Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO XII

Capítulo 34

IMUNOPATOGÊNESE DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE: INTERAÇÃO FUNGO-HOSPEDEIRO E EVOLUÇÃO CLÍNICA







RAFAELA OLENKA SILVA SZEZUPIOR DOS SANTOS[1]
EDUARDA IENERICH MARCIANO[1]
ÀQUILA ALMEIDA DE MAGALHÃES GOULART[1]
ARTHUR FERNANDO COSTA BITENCOURT IANHES[1]
BRUNA MARIA AMARAL[1]
GRACIELLEN FERREIRA DE SOUZA PETROSKI[1]
JOÃO CORRÊA DA COSTA PAQUER[1]
MARIA CECÍLIA SARZI SARTORI AZEVEDO[1]
LEANNDRO MANSUR BUMLAI[2]

1. Discente - Medicina da Universidade de Cuiabá.
2. Docente – Médico pela Universidade de Cuiabá, Infectologista pela Universidade Federal do Mato Grosso.

Palavras-chave: *Paracoccidioidomicose; Imunidade; Interações Hospedeiro-Patógeno.*

DOI 10.59290/0018180211

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, com importante impacto no Brasil, causada por fungos termodimórficos do gênero Paracoccidioides. No ambiente, esses fungos apresentam crescimento predominantemente micelial e, após a entrada no hospedeiro, a temperatura corporal favorece sua transição para a forma leveduriforme, relacionada ao estabelecimento da infecção. A PCM associa-se epidemiologicamente às atividades rurais e à exposição ao solo e permanece inserida no contexto das micoses tropicais negligenciadas (HAHN *et al*., 2022).

A infecção ocorre principalmente pela inalação de propágulos fúngicos. Entretanto, a exposição a Paracoccidioides spp. não determina isoladamente o desenvolvimento da doença, cujo desfecho depende da interação entre características do fungo e mecanismos de defesa do hospedeiro. Respostas imunes inatas e adaptativas podem favorecer sua contenção, enquanto processos imunorregulatórios e estratégias de virulência e evasão podem contribuir para persistência, progressão e disseminação (BURGER, 2021; SANTOS *et al*., 2024).

Diante desse contexto, o presente capítulo objetiva revisar os principais mecanismos envolvidos na imunopatogênese da paracoccidioidomicose, com ênfase na interação entre Paracoccidioides spp. e o sistema imunológico do hospedeiro e em sua influência sobre o controle, a persistência, a disseminação e a gravidade da infecção.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo, realizada em setembro de 2026, com o objetivo de reunir e analisar evidências sobre a imunopatogênese da paracoccidioidomicose. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, SciELO e LILACS, considerando as publicações disponíveis até o período da pesquisa.

Foram utilizados termos de busca relacionados à paracoccidioidomicose e à interação fungo-hospedeiro, incluindo *"Paracoccidioidomycosis", "Paracoccidioides", "Immunity", "Immune Response", "Host-Pathogen Interactions", "Virulence" e "Immune Evasion", combinados pelos operadores AND e OR. Buscas complementares empregaram "Th1", "Th17", "Treg", "macrophages", "dendritic cells", "Dectin-1", "Toll-like receptors", "PD-1", "CTLA-4", "MDSC" e "IDO-1".*

Foram incluídos artigos em português, inglês ou espanhol diretamente relacionados à imunopatogênese da PCM, abrangendo estudos experimentais in vitro e in vivo, estudos em seres humanos e artigos de revisão. Excluíram-se duplicatas, editoriais, cartas ao editor, comentários e estudos sem relação direta com o objetivo da revisão ou sem informações suficientes para análise.

A seleção ocorreu pela análise de títulos e resumos, seguida da leitura integral dos estudos potencialmente relevantes. Os trabalhos foram analisados qualitativamente segundo o modelo experimental e a natureza das evidências. Os achados foram sintetizados de forma descritiva e organizados conforme os eixos temáticos apresentados na discussão, relacionando os mecanismos da interação fungo-hospedeiro aos desfechos da PCM.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura demonstra que a imunopatogênese da paracoccidioidomicose resulta da interação dinâmica entre Paracoccidioides spp. e os mecanismos de defesa do hospedeiro. O estabelecimento da infecção desencadeia respostas inatas e adaptativas que podem favorecer o controle fúngico, enquanto

mecanismos imunorregulatórios e estratégias de virulência e evasão contribuem para sua persistência. Dessa forma, o equilíbrio entre respostas antifúngicas, regulação imunológica e capacidade de adaptação do patógeno influencia a resposta granulomatosa, a carga fúngica e a disseminação, contribuindo para os diferentes desfechos clínicos da PCM (BURGER, 2021; CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022; SANTOS *et al*., 2024).

Paracoccidioides spp. e estabelecimento da infecção

Os fungos do gênero Paracoccidioides apresentam termodimorfismo, característica essencial à adaptação durante o ciclo infeccioso. Entre as espécies associadas à PCM humana encontram-se P. brasiliensis sensu stricto, P. americana, P. restrepiensis, P. venezuelensis e P. lutzii. No ambiente, predominam na forma micelial, capaz de originar propágulos infecciosos, enquanto a temperatura corporal favorece a transição para a forma leveduriforme, correspondente à fase parasitária (HAHN *et al*., 2022).

A infecção ocorre predominantemente pela inalação desses propágulos, que alcançam o parênquima pulmonar. Nesse microambiente, a conversão para leveduras favorece a adaptação aos tecidos e estabelece a interação com os mecanismos de defesa do hospedeiro. Quando a resposta imunológica restringe a multiplicação fúngica, a infecção pode permanecer contida e assintomática, inclusive com focos latentes; quando o controle é insuficiente, pode ocorrer progressão e disseminação para outros tecidos (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022; SANTOS *et al*., 2024).

Assim, o estabelecimento pulmonar e a adaptação à forma leveduriforme constituem a interface inicial na qual mecanismos do hospedeiro e estratégias de sobrevivência fúngica passam a determinar a contenção ou progressão da infecção (BURGER, 2021; SANTOS *et al*., 2024).

Reconhecimento do fungo e resposta imune inata

O reconhecimento de Paracoccidioides pela imunidade inata ocorre por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), entre os quais receptores do tipo Toll (TLRs) e de lectina do tipo C (CLRs). A Dectin-1 reconhece β-glucanas da parede fúngica e participa da ativação de fagócitos, embora seus efeitos de-pendam do contexto imunológico do hospe-deiro (FERIOTTI *et al*., 2015; BURGER, 2021). TLR2, TLR4 e Dectin-1 também são modulados em monócitos e neutrófilos huma-nos estimulados por P. brasiliensis, enquanto a sinalização por TLRs pode envolver MyD88 e vias inflamatórias subsequentes (BONFIM; MAMONI; BLOTTA, 2009; CALICH *et al*., 2008).

Macrófagos e neutrófilos promovem fagocitose e mecanismos microbicidas, incluindo a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Contudo, a internalização não assegura a eliminação do fungo, que apresenta mecanismos de adaptação capazes de favorecer sua persistência. Monócitos e células natural killer (NK) também integram essa resposta inicial, contribuindo para o microambiente imunológico que antecede a resposta adaptativa (BURGER, 2021; SANTOS *et al*., 2024).

As células dendríticas conectam as imunidades inata e adaptativa por meio do processamento e da apresentação de antígenos e da produção de mediadores que influenciam a diferenciação dos linfócitos T. Experimentalmente, a cooperação entre TLR4, Dectin-1 e receptor de manose em células dendríticas estimuladas por P. brasiliensis foi associada à modulação de respostas subsequentes de linfócitos T (LOURES *et al*., 2015).

Mecanismos intracelulares também participam dessa resposta. Em modelo murino, o

inflamassoma NLRP3 esteve associado ao controle fúngico e ao desenvolvimento de respostas Th1/Th17, enquanto sua deficiência resultou em maior carga fúngica e gravidade da infecção (FERIOTTI *et al*., 2017). Além disso, vesículas extracelulares de P. brasiliensis virulento modificaram a expressão de TLR4 e Dectin-1 e outros parâmetros de ativação de macrófagos e células dendríticas, evidenciando que o próprio fungo pode modular a resposta inata (BORGES *et al*., 2024).

Portanto, o reconhecimento por PRRs, a ativação de fagócitos e células dendríticas e as vias inflamatórias subsequentes não apenas participam da defesa inicial, mas também influenciam a organização da resposta adaptativa e o equilíbrio entre controle e persistência da infecção (BURGER, 2021; FERIOTTI *et al*., 2017).

Resposta imune adaptativa e mecanismos de proteção

Na PCM, respostas celulares preservadas, particularmente Th1 e Th17, associam-se ao controle da infecção, enquanto seu comprometimento é observado em formas mais graves e disseminadas (BURGER, 2021; CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022).

A resposta Th1, especialmente por meio do IFN-γ, favorece a ativação e os mecanismos antifúngicos dos macrófagos. O TNF-α participa da resposta inflamatória e da organização granulomatosa, contribuindo para a contenção do patógeno. A resposta Th17, por sua vez, envolve a produção de IL-17 e o recrutamento de células efetoras, particularmente neutrófilos, complementando os mecanismos celulares de proteção (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022).

Em modelo murino, o acúmulo de células supressoras derivadas da linhagem mieloide (MDSCs) esteve associado ao comprometimento das respostas Th1/Th17 e à maior gravidade da PCM, enquanto sua redução experimental promoveu resposta celular mais robusta, menor carga fúngica, redução da patologia pulmonar e menor mortalidade. Esses resultados reforçam experimentalmente a associação entre respostas Th1/Th17 preservadas e controle da infecção, sem permitir extrapolação direta para seres humanos (PREITE *et al*., 2023).

Linfócitos T CD8+ também participam da imunidade celular. Em contraste, formas graves e disseminadas podem apresentar comprometimento dessa imunidade, maior participação do perfil Th2, eosinofilia e títulos elevados de anticorpos. A resposta humoral exacerbada deve ser interpretada como parte desse perfil imunológico, e não como causa isolada da progressão da PCM (BURGER, 2021; CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022).

Imunorregulação e persistência de Paracoccidioides

A resposta antifúngica precisa conciliar o controle de Paracoccidioides com a limitação do dano inflamatório. Mecanismos regulatórios são essenciais à homeostase, mas, quando acentuados ou persistentemente ativados, podem limitar respostas efetoras e favorecer a persistência fúngica (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022).

As células T reguladoras (Treg) participam desse equilíbrio e podem suprimir mecanismos celulares necessários ao controle fúngico. Evidências humanas e experimentais relacio-nam essas células à imunossupressão observada na PCM, embora sua função reguladora também seja necessária para limitar a imunopatologia (CALICH; MAMONI; LOURES, 2019; BURGER, 2021).

Em modelos murinos, MDSCs suprimiram respostas de linfócitos T CD4+ e CD8+, incluindo Th1/Th17, e sua redução experimental foi acompanhada de menor carga fúngica, patolo-

gia pulmonar e mortalidade (PREITE *et al*., 2023). A atividade dessas células também envolve IDO-1, cuja expressão foi associada à sinalização por Dectin-1, TLR2 e TLR4, estabelecendo uma conexão entre reconhecimento fúngico e imunorregulação (KAMINSKI *et al*., 2023).

Os checkpoints imunológicos PD-1 e CTLA-4 também modulam a atividade dos linfócitos T. Em modelo murino, seu bloqueio reduziu a carga fúngica, a disseminação e as lesões pulmonares e aumentou a sobrevida, sem estabelecer eficácia ou segurança dessa estratégia em seres humanos (PREITE *et al*., 2024). Assim, Treg, MDSCs, IDO-1 e *checkpoints* ilustram como a imunorregulação pode simultaneamente limitar a imunopatologia e, quando excessiva, comprometer o controle fúngico.

Fatores de virulência, evasão e imunomodulação fúngica

Paracoccidioides dispõe de mecanismos de virulência e adaptação que favorecem sua interação com os tecidos e a resistência às defesas do hospedeiro. Moléculas como gp43, 14-3-3, enolase e gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) apresentam propriedades adesivas e participam da interação com células e componentes da matriz extracelular (DE OLIVEIRA *et al*., 2015; SANTOS *et al*., 2024).

O fungo também enfrenta estresse oxidativo e nitrosativo e restrição de nutrientes por meio de sistemas antioxidantes e mecanismos de aquisição de nutrientes, incluindo ferro. Sua capacidade de sobreviver após a fagocitose evidencia que a internalização pelas células hospedeiras não implica necessariamente sua eliminação (DE OLIVEIRA *et al*., 2015; SANTOS *et al*., 2024).

O remodelamento da parede celular pode modificar a exposição de β-glucanas aos PRRs, enquanto a α-1,3-glucana pode reduzir a acessibilidade de componentes imunogênicos. Além disso, vesículas extracelulares de P. brasiliensis virulento, contendo fatores como gp43, 14-3-3 e GAPDH, modificaram a expressão de PRRs, moléculas coestimulatórias e citocinas em células imunes, demonstrando a capacidade do fungo de modular diferentes componentes da resposta do hospedeiro (SANTOS *et al*., 2024; BORGES *et al*., 2024).

Essas estratégias atuam de maneira complementar, favorecendo adaptação, sobrevivência e modulação do reconhecimento imunológico e contribuindo para a persistência quando os mecanismos antifúngicos são insuficientes (SANTOS *et al*., 2024; BORGES *et al*., 2024).

Resposta granulomatosa e controle da infecção

A resposta granulomatosa constitui importante mecanismo de contenção de Paracoccidioides. Macrófagos, linfócitos T e mediadores inflamatórios organizam-se ao redor dos focos infecciosos, restringindo a multiplicação e a disseminação fúngica. Respostas Th1 favorecem a ativação de macrófagos, enquanto IFN-γ e TNF-α participam dos mecanismos celulares relacionados à contenção e à organização granulomatosa (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022).

Em modelos murinos, a deficiência de MyD88 resultou em maior crescimento fúngico e disseminação, enquanto alterações na via do NLRP3 estiveram associadas a maior carga fúngica e comprometimento das respostas Th1/Th17, demonstrando a influência de mecanismos iniciais de sinalização sobre o controle tecidual da infecção (LOURES *et al*., 2011; FERIOTTI *et al*., 2017).

Entretanto, a presença do granuloma não assegura a erradicação do patógeno. Paracoccidioides pode permanecer viável em focos controlados, e alterações no equilíbrio entre mecanismos antifúngicos, regulatórios e estratégias de sobrevivência fúngica podem favore-

cer progressão e disseminação. Assim, a eficiência do granuloma depende de sua organização e do estado funcional das células que o constituem (DE OLIVEIRA *et al*., 2015; HAHN *et al*., 2022; SANTOS *et al*., 2024).

Da imunopatogênese à evolução clínica

A heterogeneidade clínica da PCM reflete diferentes padrões da interação fungo-hospedeiro. Respostas celulares preservadas e contenção granulomatosa favorecem o controle da infecção, que pode ocorrer sem erradicação completa do fungo. Em contraste, o comprometimento da imunidade celular e a atuação acentuada de mecanismos regulatórios podem favorecer persistência e progressão (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022).

Evidências humanas associam formas controladas ou menos graves à preservação da imunidade celular, enquanto formas graves e disseminadas apresentam comprometimento dessa resposta e maior participação de perfis Th2, Th9 e Treg. Entretanto, a expressão clínica não pode ser atribuída exclusivamente a determinado perfil imunológico, pois fatores do hospedeiro, suscetibilidade imunogenética e características do patógeno também participam do desfecho (CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022).

Assim, a evolução da PCM resulta da integração entre mecanismos efetores, imunorregulação e estratégias de sobrevivência fúngica, cujas diferentes combinações podem favorecer contenção, persistência, disseminação e maior gravidade (BURGER, 2021; CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022).

A **Tabela 34.1** sintetiza essa interação ao relacionar as principais etapas da resposta fungo-hospedeiro aos mecanismos associados ao controle da infecção ou, em contraste, à persistência e à progressão da PCM.

Tabela 34.1 Síntese da interação fungo-hospedeiro na imunopatogênese da paracoccidioidomicose e sua relação com os desfechos da infecção

Etapa da interação fungo-hospedeiro	Resposta associada ao controle da infecção	Mecanismos associados à persistência/progressão
Reconhecimento inicial	Reconhecimento de componentes fúngicos por PRRs, incluindo TLRs e Dectin-1, com ativação da imunidade inata	Modulação do reconhecimento por componentes fúngicos, remodelamento da parede celular e vesículas extracelulares
Resposta de células inatas	Ativação de macrófagos e mecanismos microbicidas; participação de células dendríticas na apresentação antigênica	Sobrevivência fúngica diante dos mecanismos microbicidas e modulação funcional de células do hospedeiro
Resposta adaptativa	Predomínio de respostas celulares Th1/Th17, com ativação de mecanismos antifúngicos e recrutamento de células efetoras	Comprometimento das respostas Th1/Th17 e redução da eficiência dos mecanismos efetores
Imunorregulação	Regulação equilibrada da resposta, limitando dano inflamatório sem comprometer o controle fúngico	Atividade supressora de Treg e MDSCs, participação de IDO-1 e vias coinibitórias PD-1/CTLA-4
Resposta granulomatosa	Resposta granulomatosa organizada e funcional, com restrição da multiplicação e disseminação do fungo	Contenção insuficiente associada à persistência e ao aumento da carga fúngica
Desfecho da interação	Contenção da infecção → menor disseminação → infecção controlada ou assintomática	Persistência/progressão → maior carga fúngica → disseminação → formas clínicas mais graves

Fonte: Elaborada pelos autores com base nos estudos incluídos nesta revisão.

Perspectivas atuais e implicações terapêuticas

O avanço na compreensão da imunopatogênese da paracoccidioidomicose tem permitido reconhecer fatores do hospedeiro e do patógeno envolvidos na heterogeneidade de sua evolução clínica. A variabilidade da resposta imunológica frente a *Paracoccidioides spp*. contribui para diferentes desfechos da infecção, reforçando o interesse pela identificação de fatores associados à suscetibilidade e à progressão da doença (CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020; HAHN *et al*., 2022). Nesse contexto, características imunogenéticas, incluindo variações relacionadas ao sistema HLA, genes de citocinas e seus receptores, outros genes envolvidos na resposta imune e microRNAs, têm sido investigadas por sua possível influência na interação fungo-hospedeiro e na suscetibilidade à PCM (CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020). Embora esses elementos possam contribuir para a identificação de futuros biomarcadores, sua utilidade prognóstica ainda necessita de validação antes de eventual aplicação clínica.

Entre os mecanismos imunorregulatórios de interesse destacam-se os checkpoints imunológicos PD-1 e CTLA-4, que modulam a ativação e a função das células T. Em modelo murino de paracoccidioidomicose pulmonar, o bloqueio dessas vias reduziu a carga fúngica pulmonar e a disseminação para fígado e baço, diminuiu as lesões pulmonares e aumentou a sobrevida dos animais infectados (PREITE *et al*., 2024). Esses achados reforçam a participação dos mecanismos regulatórios na interação entre resposta imune e progressão da PCM e apontam os checkpoints imunológicos como potenciais alvos para investigação de estratégias imunomoduladoras.

Entretanto, a possibilidade de modulação terapêutica dessas vias deve ser interpretada com cautela. Os resultados relacionados ao bloqueio de PD-1 e CTLA-4 derivam de modelo experimental murino e, portanto, não estabelecem eficácia, segurança ou benefício clínico dessa abordagem em indivíduos com paracoccidioidomicose (PREITE *et al*., 2024). Nesse cenário, os checkpoints imunológicos constituem alvos experimentais, e não modalidades terapêuticas estabelecidas para a PCM. A transposição desses achados para seres humanos exige estudos que avaliem não apenas o potencial antifúngico da imunomodulação, mas também as consequências da interferência em mecanismos fisiológicos de regulação da resposta imune.

Dessa forma, a aplicação clínica desses conhecimentos permanece em desenvolvimento. Estudos futuros deverão validar marcadores imunológicos e genéticos associados à suscetibilidade e à evolução da PCM e determinar a segurança e a relevância clínica de possíveis estratégias imunomoduladoras em seres humanos.

CONCLUSÃO

A imunopatogênese da paracoccidioidomicose resulta de uma interação dinâmica entre Paracoccidioides spp. e os mecanismos de defesa do hospedeiro. O reconhecimento do fungo pela imunidade inata, a ativação de células fagocíticas e o desenvolvimento de respostas celulares, especialmente Th1 e Th17, contribuem para a contenção da infecção, enquanto mecanismos imunorregulatórios e estratégias de virulência e evasão fúngica podem favorecer sua persistência. O equilíbrio entre esses componentes influencia a organização da resposta granulomatosa, o controle da carga fúngica e a capacidade de limitar a disseminação, contribuindo para os diferentes desfechos clínicos da PCM (BURGER, 2021; HAHN *et al*., 2022).

A compreensão dessa interação permite integrar mecanismos celulares e moleculares à

heterogeneidade da evolução da doença e evidencia que a proteção não depende apenas da intensidade da resposta imune, mas do equilíbrio entre mecanismos efetores capazes de controlar o fungo e mecanismos regulatórios capazes de limitar o dano inflamatório. Nesse contexto, fatores imunogenéticos, mecanismos imunorregulatórios e moléculas envolvidas na interação fungo-hospedeiro constituem campos relevantes para a investigação de biomarcadores associados à suscetibilidade e à progressão da PCM (CEZAR-DOS-SANTOS *et al*., 2020).

Apesar dos avanços, permanece necessária a validação clínica de mecanismos identificados predominantemente em modelos experimentais. Estudos futuros deverão esclarecer sua relevância em seres humanos e avaliar a aplicabilidade de potenciais biomarcadores e alvos imunomoduladores, preservando o equilí-brio entre controle antifúngico e regulação da resposta imune. Essa translação é fundamental para que o conhecimento da imunopatogênese possa contribuir, futuramente, para estratégias mais individualizadas de avaliação e manejo da paracoccidioidomicose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONFIM, C. V.; MAMONI, R. L.; BLOTTA, M. H. S. TLR-2, TLR-4 and dectin-1 expression in human monocytes and neutrophils stimulated by Paracoccidioides brasiliensis. Medical Mycology, v. 47, p. 722–733, 2009. DOI: 10.3109/13693780802641425.

BORGES, B. M.; *et al*. Extracellular vesicles from virulent P. brasiliensis induce TLR4 and dectin-1 expression in innate cells and promote enhanced Th1/Th17 response. Virulence, v. 15, 2329573, 2024. DOI: 10.1080/21505594.2024.2329573.

BURGER, E. Paracoccidioidomycosis protective immunity. Journal of Fungi, v. 7, 137, 2021. DOI: 10.3390/jof7020137.

CALICH, V. L. G. *et al.* Toll-like receptors and fungal infections: the role of TLR2, TLR4 and MyD88 in paracoccidioidomycosis. FEMS Immunology & Medical Microbiology, v. 53, p. 1–7, 2008. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2008.00378.x.

CALICH, V. L. G.; MAMONI, R. L.; LOURES, F. V. Regulatory T cells in paracoccidioidomycosis. Virulence, v. 10, p. 810–821, 2019. DOI: 10.1080/21505594.2018.1483674.

CEZAR-DOS-SANTOS, F.; *et al*. Unraveling the susceptibility of paracoccidioidomycosis: insights towards the pathogen-immune interplay and immunogenetics. Infection, Genetics and Evolution, v. 86, 104586, 2020. DOI: 10.1016/j.meegid.2020.104586.

DE OLIVEIRA, H. C.; *et al*. Paracoccidioides-host interaction: an overview on recent advances in the paracoccidioidomycosis. Frontiers in Microbiology, v. 6, 1319, 2015. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01319.

FERIOTTI, C.; *et al*. Dectin-1 exerts dual control in the immune response to Paracoccidioides brasiliensis infection. Immunobiology, v. 220, p. 1133–1143, 2015. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.05.008.

FERIOTTI, C.; *et al*. NOD-like receptor P3 inflammasome controls protective Th1/Th17 immunity against pulmonary paracoccidioidomycosis. Frontiers in Immunology, v. 8, 786, 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00786.

HAHN, R. C.; *et al*. Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. Clinical Microbiology Reviews, v. 35, e00233-21, 2022. DOI: 10.1128/cmr.00233-21.

KAMINSKI, V. L.; *et al*. The immunosuppressive activity of myeloid-derived suppressor cells in murine paracoccidioidomycosis relies on indoleamine 2,3-dioxygenase activity and Dectin-1 and TLRs signaling. Scientific Reports, v. 13, 12391, 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-39262-8.

LOURES, F. V.; *et al*. MyD88 signaling is required for efficient innate and adaptive immune responses to Paracoccidioides brasiliensis infection. Infection and Immunity, v. 79, p. 2470–2480, 2011. DOI: 10.1128/IAI.00375-10.

LOURES, F. V.; *et al*. TLR-4 cooperates with Dectin-1 and mannose receptor to expand Th17 and Tc17 cells induced by Paracoccidioides brasiliensis-stimulated dendritic cells. Frontiers in Microbiology, v. 6, 261, 2015. DOI: 10.3389/fmicb.2015.00261.

PREITE, N. W.; *et al*. Myeloid-derived suppressor cells are associated with impaired Th1 and Th17 responses and severe pulmonary paracoccidioidomycosis which is reversed by anti-Gr1 therapy. Frontiers in Immunology, v. 14, 1039244, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1039244.

PREITE, N. W.; *et al*. Blocking the CTLA-4 and PD-1 pathways during pulmonary paracoccidioidomycosis improves immunity, reduces disease severity, and increases the survival of infected mice. Frontiers in Immunology, v. 15, 1347318, 2024. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1347318.

SANTOS, L. A.; *et al*. Paracoccidioides spp.: escape mechanisms and their implications for the development of this mycosis. Microbial Pathogenesis, v. 196, 106951, 2024. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106951.