

Capítulo 2

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

DANIELLA MENDONÇA DIAS FERNANDES¹
MARINA BATISTA LIMA¹
MAYRA MAIA TOLENTINO¹
HUGO MONTEIRO FAVER²

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
2. Departamento de Dermatologia Tropical, Hospital Central do Exército - Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras-Chave: Paracoccidioidomicose; *Paracoccidioides brasiliensis*; Antifúngicos sistêmicos.

DOI: 10.59290/978-65-6029-145-4.2

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*, que se instala nas vias aéreas e pode se disseminar para outras partes do corpo. A PCM pode se manifestar de duas formas: a forma crônica, comum em fumantes e lavradores, e a forma juvenil (aguda ou subaguda), que afeta crianças, adolescentes e jovens adultos em sua maioria. A doença está restrita à América Latina, o fungo vive em regiões úmidas e rurais, afetando principalmente homens entre 30 e 60 anos da região agrícola (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

No Brasil, a doença afeta cerca de 4 a 6 mil pessoas anualmente, com predominância de 90% dos casos em homens. Sua transmissão ocorre pela inalação dos propágulos infectantes dispersos no solo, sendo a via oral a principal porta de entrada. Não ocorre transmissão inter-humana ou entre animais e humanos (COSTA, R., 2008).

Essa doença é caracterizada por uma pluralidade de sintomas que variam de leves a graves, podendo afetar o cérebro, intestinos, ossos e rins. Os principais sintomas incluem tosse, febre, sudorese, falta de ar, perda de apetite, fraqueza, palidez, emagrecimento, hemoptise, úlceras na boca, prurido, feridas na pele ou mucosas, surgimento de linfadenomegalias, hepatopatia e esplenomegalia. Embora seja uma infecção com bom prognóstico na maioria das vezes, pode apresentar gravidade em alguns casos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

O diagnóstico da PCM é clínico, laboratorial e radiológico. O tratamento da infecção é realizado com itraconazol, fluconazol, cetoconazol, voriconazol, anfotericina B ou sulfame-toxazol-trimetoprima, que podem ser usados em adultos. O tratamento em crianças e adoles-

centes pode variar devido à falta de estudos sobre o uso de alguns medicamentos antifúngicos nessa faixa etária (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

No Brasil, as micoses sistêmicas não integram a lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória e não são acompanhadas epidemiologicamente. Embora alguns estados realizem a notificação compulsória, não é possível determinar a prevalência em âmbito nacional (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

As profissões ou as atividades que envolvem o manejo do solo contaminado pelo fungo são as atividades agrícolas, terraplenagem, preparo de solo, jardinagem, transporte de produtos vegetais, dentre outras. Algumas manifestações clínicas surgem somente anos depois de alguns pacientes terem contraído a doença. A grande maioria desses pacientes, quando procuram assistência médica, já se retirou da área endêmica, morando em centros urbanos, onde exerce outras atividades, não relacionadas ao trato do solo. Além disso, a micose é frequentemente associada ao consumo de cigarros e bebidas alcoólicas (GOES, A. M. & SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

A estimativa da prevalência, incidência e morbidade da micose é baseada em relatos de pesquisas epidemiológicas, séries de casos, informações sobre hospitalização e mortalidade dos pacientes com PCM. A taxa de mortalidade por PCM é de 1,45 caso por milhão de habitantes. É a oitava causa de morte por doença infecciosa predominantemente crônica entre as doenças infecciosas e parasitárias. A incidência em regiões endêmicas varia de 3 a 4 novos casos/milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes ao ano. Os estados que registram cerca de 80% dos casos são Paraná, São Paulo,

Rondônia e Rio Grande do Sul (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

O fungo possui três formas clínicas, a forma aguda é responsável por 5 a 25% dos casos. Predomina em crianças e adolescentes e adultos jovens, podendo eventualmente acometer adultos com mais de 30 anos. A forma crônica, é responsável pela maioria dos casos da doença, com prevalência de 74% a 96%, comum em adultos com 30 a 60 anos de idade, além de predominar no sexo masculino. Essa forma clínica pode ser silenciosa com comprometimento marcante do sistema respiratório. Por fim, a forma residual que se caracteriza pelas alterações anatômicas e funcionais causadas pelas cicatrizes que ocorrem com o tratamento do PCM. As sequelas são comuns nos pulmões, pele, laringe, traqueia, glândulas adrenais, sistema nervoso central e sistema linfático (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

Apesar de haver grandes variações entre as regiões, estima-se que cerca de 10% dos casos da doença ocorram até os 20 anos de idade e os outros ocorram em idades mais avançadas. A incidência da PCM em adultos pode variar de 10 a 15 homens para uma mulher, enquanto isso não ocorre na infância, quando a infecção e a doença se distribuem igualmente entre ambos os sexos, com uma pequena predominância masculina em adultos jovens (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

FISIOPATOLOGIA

A doença se caracteriza como a micose sistêmica humana mais prevalente na América Latina, desenvolvendo doença granulomatosa crônica, podendo evoluir para doença tegumentar e visceral, sobretudo, para moradores rurais. O microrganismo se hospeda no organismo pela inalação de esporos ou partículas e, posteriormente, se transforma em levedura patogênica

que atinge o alvéolo pulmonar e epitélio do trato respiratório, especificamente os epitélios das vias aéreas superiores e do pulmão (FERREIRA, ROMANO & RODRIGUES 2019).

A porta de entrada do fungo é a via inalatória e, na maioria dos casos, em indivíduos jovens. Propágulos infectantes (microconídios) chegam à via aérea inferior, onde há formação de um complexo primário, com possível disseminação do fungo por via linfática e hematogênica para outros órgãos, na dependência da quantidade de inóculos, da patogenicidade e da virulência do fungo, assim como da integridade do sistema de defesa e de possíveis fatores genéticos (Wanke & Aidê, 2009).

Em indivíduos com resposta imunológica satisfatória, o desenvolvimento da infecção é contido, havendo resolução do processo. O fungo permanece nesses locais, em meio a lesões fibróticas, em estado latente, porém viável. Após um período prolongado de tempo, a infecção pode progredir e dar origem às formas crônicas do adulto (reativação endógena). Menos frequentemente, a doença pode progredir do foco primário ou mesmo devido a reexposições a inóculos em zonas endêmicas, originando a forma agudo-subaguda da infância e adolescência (Wanke & Aidê, 2009).

Ao atingir o tecido pulmonar, o fungo é fagocitado, provoca uma lesão primária acompanhada de acometimento linfático satélite, formando assim o complexo primário, que geralmente é assintomático ou oligossintomático. Neste momento pode ocorrer disseminação hematogênica para outros órgãos e tecidos, dando origem a focos metastáticos de fungos (COSTA, 2008).

Após infecção primária, as resoluções possíveis são: (i) desenvolvimento de resposta imune celular competente com resolução do complexo primário e formação de cicatrizes estéreis

ou com fungos viáveis (focos quiescentes pulmonares); (ii) disseminação linfo-hematogênica transitória com a instalação de focos em diversos órgãos e sistemas que se resolvem com permanência de fungos viáveis (focos quiescentes disseminados) ou se resolvem formando cicatrizes estéreis; (iii) evolução progressiva aguda para doença, a partir da não resolução do complexo primário ou do foco “metastático” (COSTA, 2008).

A maioria dos indivíduos infectados permanece com infecção assintomática e expressa reação de hipersensibilidade tardia a um antígeno polissacáride do *P. brasiliensis*, a paracoccidioidina. A reativação de focos quiescentes pulmonares ou extrapulmonares, pode ocorrer após um período variável de latência (reinfecção endógena) ou por reinfecção exógena. A progressão de infecção para doença também pode ser desencadeada por estados de imunossupressão (COSTA, R., 2008).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Apenas uma minoria dos pacientes, representando menos de 5% do total, desenvolve a forma clinicamente manifesta da paracoccidioidomicose. Após a inalação, o fungo *Paracoccidioides brasiliensis* geralmente provoca uma infecção pulmonar assintomática, detectável através de um teste cutâneo positivo para paracoccidioidina. Caso o hospedeiro não consiga conter a infecção, esta pode progredir para um dos dois padrões: a forma aguda/subaguda, que pode se manifestar em até 45 dias após a exposição, com disseminação rápida para o sistema reticuloendotelial; ou a forma crônica, caracterizada pela reativação da infecção primária, apresentando um curso insidioso e sendo a forma clínica mais prevalente, ocorrendo em 80 a 90% dos casos (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

A paracoccidioidomicose aguda/subaguda, também conhecida como paracoccidioidomicose juvenil, é frequentemente observada em crianças, adolescentes e adultos com menos de 30 anos, abrangendo menos de 10% dos casos. Nas crianças, ambos os sexos são igualmente afetados, em contraste com a forma crônica, mais comum em homens adultos. Esta forma clínica mostra uma evolução rápida, com ampla disseminação do fungo a múltiplos órgãos e sistemas. Em geral, os pacientes são diagnosticados poucas semanas após o início dos sintomas (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Quanto aos sinais e sintomas da paracoccidioidomicose juvenil, a progressão das lesões primárias ocorre rapidamente, variando de semanas a meses. Esta apresentação clínica é considerada grave, devido às elevadas taxas de mortalidade observadas em crianças e adolescentes. A disseminação da infecção para o sistema reticuloendotelial resulta em linfadenopatia, hepatoesplenomegalia e/ou disfunção da medula óssea, incluindo anemia aplástica. Sintomas constitucionais, como febre e perda de peso, também são comuns. Características menos frequentes englobam o envolvimento ósseo e cutâneo. Ao contrário da forma crônica, o acometimento pulmonar é raro na forma aguda/subaguda (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

O envolvimento de linfonodos superficiais é mais comum nas regiões cervical, axilar e inguinal, podendo levar ao desenvolvimento de fistulas drenantes. O aumento dos gânglios linfáticos abdominais geralmente causa dor abdominal difusa e, ocasionalmente, compressão de várias estruturas, como o trato biliar (resultando em icterícia) e os intestinos (induzindo obstrução parcial e má absorção). Um destaque entre as alterações laboratoriais nessa forma é a eosinofilia periférica, que pode ocorrer em 30 a 50% dos casos. A eosinofilia mais raramente

pode chegar a níveis elevados, de até 70% (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Um estudo retrospectivo unicêntrico analisou as manifestações clínicas de 141 pacientes pediátricos com paracoccidioidomicose, todos com menos de 15 anos. A linfadenopatia generalizada foi a manifestação clínica mais frequente, ocorrendo em 87,2% dos casos, seguida por febre (75,2%), perda de peso (64,5%), adinamia (34%), palidez (25,5%), hepatomegalia (23,4%), esplenomegalia (19,1%) e lesões cutâneas (16,3%) (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

A maioria dos casos de paracoccidioidomicose, representando mais de 74 a 96%, manifesta-se na forma crônica, podendo surgir meses ou anos após a infecção inicial. Esta condição afeta predominantemente homens que trabalham na agricultura e têm entre 30 e 60 anos de idade. Em um estudo que descreveu as manifestações clínicas de 34 casos de paracoccidioidomicose causados por *P. lutzii*, todos os pacientes apresentaram a forma crônica, exibindo características clínicas semelhantes às descritas nos casos causados por *P. brasiliensis* (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

A doença instala-se de forma mais lenta, com duração da sintomatologia acima de quatro a seis meses e, por vezes, acima de um ano. Em alguns casos, a instalação é silenciosa e a doença é descoberta por exame solicitado para fins trabalhistas ou check-up. O *Paracoccidioides sp.* pode se disseminar para qualquer parte do corpo através das vias hematogênicas ou linfáticas. Assim como em outras infecções fúngicas endêmicas sistêmicas, qualquer órgão pode ser afetado. Os sinais e sintomas geralmente progridem lentamente e podem estar relacionados a um único órgão ou a vários órgãos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Quanto aos sinais e sintomas da paracoccidioidomicose crônica, a doença geralmente se manifesta por meio de infiltrados pulmonares e lesões na mucosa respiratória superior. A forma unifocal da doença ocorre apenas em 25% dos casos e é mais frequentemente observada nos pulmões. A gravidade da doença pode ser evidenciada em um estudo que avaliou 6.732 hospitalizações devido à paracoccidioidomicose, no qual a mortalidade hospitalar global foi de 5%. Quanto à gravidade, a forma crônica pode ser classificada em leve, moderada e grave (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Os casos graves são definidos pelo encontro de três ou mais dos seguintes critérios: i) perda ponderal maior que 10% do peso habitual; ii) intenso comprometimento pulmonar; iii) acometimento de outros órgãos, tais como glândulas adrenais, sistema nervoso central e ossos; iv) presença de linfonodos acometidos em múltiplas cadeias, superficiais ou profundas, do tipo tumoral (>2,0cm de diâmetro, sem supuração) ou do tipo supurativo; v) títulos de anticorpos elevados. Casos graves são representados por pacientes com instabilidade clínica, devido a insuficiência respiratória, disfunção adrenal, síndrome neurológica ou abdome agudo. Casos leves são aqueles com perda ponderal abaixo de 5% do peso habitual e envolvimento de um único órgão ou comprometimento restrito de órgãos ou tecidos sem disfunção (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Os critérios de gravidade, acima descritos, auxiliam no planejamento da terapêutica do paciente. Há pacientes que apresentam manifestações clínicas compatíveis com a forma aguda/subaguda associada a outras, em geral observadas na forma crônica, dificultando a classificação. Em geral, esses pacientes revelam doença muito generalizada, com intensa supressão da imunidade celular. Essa forma clínica foi

denominada PCM forma mista (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Os pulmões estão frequentemente envolvidos na paracoccidioidomicose crônica, isoladamente ou em conjunto com outros órgãos. Entre 352 pacientes com paracoccidioidomicose revisados, 77% apresentaram envolvimento pulmonar. Tosse seca e dispneia são os sintomas de apresentação mais comuns, embora a produção de escarro também possa ser observada. Hemoptise pode ocorrer em alguns casos. No entanto, é comum que os pacientes apresentem um envolvimento pulmonar extenso (incluindo fibrose) com poucos ou nenhum sintoma de doença pulmonar, o que é significativo, pois está associado a um maior risco de fibrose pulmonar progressiva entre os pacientes com achados radiológicos mais extensos na apresentação inicial (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

O envolvimento da mucosa ocorre em mais de 50% dos casos. A boca (orofaringe, lábios, língua, gengiva, palato) é frequentemente afetada, seguida pela laringe, tendo a úlcera dolorosa com bordas irregulares e pequenos pontos de hemorragia como a lesão típica. Os pacientes costumam relatar dor, aumento da salivação, rouquidão, dor ao engolir e/ou dificuldade para engolir (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

Outros locais que podem ser afetados em pacientes com paracoccidioidomicose crônica incluem a pele, gânglios linfáticos, glândulas supra-renais e sistema nervoso central (SNC). Lesões nas glândulas supra-renais são comuns em casos de doença disseminada, manifestando-se por uma reserva adrenal limitada assintomática em 15 a 40% dos casos e, em casos raros, pela doença de Addison, em cerca de 3% dos casos. O envolvimento do SNC foi relatado em 10 a 15% dos pacientes e se apresenta com manifestações clínicas associadas a lesões que ocupam espaço, como convulsões e sinais neu-

rológicos focais. Os órgãos menos frequentemente afetados incluem ossos, articulações, órgãos genitais e olhos (Paracoccidioidomicose).

As imagens radiográficas do pulmão (radiografia de tórax ou tomografia computadorizada [TC]) geralmente revelam infiltrados intersticiais e alveolares mistos, frequentemente perihilares, bilaterais e simétricos, com envolvimento predominantemente do campo pulmonar inferior. As imagens mais comuns na TC de tórax incluem áreas de atenuação em vidro fosco, consolidações, nódulos, massas, cavidades e espessamentos septais ou interlobulares; o sinal do halo invertido pode estar presente. O envolvimento pulmonar de longa data pode levar a sequelas graves, como fibrose, bolhas e enfisema (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

Os achados radiográficos do SNC geralmente incluem lesões com realce em anel localizadas no cérebro, tálamo, cerebelo, tronco cerebral e/ou medula espinhal, frequentemente acompanhadas de edema ao redor da lesão. Envolvimento meníngeo e hidrocefalia também podem ocorrer. O envolvimento articular é caracterizado por derrame articular, erosões ósseas periarticulares e/ou estreitamento do espaço articular, enquanto os achados radiográficos típicos do envolvimento ósseo incluem lise óssea, com ou sem formação de esclerose na borda da lesão. Outros achados radiográficos dependem dos órgãos afetados (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

Um aspecto crucial da paracoccidioidomicose crônica é o desenvolvimento de sequelas, principalmente insuficiência respiratória crônica decorrente de fibrose e de reserva adrenal limitada ou doença de Addison. Outras sequelas incluem enfisema, formação de bolhas e hipertensão arterial pulmonar. Também podem ocorrer microstomia e estenose da glote e/ou traqueia, com disfonia associada. Além disso, podem

ocorrer déficits neurológicos residuais, manifestados por convulsões recorrentes ou déficits motores (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da PCM e de suas repercussões sobre órgãos e sistemas baseia-se em identificação direta, a fresco, em espécimes clínicos variados; 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 (REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS, 2014).

Assim, na avaliação inicial do paciente é importante a realização de anamnese e exame físico incluindo a pesquisa dos sinais e sintomas mais comumente encontrados em cada forma clínica. Dos exames laboratoriais e radiológicos iniciais, são recomendados: hemograma completo e velocidade de hemossedimentação (V-HS), bioquímica hepática (TGP, fosfatase alcalina e gama GT), avaliação da função renal e metabólica (creatinina, uréia, sódio e potássio), radiografia de Tórax (póstero-anterior e perfil), proteínas totais e frações (forma aguda/subaguda). Outros exames de imagem como ultrassonografia e TC podem ser solicitados conforme suspeita clínica de acometimento de determinado órgão. É recomendado solicitar teste sorológico para infecção pelo HIV se o paciente adulto tiver a forma aguda/subaguda da micose (CARSOSO, PUGA, & MARTINEZ, 2020).

A confirmação laboratorial é feita pelo achado do fungo em materiais clínicos (secreções e tecidos) e cultura específica. O parasita se apresenta como células arredondadas, de dupla parede, birrefringente, com ou sem gemulação. Quando há gemulação múltipla, o parasita toma aspecto de “roda de leme” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

O exame a fresco com KOH a 10% em esfregaço de lâmina sob lamínula para pesquisa direta do fungo é altamente eficaz e de baixo custo, podendo ser utilizado em vários espécimes, como escarro, raspados de lesões cutâneas e de mucosas, aspirado ganglionar e material obtido por fibrobroncoscopia. A coloração pelas técnicas de prata de Gomori/Grocott e de ácido periódico de Schiff é imperiosa nos fragmentos de biópsia tecidual para a visualização do fungo. A cultura em ágar Sabouraud deve ser sempre solicitada, pois será mais uma ferramenta diagnóstica, apesar de tardia (WANKE, & AIDÊ, 2009).

As provas sorológicas são importantes para o diagnóstico e na avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Vários são os métodos disponíveis: imunodifusão dupla (IDD), ensaio imunoenzimático (ELISA), imunoblot (IB) e contraimunoelétroforese (CIE). Ressalta-se que o título de anticorpos específicos tem correlação com a gravidade da doença, sendo mais elevado nas formas aguda/subaguda e disseminada (CARSOSO, PUGA, & MARTINEZ, 2020).

O exame histopatológico da PCM usualmente apresenta numerosos granulomas com células gigantes do tipo Langhans com elementos parasitários de diversos tamanhos, brotamentos simples ou múltiplos. A figura de gemulação múltipla, em aspecto de roda de leme é considerada o único elemento específico para caracterização da lesão por *P. brasiliensis*, que é melhor evidenciado nas colorações com o PAS e, principalmente, com impregnação argêntica (COSTA, 2008).

O hemograma, mostra, em geral, discreta anemia e, com certa frequência, eosinofilia. Há uma inversão da relação albumina/globulina às custas do aumento da fração gama (γ) de glo-

bulinas, e acompanham a atividade da doença (COSTA, 2008).

Da mesma forma, raros são os casos de comprometimento pulmonar com comprovação radiológica que evoluem sem sequelas após o tratamento específico, tornando-se o estudo evolutivo, sequencial e comparativo obrigatório para determinar a regressão do processo pulmonar. A TC de tórax de alta resolução, utilizada em casos de PCM pulmonar, tem sido apontada como de grande valor, demonstrando alterações em áreas aparentemente normais no método convencional. Outros exames de imagem como a ressonância magnética são muito úteis no diagnóstico, e principalmente no acompanhamento pós terapêutico de lesões do SNC (COSTA, 2008).

TRATAMENTO

Paracoccidioides brasiliensis e *Paracoccidioides lutzii* se distinguem de outros fungos patogênicos devido à sua sensibilidade à maioria dos antifúngicos sistêmicos. Mesmo os derivados sulfamídicos mostraram-se capazes de inibir seu crescimento. Não existem evidências sólidas que confirmem a presença de resistência primária ou secundária às drogas utilizadas no tratamento da PCM. Dessa forma, diversos antifúngicos têm demonstrado eficácia no tratamento das diferentes manifestações clínicas da doença, incluindo os derivados azólicos (como cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), os derivados sulfamídicos (como sulfametoxazol /trimetoprima e sulfadiazina), a anfotericina B (nas formulações em deoxicolato, complexo lipídico e lipossomal) para formas graves, e mesmo a terbinafina (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

Embora haja um amplo arsenal terapêutico disponível para o manejo da PCM, na prática

clínica, são mais comumente utilizados o itraconazol, o sulfametoxazol/trimetoprima e a anfotericina B. Atualmente, não há evidências, seja in vitro ou in vivo, que demonstrem que a PCM causada por *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii* responda de maneira diferente aos antifúngicos utilizados no tratamento da doença. Portanto, as recomendações terapêuticas são aplicáveis a todos os pacientes diagnosticados com PCM (“Paracoccidioidomicose”, [s.d.]).

O itraconazol, administrado na dose de 200 mg diários, tem sido amplamente empregado no tratamento das formas leves e moderadas de PCM, demonstrando altas taxas de eficácia e segurança. Atualmente, este triazólico é considerado o tratamento de eleição para pacientes com formas leves a moderadas de PCM. A duração do tratamento varia de 9 a 18 meses, com uma média de 12 meses, e a avaliação do paciente deve ser realizada periodicamente mediante critérios de cura clínicos, imunológicos e radiológicos (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Em geral, as lesões tegumentares tendem a cicatrizar dentro de 30 dias após o início do tratamento, enquanto as linfadenopatias irão regredir entre 45 e 90 dias. A estabilização das imagens radiológicas normalmente é observada após seis meses de uso do itraconazol. Recomenda-se a ingestão das cápsulas de itraconazol em única tomada, após o almoço ou o jantar, para otimização dos níveis séricos. Bebidas ácidas, como sucos cítricos, podem aumentar a absorção do itraconazol, enquanto alimentos alcalinos podem reduzi-la. O fracionamento de doses não é recomendado, visto que a absorção gastrointestinal só ocorre quando o medicamento está em cápsulas intactas (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Estudos retrospectivos comparativos demonstraram que o tratamento da PCM com itra-

conazol é mais vantajoso do que a associação sulfametoxazol(trimetoprim em termos de eficácia clínica, principalmente na forma crônica, duração e adesão ao tratamento, além de aspectos farmacoeconômicos. Embora um número reduzido de pacientes tenha sido tratado com outros triazólicos de amplo espectro, como voriconazol, posaconazol (com previsão futura de uso de cápsulas de liberação prolongada) e isavuconazol, essas drogas podem ser consideradas como potenciais substitutos do itraconazol, desde que seu custo seja acessível e novas evidências sejam publicadas, devendo-se, no entanto, considerar as interações medicamentosas (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

A associação sulfametoxazol(trimetoprima, embora tenha ação fungistática e exija um tempo de tratamento maior em comparação com o itraconazol, é a segunda opção terapêutica para pacientes com formas leves a moderadas e graves de PCM. Suas vantagens incluem a maior disponibilidade pelo sistema público de saúde no Brasil e apresentação em comprimidos, suspensão oral e intravenosa, além de boa absorção oral, com níveis séricos previsíveis. A suspensão oral pode ser utilizada em crianças ou adultos com lesões estenóticas de laringe ou esôfago. A solução intravenosa é indicada para pacientes com comprometimento do trato gastrointestinal ou má absorção oral, bem como em casos de contraindicação ao uso de itraconazol ou suspeita de falha terapêutica, ou ainda em tratamento concomitante de tuberculose. A associação sulfametoxazol(trimetoprima é considerada o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes com neuroparacoccidioidomicose (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Para formas graves e disseminadas, a anfotericina B em desoxicolato ou formulação lipídica (lipossomal ou em complexo lipídico) é indicada. A dose de indução recomendada da anfotericina B convencional é de 0,5-0,7 mg/kg/dia, com dose máxima de 50 mg/dia. As formulações lipídicas devem ser prescritas na faixa de 3 a 5 mg/kg/dia. A duração do tratamento visa à estabilidade clínica do paciente, devendo ser realizada pelo menor tempo possível, geralmente de duas a quatro semanas, antes da transição para a medicação oral, após estabilização clínica e confirmação da absorção oral do medicamento (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Os principais desafios terapêuticos na PCM incluem o longo período de uso contínuo de antifúngicos sistêmicos, a possibilidade de recaídas e o surgimento de sequelas, especialmente no sistema respiratório. Portanto, o manejo terapêutico da PCM deve envolver não apenas a administração de drogas antifúngicas, mas também medidas que melhorem as condições gerais do paciente, o tratamento de comorbidades, a aplicação de critérios de cura e o acompanhamento pós-terapêutico (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

Embora as evidências sejam limitadas, o uso concomitante de corticosteroides pode beneficiar alguns pacientes com PCM, especialmente aqueles com inflamação intensa em gânglios ou no sistema nervoso central, lesões graves de laringe ou traqueia, ou insuficiência respiratória. O uso criterioso de corticosteroides deve ser considerado caso a caso, especialmente em pacientes com coinfecção por HIV/aids e sinais de síndrome de reconstituição imune após o tratamento antifúngico (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2018).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ferreira, A. G., Romano, L. H., & Rodrigues, A. G. ([s.d.]). Artigo de revisão sobre os aspectos fisiopatológicos, celulares e outros do fungo Paracoccidioides brasiliensis. Com.br. Recuperado 1 de março de 2024, de https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/02/008_Artigo-de-revis%C3%A3o-sobre-os-aspectos-fisiopatol%C3%B3gicos-celulares-e-outros-do-fungo-Paracoccidioides-brasiliensis.pdf

Wanke, B., & Aidê, M. A.. (2009). Capítulo 6 - Paracoccidioidomicose. Jornal Brasileiro De Pneumologia, 35(12), 1245–1249. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009001200013>
([S.d.]). Fiocruz.br. Recuperado 1 de março de 2024, de https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/28522/regina_costa_ipec_dout_2008.pdf?sequence=2&isAllowed=y

Ambrósio, A. V. A., Camelo, C. C. S., Barbosa, C. V., Tomazatti, F. G., Brazões, F. A. de S., Veloso, J. M., Rodrigues, G. V., Rodrigues, L. F., Oliveira, P. I. D. de, Aguiar, R. A., Siqueira, V. S., Jardim, V. B., Gontijo, V. A. C., Moura, A. C. L. de, Paula, I. de, Santos, L. da S., Sulmonetti, N., Freitas, R. M. de, Cruz, S. G. da, ... Pedroso, E. R. P. (2014).

Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida disease): Additional workup, differential diagnosis, cure control. Revista Médica de Minas Gerais, 24(1), 81–92. <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20140021>
([S.d.]-b). Usp.br. Recuperado 27 de fevereiro de 2024, de <https://protocolos.hcrp.usp.br/exportar-pdf.php?idVersao=874>

Paracoccidioidomicose. ([s.d.]-c). Ministério da Saúde. Recuperado 27 de fevereiro de 2024, de <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pcm>

Paracoccidioidomicose. ([s.d.]-b). Com.br. Recuperado 6 de março de 2024, de <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/conteudo/1813/paracoccidioidomicose.htm>
(N.d.-c). Scielo.Br. Retrieved February 28, 2024, from <https://www.scielo.br/j/ress/a/FzK9ZYXzYzk5bW7PCcrKH3t/?format=pdf&lang=pt>
UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acute-subacute-paracoccidioidomycosis?search=paracoccidioidomicose&source=see_link>. Acesso em: 8 mar. 2024.
UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-paracoccidioidomycosis?search=paracoccidioidomicose&source=search_result&selectedTitle=2%7E30&usage_type=default&display_rank=2>. Acesso em: 8 mar. 2024.

UpToDate. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-paracoccidioidomycosis?search=paracoccidioidomicose&topicRef=2438&source=see_link>. Acesso em: 8 mar. 2024.

Paracoccidioidomicose. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pcm>>.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017*. Epidemiologia e Serviços de Saúde, v. 27, n. esp, nov. 2018 doi.org/10.5935/2238-3182.20140021.

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, p. 1098, 18 out. 2022 doi.org/10.5935/2238-3182.20140021.

GOES, A. M. et al. Doença paracoccidioidomicose (Luts- Splpendores-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. Revista Médica de Minas Gerais. 2014.