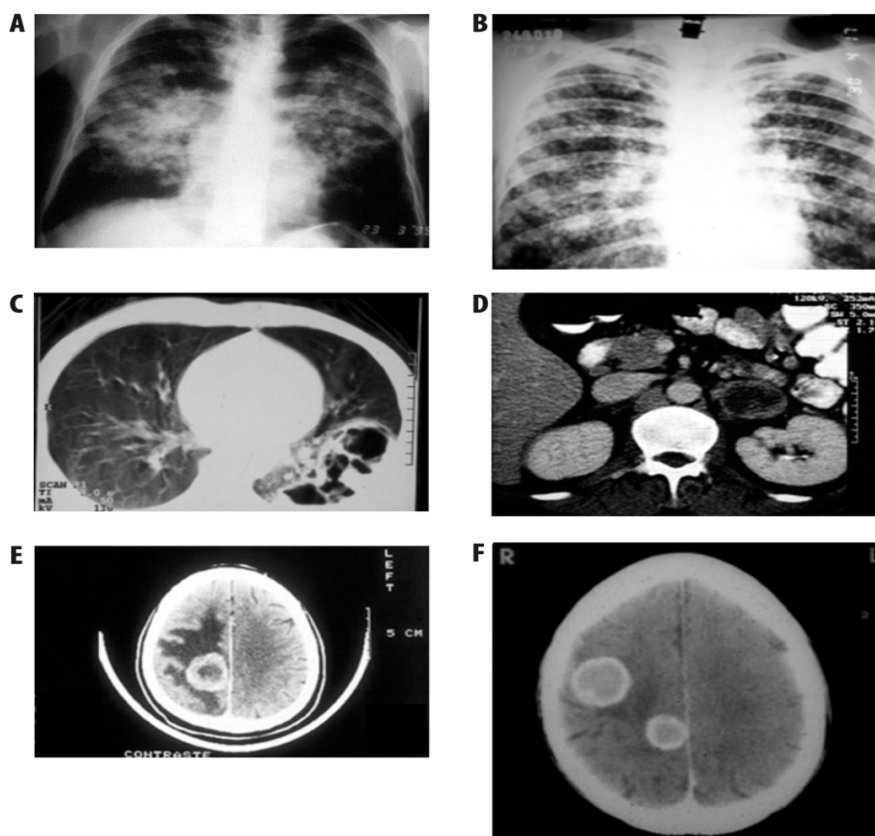


Figura 4. Imagens na paracoccidioidomicose (A) Radiografia convencional mostrando imagem em "asa de borboleta" com envolvimento pulmonar bilateral, para-hilar e simétrico, predominando lesões alveolares e poupando os ápices e os terços inferiores; característica sugestiva de PCM, embora menos comum. (B) Opacidades nodulares e micronodulares difusas e simétricas. (C) Tomografia computadorizada dos pulmões revelando múltiplas cavitações subpleurais. As lesões pulmonares também podem ser intersticiais do tipo reticular fino ou grosseiro, reticulonodulares e, menos frequentemente, do tipo tumoral. (D) Aumento bilateral das glândulas adrenais. (E e F) Imagens do sistema nervoso central apresentando áreas

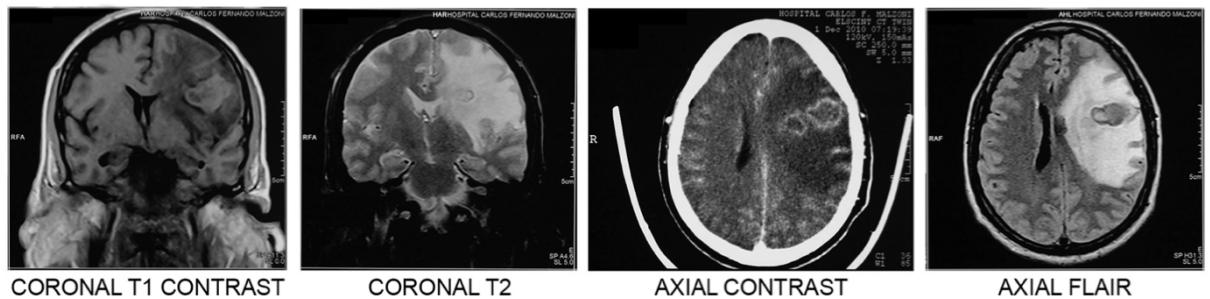


Figura 5. Imagem de ressonância magnética com quatro vistas. Lesões encefálicas intensas em um paciente com a forma crônica de paracoccidioidomicose são mostradas (HAHN et al., 2022).

5. Diagnóstico diferencial da PCM

O diagnóstico da PCM frequentemente ocorre de modo tardio, pois a doença compartilha sinais e sintomas com condições mais comuns, levando a erros de interpretação e atraso no início do tratamento antifúngico..

Os diagnósticos diferenciais dependem da forma clínica e dos órgãos acometidos.

Na forma aguda/subaguda da PCM, caracterizada por linfonodomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia e febre persistente, o quadro pode simular fortemente um linfoma. Essa sobreposição é uma das causas do diagnóstico tardio, que contribui para a elevada mortalidade dessa apresentação clínica. Outro diagnóstico diferencial de casos dessa forma da PCM é a leishmaniose visceral, lembrando a linfonodomegalia é bem menos frequente nesta.

Já na forma crônica da PCM, o principal diagnóstico diferencial é a tuberculose (TB) pulmonar. Ambas se manifestam com tosse crônica, emagrecimento, e infiltrados pulmonares. Lesões cavitárias são mais frequentes na TB. A distribuição das lesões também auxilia a diferenciá-las: enquanto a TB geralmente compromete os ápices pulmonares, a PCM apresenta predomínio em campos médios e inferiores, além de estar frequentemente associada a lesões ulceradas em mucosa oral e nasal (achados pouco comuns na TB). Apesar disso, por ser mais prevalente, a tuberculose costuma ser a primeira hipótese diagnóstica, retardando a identificação da PCM e contribuindo para sequelas graves.

As lesões de mucosa oral e nasal podem ser muito similares às da forma mucosa da leishmaniose tegumentar americana (LTA) (figura 6). A ausência de comprometimento pulmonar desta última auxilia na diferenciação.

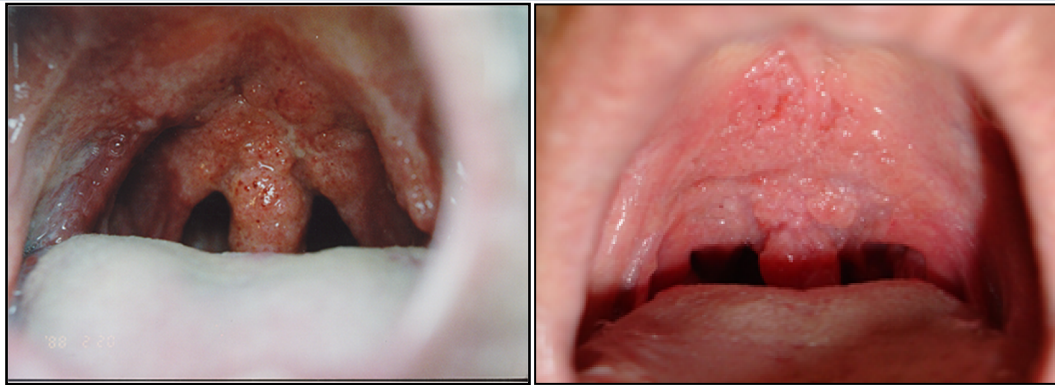


Figura 6. À esquerda um caso de PCM, forma crônica com acometimento de palato mole e úvula. Nota-se um pontilhado hemorrágico. À direita um caso de forma mucosa de LTA, na mesma área, sem o pontilhado hemorrágico

Casos com comprometimento cutâneo podem ser confundidos com as doenças infecciosas granulomatosas crônicas, conhecidas pelo mnemônico “PLECT”, de PCM, Leishmaniose, Esporotricose, Cromoblastomicose e Tuberculose (figura 7).



Figura 7. À esquerda, um caso de PCM e à direita um caso de forma cutânea de LTA.

Além desses diagnósticos diferenciais principais, outras infecções crônicas (histoplasmose e hanseníase), neoplasias de mucosa e pulmão, e doenças granulomatosas não infecciosas (como sarcoidose e doença de Crohn) também podem simular a PCM. Coinfecções, particularmente com tuberculose e HIV/aids, agravam ainda mais esse cenário de confusão diagnóstica.

Diante dessas semelhanças clínicas, muitas vezes sutis, torna-se indispensável dispor de uma visão comparativa que auxilie o profissional de saúde a diferenciar a PCM de outros agravos com maior prevalência ou gravidade imediata. A Tabela 5 resume os principais pontos de distinção entre a PCM, a tuberculose, o linfoma e a histoplasmose — quatro condições que, por sobreposição clínica e radiológica, estão entre as mais frequentemente confundidas com a micose sistêmica.

Tabela 5. Diagnóstico diferencial da PCM em comparação com tuberculose, linfoma e histoplasmose. A tabela resume as manifestações clínicas, os achados radiológicos mais característicos e os exames diagnósticos úteis para diferenciar cada condição.

Doença	Manifestações clínicas	Achados radiológicos	Exames diagnósticos úteis
Paracoccidioidomicose (PCM)	Forma Aguda/subaguda: febre, emagrecimento, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia. Forma Crônica: tosse, dispneia, lesões de mucosa oral/nasal, lesões cutâneas	Predomínio em campos médios e inferiores; infiltrados intersticiais, vidro-fosco, fibrose, bronquiectasias, enfisema.	Exame direto, cultura, sorologia (IDD), histopatologia.
Tuberculose (TB)	Tosse crônica, febre vespertina, emagrecimento, sudorese noturna; menos comum envolvimento de mucosas.	Predomínio em ápices pulmonares; cavitações frequentes;.	Baciloscopia, cultura para <i>Mycobacterium</i> , teste molecular rápido (GeneXpert).
Linfoma	Adenomegalias firmes e indolores, febre prolongada, sudorese noturna, perda ponderal; pode simular PCM aguda.	Adenomegalias mediastinais e abdominais volumosas; pode simular infecção disseminada.	Biópsia ganglionar com imuno-histoquímica; exames hematológicos.
Histoplasmose	Febre, perda de peso, linfonodomegalias, hepatoesplenomegalia; manifestações pulmonares e cutâneas semelhantes à PCM.	Nódulos e infiltrados pulmonares difusos; adenomegalias; sem padrão específico.	Exame micológico, cultura e sorologia específica (antígeno de <i>Histoplasma</i> em urina/soro).
Leishmaniose	Visceral: febre, emagrecimento, hepatoesplenomegalia. Tegumentar: lesões de mucosa oral/nasal, lesões cutâneas	Comprometimento pulmonar ausente	Parasitológico direto para pesquisa de amastigotas; sorologia útil no diagnóstico da LV

6. Tratamento e acompanhamento da PCM

O tratamento da PCM deve ser individualizado, levando em conta a forma clínica, a gravidade da doença, as condições do paciente e a disponibilidade de medicamentos. O objetivo é controlar a atividade fúngica e modular a resposta inflamatória, sabendo que a duração da terapia não é definida por tempo fixo, mas pela resposta biológica do paciente.

O itraconazol é a droga de primeira escolha para casos leves e moderados, administrado por via oral. Entretanto, apresenta limitações importantes: sua absorção é reduzida em uso concomitante com inibidores da bomba de prótons, não atravessa a barreira hematoencefálica (não sendo eficaz no acometimento do sistema nervoso central) e interage de forma significativa com drogas como a rifampicina, utilizada no tratamento da tuberculose. Nessas situações, o sulfametoxazol-trimetoprim (SMX-TMP) é uma alternativa eficaz, com boa segurança em crianças, gestantes e em pacientes com contraindicação ao itraconazol.

Nos casos graves ou disseminados, a anfotericina B é indicada, devendo-se preferir sempre as formulações lipídicas pelo menor risco de toxicidade renal. Após a fase inicial de estabilização, deve-se migrar para itraconazol ou SMX-TMP para manutenção até atingir os critérios de cura.

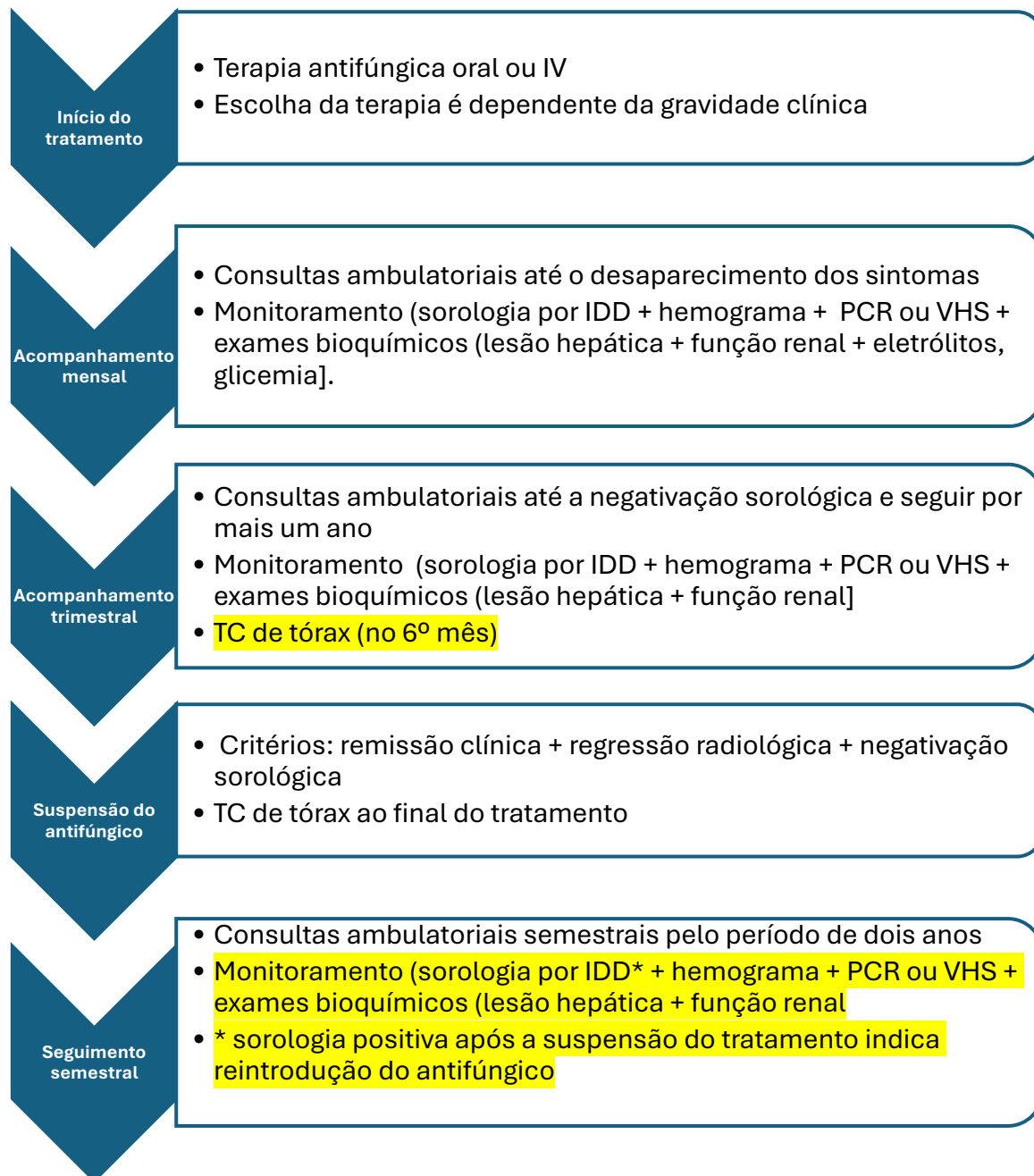
A Tabela 6 resume os principais esquemas terapêuticos utilizados na PCM, destacando suas indicações e observações práticas.

Situação clínica	Terapia inicial	Terapia de manutenção	Observações importantes
------------------	-----------------	-----------------------	-------------------------

Casos leves/moderados	Itraconazol 200 mg/dia VO	Mesmo esquema	Monitorar lesão hepática; absorção reduzida com IBP; interações com rifampicina; não indicado para SNC.
Alternativa (crianças, gestantes, interação medicamentosa, acometimento de SNC e indisponibilidade de azólico)	SMX-TMP (800/160 mg/ d, VO de 8/8h Crianças – trimetoprim, 8 a 10mg/kg (VO 8/8 h)	Mesma dose, de 12/12h	Monitorar função renal e hematológica.
Casos graves/disseminados	Anfotericina B (preferir formulações lipídicas)	Itraconazol ou SMX-TMP VO	Usar formulação lipídica se disponível; transição para via oral após estabilização.
Refratários/intolerância	Outros azólicos (fluconazol, voriconazol)	—	Uso restrito a centros de referência.

O acompanhamento clínico e laboratorial é parte essencial do tratamento da PCM. A duração da terapia não deve ser estabelecida por tempo cronológico, mas sim pela resposta biológica do paciente, avaliada pela remissão clínica, pela regressão radiológica e pela negatificação sorológica. O paciente deve ser avaliado mensalmente até o desaparecimento dos sintomas iniciais e, a partir de então, acompanhado trimestralmente até a negatificação da sorologia por imunodifusão dupla. A manutenção dessa negatificação por pelo menos um ano é fundamental para assegurar a plena recuperação da imunidade celular antígeno-específica, capaz de controlar focos fúngicos latentes e prevenir recaídas. Após a suspensão da medicação, recomenda-se o seguimento por pelo menos um ano adicional, com consultas semestrais, a fim de detectar precocemente eventuais recidivas. As Figuras 8 e 9 apresentam um fluxograma resumindo o monitoramento clínico e laboratorial da PCM.

Figura 8. Fluxograma do acompanhamento clínico e laboratorial da PCM



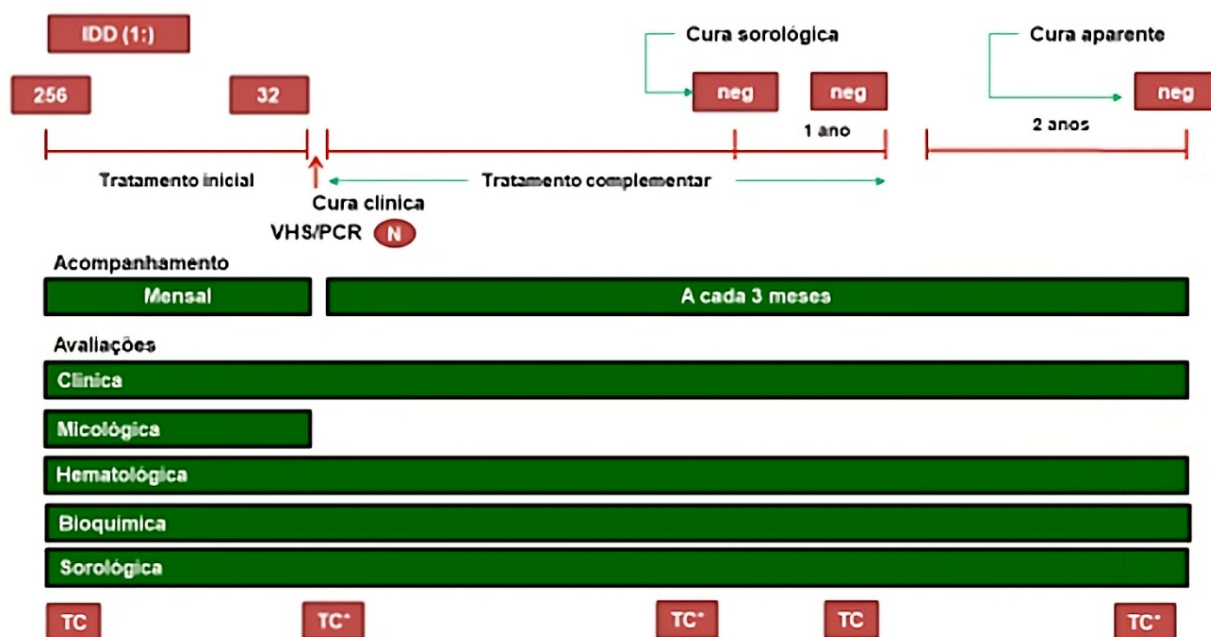


Figura 9 Acompanhamento clínico e laboratorial da PCM

Referências

- CHAVES, A. F. A. et al. Updates in *Paracoccidioides* biology and genetic advances in fungus manipulation. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 2, p. 1–28, 1 fev. 2021.
- DE OLIVEIRA, H. C. et al. Paracoccidioides-host interaction: An overview on recent advances in the paracoccidioidomycosis. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, n. NOV, p. 167392, 25 nov. 2015.
- DOS SANTOS, G. N.; DA SILVA, A. C.; HIGUCHI, P. Impact of climate change on the geographical distribution of a cloud forest indicator tree species. **Revista Arvore**, v. 44, p. 1–12, 2020.
- FORJAZ, M. H. et al. Paracoccidioidomycosis in Brazilian Indians of the Suruí tribe: clinical-laboratory study of 2 cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p. 571–575, 1999.
- GRAYBILL, J. R. Antifungal drugs and resistance. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 390, p. 217–234, 1996.
- HAHN, R. C. et al. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. **Clinical microbiology reviews**, v. 35, n. 4, 1 dez. 2022.
- LEPAK, A. J.; ANDES, D. R. Antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 5, 1 maio 2015.
- PATAKI, Z.; PILICHOWSKA, M. Paracoccidioidomycosis. **The New England journal of medicine**, v. 390, n. 4, p. 357–357, 25 jan. 2024.
- PEÇANHA, P. M. et al. Paracoccidioidomycosis: What We Know and What Is New in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 10, 1 out. 2022.
- QUEIROZ-TELLES, F.; ESCUISSATO, D. L. Pulmonary paracoccidioidomycosis. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 32, n. 6, p. 764–774, 2011.

SANTOS, L. A. et al. Virulence factors of *Paracoccidioides brasiliensis* as therapeutic targets: a review. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 113, n. 5, p. 593–604, 1 maio 2020.

SANTOS, L. A. et al. *Paracoccidioides* spp.: Escape mechanisms and their implications for the development of this mycosis. **Microbial Pathogenesis**, v. 196, 1 nov. 2024.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. spe, p. e0500001, 16 ago. 2018.

TEIXEIRA, M. M. et al. Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 10, 1 out. 2014.

WANKE, B.; AIDÉ, M. A. Paracoccidioidomycosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 12, p. 1245–1249, 2009.

CAVALCANTE, R. e S. *et al.* Comparison between itraconazole and cotrimoxazole in the treatment of paracoccidioidomycosis. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 8, n. 4, p. e2793, abr. 2014.

FABRIS, Larissa Rodrigues *et al.* The Effect of Geoclimatic Factors on the Distribution of Paracoccidioidomycosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Journal of Fungi**, v. 10, n. 3, p. 165, 21 fev. 2024.

RIBEIRO, Sergio Marrone *et al.* A scoping study of pulmonary paracoccidioidomycosis: severity classification based on radiographic and tomographic evaluation. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 28, p. e20220053, 2022.



Rede de Atenção à Paracoccidioidomicose

Um olhar para o trabalhador rural de Mato Grosso do Sul

Este documento sintetiza os fundamentos de etiologia, taxonomia e biologia dos fungos causadores da PCM, fornecendo suporte conceitual aos profissionais de saúde atuantes na vigilância e assistência.

PROJETO DE PESQUISA E EXTENSÃO

