



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

Maria Eduarda Schiestl Melo

**Diagnóstico e conduta clínica no manejo da Paracoccidioidomicose no âmbito
da Odontologia**

Florianópolis
2024

Maria Eduarda Schiestl Melo

Diagnóstico e conduta clínica no manejo da Paracoccidioidomicose no âmbito da Odontologia

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador(a): Prof. Felipe Perozzo Daltoé

Florianópolis

2024

Melo, Maria Eduarda Schiestl
Diagnóstico e conduta clínica no manejo da
Paracoccidiodomicose no âmbito da Odontologia /Maria
Eduarda Schiestl Melo ; orientador, Felipe Perozzo Daltoé,
2024.

62 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Paracoccidiodomicose. 3. Doenças
fúngicas. 4. Diagnóstico Diferencial. I. Daltoé, Felipe
Perozzo. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Odontologia. III. Título.

Maria Eduarda Schiestl Melo

Diagnóstico e de conduta clínica no manejo da Paracoccidioidomicose

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Cirurgiã-Dentista e aprovado em sua forma final pelo Curso Odontologia.

Florianópolis, 29 de outubro de 2024.



Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof. Felipe Perozzo Daltoé, Dr.(a)

Orientador(a)



Prof. Gilberto de Souza Melo, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina



Prof.(a) Karin Berria Tomazelli, Dr.(a)
Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho, primeiramente à Deus, sem Ele nada seria possível. E, pelo carinho, afeto, dedicação e cuidado que minha família me deu durante toda a minha existência, principalmente minha mãe, dedico este trabalho a eles. Minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, por cada momento de inspiração divina, por ouvir minhas preces silenciosas e por caminhar ao meu lado, mesmo quando o caminho parecia intransponível.

Agradeço a minha mãe, Cristiane, por ser minha base sólida sobre a qual construí meus sonhos, que esteve ao meu lado em todos os momentos, apoiando, ajudando e incentivando mesmo que em momentos difíceis, oferecendo suporte incondicional em cada passo dessa jornada. Assim como, meus avós, Vanda e Neri e padrinho Fernando, que estiveram ao meu lado me estimulando, principalmente nas dificuldades, com muito amor, carinho e fé. Ao meu pai e irmã, Silvio e Gabriely, que mesmo com toda a distância que nos afasta, sempre tentaram estar o máximo presente. A toda família que celebrou minhas vitórias como se fossem suas, por toda força e compreensão da minha ausência nesses anos de estudo.

Ao meu orientador, professor Felipe, que já inspirava grande admiração em mim durante as aulas, porém, ao longo do tempo dedicado a este projeto, desenvolvi uma admiração ainda mais profunda e respeito. Expresso minha sincera gratidão por ter confiado em mim, mesmo quando eu duvidava das minhas próprias capacidades. Estou eternamente grata por me instigar a superar limites e por dividir não somente o seu saber, mas também suas vivências pessoais.

Agradecimento especial a minha dupla, João Pedro, que desempenhou um papel significativo em todo o meu crescimento durante esses anos de graduação. Ele, que esteve comigo em cada passo, dividindo dúvidas, conselhos, puxões de orelha, risadas e estresses. Obrigada por toda paciência comigo, sei que não foi fácil.

Aos meus queridos amigos, quero agradecer pelo apoio, força, amor e assistência inabalável. Agradeço também, por aqueles intervalos de descontração que me lembravam que a vida acadêmica é uma parte da jornada. Vocês me mantiveram equilibrada.

A todos que me proporcionaram aprendizados valiosos, fora e dentro da universidade, meu sincero agradecimento por ampliarem minha visão de mundo e enriquecerem minha experiência.

"Os sonhos são como uma bússola, indicando os caminhos que seguiremos e as metas que queremos alcançar. São eles que nos impulsionam, nos fortalecem e nos permitem crescer (Cury, A, 2015).

RESUMO

Introdução: A paracoccidiodomicose, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, é uma infecção fúngica profunda prevalente na América Latina, especialmente no Brasil. Afeta principalmente homens de meia-idade envolvidos em atividades rurais. Originária da inalação do fungo, a infecção começa nos pulmões e pode se disseminar para outros órgãos, resultando em lesões secundárias, principalmente na mucosa oral. Os sintomas incluem lesões moriformes a ulcerações em lábios, gengivas, língua e outras áreas orais, além de linfonodos cervicais aumentados. O diagnóstico envolve exames micológicos, histopatológicos, citopatológicos ou sorológicos. O tratamento varia de acordo com a gravidade, com sulfonamidas para casos menos graves, anfotericina B para graves e itraconazol oral para casos não potencialmente fatais. Objetivos: Discorrer sobre Paracoccidiodomicose com ênfase na problemática de diagnóstico e conduta clínica, por meio de uma revisão de literatura. Conclusão: É importante diferenciar a paracoccidiodomicose de outras condições, como carcinoma espinocelular, tuberculose e outras infecções granulomatosas, por exemplo, para um diagnóstico preciso e tratamento eficaz.

Palavras-chave: Paracoccidiodomicose; Doenças fúngicas; Diagnóstico Diferencial.

ABSTRACT

Introduction: Paracoccidioidomycosis, caused by the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*, is a deep fungal infection prevalent in Latin America, particularly in Brazil. It primarily affects middle-aged men engaged in rural activities. Originating from the inhalation of the fungus, the infection begins in the lungs and may spread to other organs, leading to secondary lesions, mainly in the oral mucosa. Symptoms include moriform lesions and ulcerations on the lips, gums, tongue, and other oral areas, as well as enlarged cervical lymph nodes. Diagnosis involves mycological, histopathological, cytopathological, or serological examinations. Treatment varies according to severity, with sulfonamides for mild cases, amphotericin B for severe cases, and oral itraconazole for non-life-threatening conditions. **Objectives:** To discuss paracoccidioidomycosis with an emphasis on the challenges of diagnosis and clinical management through a literature review. **Conclusion:** It is essential to differentiate paracoccidioidomycosis from other conditions, such as squamous cell carcinoma, tuberculosis, and other granulomatous infections, to ensure an accurate diagnosis and effective treatment.

Keywords: Paracoccidioidomycosis; Fungal Diseases; Differential Diagnosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PCM	Paracoccidioidomicose
P. brasiliensis	Paracoccidioides brasiliensis
P. lutzii	Paracoccidioides lutzii
Th-1	T-helper
TC	Tomografia Computadorizada
TCAR	Tomografia Computadorizada de Alta Resolução
RM	Ressonância Magnética
PAS	Ácido Periódico de Schiff
DID	Imunodifusão Dupla
CIE	Contraímunoeletroforese
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
IB	Imunoblots
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
aPDT	Terapia Fotodinâmica Antimicrobiana
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GERAL	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
2.3 JUSTIFICATIVA	16
3 METODOLOGIA	17
4 DESENVOLVIMENTO	17
4.1 HISTÓRIA	17
4.2 EPIDEMIOLOGIA	18
4.3 ETIOLOGIA	21
4.4 IMUNOPATOGENESE	22
4.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA	23
4.5.1 Forma aguda/subaguda (juvenil)	24
4.5.2 Forma crônica	25
4.5.3 Forma Residuais	26
4.5.4 Diagnóstico Clínico	26
4.5.5 Exames diagnósticos	27
4.5.5.1 Radiografia do tórax	28
4.5.5.2 Biópsias e citologias	28
4.5.5.3 Tomografia Computadorizada	29
4.5.5.4 Testes laboratoriais específicos para detecção de Paracoccidioides spp.	29
4.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	30
4.7 INDICAÇÕES PARA HOSPITALIZAÇÃO	31
4.8 COMORBIDADES E IMUNOSSUPRESSÃO	31
4.8.1 Tuberculose	31
4.8.2 Câncer	32
4.8.3 Transplante de órgãos e terapia imunossupressora	32
4.8.4 Infecção por HIV ou AIDS	33
4.9 RECOMENDAÇÕES PARA PACIENTES COM COMORBIDADES	33
4.10 SEQUELAS	34
4.10.1 Pulmonar	34
4.10.2 Glândulas Adrenais	35
4.10.3 Laringe	35
4.10.4 Sistema Nervoso Central	36
4.10.5 Pele e mucosas	36
4.10.6 Linfático	36
5 TRATAMENTO	36

6 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL	39
7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO NO ÂMBITO ODONTOLÓGICO	40
8 DISCUSSÃO	42
9 CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	50
10 ANEXO A	62
11 ANEXO B	63

1 INTRODUÇÃO

Paracoccidioidomicose trata-se de uma infecção fúngica profunda, causada pelo fungo chamado *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi reconhecido por Adolpho Lutz (1908), também denominada de Blastomicose Sul-americana (Trindade *et al.*, 2017).

Uma doença rara no mundo e de maior prevalência na América Latina. Segundo Martinez, mais de 15.000 casos de Paracoccidioidomicose foram notificados na América Latina entre os anos de 1930 e 2012 e mais de 12.000 casos no Brasil. No seu estudo mostrou uma alta média anual de casos nas regiões: sudeste, sul, centro-oeste e região amazônica ocidental (Marques *et al.*, 2012). A incidência é maior em áreas geográficas tipicamente úmidas, com altos índices pluviométricos e solos ácidos.

A paracoccidioidomicose, no Brasil, é a oitava causa de mortalidade entre as micoses sistêmicas (Coutinho *et al.*, 2015). De acordo com as Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde do Brasil, o paracoccidioidomicose é responsável por aproximadamente 1.853 das 3.583 mortes confirmadas no Brasil por micoses sistêmicas (Prado *et al.*, 2009).

Esta é a infecção fúngica mais importante da América Latina e o reconhecimento das lesões orais é de extrema importância, pois muitas vezes é a primeira e, em muitos casos a única manifestação clínica da doença (Trindade *et al.*, 2017; Godoy & Reichart, *et al.*, 2003).

Existem três padrões dessa infecção: mucocutâneas, linfáticas e viscerais. As mucocutâneas são as mais frequentes, onde envolvem a face, em especial as bordas mucocutâneas do nariz e da cavidade oral, desenvolvendo-se de forma lenta (Godoy & Reichart, *et al.*, 2003).

Acomete predominantemente homens com uma proporção de 15:1 em relação às mulheres. Essa proporção é atribuível à proteção dos hormônios femininos capazes de bloquear a transformação da forma de hifa do microrganismo em levedura patogênica (Shankar *et al.*, 2011). Além disso, são pacientes de meia-idade, entre 30 e 60 anos, engajados em meio rural e atividades agroindustriais, etilistas crônicos e fumantes, com condições precárias de higiene, socioeconômica e nutricional (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; GOMES *et al.*, 2008).

A maioria dos casos estudados não mostraram predisposição racial para o desenvolvimento de paracoccidiodomicose, apenas um estudo retrospectivo relatou que negros e pardos tendem a ter maior prevalência de doença agudas ou subagudas enquanto brancos apresentaram predomínio de doença crônica (Martinez, *et al.*, 2015).

A infecção pelo fungo envolve primeiramente os pulmões pela inalação nasal, uma vez presente nos alvéolos pulmonares, local primário da infecção, a temperatura do corpo humano fornece as condições adequadas para a infecção. Dos pulmões, o fungo pode se espalhar para vários órgãos e sistemas por meios linfáticos, causando lesões secundárias (Londero *et al.*, 1978).

As lesões da mucosa oral podem ser a primeira manifestação física visível da doença, entre 39,98% a 50% dos pacientes. Essas lesões são descritas como moriformes, aspecto granular, eritematoso ou ulcerado, contornado por bordas irregulares com um fino pontilhado hemorrágico. Localizam-se em vários locais, como: lábios, gengiva, língua, assoalho bucal, mucosa bucal, úvula, faringe e regiões cérvico-faciais (Martinez, 2015).

Brazão-Silva *et al.* e Verli *et al.* (Brazão-Silva *et al.*, 2011; Verli *et al.*, 2005) avaliaram apenas lesões orais e encontraram manifestação múltipla na maioria dos casos analisados, sendo as localizações mais frequentes: gengiva, rebordo alveolar, palato duro e mole, mucosa bucal e língua.

As lesões da mucosa oral eventualmente levam à disseminação para os linfáticos cervicais para produzir linfonodos maciçamente aumentados, que podem descarregar na pele. A disseminação hematogênica da paracoccidiodomicose para os linfonodos abdominais, baço, adrenais do fígado, trato urogenital, ossos, pele, trato gastrointestinal ou cérebro pode resultar em complicações com risco de vida (Mendes *et al.*, 2017).

O diagnóstico da doença é feito pelo isolamento e identificação do fungo, por exame micológico direto, ou por exame histopatológico, citopatológico ou citológico após punção-biópsia ou cultura, e também por meio de sorologia. O método mais barato e simples é o exame micológico direto de material obtido de uma lesão cutânea ou mucosa, aspirado de linfonodo, abscessos ou líquido sinovial (Paniago *et al.*, 2003).

O método diagnóstico por biópsia incisional deve evitar áreas necróticas com infecção secundária, hiperqueratose ou excesso de crostas. O padrão encontrado é granulomatoso. O achado de um parasita de parede dupla com gemulação simples ou múltipla é diagnóstico para paracoccidiodomicose. O granuloma é rico em células epitelióides e gigantes, algumas contendo quantidades variáveis de parasitas. Linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e áreas de exsudação contendo neutrófilos circundam as células epitelióides e gigantes, dando aspecto de granuloma supurado. O *Paracoccidioides brasiliensis* pode ser visualizado pela coloração de hematoxilina-eosina (Guarner & Brandt, 2011).

Os principais diagnósticos diferenciais da paracoccidiodomicose são: carcinoma espinocelular, tuberculose, lúpus eritematoso, blastomicose norteamericana, histoplasmose, coccidiodomicosis, sarcoidose, sífilis, granulomatose de Wegener, granuloma inguinal, actinomicose, leishmaniose e outros distúrbios granulomatosos (Paes de Almeida *et al.*, 2003).

O método de tratamento dos pacientes com paracoccidiodomicose depende da gravidade de apresentação da doença. São utilizados como tratamento para casos menos graves os derivados de sulfonamidas. Em casos graves é indicado a anfotericina B IV. Já em casos não potencialmente fatais podem ser utilizados o itraconazol oral e também pode ser empregado o cetoconazol, embora os efeitos colaterais sejam piores que os associados ao itraconazol (Cavalcante, *et al.*, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre Paracoccidioidomicose com ênfase na problemática de diagnóstico e conduta clínica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar as principais características clínicas, radiográficas e histológicas de Paracoccidioidomicose.
- Discorrer sobre os principais métodos de diagnóstico de Paracoccidioidomicose.
- Discutir acerca dos diferentes diagnósticos diferenciais para esse tipo de infecção.
- Abordar sobre as possíveis condutas clínicas no âmbito odontológico dispostas na literatura.

2.3 JUSTIFICATIVA

A Paracoccidioidomicose brasiliensis é uma doença endêmica de grande relevância clínica por ter alta morbidade e mortalidade entre as micoses sistêmicas, cujo diagnóstico, muitas vezes, é desafiador por se assemelhar a outras doenças bucais, como o câncer, por exemplo. Apesar da sua relevância, ainda existe muita dificuldade dos profissionais, principalmente cirurgiões-dentistas, em realizar o manejo clínico desta condição, escolhendo as formas adequadas de investigação diagnóstica, tratamento e preservação.

3 METODOLOGIA

Uma revisão da literatura foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica presencial na Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina procurando em livros informações sobre Paracoccidioidomicose e pesquisa bibliográfica online até o ano 2023, buscando artigos científicos publicados na língua Portuguesa e Inglesa, sobre diagnóstico, conduta clínica e tratamentos de Paracoccidioidomicose no âmbito odontológico. Utilizando as palavras-chaves Paracoccidioidomicose; Doenças fúngicas; Diagnóstico Diferencial. Decorreu utilizando-se a rede de internet da Universidade Federal de Santa Catarina uma vez que a instituição tem acesso às publicações restritas da base de dados PubMed e Bireme.

Após coletado os artigos de interesse, realizou-se a leitura e tradução dos mesmos, assim como organização dos dados.

Os dados obtidos foram compilados descritivamente, comparados e discutidos.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 HISTÓRIA

A doença foi inicialmente relatada em 1908 pelo médico brasileiro Adolfo Lutz, que isolou a partir de uma lesão na cavidade oral um fungo com aparência semelhante à levedura, apresentando múltiplos brotos. Ele denominou essas lesões como "granuloma *pseudococcidium*", destacando as disparidades em relação à coccidioidomicose. Splendore, no período de 1908 a 1912, documentou novas ocorrências dessa infecção fúngica e aprofundou as pesquisas sobre o agente, conferindo-lhe o nome *Zymonema brasiliense*. Entre 1927 e 1930, uma caracterização mais precisa do fungo foi realizada por Almeida, resultando na criação do nome *Paracoccidioides brasiliensis*. Devido às contribuições significativas desses pesquisadores, a micose é também conhecida como doença de Lutz-Splendore-Almeida. A designação sul-americana de blastomicose, embora inicialmente utilizada de maneira inadequada para descrever a doença, foi

posteriormente substituída por Paracoccidioidomicose em 1971, durante o Primeiro Simpósio Pan-Americano sobre micoses (Lacaz, *et al.*, 1994).

4.2 EPIDEMIOLOGIA

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção sistêmica, endêmica na América Latina, manifestando-se entre o México e a Argentina, países estes de temperatura temperada e úmida (Bittencourt; Oliveira; Coutinho, 2016). A maioria dos registros divulgados originou-se do Brasil, Venezuela e Colômbia. A infecção é praticamente inexistente no Caribe e desconhecida na Nicarágua, Suriname, Guiana, Guiana Francesa, Chile e extremo sul da Argentina. Entretanto, episódios fora das áreas endêmicas continuam a ser relatados, geralmente com extensos períodos de latência, indicando reativações endógenas do foco infeccioso previamente adquirido em regiões endêmicas (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2018).

As condições propícias são identificadas nas áreas tropicais e subtropicais da América Latina, caracterizadas pela abundância de florestas e cursos de água, com significativos índices anuais de precipitação (>1.400 a 2.999mm) ao longo do ano. Consequentemente, as temperaturas mantêm-se amenas (17C a 24C) e a textura do solo também parece ser um fator relevante (Barrozo; *et al.*, 2004; Cadavid, *et al.*, 1993; Calle, *et al.*, 2001; Conti-Díaz, *et al.*, 1979; Restrepo, *et al.*, 2001).

Nas últimas décadas, houve um aumento, devido as transformações nas características demográficas e na distribuição geográfica da ocorrência de Paracoccidioidomicose. Essas alterações podem ser associadas ao incremento da urbanização, à adoção de métodos diagnósticos e à presença de condições médicas coexistentes e imunossupressão. Adicionalmente, fatores ambientais, como a expansão de assentamentos e a desflorestação podem contribuir para os atuais índices de incidência em algumas regiões (Barrozo, *et al.*, 2010).

No território brasileiro, análises espaciais apontam que a disponibilidade de umidade desempenha um papel crucial na disseminação da PCM. A exemplo disso, recentemente, foi identificado um conjunto de casos agudos/subagudos potencialmente associados a uma anomalia climática decorrente do fenômeno da *Oscilação do Sul El Nino de 1982-1983* (Barrozo, *et al.*, 2010).

Dos casos registrados no Brasil, a maior parte está concentrada nos estados de São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul, Goiás e Rondônia. Na América Latina,

observa-se uma maior frequência de casos na Argentina, Colômbia, Venezuela, Equador e Paraguai (Matute, *et al.*, 2006).

As estimativas de incidência anual no Brasil variam de 0,71 a 3,7 casos por 100.000 habitantes. Entretanto, dados recentes sobre a ocorrência em Rondônia indicam 9,4 casos por 100.000 habitantes, sendo que dois municípios registram incidências próximas a 40 casos por 100.000 habitantes (Hahn, *et al.*, 2019).

A estimativa da taxa de incidência anual no Brasil varia de 10 a 30 casos por milhão de habitantes e a média de mortalidade é de 1,4 mortes por milhão de habitantes (Bittencourt, *et al.*, 2005; Santo, *et al.*, 2008). Em contrapartida, a Colômbia possui uma incidência muito menor, variando de ano para ano, sendo a mais alta registrada de 2,4 casos por milhão de habitantes (Torrado, *et al.*, 2000).

No período de 1980 a 1995, o Ministério da Saúde registrou 3.181 óbitos associados ao PCM, resultando em uma taxa de mortalidade por PCM de 1,45 casos por um milhão de habitantes, sendo, 2,59 para o Sul, 2,35 para o Centro-Oeste, 1,81 para o Sudeste, 1,08 para o Norte e 0,2 para as regiões Nordeste (Coutinho, *et al.*, 2002).

No que se refere à faixa etária, a infecção por PCM geralmente é contraída predominantemente durante as duas primeiras décadas de vida, alcançando um pico de incidências entre os 10 e 20 anos de idade. No entanto, a manifestação de sintomas clínicos ou o desenvolvimento da doença é atípico nessa faixa etária. Em vez disso, a PCM se torna mais prevalente em adultos entre 30 e 50 anos, resultado de reativação endógena de focos latentes. Embora a incidência de casos de PCM varie entre as diferentes regiões, estima-se que 10% ocorrem em indivíduos com menos de 20 anos de idade, enquanto os 90% se manifestam mais tarde na vida. O diagnóstico de PCM ativa é mais comum em adultos do que em crianças. Análises detalhadas da distribuição etária, frequentemente não divulgadas, indicam que a doença predomina em pacientes adultos com idades entre 30 e 60 anos (Bicalho, *et al.*, 2001; Blotta, *et al.*, 1999; Castillo, *et al.*, 1994; Lacaz, *et al.*, 2002; Villar, *et al.*, 1992). As mortes também foram mais frequentemente registradas (65%) em pacientes de 30 e 59 anos, concordando com os dados de morbidade (Bittencourt, *et al.*, 2005). A distribuição etária praticamente não apresentou alterações ao longo dos anos, conforme evidenciado por estudos recentes, que apontam a quarta década de vida como a mais comum entre os pacientes (Campos, *et al.*, 2008; Paniago, *et al.*, 2003; Restrepo, *et al.*, 2008).

As crianças representam menos de 10% do total de pacientes com PCM reportados em extensas séries, abrangendo idade de 3 a 15 anos, com idades médias variando de 7 a 8 anos. Em uma análise de dados de 269 crianças com micose, as taxas de prevalência oscilaram de 0,7% a 6%, apresentando variações entre os estados brasileiros que notificaram esses casos (Londero, *et al.*, 1996). A prevalência mencionada acima, parece ter passado por alterações em determinadas regiões, onde os casos na infância alcançaram números elevados, por volta de 13% (Fonseca, *et al.*, 1999; Rios-Gonçalves, *et al.*, 1998). O aumento do número de casos pediátricos em áreas onde essa condição já era considerada rara, foi observada por Rios-Gonçalves *et al.*, (1998) que sugeriram que a colonização e a gradual supressão das florestas nativas originais provavelmente expuseram as crianças a partículas fúngicas aerossolizadas, resultando no aumento das taxas de incidência (Pereira, *et al.*, 2004; Rios-Gonçalves, *et al.*, 1998). De importância, e em contraste com a predominância de homens adultos com PCM, nenhuma disparidade foi notada entre meninos e meninas (Rodrigues, *et al.*, 1996).

A prevalência mais elevada de PCM em homens é majoritariamente atribuída à ausência do estrogênio, uma vez que esse hormônio, presente nas mulheres, demonstra capacidade de inibir a transição de *Paracoccidioides spp.* da forma micelial para a forma patogênica de levedura (Bisinelli; Telles; Sobrinho, 2001).

As discrepâncias nas incidências da PCM entre homens e mulheres adultas também foram relacionadas à influência dos hormônios sexuais femininos, sugerindo que as mulheres, devido aos seus hormônios, possuem uma proteção mais eficaz contra a progressão da infecção por *P. brasiliensis*. Um estudo que abordou 27 mulheres com micose enfatizou o estado hormonal no momento do diagnóstico. Os resultados indicaram que 19 pacientes (70%) apresentaram sinais e sintomas da menopausa, enquanto outros 3 pacientes tinham passado por histerectomia. A análise dos níveis de estradiol (E2) em cinco desses casos sugeriu condição menopáusicas, evidenciando concentrações abaixo de 20 pg/ml (Severo, *et al.*, 1998).

Em um estudo recente que investigou a presença de receptores de estrogênio em lesões orais de PCM, foi identificada uma correlação positiva entre o receptor de estrogênio- α e a contagem de células fúngicas em lesões de mulheres. Esse achado ressalta a relação desse hormônio com a resposta imune (Severo, *et al.*, 1998).

Apenas uma pequena variação foi observada no caso de pacientes com PCM associada ao quadro de AIDS, que tendem a ser consideravelmente mais jovens, com uma média de 34 anos, em comparação com pacientes que não estão em AIDS, cuja média de idade é de 45 anos. A prevalência de coinfeção pelo HIV-P. *brasiliensis* nesse estudo foi baixa 1,4% (53 de 3,744 pacientes), para aqueles diagnosticados no período de 1986 a 2004 (Morejón, *et al.*, 2009).

A paracoccidioomicose passou a ser uma doença com notificação compulsória apenas no ano de 2020, o que justifica o fato de não haver dados precisos sobre sua incidência passada no Brasil (Suguiura, *et al.*, 2022).

As avaliações de ocorrência, frequência e impacto da micose derivam de dados epidemiológicos, série de casos, registros hospitalares e informações de óbito. Com base nas experiências de centros especializados no atendimento de pacientes com PCM, a incidência da enfermidade em áreas endêmicas oscila entre três a quatro novos casos por um milhão de habitantes e de um a três novos casos por 100.000 habitantes anualmente (Sanabria, *et al.*, 2018).

Dentre todas as enfermidades infecciosas e parasitárias crônicas, a PCM figurou como a oitava principal causa de óbitos, apresentando a maior taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas, superando até mesmo a letalidade da leishmaniose. No estudo, foram obtidas informações recentes a partir de 13.683 pacientes hospitalizados com micoses sistêmicas entre janeiro de 1998 e dezembro de 2006, onde revelaram que a PCM lidera em número de internações (49%) em comparação com todas as micoses (Sanabria, *et al.*, 2018).

4.3 ETIOLOGIA

A aquisição da paracoccidioomicose ocorre quando um indivíduo em boa saúde entra em contato com um fungo *Paracoccidioides* spp. A Paracoccidioomicose (PCM) é ocasionada por fungos termo-dimórficos, compreendendo atualmente duas variedades: *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*). A doença é adquirida através das vias aéreas por aspiração de propágulos infecciosos (Teixeira, *et al.*, 2014).

P. brasiliensis abriga um complexo com no mínimo cinco subagrupamentos filogenéticos identificados como as seguintes espécies filogenéticas: S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4. As espécies filogenéticas S1a e S1b são prevalentes na porção inferior

da América do Sul, notadamente no Sudeste e Sul do Brasil, Argentina e Paraguai. A espécie PS2 tem uma distribuição esporádica e é relatada com menos frequência, com casos humanos relatados até agora na Venezuela e no Sudeste do Brasil. As espécies PS3 e PS4 são exclusivamente endêmicas da Colômbia e da Venezuela (Matute, *et al.*, 2006; Muñoz, *et al.*, 2016; De Macedo, *et al.*, 2016).

P. lutzii compreende uma única variante e está amplamente disperso nas áreas do Centro-Oeste e Amazônica do Brasil, assim como no Equador (Teixeira, *et al.*, 2012; Marques-da-Silva, *et al.*, 2012; Theodoro, *et al.*, 2012).

Contudo, determinar com precisão a incidência de cada variante filogenética e suas implicações na prática clínica é desafiador devido à escassez de estudos orientados que comparem as formas e manifestações da PCM com seu contexto genético (Marques-da-Silva, *et al.*, 2012).

Na natureza, *P. brasiliensis* e *P. lutzii* proliferam como estruturas filamentosas e geram unidades infecciosas conhecidas como conídios (Wanke, *et al.*, 1994; Lacaz, *et al.*, 2002). Quando inalados, esses propagadores originam formas de levedura do fungo que estabelecem uma relação parasitária com o hospedeiro. *Paracoccidioides spp.* tem a capacidade de induzir infecção e doença em seres humanos (Restrepo-Moreno, *et al.*, 1994).

O principal elemento da susceptibilidade à infecção está associado ao contato frequente e à manipulação de solo contaminado pelo fungo, incluindo, mas não se limitando a, atividades agrícolas, terraplanagem, preparo do solo, jardinagem e transporte de produtos vegetais (Restrepo-Moreno, *et al.*, 1994).

4.4 IMUNOPATOGENESE

O controle da infecção por *Paracoccidioides spp.* está intrinsecamente ligado à reação imune celular do hospedeiro, sendo as células T essenciais nesse processo. O PCM se manifesta com diversas apresentações clínicas, sendo que cada uma delas pode estar relacionada a um padrão específico de resposta imune mediada por células T (Bernard, *et al.*, 2008).

A grande parte dos indivíduos infectados que residem em regiões endêmicas não apresentará sintomas da doença. Estes indivíduos demonstram um padrão de resposta imunológica T-helper (Th-1), caracterizado pela liberação de citocinas que ativam macrófagos, células TCD4+ e TCD8+, culminando na formação de

granulomas compactos e controle de proliferação fúngica. Contudo, é possível que formas latentes do fungo ainda persistam dentro desses granulomas (Benard, *et al.*, 2001; Oliveira, *et al.*, 2002).

A minoria dos indivíduos que desenvolvem a doença provavelmente teve respostas Th-1 inadequadas, e a extensão dessa deficiência está correlacionada com a gravidade da condição (Benard, *et al.*, 2001; Oliveira, *et al.*, 2002).

Os fatores que determinam as distintas dinâmicas da interação entre hospedeiro e parasita na PCM permanecem obscuros. Evidências preliminares sugerem que o histórico imunogenético do hospedeiro pode desempenhar uma função significativa (Carvalho, *et al.*, 2016). Independentemente disso, as experiências clínicas indicam que o tratamento da PCM requer persistência ao longo de extensos períodos até que respostas imunológicas celulares eficazes se manifestem. Contudo, por razões ainda não esclarecidas, células de levedura podem permanecer em estados quiescentes, suscetíveis a reativações que resultam em recaídas da doença. Normalmente, as modificações imunológicas diminuem durante o tratamento, permitindo o surgimento ou ressurgimento de respostas protetoras Th-1. Esta observação é respaldada por experimentos *in vitro*, que indicam reversão de respostas Th-1 deficientes (Romano, *et al.*, 2002), embora essa reconstituição não alcance a magnitude observada em indivíduos saudáveis sem a enfermidade. O papel dos elevados níveis séricos de anticorpos específicos em qualquer mecanismo de proteção ainda carece de determinação (Romano, *et al.*, 2005).

4.5 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Sintomas gerais como desconforto e perda de peso são comumente encontrados, mas a presença de febre é considerada rara (Mendes, *et al.*, 1998; Londero, *et al.*, 1986).

Entre os sintomas respiratórios, destaca-se a dispneia de caráter progressivo associada a um quadro clínico de infecção respiratória crônica, caracterizada por tosse mucosa ou amarelada/purulenta e, eventualmente, expectoração hemoptóica (Londero, *et al.*, 1986).

As lesões cutâneas-mucosas são mais evidentes e acompanham os sintomas respiratórios na maioria dos casos (Londero, *et al.*, 1986).

Quando em boca, as lesões na mucosa oral, língua, palato, faringe e cordas vocais são as mais comuns, ocasionando alterações destrutivas, frequentemente confundidas com neoplasias, e estão relacionadas com sialorréia, dor ao engolir e rouquidão (Capone, *et al.*, 1996).

A linfadenopatia, predominantemente envolvendo as cadeias cervicais e submandibulares, com propensão à fistulização, também é frequente (Ramos, *et al.*, 1981).

O comprometimento pulmonar e da mucosa raramente é observado na infância, quando as manifestações do sistema retículo-endotelial são predominantes (Ramos, *et al.*, 1981).

4.5.1 Forma aguda/subaguda (juvenil)

A forma aguda/subaguda da PCM representa 5% a 25% dos casos e pode apresentar uma prevalência mais acentuada em determinadas regiões endêmicas, sendo praticamente inexistentes em outras. No contexto brasileiro, essa manifestação é mais frequentemente identificada nos estados do Maranhão, Minas Gerais, Pará, Goiás e São Paulo (Shikanai-Yasuda, 2006).

O quadro agudo/subagudo da PCM afeta predominantemente crianças, adolescentes e adultos jovens, embora também possa ocorrer em indivíduos com idades entre 30 e 40 anos. A distribuição da incidência tende a ser equitativa entre os gêneros, especialmente na população adolescente (Belissimo-Rodrigues, 2013; Fabris, 2014; Shikanai-Yasuda, 2006).

A manifestação aguda da PCM apresenta uma progressão rápida, disseminando a infecção por vários órgãos e sistemas. De maneira geral, os pacientes recebem o diagnóstico em questão de semanas após o início dos sintomas. A maioria dos sinais está relacionada ao sistema fagocítico-mononuclear, evidenciando linfadenomegalia localizada ou generalizada, que pode resultar em supuração, fistulização e hepatoesplenomegalia. A linfadenomegalia intra-abdominal pode se agrupar, formando massas tumorais que exercem pressão sobre vários órgãos, como o ducto biliar e as alças intestinais, por exemplo (Barbosa, *et al.*, 1968).

Os sintomas também abrangem manifestações digestivas, lesões cutâneas (ou mucosas), acometimento osteoarticular e, ocasionalmente, envolvimento

pulmonar. Febre, perda de peso e anorexia frequentemente estão presentes (Barbosa, 1968; Ferreira, 2009).

Um achado notável nas análises laboratoriais dessa forma é a eosinofilia periférica, presente em 30% a 50% dos casos. Em condições específicas, a eosinofilia pode atingir níveis significativos, representando até 70% dos leucócitos sanguíneos periféricos (Barbosa, 1968; Ferreira, 2009).

4.5.2 Forma crônica

A forma crônica da PCM constitui a maioria dos casos, situando-se entre 74% e 96% e costuma se manifestar em adultos com idades compreendidas entre 30 e 60 anos (proporção masculina para feminina 22:1) (Mendes, *et al.*, 1994).

O início da PCM crônica é gradual, e os sintomas tendem a persistir por um período prolongado, muitas vezes ultrapassando 4 a 6 meses, podendo estender-se até um ano. Em algumas situações, a PCM se desenvolve de maneira assintomática, sendo diagnosticado apenas durante check-up de rotina ou exames físicos relacionados ao trabalho (Mendes, 1994; Costa, 2013).

Em cerca de 90% dos casos, é observado comprometimento pulmonar. Após os pulmões, os órgãos mais frequentemente afetados pela PCM são a mucosa da via aerodigestiva superior e a pele (Costa, *et al.*, 2013).

A PCM pode ainda ser caracterizada como leve, moderada ou grave. Os casos considerados graves são caracterizados pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: a) perda de peso superior a 10% do peso corporal normal; b) intensa manifestação de envolvimento pulmonar; c) comprometimento de outros órgãos, como as glândulas supra-renais, sistema nervoso central e ossos; d) presença de linfonodos afetados em múltiplas cadeias, seja de forma superficial ou profunda, com características pseudotumorais (diâmetro superior a 2,0 cm, sem supuração) ou forma supurativa; e) elevados títulos de anticorpos (Franco, *et al.*, 1987).

Os casos graves se caracterizam por pacientes que enfrentam instabilidade clínica devido a complicações como insuficiência respiratória, disfunção adrenal, síndrome neurológica ou abdome agudo (Benard, *et al.*, 2000).

Os casos leves, representando uma minoria de pacientes, são aqueles com perda de peso inferior a 5% do peso corporal normal e envolvimento de órgãos ou tecidos em quantidade limitada, sem disfunção associada (Benard, *et al.*, 2000).

Em algumas situações, os pacientes apresentam manifestações clínicas que combinam características de formas agudas/subagudas e crônicas, o que dificulta a classificação precisa da doença. A maioria desses pacientes exibe uma supressão intensa da imunidade celular, sendo categorizada como portadora de uma forma mista de PCM (Tobón, *et al.*, 2003).

4.5.3 Forma Residuais

Manifestações residuais, igualmente denominadas sequelas, são evidências clínicas de modificações anatômicas e funcionais que persistem após a conclusão do tratamento para PCM. Essas sequelas podem ser identificadas em diversos órgãos, sendo que apresentam uma incidência mais pronunciada nos pulmões, pele, laringe, traqueia, glândulas adrenais, mucosa do trato aerodigestivo superior, sistema nervoso central e sistema linfático, contribuindo assim para a diversidade na apresentação clínica (Tóbon, 1995; Valle, 1995).

4.5.4 Diagnóstico Clínico

A anamnese e a avaliação física desempenham um papel crucial na determinação da gravidade da doença e do seu impacto sistêmico. Principalmente na fase aguda, durante o exame físico de um paciente, é possível considerar a presença de linfadenomegalia em várias cadeias linfáticas, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas ou massas abdominais. O exame clínico pode identificar também, sinais como: icterícia, ascite e edema periférico, o que motiva a investigação de possíveis quadros de hipoalbuminemia. Manifestações de comprometimento adrenal e neurológico são raras. Febre, perda de peso e queixas digestivas, incluindo dor abdominal, diarreia mal absorvente crônica e vômitos, são frequentemente observadas. A presença de inchaços ou dor na região óssea requer uma análise específica para identificação de eventuais lesões ósseas (Ferreira, MS, 2009).

Na fase crônica, a análise da história clínica e o exame físico devem englobar a avaliação minuciosa de sinais e sintomas relacionados ao comprometimento pulmonar, tegumentar e laríngeo, como: tosse, dispneia, produção de muco ou expectoração purulenta, presença de lesões ulceradas na pele e mucosa naso-orofaríngea (úlceras, vegetação, nódulos, placas, etc) (Mendes, et al., 1994).

Frequentemente levando pacientes a consultar um dentista ou um médico generalista, as lesões na mucosa oral, faringe e laringe são bastante prevalentes e podem ser os primeiros indícios da doença. Elas geralmente surgem devido à disseminação através da corrente sanguínea a partir de um foco inicial nos pulmões.

Por fim, além disso, o diagnóstico clínico também deve abranger a investigação de manifestações do sistema nervoso central, como: dor de cabeça, déficit motor, síndrome convulsiva e alterações no comportamento e nível de consciência (Mota, et al., 1979).

4.5.5 Exames diagnósticos

Radiografias de tórax (posterior, anterior e perfil); hemograma completo e taxa de sedimentação de eritrócitos (ESR); Exames bioquímicos hepáticos (alanina aminotransferase - ATL, fosfatase alcalina); Avaliação das proteínas totais e suas frações; Análise da função renal e metabólica (creatinina sérica, sódio, potássio) são exemplos de exames úteis para avaliação inicial do pacientes (Moreto, et al., 2011).

Exames de imagem como, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e mapeamento cintilográfico, devem ser reservados para situações em que há suspeita clínica de afetações no sistema nervoso central, no trato gastrointestinal, em formas abdominais, em insuficiências respiratórias crônicas ou em lesões osteoarticulares ou resultados de exames laboratoriais que indicam possíveis afetações em órgãos não passíveis de avaliação exclusivamente por meio de exame físico ou radiográfico. Ademais, dada a elevada frequência de envolvimento adrenal e seu impacto clínico, pacientes suspeitos de PCM crônica devem ser submetidos a avaliação de reserva funcional, quando disponível (Moreto, et al., 2011).

4.5.5.1 Radiografia do tórax

As alterações radiográficas associadas a PCM variam conforme o estágio evolutivo da doença. Nas fases iniciais, observam-se infiltrados ou opacidades segmentares pneumônicas afetando predominantemente as regiões superiores dos pulmões. À medida que a doença progride, as lesões pulmonares deixam de ser circunscritas, tornando-se generalizadas e afetando os pulmões de maneira difusa. Dado que o diagnóstico da micose geralmente ocorre após um prolongado período de evolução, a maioria dos pacientes apresenta imagens polimórficas bilaterais, estendendo-se para as áreas média e inferior dos pulmões, configurando um padrão radiológico altamente sugestivo da doença. Uma radiografia de tórax simples revela imagens polimórficas extensas. Isso é denominado como o padrão de "asa de borboleta" (Barbosa, *et al.*, 1968).

4.5.5.2 Biópsias e citologias

O achado do fungo em espécimes clínicos ou de biópsias teciduais é considerado o diagnóstico definitivo (padrão ouro). Para isso, podem ser utilizadas diversas soluções. A exemplo disso pode-se citar o hidróxido de potássio (KOH) a 10%. Essa solução mostra-se altamente eficaz e de baixo custo no exame a fresco, podendo ser aplicada em vários tipos de amostras, como escarro, raspados de lesões cutâneas e de mucosas, aspirado ganglionar e material obtido por fibrobroncoscopia (Tarantino, *et al.*, 2002; Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2006; Londero, 1986).

No caso das lesões em boca, a confirmação do diagnóstico é realizada, preferencialmente, por meio de biópsias incisionais, as quais que revelam hiperplasia pseudoepiteliomatosa, ruptura do tecido epitelial e presença de infiltrado inflamatório crônico com células gigantes multinucleadas. Nesses casos, métodos de coloração específicos são utilizados, como uso do ácido periódico de Schiff (PAS) e da coloração de Gomori-Grocott com prata de metenamina para detectar a presença de leveduras de *Paracoccidioides brasiliensis* nos tecidos biopsiados (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2006).

Essas leveduras costumam apresentar múltiplas brotações, criando uma aparência semelhante a "orelhas de Mickey Mouse". Microscopicamente, a análise

do tecido pode revelar, no tecido epitelial, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, juntamente com a ulceração da superfície do epitélio de revestimento. Na lâmina própria, o *Paracoccidioides brasiliensis* desencadeia uma resposta inflamatória granulomatosa caracterizada por agregados de macrófagos epitelióides e células gigantes multinucleadas. Leveduras grandes (com mais de 30 micrômetros de diâmetro), dispersas, são prontamente identificadas após a coloração de secreções com Grocott-Gomori metenamina de prata ou pelo método do Ácido Periódico de Schiff (PAS) (Neville *et al.*, 1998).

Ainda no que se refere às lesões bucais, pode-se usar ainda a citologia esfoliativa como um método diagnóstico complementar não invasivo, rápido e eficiente, de execução simples e com baixo custo operacional (Ortega, *et al.*, 1996).

4.5.5.3 Tomografia Computadorizada

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tem desempenhado um papel crucial na investigação da PCM, proporcionando uma avaliação mais aprimorada do tipo predominante de lesão, da extensão da doença e da resposta ao tratamento (Barbosa, *et al.*, 1968).

O padrão tomográfico frequentemente revela um infiltrado intersticial reticulonodular, afetando, principalmente, o feixe linfático broncovascular. Além disso, são comumente identificadas bronquiectasias de tração e enfisema cicatricial em praticamente todos os pacientes. A TCAR possibilita uma análise mais detalhada do mediastino, onde a linfadenopatia se destaca, frequentemente ocupando regiões retrocaval e carinal (Barbosa, *et al.*, 1968).

4.5.5.4 Testes laboratoriais específicos para detecção de *Paracoccidioides spp.*

A detecção de *Paracoccidioides spp.* pode ser realizada por meio da análise de escarro recente ou amostras obtidas por meio de aspiração de linfonodos ou fragmentos de biópsia.

Nos casos de suspeita clínica, ainda pode-se alçar mão da dosagem de anticorpos séricos anti-*P. brasiliensis*/*P. lutzii* detectados preferencialmente por teste

quantitativo de dupla imunodifusão ou contra-immunoeletroforese (Arantes, *et al.*, 2017).

Baseado apenas na micromorfologia das formas parasitárias de *P.brasiliensis*/*P. lutzii* não é possível fazer distinção entre as duas espécies. Portanto, a identificação das espécies envolvidas requer isolamento de cultura e aplicação de técnicas moleculares (Nobrega, *et al.*, 2015).

Adicionalmente, pode-se indicar a realização de testes sorológicos de imunodifusão dupla (DID), contra-immunoeletroforese (CIE), ensaios imunoenzimáticos (ELISA) e immunoblots (IB). Esses exames empregam técnicas padronizadas e antígenos apropriados, apresentando uma sensibilidade que varia entre 80% e 95%. A concentração de anticorpos específicos anti-*P. brasiliensis* está correlacionada com a gravidade das formas clínicas, sendo mais elevada nas manifestações agudas/subagudas e disseminadas (Del Negro, *et al.*, 2000; Moreto, *et al.*, 2011).

Atualmente, o método de diagnóstico sorológico mais amplamente utilizado para o diagnóstico da PCM é a imunodifusão de gel de ágar duplo (DID), em virtude da sua simplicidade, custo-efetividade, sensibilidade (>80%) e especificidade (>90%), sendo amplamente aplicado nas últimas décadas. No caso da DID, ou de qualquer outro teste empregado para o diagnóstico da PCM, é essencial realizar titulações nos soros para aprimorar a precisão na interpretação da resposta terapêutica, uma vez que os títulos de anticorpos tendem a diminuir progressivamente com o controle clínico bem-sucedido. Para atender aos critérios de cura sorológica, é necessário obter resultados negativos ou estabilizados em uma diluição de 1:2 ou menos (Marques, *et al.*, 2003).

4.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No contexto da PCM cutânea-mucosa crônica, as considerações diferenciais englobam carcinoma epidermóide bucal, leishmaniose cutânea ou mucosa, tuberculose, cromoblastomicose, hanseníase, sarcoidose, sífilis e neoplasias. No caso das lesões em boca, pode-se evidenciar destruição progressiva e generalizada do osso alveolar, retração gengival acentuada, exposição das raízes dentárias, mobilidade dentária e perda espontânea de alguns dentes mimetizando quadros clínicos de periodontite. A mucosa gengival também pode estar acometida, avermelhada, edemaciada, com pequenas áreas de ulceração com granulações

finas, de modo a confundir com o diagnóstico clínico de gengivite (Migliari, *et al.*, 1998).

Na apresentação pulmonar crônica deve-se descartar ainda as hipóteses de tuberculose, coccidioidomicose, histoplasmose, sarcoidose, pneumoconiose e pneumonite intersticial (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2018).

Quando há acometimento digestivo, as condições a serem ponderadas no diagnóstico diferencial incluem tuberculose e doença de Crohn. Já, quando há acometimento de sistema nervoso central, deve-se considerar os diagnósticos diferenciais de tuberculose, criptococose, cisticercose e neoplasias (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2018).

4.7 INDICAÇÕES PARA HOSPITALIZAÇÃO

Devem ser hospitalizados os seguintes perfis de paciente:

- Pacientes com formas disseminadas que apresentem uma das complicações: alterações neurológicas, insuficiência respiratória, deficiência do estado nutricional, envolvimento gastrointestinal, icterícia, ascite ou alterações hemodinâmicas.
- Pacientes que tenham comorbidades, como AIDS, tuberculose e/ou neoplasia, e que demandem uma investigação diagnóstica mais aprofundada ou em que se observe uma deterioração clínica.
- Pacientes com sequelas e instabilidade clínica, incluindo doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada, cor pulmonale, doença de Addison, além de condições como comprometimento laríngeo ou estenose traqueal (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2006).

4.8 COMORBIDADES FREQUENTEMENTES ASSOCIADAS

4.8.1 Tuberculose

A tuberculose foi observada em cerca de 2% a 20% dos casos de PCM, e a doença pode ser diagnosticada antes, depois ou concomitantemente com a PCM. Quando ambas as infecções ocorrem simultaneamente, podem surgir desafios no diagnóstico, na escolha da terapia antifúngica e no reconhecimento da resposta

terapêutica. Em pacientes com lesões pulmonares relacionadas à infecção por *Paracoccidioides* spp., a análise microscópica de escarro é recomendada para avaliar a presença de tuberculose, especialmente quando há infiltrado pulmonar afetando os lobos superiores (Quagliato, *et al.*, 2007).

4.8.2 Câncer

Diversas pesquisas indicaram que entre 0,16% e 14,1% dos pacientes com PCM também desenvolvem uma neoplasia em algum momento de suas vidas. Carcinomas foram mais frequentemente identificados nos pulmões, orofaringe e laringe. Pacientes com lesões de paracoco relacionadas às vias aéreas podem desenvolver carcinomas na área ou próxima à lesão fúngica vários anos após (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2008).

Com menos frequência, a PCM se manifesta concomitantemente ou ocorre junto com outras neoplasias como o linfoma, leucemia e carcinoma pulmonar. Esta forma de PCM é provavelmente oportunista e apresenta lesões localizadas, especialmente no pulmão, ou disseminadas. Esses pacientes geralmente recebem tratamento antifúngico e os óbitos são atribuídos comumente à neoplasia. Em regiões onde a PCM é endêmica, esta micose deve ser considerada em casos de pacientes com câncer que apresentem piora clínica (Rezende, *et al.*, 2015).

4.8.3 Transplante de órgãos e terapia imunossupressora

A Paracoccidioidomicose (PCM) pode ser uma condição oportunista detectada em pacientes com imunidade celular comprometida devido a transplante, mais comumente renal ou hepático, utilização de imunossupressores, como corticosteróides e medicamentos citotóxicos, e terapia imunobiológica para o tratamento de diversas condições ou, em ocasiões excepcionais, imunodeficiência primária (Woyciecjowsky, *et al.*, 2011).

Assim como em outros pacientes com imunossupressão, apresentações clínicas e sorológicas atípicas podem complicar e retardar o diagnóstico de PCM. Além disso, a resposta ao tratamento em pacientes submetidos a transplante renal pode ser gradual, especialmente ao utilizar antifúngicos por via oral (Goés, *et al.*,

2016). Em cerca de metade desses casos, foi registrada a ocorrência de óbito. Portanto, é recomendado o uso de antifúngicos eficazes por via intravenosa, juntamente com uma vigilância rigorosa dos pacientes imunossuprimidos que estiveram em regiões endêmicas para PCM (Shiroma, *et al.*, 2015).

4.8.4 Infecção por HIV ou AIDS

A Paracoccidioidomicose (PCM) oportunista foi identificada em pacientes portadores do vírus HIV com até 1,5% dos casos de AIDS no Brasil apresentando infecção simultânea por PCM (MOREJÓN, *et al.*, 2009). Nestes pacientes co-infectados, a PCM progride de maneira mais rápida e as lesões se disseminam mais amplamente, englobando linfadenomegalia, lesões cutâneas umbilicadas, hepatoesplenomegalia, infiltrados pulmonares e lesões no sistema nervoso central e em outros tecidos. A maioria dos casos manifesta-se com sintomas clínicos mistos, predominando as lesões agudas/subagudas de PCM, frequentemente acompanhadas de lesões pulmonares que podem se apresentar de forma atípica (Benard, *et al.*, 2000).

Muitos pacientes apresentam uma contagem reduzida de linfócitos CD4 + e podem desenvolver PCM como a primeira manifestação da AIDS. Apesar de cerca de 30% dos casos não apresentarem anticorpos anti-*Paracoccidioides* spp., o fungo pode ser facilmente reconhecido ou isolado em exames micológicos ou histopatológicos. A coinfeção por HIV/*Paracoccidioides* spp. pode levar ao óbito, mas a maioria dos pacientes pode ser curada com tratamento antifúngico intensivo combinado com antirretrovirais e profilaxia secundária (Morejón, *et al.*, 2009).

Apesar de a Paracoccidioidomicose ser considerada uma doença oportunista em pacientes portadores do vírus HIV (Morejón, *et al.*, 2009) a sua incidência não é maior do que a população em geral, e fica em torno de 1.5% (Sanabria, *et al.*, 2018).

4.9 RECOMENDAÇÕES CONSIDERANDO PACIENTES COM COMORBIDADES

Recomenda-se a solicitação de esfregaço e cultura de bacilos resistentes a ácidos em três amostras de escarro de pacientes diagnosticados com PCM pulmonar, especialmente para aqueles que apresentam sintomas como febre,

sudorese noturna e infiltrado e/ou cavitação nos lobos superiores do pulmão (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Pacientes com lesões laríngeas persistentes e disfonia devem ser encaminhados para avaliação otorrinolaringológica, a fim de realizar um diagnóstico diferencial entre PCM, tuberculose ou neoplasia (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Em casos de envolvimento pulmonar e redução da função respiratória, mesmo após tratamento adequado, é importante considerar condições adicionais, como infecção bacteriana, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) relacionado ao tabagismo ou neoplasia associada, bem como sequelas com impacto funcional (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Recomenda-se investigar uma possível infecção pelo HIV em paciente com PCM aguda/subaguda ou forma mista, especialmente aqueles com epidemiologia sugestiva (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Nos pacientes imunocomprometidos, a ausência de anticorpos, mesmo em casos de doença disseminada, não exclui o diagnóstico de PCM. Nesses casos, é aconselhável a realização de testes microbiológicos e, se possível, biópsia tecidual com exame histopatológico para uma avaliação mais detalhada (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

4.10 SEQUELAS

A inflamação granulomatosa crônica característica da PCM comumente é acompanhada por um processo fibrosante. Conforme descrito por Flórez e Castro (2015), os estágios mais progressivos da resposta inflamatória resultam em um aumento na produção de citocinas, levando à acumulação de colágeno e a formação de fibrose nos tecidos afetados, o que resulta em disfunção anatômica e funcional dos órgãos (Flórez, *et al.*, 2015).

4.10.1 Pulmonar

Apesar da terapia, a PCM crônica pode persistir com sintomas, como vários graus de tosse, expectoração transparente e dificuldade respiratória (MENDES, *et al.*, 1994). Além disso, são comuns alterações na espirometria, incluindo um padrão obstrutivo na maioria dos casos, o que pode ser explicado pela presença de

cicatrizes fibróticas peribrônquicas associadas ao histórico de tabagismo na maioria dos pacientes (Costa, *et al.*, 2013).

Após o término do tratamento, a maioria dos pacientes apresenta sinais de alterações cicatriciais em exames de imagem, especialmente em tomografias computadorizadas (Tobón, *et al.*, 2003). Tais alterações podem incluir distorção arquitetônica (90%), espessamento septal e reticulado (88%), enfisema centrolobular ou parasseptal (82%), aumento do espessamento brônquico (82%), bandas parenquimais (74%), cicatrizes em áreas de enfisema (66%), nódulos com menos de 3 cm (62%) e cistos pulmonares (10%) (Costa, *et al.*, 2013). Na gasometria, é comum observar um aumento do gradiente alveolar-arterial de oxigênio, hipoxemia e hipercapnia, sendo que esta última pode indicar uma condição mais grave. A ocorrência de hipertensão pulmonar é rara e secundária a alterações parenquimatosas (Costa, *et al.*, 2013).

4.10.2 Glândulas Adrenais

Em geral, a disfunção adrenal é identificada em 56% dos casos durante a autópsia, com variação entre 48,2% e 80,0%. No entanto, entre 15% e 50% dos pacientes submetidos à avaliação das glândulas adrenais apresentam comprometimento glandular, mesmo na ausência de sinais clínicos evidentes. Além disso, 3,5% desses pacientes desenvolvem a doença de Addison, necessitando de terapia hormonal de reposição contínua ao longo da vida (Del Negro, *et al.*, 1980; Colombo, *et al.*, 1994).

4.10.3 Laringe

As consequências na laringe são caracterizadas por disfonia, como rouquidão e mudanças no fluxo de ar, indicando um fechamento ineficaz das cordas vocais devido à formação de tecido fibroso. Essas complicações estão ligadas a um aumento do risco de infecções pulmonares por aspiração e podem até mesmo dificultar a socialização devido à alteração na voz. As sequelas na traqueia podem resultar em obstrução das vias aéreas e subsequente insuficiência respiratória,

podendo requerer traqueostomia ou procedimento cirúrgico para corrigir a estenose traqueal (Weber, *et al.*, 2006).

4.10.4 Sistema Nervoso Central

É comum que os pacientes desenvolvam deficiências motoras, crises convulsivas (epilepsia) e/ou hidrocefalia. A acometimento do cerebelo é observado em aproximadamente 20% a 30% dos casos de PCM com envolvimento neurológico, e esses casos costumam progredir rapidamente para hipertensão intracraniana, necessitando de derivação ventricular. As manifestações neurológicas da PCM acarretam riscos significativos de sequelas (Pereira, *et al.*, 2004).

4.10.5 Pele e mucosas

As conseqüências na pele podem resultar em mudanças estéticas e, na mucosa oral, pode até mesmo causar microstomia, exigindo cuidados especiais para a alimentação do paciente e intervenção cirúrgica após o tratamento antifúngico (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

4.10.6 Linfático

As repercussões no sistema linfático abdominal podem causar icterícia obstrutiva devido ao comprometimento do linfonodo no hílum hepático (Boccalandro, *et al.*, 1960), e resultar em síndrome de má absorção de proteínas e gorduras (Laudanna, *et al.*, 1981).

5 TRATAMENTO

No caso dos pacientes com formas leves e moderadas de PCM o antifúngico itraconazol tem sido recomendado e administrado em uma dose diária de 200 mg, com taxas elevadas de eficácia e segurança. Portanto, atualmente, este fármaco é a opção preferencial para pacientes com tais manifestações da doença. A duração do tratamento pode variar de 9 a 18 meses, com uma média de 12 meses, sendo

crucial avaliar continuamente o paciente com base em critérios clínicos, imunológicos e radiológicos. Em geral, as lesões cutâneas costumam cicatrizar dentro de 30 dias após o início do tratamento, enquanto as linfadenopatias geralmente diminuem entre 45 e 90 dias. A estabilização das imagens radiológicas é frequentemente observada após 6 meses de uso da medicação (Borges, *et al.*, 2014).

Para elevar os níveis séricos da medicação em adultos, recomenda-se tomar as cápsulas de itraconazol em uma única dose após o almoço ou jantar. Bebidas ácidas, como sucos cítricos, podem aumentar a absorção do itraconazol, enquanto alimentos alcalinos podem reduzir sua absorção. A administração fracionada do itraconazol não é aconselhada, pois a absorção no trato gastrointestinal ocorre somente quando o medicamento é ingerido em cápsulas intactas. Quanto à eficácia clínica, especialmente em casos de PCM crônica, duração do tratamento, adesão e custo, diversos estudos retrospectivos comparativos demonstraram que o tratamento com itraconazol é mais vantajoso do que o uso de sulfametoxazol/trimetoprim (cotrimoxazol) (Cavalcante, *et al.*, 2014).

Apesar de o cotrimoxazol possuir propriedades fungistáticas e exigir um período de tratamento mais prolongado em comparação com o itraconazol, ele é considerado a segunda opção para o tratamento de pacientes com formas leves a moderadas de PCM. As vantagens do cotrimoxazol incluem sua ampla disponibilidade nos sistemas de saúde pública do Brasil, apresentação em comprimidos, formulações tanto orais quanto intravenosas e boa absorção com níveis séricos previsíveis. A suspensão oral pode ser utilizada em crianças que não toleram a ingestão de comprimidos e em adultos com lesões estenóticas na laringe ou esôfago, que têm dificuldade em engolir comprimidos. A forma intravenosa do cotrimoxazol é indicada para pacientes com problemas gastrointestinais e/ou dificuldade de absorção oral da medicação. Além disso, o cotrimoxazol pode ser uma opção nos casos em que o itraconazol é contra-indicado, suspeita-se de falha terapêutica ou quando há necessidade de tratamento simultâneo para tuberculose. Segundo relatos de alguns casos, o cotrimoxazol é a terapia preferencial para pacientes com neuroparacoccidioidomicose (Cavalcante, *et al.*, 2014).

Para casos graves e disseminados de PCM, a anfotericina B em desoxicolato ou em formulação lipídica (lipossomal ou complexo lipídico) é indicada. A dose de indução recomendada da anfotericina B convencional é de 0,5-0,7 mg/kg/dia, com

uma dose máxima de 50mg/dia. As formulações lipídicas devem ser prescritas em doses de 3 a 5mg/kg/dia. A duração do tratamento depende da estabilidade clínica do paciente, e a administração de anfotericina B deve ser feita pelo menor tempo necessário (normalmente de 2 a 4 semanas). A mudança para medicação oral durante a fase de consolidação deve ocorrer após a estabilização clínica e confirmação da absorção oral do medicamento. Caso não seja possível utilizar as formulações lipídicas da anfotericina B, a administração intravenosa de cotrimoxazol é recomendada na dosagem de 800mg/160mg a cada 8 horas. Embora haja pouca experiência clínica, o fluconazol intravenoso (600 a 800mg/dia) também pode ser considerado como uma alternativa terapêutica (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2005).

Apesar de limitadas, existem evidências na literatura sugerindo que alguns pacientes com PCM podem se beneficiar do uso de corticosteróides em conjunto com o tratamento antifúngico. Indivíduos que apresentam inflamação intensa, seja nos gânglios linfáticos ou no sistema nervoso central, lesões graves na laringe ou traqueia, e danos pulmonares resultando em insuficiência respiratória, podem se beneficiar dessa abordagem. A administração de prednisona por 1 a 2 semanas pode ajudar a reduzir a inflamação durante o tratamento com agentes antifúngicos. Em pacientes com PCM e AIDS que estão recebendo tratamento antifúngico e antirretroviral, mas ainda apresentam piora nos sintomas clínicos, deve-se considerar a possibilidade de síndrome inflamatória de reconstituição imune (IRIS), especialmente se houver outras infecções associadas ao HIV/AIDS (Benard, *et al.*, 2012).

Quando houverem lesões bucais, o cirurgião dentista deve fazer o diagnóstico por meio de biópsias ou citologia esfoliativa e encaminhar o paciente para tratamento médico e, simultaneamente, iniciar a profilaxia dos agentes intrabucais, removendo-se focos dentários e periodontais. Isso ocorre porque os elementos dentários e seus anexos são componentes essenciais na patogenia da PCM, fornecendo um substrato para a vida saprobiótica do fungo na boca e favorecendo sua penetração no organismo, especialmente em condições periodontais (Hassesian, *et al.*, 2000; França *et al.*, 2011). A abordagem odontológica em casos com comprometimento periodontal deve envolver a remoção da placa bacteriana e do cálculo dental por meio de raspagem corono-radicular. Esses procedimentos devem ser realizados após iniciar a terapia sistêmica por um período mínimo de três

meses, a fim de evitar a disseminação do fungo para outras regiões do organismo (Cerri, *et al.*, 1986; Vieira, *et al.*, 2006).

Adicionalmente, como a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT). Além de promover potencialmente a cicatrização e a analgesia, a PDT atua na eliminação de microrganismos patogênicos, com a vantagem de não induzir resistência microbiana (Dos Santos, *et al.*, 2017).

6 ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

Nos primeiros 3 meses após a infecção, recomenda-se realizar consultas médicas mensais para otimizar a adesão do paciente ao tratamento estabelecido, avaliar a tolerabilidade do medicamento e assegurar uma resposta clínica satisfatória. Se houver uma resposta clínica positiva, as consultas podem ser espaçadas para trimestrais ao longo do primeiro ano. Após 90 dias de acompanhamento, os pacientes com resposta clínica adequada devem submeter-se a hemograma completo e testes bioquímicos a cada 3 meses durante o primeiro ano (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Exames radiológicos e sorológicos devem ser solicitados a cada 6 meses, ou em intervalos mais curtos caso não se observe uma resposta clínica adequada ou se os resultados laboratoriais não indicarem mudança na atividade (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

A diminuição dos títulos de anticorpos específicos costuma ocorrer aproximadamente 6 meses após o início do tratamento e deve resultar em resultados negativos ou estabilizados em níveis baixos por um período que varia de 10 a 24 meses pós-tratamento. Essas estimativas estão sujeitas às características da forma clínica, à gravidade da doença e ao antifúngico administrado, visto que o itraconazol tende a proporcionar uma resposta mais célere em comparação com o cotrimoxazol, especialmente na forma aguda em detrimento da crônica (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

A partir do segundo ano de acompanhamento, as consultas devem se tornar semestrais. Após atender aos critérios de cura, o tratamento pode ser interrompido, e os pacientes devem ser monitorados em ambulatório por até dois anos. Após esse período, caso o paciente continue a atender os critérios de cura, pode ser liberado

do acompanhamento ambulatorial e instruído a retornar se necessário (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

Conforme a manifestação clínica da PCM, é recomendável solicitar exames de acompanhamento específicos, tais como ultrassonografia (para monitorar a evolução de massas nodais ou imagens nodulares em órgãos abdominais) e tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) para avaliação de lesões na região cefálica (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

7 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO NO ÂMBITO ODONTOLÓGICO

As lesões bucais são caracterizadas por úlceras com base granulosa e avermelhadas, acompanhadas por pequenos pontos hemorrágicos característicos, conhecidos como estomatite moriforme de Aguiar Pupo (Verli *et al.*, 2005). Geralmente, essas lesões são múltiplas e dolorosas, acompanhadas por lábios inchados, excesso de salivação, sensação de coceira e queimação, e podem se apresentar como úlceras mais profundas. Nas formas crônicas da PCM que afetam a boca, o periodonto pode ser comprometido, levando à mobilidade dentária ou até mesmo à queda espontânea dos dentes. Frequentemente, a manifestação da doença ocorre após a extração dentária, pois a manipulação cirúrgica do tecido periodontal e periapical, onde o *Paracoccidioides spp.* está presente, perturba o equilíbrio imunológico, facilitando uma disseminação maior pela cavidade bucal (França, *et al.*, 2008; Palmeiro *et al.*, 2005). Como medida terapêutica, é crucial reconhecer o envolvimento bucal da patologia, especialmente nos sulcos periodontais, mesmo naqueles clinicamente saudáveis, pois isso pode acelerar a doença periodontal e levar à perda precoce dos dentes (Cerri *et al.*, 1986).

A confirmação do diagnóstico é realizada, preferencialmente, por meio de biópsias incisivas, as quais que revelam hiperplasia pseudoepiteliomatosa, ruptura do tecido epitelial e presença de infiltrado inflamatório crônico com células gigantes multinucleadas. Nesses casos, métodos de coloração específicos são utilizados, como uso do ácido periódico de Schiff (PAS) e da coloração de Gomori-Grocott com prata de metenamina para detectar a presença de leveduras de *Paracoccidioides brasiliensis* nos tecidos biopsiados (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2006).

Pode-se evidenciar destruição progressiva e generalizada do osso alveolar, retração gengival acentuada, exposição das raízes dentárias, mobilidade dentária e

perda espontânea de alguns dentes mimetizando quadros clínicos de periodontite. A mucosa gengival também pode estar acometida, avermelhada, edemaciada, com pequenas áreas de ulceração com granulações finas, de modo a confundir com o diagnóstico clínico de gengivite (Migliari, *et al.*, 1998).

O cirurgião-dentista deve realizar seguimento ambulatorial com o paciente por até dois anos após a confirmação dos critérios de cura. Durante esse período, é essencial monitorar a ocorrência de lesões na cavidade oral e garantir a ausência de qualquer foco infeccioso intraoral (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

A terapia sistêmica específica isolada não é suficiente para restabelecer a saúde bucal, sendo necessário um tratamento multidisciplinar envolvendo médicos e cirurgiões-dentistas (França *et al.*, 2008). Os cirurgiões-dentistas, após o diagnóstico por meio de biópsias e/ou citologias esfoliativas, devem tratar o paciente simultaneamente com o médico, realizando profilaxia dos agentes intrabucais, removendo focos infecciosos dentários e periodontais (Hassesian *et al.*, 2000). Adicionalmente, pode realizar localmente a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), além de promover potencialmente a cicatrização e a analgesia, a aPDT atua na eliminação de microrganismos patogênicos (Santos *et al.*, 2017). Por ser uma condição fúngica sistêmica, os tratamentos locais são considerados complementares.

Devido ao fato de o principal diagnóstico diferencial da Paracoccidioidomicose (PCM) ser o Carcinoma Epidermóide Bucal (CEC), o cirurgião-dentista deve considerar as principais características de ambas as patologias, iniciando pela análise do perfil do paciente e dos fatores de risco. Esses fatores incluem, principalmente, o tabagismo e o etilismo, que são comuns a ambas as condições. No entanto, há uma diferença significativa: enquanto, no caso do CEC, a exposição à radiação solar constitui um fator de risco importante, na PCM, o fator de risco predominante está relacionado ao solo contaminado. Outro aspecto relevante é a diferença no padrão de apresentação das lesões: enquanto o Carcinoma Epidermóide Bucal (CEC) geralmente se manifesta como uma lesão única na cavidade oral, a Paracoccidioidomicose (PCM) tende a apresentar múltiplas lesões orais. Todas essas informações serão detalhadas no Anexo B, em uma cartilha elaborada com base nesta revisão de literatura. O material foi desenvolvido para orientar o cirurgião-dentista sobre os principais aspectos e diferenças entre as duas patologias.

7 DISCUSSÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma enfermidade infecciosa que afeta os territórios latino-americanos, notadamente o Brasil, sendo responsável por cerca de 80% dos casos registrados globalmente (Bittencourt *et al.*, 2016). Conforme apontado por Tolentino *et al.* (2010), a PCM figura como a oitava principal causa de óbito no Brasil, quando consideradas as enfermidades crônicas de origem infecciosa e parasitária.

No que concerne à faixa etária, a infecção por PCM geralmente ocorre predominantemente durante as duas primeiras décadas de vida, atingindo seu pico entre os 10 e 20 anos. Contudo, é incomum a manifestação de sintomas clínicos ou o desenvolvimento da doença nessa faixa etária. Em vez disso, a PCM torna-se mais prevalente em adultos entre 30 e 50 anos, resultado da reativação endógena de focos latentes (Bicalho, 2001; Blotta, 1999; Castilho, 1994; Lacaz, 2002).

Na maioria dos casos de infecção, os pacientes estavam envolvidos em atividades agrícolas durante as duas primeiras décadas de vida, período em que provavelmente contraíram a infecção, embora as manifestações clínicas possam surgir anos mais tarde. A maior parte desses indivíduos buscou assistência médica muitos anos após deixar a região endêmica, passando a residir em ambientes urbanos, nos quais se envolveram em atividades não vinculadas à manipulação do solo (Teixeira, *et al.*, 2014).

Em um estudo recente, foi observada uma maior incidência de PCM em homens do que em mulheres, sugerindo que os hormônios sexuais femininos, especialmente o estrogênio, podem fornecer uma proteção mais eficaz contra a progressão da infecção por *P. brasiliensis* e *P. lutzii* (Bisinelli; Telles; Sobrinho, 2001).

A Paracoccidiodomicose (PCM) é causada por fungos termo-dimórficos, incluindo o *Paracoccidioides brasiliensis* (*P. brasiliensis*) e o *Paracoccidioides lutzii* (*P. lutzii*). Atualmente, a principal rota de infecção é considerada a via respiratória, com a contaminação ocorrendo pela inalação dos conídios (Wanke *et al.*, 1994). Posteriormente à inalação, o fungo geralmente estabelece uma infecção pulmonar, enquanto as lesões na cavidade bucal são frequentemente consequência da disseminação do agente a partir dos pulmões (Restrepo-Moreno *et al.*, 1994).

A regulação da infecção está intimamente ligada à resposta imunológica celular do hospedeiro, com as células T desempenhando um papel fundamental

nesse contexto. A paracoccidiodomicose se apresenta com uma variedade de manifestações clínicas, e cada uma delas pode estar associada a um padrão específico de resposta imunológica mediada por células T. Além disso, a variabilidade das apresentações clínicas da PCM tende a complicar sua categorização (Benard, 2001; Oliveira, 2002).

Além dos aspectos intrínsecos ao hospedeiro, especialmente relacionados à resposta imunológica, há indícios de que condições associadas ao fungo. Quando combinadas, desempenham um papel crucial na determinação da virulência do *P. brasiliensis*, influenciando, conseqüentemente, a forma clínica e a gravidade da doença (Fagundes-Pereyra, *et al.*, 2006). Entre essas condições, destacam-se o alcoolismo e a desnutrição (Santos *et al.*, 2005). No estudo conduzido por Bisinelli *et al.* (2001), dos 187 pacientes avaliados, 117 (62,57%) eram fumantes. A alta incidência de tabagismo nessa amostra sugere uma possível associação entre esse hábito e a paracoccidiodomicose, uma relação que é confirmada pelos achados de Verli *et al.* (2006). Segundo esse estudo, o tabagismo isolado foi observado em 39,4% dos casos, enquanto o consumo de álcool e tabaco combinados estava presente em 45,9% dos pacientes. De acordo com Verli *et al.* (2006), o tabagismo é altamente prevalente (90,3%) entre os indivíduos afetados pela PCM.

Diversas classificações clínicas da PCM foram divulgadas, utilizando critérios variados, como localização da lesão, evolução natural da doença, intensidade da manifestação clínica e resultados de reações sorológicas. Em seres humanos, essas categorias são identificadas como: manifestação aguda/subaguda, manifestação crônica e manifestação residual (Londero, *et al.*, 1986).

A apresentação aguda/subaguda da PCM afeta principalmente crianças, adolescentes e jovens adultos, não possui predileção por gênero. Apresenta uma progressão rápida, resultando na disseminação da infecção por diversos órgãos e sistemas, com a maioria dos sintomas relacionados ao sistema fagocítico-mononuclear (Belissimo-Rodrigues, 2013; Fabris, 2014; Shikanai-Yasuda, 2006). Por outro lado, a apresentação crônica, considerada a forma mais comum, desenvolve-se de forma assintomática, o que dificulta o diagnóstico precoce da infecção. Em cerca de 90% dos casos, ocorre comprometimento pulmonar, seguido pelo envolvimento das mucosas da via aérea superior e da cavidade bucal (Costa, *et al.*, 2013).

Em uma pesquisa conduzida por Hassessian e colaboradores, examinando 189 registros de pacientes com Paracoccidioidomicose, foi notada uma frequente ocorrência de lesões orais, presentes em 64,55% dos casos. Isso ressalta a relevância da intervenção do dentista no diagnóstico desta condição. Essa elevada prevalência de lesões orais difere do padrão encontrado na blastomicose norte-americana (Bisinelli *et al.*, 1998).

Dessa forma, tem sido descrito na literatura que as lesões bucais que mais acometem são as úlceras com base granulosa e avermelhada, acompanhados por pequenos pontos hemorrágicos característicos, conhecidos como estomatite moriforme de Aguiar Pupo (Verli *et al.*, 2015). No estudo retrospectivo conduzido por Marçal *et al.* (2007), observou-se que a mucosa jugal e o rebordo alveolar foram os sítios mais frequentemente afetados (55% e 50%, respectivamente), com diferentes tipos de lesões registradas, sendo a placa (65%), a exulceração moriforme (45%) e a nodular moriforme (45%) as mais comuns. No estudo realizado por Vieira e Galera (2007), as áreas mais prevalentes de acometimento foram a mucosa jugal, o rebordo alveolar e o palato, com destaque para as lesões em placa e exulceração moriforme (Vieira, *et al.*, 2007).

Para o diagnóstico definitivo e diferencial deve ser feito por meio de exame anatomopatológico utilizando corantes específicos para visualização do fungo. De maneira complementar, no entanto, pode ser realizado ainda citologia esfoliativa (Ortega, *et al.*, 1996) análise de presença de fungo em escarro (Tarantino, *et al.*, 2002), ou testes sorológicos (Del Negro, *et al.*, 2000; Moreto, *et al.*, 2011). Por fim, o diagnóstico pode ainda ser confirmado por uma reação intradérmica positiva a antígenos específicos e pela identificação de fungos latentes no caso de exames necroscópicos (Arantes, *et al.*, 2017).

Métodos de coloração especiais como PAS e Grocott-Gomori são os mais empregados para facilitar a detecção do fungo (Gutiérrez, *et al.*, 2017). Conforme constatado por Toletino *et al.*, (2010), o uso da técnica de impregnação pela prata utilizando o método Grocott-Gomori proporciona maior praticidade, precisão e clareza na visualização de *P. brasiliensis*. Em situações de PCM causadas por *P. lutzii*, há falta de informações no sentido de relacionar a quantidade de anticorpos em circulação versus a gravidade da doença, motivando a realização de estudos multicêntricos e áreas endêmicas (Theodoro, *et al.*, 2012).

Em uma revisão dos aspectos radiológicos torácicos de 139 pacientes com PCM, Valle et al. observaram que a maioria (63,3%) apresentava um padrão reticulonodular intersticial, enquanto 36,7% exibia um padrão misto (intersticial e alveolar). Dentro deste último grupo, 16,6% dos pacientes manifestaram o padrão conhecido como "asa de borboleta" (Valle, *et al.*, 1995).

Mendes e Franco, indicaram lesões intersticiais predominantes em 40% dos casos e lesões mistas em 42% destacando que, após uma análise detalhada de radiografias simples, a presença de múltiplas imagens cavitárias com paredes finas e regulares foi observada em cerca de 90% dos casos. A detecção dessas lesões cavitárias é mais evidente e inequívoca com o auxílio de estudos tomográficos computadorizados do tórax. Embora a linfadenopatia mediastinal seja frequentemente identificada em necropsias, ela raramente é revelada em radiografias simples, sendo bem mais evidenciada por meio de tomografia computadorizada torácica (Barbosa, *et al.*, 1968).

Exames sorológicos específicos desempenham um papel crucial não apenas no diagnóstico da PCM, mas também na avaliação da resposta do organismo a tratamentos específicos (Arantes, *et al.*, 2017). Casos de PCM que resultam em falsos negativos nos testes mencionados anteriormente, estão mais frequentemente relacionados a lesões localizadas e a hospedeiros com AIDS ou outras condições imunodepressivas. (Mendes *et al.*, 1990). Apesar de a Paracoccidiodomicose ser considerada uma doença oportunista em pacientes portadores do vírus HIV (Morejón, *et al.*, 2009) a sua incidência não é maior do que a população em geral, e fica em torno de 1.5% (Sanabria, *et al.*, 2018).

A variabilidade na apresentação clínica da Paracoccidiodomicose possibilita sua inclusão no diagnóstico diferencial de diversas outras condições clínicas, sejam elas de origem infecciosa ou não. No contexto das doenças respiratórias, é importante distinguir entre Tuberculose, Histoplasmose, Coccidiodomicose e Sarcoidose. As lesões mucosas causadas pela PCM devem ser diferenciadas das observadas na Leishmaniose Tegumentar, Histoplasmose e certas neoplasias (Telles, 2001). No que se refere ao diagnóstico diferencial da PCM em boca, frequentemente, o mesmo pode ser desafiador em virtude do polimorfismo clínico da doença, especialmente quando há confusão com a doença periodontal ou o carcinoma espinocelular (CEC). Dados clínicos indicam que a maioria dos pacientes

apresenta múltiplas lesões, sendo o processo alveolar e a gengiva os locais mais frequentemente afetados (Migliari, *et al.*, 1998).

A literatura discute ainda até que ponto a PCM representa um fator de risco para o câncer ou se ambas as condições compartilham fatores predisponentes semelhantes continua sendo motivo de debate. Em pacientes com PCM, a incidência de câncer é mais elevada entre os tabagistas em comparação com os não tabagistas. A suspeita diagnóstica desempenha um papel crucial na identificação precoce e tratamento, pois os sintomas clínicos do câncer podem ser obscurecidos por manifestações decorrentes de sequelas das lesões fúngicas nos pulmões, laringe ou faringe, especialmente em indivíduos que fumam e consomem álcool (Rodrigues *et al.*, 2010).

Em um reduzido número de ocorrências, a PCM surgiu entre alguns dias e 14 anos após o transplante renal, possibilitando a análise das características clínicas e laboratoriais da PCM nessas circunstâncias. As radiografias de tórax revelaram a presença de nódulos bilaterais (Radisic *et al.*, 2017), cavitação pulmonar (Zavascki *et al.*, 2004) ou infiltrado broncopneumônico (Vai *et al.*, 2016) nesses pacientes. O envolvimento linfático foi pouco frequente (Pontes *et al.*, 2015). Nestes casos, é preferível o diagnóstico microbiológico, uma vez que os testes sorológicos geralmente apresentam títulos baixos de anticorpos anti-*Paracoccidioides spp* (Radisic *et al.*, 2017).

A Paracoccidioidomicose é uma enfermidade sistêmica na qual a resposta do organismo ao agente infeccioso é caracterizada por inflamação granulomatosa crônica, acompanhada por um processo de fibrose. Além da formação de granulomas, ocorre um aumento na produção de citocinas, como TNF- α e TGF- β , que podem estimular o acúmulo de colágeno e reticulina nos tecidos afetados pela infecção. Essa resposta fibrosa pode provocar alterações anatômicas e funcionais nos órgãos acometidos durante a infecção, especialmente nos pulmões, além dos outros órgãos, como: glândulas adrenais, laringe, sistema nervoso central, linfático, pele e mucosas. O diagnóstico precoce o encaminhamento para tratamento médico adequado, diminui consideravelmente as sequelas bucais e sistêmicas, onde as lesões orais geralmente mostram uma excelente resposta após algumas semanas de tratamento (Almeida *et al.*, 2003).

O tratamento da PCM pode variar de acordo o número, tamanho e localização das lesões, além de outros fatores, como a condição clínica do paciente,

principalmente no que se refere à presença de comorbidades e outros órgãos envolvidos (Fagundes-Pereyra *et al.*, 2006). Anfotericina B, derivados azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) e sulfamídicos (sulfadiazina, associação com sulfametoxazol/trimetoprim) constituem o arsenal terapêutico atualmente disponível para o tratamento de paracoccidioidomicose (Silva *et al.*, 2001; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2018).

Apesar das limitações nos dados disponíveis em estudos comparativos com diferentes regimes terapêuticos, as evidências sugerem que o itraconazol é a escolha preferencial para o controle das formas leves e moderadas da doença em um período de tempo mais curto. Isso se deve à sua menor incidência de efeitos adversos e à menor taxa de recorrência, demonstrando eficácia em mais de 95% dos casos (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2018; Gutiérrez *et al.*, 2017; Sanabria *et al.*, 2018).

Pacientes em forma graves e disseminadas de PCM, que necessitam de internação hospitalar, a anfotericina B em desoxicolato ou em formulação lipídica é indicada. Apesar de sua eficácia antifúngica significativa, ela é altamente tóxica, portanto, seu uso é restrito a situações extremamente graves, onde há risco iminente de vida, ou em casos onde outros agentes antifúngicos são contraindicados (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2018; Sanabria *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2001).

Segundo Benard e colaboradores (2012), os pacientes com PCM podem se beneficiar ao receber corticosteróides em conjunto com o tratamento com antifúngico. Esse benefício é observado principalmente em pacientes que apresentam inflamação intensa, nos gânglios linfáticos ou no sistema nervoso central, lesões graves na laringe ou traqueia e danos pulmonares resultando em deficiência respiratória.

A decisão sobre a terapia deve considerar não apenas a eficácia e a segurança do medicamento, mas também - e sobretudo - a disponibilidade contínua do tratamento para o paciente ao longo de todo o período necessário. Isso ocorre porque, comumente, os indivíduos afetados pertencem a grupos socioeconômicos desfavorecidos (Silva, *et al.*, 2001; Verli *et al.*, 2006).

Deve-se realizar um acompanhamento ambulatorial, sendo recomendadas consultas mensais nos primeiros meses para garantir a adesão do paciente ao tratamento prescrito. Se houver uma resposta clínica positiva, as consultas podem ser agendadas de forma trimestral ao longo do primeiro ano. Exames radiológicos e

sorológicos devem ser realizados a cada seis meses, ou com uma frequência maior caso não seja observada uma resposta clínica adequada. A partir do segundo ano de acompanhamento, as consultas devem ocorrer semestralmente. Após atingir os critérios de cura, o tratamento pode ser interrompido e os pacientes devem ser monitorados no ambulatório por até dois anos. A diminuição dos títulos de anticorpos geralmente ocorre aproximadamente seis meses após o início do tratamento e deve alcançar resultados negativos ou estabilizados entre 10 a 24 meses após o término do tratamento (Shikanai-Yasuda, *et al.*, 2017).

8 CONCLUSÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma infecção fúngica sistêmica profunda que pode também afetar a cavidade oral. Comumente, ela atinge a gengiva, o palato e a língua, e por vezes se estende a outras mucosas adjacentes, como a faringe e a laringe. Embora menos comum, a infecção também pode comprometer o osso da mandíbula, podendo levar a complicações como a perfuração do palato duro. A abordagem clínica do cirurgião-dentista para o diagnóstico deve centrar-se em conduzir uma avaliação clínica minuciosa e realizar exames diagnósticos, como citologias esfoliativas ou biópsias (padrão-ouro) para a detecção do fungo. Em seguida, o paciente deve ser encaminhado para os cuidados médicos para a prescrição de medicações. Enquanto isso, no caso de lesões bucais, o acompanhamento com o cirurgião-dentista é necessário para a remoção de focos infecciosos inflamatórios de origem odontogênica ou periodontal, que podem, entre outras coisas, servir como áreas de reservatório dos fungos. O tratamento consiste no uso de antifúngicos sistêmicos por longos períodos de tempo, o que muitas vezes dificulta a adesão dos pacientes. Por fim, é importante ressaltar a importância dos cirurgiões-dentistas estarem familiarizados com essa condição, uma vez que as manifestações bucais podem auxiliar no diagnóstico precoce desta infecção sistêmica, minimizando as sequelas e formas mutilantes da doença.

A paracoccidiodomicose possui muitos diagnósticos diferenciais que o cirurgião-dentista deve considerar, entre eles: carcinoma epidermóide bucal, leishmaniose cutânea ou mucosa, tuberculose, cromoblastomicose, hanseníase, sarcoidose, sífilis, neoplasias, coccidiodomicose, histoplasmose, pneumoconiose, pneumonite intersticial e Doença de Crohn. Principalmente quando há acometimento

bucal, é fundamental realizar o diagnóstico diferencial corretamente com o carcinoma epidermóide bucal, a fim de evitar formas mais mutilantes da doença e estabelecer uma terapêutica precoce. Por isso, concluímos com uma cartilha infográfica para cirurgiões-dentistas, destacando as diferenças entre essas duas doenças e os melhores métodos de diagnóstico.

REFERÊNCIAS

- ARANTES, T. D.; THEODORO, R. C.; TEIXEIRA, M. M. Use of fluorescent oligonucleotide probes for differentiation between *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii* in yeast and mycelial phase. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 112, p. 140-145, 2017.
- BARBOSA, W.; DAHER, R.; OLIVEIRA, A. R. de. Forma linfático-abdominal da blastomicose sul-americana. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 10, n. 1, p. 16-27, 1968.
- BARROZO-SIMOES, L.; ALENCAR-MARQUES, S.; BAGAGLI, E. Distribuição da paracoccidioidomicose: determinação de correlatos ecológicos por meio de análises espaciais. **Medical Mycology**, v. 42, p. 517–523, 2004.
- BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; COSTA, A. N.; OLIVEIRA, S. M. Paracoccidioidomicose endêmica: relação entre a apresentação clínica e as características demográficas dos pacientes. **Medical Mycology**, v. 51, n. 3, p. 313–318, 2013.
- BENARD, G.; DUARTE, A. J. Paracoccidioidomicose: um modelo para avaliação dos efeitos da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana na história natural de doenças tropicais endêmicas. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 4, p. 1032–1039, 2000.
- BENARD, G.; MOREIRA, A. S.; ROCHA, R. M. Imbalance of IL-2, IFN-gamma and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. **Cytokine**, v. 13, n. 4, p. 248–252, 2001.
- BENARD, G. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. **Mycopathologia**, v. 165, n. 4–5, p. 209–221, 2008.

BICALHO, R. N.; BRAGA, M. C.; FONSECA, R. J. Paracoccidioidomicose oral: um estudo retrospectivo de 62 pacientes brasileiros. **Oral Diseases**, v. 7, p. 56–60, 2001.

BISINELLI, J. C.; TELLES, F. Q.; SOBRINHO, J. A. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologista**, n. 67, 2001.

BITTENCOURT, J. I.; OLIVEIRA, R. M. de; COUTINHO, Z. F. Mortalidade de paracoccidioidomicose no Estado do Paraná, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, p. 1856–1864, 1980.

BITTENCOURT, J. I. M.; OLIVEIRA, R. M. de; COUTINHO, Z. F. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1856–1864, 2005.

BLOTTA, M. H.; LOPES, J. D.; QUEIROZ-TELLES, F. Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 3, p. 390–394, 1999.

BORGES, S. R. C.; ALMEIDA, P. R.; MARTINEZ, R. Itraconazole vs. trimethoprim–sulfamethoxazole: a comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis. **Medical Mycology**, v. 52, n. 3, p. 303–310, 2014.

CADAVID, D.; RESTREPO, A. Fatores associados à infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* entre residentes permanentes de três áreas endêmicas na Colômbia. **Epidemiology and Infection**, v. 111, p. 121–133, 1993.

CALLE, D. Paracoccidioidomicose na Colômbia: um estudo ecológico. **Epidemiology and Infection**, v. 126, p. 309–315, 2001.

CAMPOS, M. V. S.; SOUZA, E. P.; DIAS, L. E. Paracoccidioidomicose no Hospital Universitário de Brasília. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 169–172, 2008.

CAPONE, D.; TARANTINO, A. B. Micoses sistêmicas. **Pulmão RJ**, v. 5, p. 81–87, 1996.

CARVALHO, F.; MENDES, R. P.; CASTRO, L. A. Polimorfismos nos genes IFNG, IL12B e IL12RB1 e paracoccidioidomicose na população brasileira. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 43, p. 245–251, 2016.

CASTILLO, J.; BELTRAN, J.; GONZALEZ, R. Paracoccidioidomycosis: diagnóstico por el laboratorio de 333 casos. **Biomedica**, v. 14, p. 230–239, 1994.

CERRI, A. Paracoccidioidomicose periodontal. **Odontologia Moderna**, p. 13–18, 1986.

CONTI-DÍAZ, I. A.; CALEGARI, L. F. Paracoccidioidomicose no Uruguai; seu status e problemas atuais. **Boletim da Oficina Sanitária Panamericana**, v. 86, p. 219–229, 1979.

COSTA, A. N.; BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; FIGUEIRA, M. O pulmão na paracoccidioidomicose: novos insights sobre problemas antigos. **Clinics**, v. 68, n. 4, p. 441–448, 2013.

COUTINHO, Z. F.; SILVA, G. M.; LAURO, R. B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 5, p. 1441–1454, 2002.

COUTINHO, Z. F.; CASTRO, L. S.; LIMA, C. R. Hospital morbidity due to paracoccidioidomycosis in Brazil (1998–2006). **Tropical Medicine & International Health**, v. 20, n. 5, p. 673-680, 2015.

DE ALMEIDA, O. P.; MOREIRA, R. H.; SILVA, A. R. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis). **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**, v. 72, n. 4, p. 430-435, 1991.

DE MACEDO, P. M.; AMARAL, L.; RIBEIRO, M. C. *Paracoccidioides brasiliensis* PS2: primeiro relato de caso de paracoccidioidomicose autóctona no Rio de Janeiro, Brasil, e revisão da literatura. **Micopatologia**, v. 181, n. 9, p. 701–708, 2016.

DE OLIVEIRA, A. M.; SANTOS, L. A.; GRISOLIA, J. C. Paracoccidioidomicose: Os desafios do diagnóstico e tratamento. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 17, n. 1, 2019.

DE SUGUIURA, I. M. S.; ONO, M. A. Compulsory notification of paracoccidioidomycosis: A 14-year retrospective study of the disease in the state of Paraná, Brazil. **Mycoses**, v. 65, n. 3, p. 354–361, 2022.

DE SOUZA TOLENTINO, E.; SANTOS, A. M.; PEREIRA, M. C. Manifestações bucais da paracoccidioidomicose—considerações gerais e relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 15, n. 1, 2010.

FABRIS, L. R.; SOUZA, C. A.; FIGUEIRA, M. M. Diminuição da prevalência da forma clínica aguda/subaguda da paracoccidioidomicose no estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 56, n. 2, p. 121–125, 2014.

FERREIRA, M. S. Paracoccidioidomicose. **Pediatric Respiratory Reviews**, v. 10, n. 4, p. 161-165, 2009.

FLÓREZ, C. J. M.; CASTRO, N. C. Paracoccidioidomycosis. **Medicina UPB**, v. 34, n. 2, p. 126-137, 2015.

FONSECA, E. R.; PARDAL, P. P.; SEVERO, L. C. Paracoccidioidomicose em crianças em Belém, Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, p. 31–33, 1999.

FRANCO, M.; LACAZ, C. S.; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G.

Paracoccidioidomicose: uma classificação recentemente proposta de suas formas clínicas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 20, n. 2, p. 129–132, 1987.

FRANÇA, D. C. C.; MONTI, L. M.; CASTRO, A. L.; SOUBHIA, A. M. P.; AGUIAR, S.

M. H. C. A. Análise retrospectiva de 61 casos de Paracoccidioidomicose diagnosticados na Faculdade de Odontologia de Araçatuba/UNESP. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 32, n. 1, p. 09-14, 2011.

GODOY, H.; REICHART, P. A. Oral manifestations of paracoccidioidomycosis. Report of 21 cases from Argentina. **Mycoses**, v. 46, n. 9-10, p. 412-417, 2003.

GOMES, E.; OLIVEIRA, J. R.; SANTOS, C. M. Perfil clínico, laboratorial e epidemiológico de pacientes com paracoccidioidomicose em um serviço de referência no noroeste do estado do Paraná. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, p. 53-61, 2008.

GUARNER, J.; BRANDT, M. E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 2, p. 247-280, 2011.

HAHN, R. C.; RODRIGUES, A. M.; SOUTO, A. C. Clinical and epidemiological features of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 6, p. e0007437, 2019.

HASSESSIAN, A.; ISHIKAWA, E. M.; ALENCAR, F. I.; MARCUCCI, G. Estudo da prevalência de lesões bucais em pacientes portadores de paracoccidioidomicose na região de Campo Grande – Mato Grosso do Sul. **Revista Pós-Graduação**, v. 7, n. 3, p. 214-218, 2000.

LACAZ, C. M.; SOUZA, S. A.; LIMA, A. C. Evolução histórica do conhecimento sobre paracoccidioidomicose e seu agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*. In: **Paracoccidioidomicose**. Boca Raton, FL: CRC Press, 1994. v. 1.

LACAZ, C. S.; SOUZA, L. R.; ALVES, J. S. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. São Paulo: Sarvier Editora de Livros Médicos Ltda, 2002.

LAUDANNA, A. A.; ROSA, R. E.; FONSECA, J. B. South American blastomycosis as a cause of malabsorption and protein-losing enteropathy. **Journal of Tropical Medicine**, 1975.

LONDERO, A. T. Paracoccidioidomicose. Patogenia, formas clínicas, manifestações pulmonares e diagnóstico. **Jornal de Pneumologia**, v. 12, p. 41–60, 1986.

LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D.; LOPES, J. O. Paracoccidioidomicose em crianças brasileiras. Uma revisão crítica (1911-1994). **Arquivos da Sociedade Médica do Rio Grande do Sul**, v. 70, p. 197–203, 1996.

LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D.; LOPES, J. O. S. Progressive pulmonary paracoccidioidomycosis a study of 34 cases observed in Rio Grande do Sul (Brazil). **Mycopathologia**, v. 63, n. 1, p. 53-56, 1978.

MARQUES-DA-SILVA, S. H.; COLOMBO, A. L.; BLOTTA, M. H. S. L. Ocorrência de *Paracoccidioides lutzii* na região amazônica: descrição de dois casos. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 87, n. 4, p. 710–714, 2012.

MARQUES DA SILVA, S. H.; COLOMBO, A. L.; BLOTTA, M. H. S. L.; LOPES, J. D.; QUEIROZ-TELLES, F.; PIRES DE CAMARGO, Z. Detecção de antígeno gp43 circulante no soro, líquido cefalorraquidiano e líquido de lavagem broncoalveolar de pacientes com paracoccidioidomicose. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 41, n. 8, p. 3675-80, 2003.

MARTINEZ, R. Epidemiology of paracoccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. suppl 19, p. 11-20, 2015.

MATUTE, D. R.; MCELROY, K.; POWELL, D. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies.

Molecular Biology and Evolution, v. 23, n. 1, p. 65–73, 2006.

MENDES, R. P.; DE FRANCO, M. F. Boas informações de última geração sobre paracoccidioidomicose, particularmente cobrindo o manejo clínico desta doença. In: **Pneumologia-Atualização e Reciclagem**. Sociedade Paulista de Pneumologia e Tisiologia. [s.l.: s.n.]. p. 271–284.

MENDES, R. P. A gama de manifestações clínicas. In: FRANCO, M.; LACAZ, C. S.; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. (Eds.). **Paracoccidioidomicose**. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 233-58.

MIGLIARI, D. A.; LOPES, M. A.; SILVA, L. P. Periodontal aspects of the juvenile form of paracoccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, p. 15-18, 1998.

MOREJÓN, K. M.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency vírus: a case control study. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 80, n. 3, p. 359-366, 2009.

MORETO, T. C.; PEREIRA, R. M.; MACHADO, A. Accuracy of routine diagnostic tests used in paracoccidioidomycosis patients at a university hospital. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 105, n. 8, p. 473-478, 2011.

MOTA, F. T.; DE FRANCO, M. F. Observações sobre a pesquisa de anticorpos igm anti-paracoccidioides brasiliensis, por imunofluorescência no soro de pacientes com paracoccidioidomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, p. 82-89, 1979.

MUÑOZ, J. F.; OMIRO, N.; CASTILHO, S. R. Diversidade do genoma, recombinação e virulência nas principais linhagens de *Paracoccidioides*. **mSphere**, v. 1, p. e00213-216, 2016.

NEGRO, G. del; ROCHA, R. M.; MELLO, J. A. Evaluation of tests for antibody response in the follow-up of patients with acute and chronic forms of paracoccidioidomycosis. **Journal of Medical Microbiology**, v. 49, n. 1, p. 37-46, 2000.

NEGRO, G. del; LOPES, M. A.; MOREIRA, A. R. Limited adrenal reserve in paracoccidioidomycosis: cortisol and aldosterone responses to 1–24 ACTH. **Clinical Endocrinology**, v. 13, n. 6, p. 553-559, 1980.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. **Patologia oral & maxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.

NOBREGA DE ALMEIDA JR, J.; ROSA, P. S.; CARVALHO, F. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry for differentiation of the dimorphic fungal species *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1383-1386, 2015.

OLIVEIRA, S. J.; VASCONCELLOS, M. E.; CASTRO, E. C. Citocinas e proliferação de linfócitos em formas juvenis e adultas de paracoccidioidomicose: comparação com controles infectados e não infectados. **Microbes and Infection**, v. 4, n. 2, p. 139–144, 2002.

ORTEGA, K. L.; JORGE, J.; GARCIA, S. P. A citologia esfoliativa no diagnóstico da Paracoccidioidomicose: relato de caso. **RPG Revista Pós-Graduação**, p. 148-54, 1996.

PALMEIRO, M. Paracoccidioidomicose-revisão da literatura. **Scientia Medica**, n. 4, p. 274–278, 2005.

PANIAGO, A. M. Paracoccidioidomicose: um estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados em Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 455–459, 2003.

PANIAGO, A. M. M.; OLIVEIRA, M. A.; SOUTO, A. C. Paracoccidioidomycosis: a clinical and epidemiological study of 422 cases observed in Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 4, 2003.

PEREIRA, R. M.; COUTINHO, Z. F.; NASCIMENTO, G. L. Paracoccidioidomycosis in children: clinical presentation, follow-up and outcome. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 46, p. 127-131, 2004.

PRADO, M.; FONSECA, E.; SANTOS, J. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 513-521, 2009.

QUAGLIATO JÚNIOR, R.; ARRUDA, C.; NASCIMENTO, G. Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, p. 295-300, 2007.

RAMOS, C. D.; LONDERO, A. T.; GAL, M. Paracoccidioidomicose pulmonar em uma menina de nove anos. **Mycopathologia**, v. 74, p. 15–18, 1981.

RESTREPO, A.; MCEWEN, J. G.; CASTANEDA, E. O habitat de *Paracoccidioides brasiliensis*: a que diste de resolver o enigma? **Medical Mycology**, v. 39, p. 233–241, 2001.

RESTREPO, A.; PATINO, J. H.; CASTANO, C. A. Paracoccidioidomicose pulmonar. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 29, p. 182–197, 2008.

RESTREPO-MORENO, A.; RESTREPO, A.; MCEWEN, J. G. Ecologia de *Paracoccidioides brasiliensis*. **Medical Mycology**, v. 39, p. 121–130, 1994.

RIOS-GONÇALVES, A. J. Paracoccidiodomicose em crianças no estado do Rio de Janeiro (Brasil). Distribuição geográfica e o estudo de uma *reservarea*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 40, p. 11–13, 1998.

ROMANO, C. C.; GOMES, D. S.; PINHEIRO, E. O. IL-12 e a neutralização da IL-10 endógena revertem a imunossupressão celular específica do antígeno in vitro de pacientes com paracoccidiodomicose. **Cytokine**, v. 18, n. 3, p. 149–157, 2002.

ROMANO, C. C.; PINHEIRO, E. O.; GOMES, D. S. O papel da interleucina-10 na expressão diferencial da interleucina-12p70 e seu receptor beta2 em pacientes com paracoccidiodomicose ativa ou tratada e indivíduos infectados saudáveis. **Clinical Immunology**, v. 114, n. 1, p. 86–94, 2005.

RUIZ, L. S.; REZENDE, L. S.; YASUDA, A. G.; MENDES, R. P.; MARQUES, A. S.; NIERO-MELO, L.; DEFAVERI, J. Paracoccidiodomicose em pacientes com linfoma e revisão da literatura publicada. **Micopatologia**, v. 179, n. 3-4, p. 285-91, 2015.

SANABRIA, C.; PENA, C. L.; CASTRO, N. Paracoccidiodomicosis A multisystemic disease. **Acta Médica Colombiana**, n. 5, p. 111–114, 2018.

SANABRIA PEÑA, C. L.; CASTRO, N.; FLOREZ, J. Paracoccidiodomicosis. Una enfermedad multisistémica. **Acta Medica Colombiana**, v. 43, n. 2, p. 111-114, 2018.

SANTO, A. H. Tendência de mortalidade relacionada à paracoccidiodomicose, estado de São Paulo, Brasil: um estudo usando múltiplas causas de morte. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 23, p. 313–324, 2008.

SEVERO, L. C.; AMORIM, M.; OLIVEIRA, F. C. Paracoccidiodomicose em mulheres. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 15, p. 88–89, 1998.

SHANKAR, J.; WANG, F.; BRASIL, J. A. Hormones and the resistance of women to paracoccidiodomycosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 2, p. 296-313, 2011.

SHIROMA, H. S. **Paracoccidioidomicose em transplantados renais**. 2021.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; MORETTI, M. L.; GRUPO DE CONSULTORES EM PARACOCCIDIIDOMICOSE. Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 39, n. 3, p. 297–310, 2006.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; MORETTI, M. L.; Grupo de Consultores para Paracoccidioidomicose. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 715–740, 2017.

TEIXEIRA, M. DE M.; THEODORO, R. C.; OLIVEIRA, F. F. Paracoccidioides lutzii sp. nov.: biological and clinical implications. **Medical Mycology: Official Publication of the International Society for Human and Animal Mycology**, v. 52, n. 1, p. 19–28, 2014.

TEIXEIRA, M. M.; THEODORO, R. C.; OLIVEIRA, F. F. Complexo de espécies *Paracoccidioides*: ecologia, filogenia, reprodução sexual e virulência. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 10, 2014.

THEODORO, R. C.; TEIXEIRA, M. M.; OLIVEIRA, F. F. Gênero *Paracoccidioides*: reconhecimento de espécies e aspectos biogeográficos. **PLoS One**, v. 7, n. 5, 2012.

TOBÓN, A. M.; MARTINEZ, R.; CASTILHO, S. A. Anormalidades pulmonares residuais em pacientes adultos com paracoccidioidomicose crônica: acompanhamento prolongado após a terapia com itraconazol. **Clinical Infectious Diseases**, v. 37, n. 7, p. 898–904, 2003.

TORRADO, E.; ROBLEDO, M. A.; RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis: definición de las áreas endémicas de Colombia. **Biomedica**, v. 20, p. 327–334, 2000.

VALLE, A. C. F.; ARAÚJO, M. S.; VIEIRA, R. Clinical and endoscopic findings in the mucosae of the upper respiratory and digestive tracts in post-treatment follow-up of

paracoccidioidomycosis patients. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 37, p. 407-413, 1995.

VERLI, F. D.; SARAIVA, R. D.; CRUZ, M. R. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 3, p. 234–237, 2005.

VIEIRA, E. M. M.; BORSATTO-GALERA, B. Manifestações clínicas bucais da paracoccidioidomicose. **Revista de Patologia Tropical**, v. 35, n. 1, p. 23–30, 2006.

VILLAR, L. A. C. Paracoccidioidomycosis en Santander: aspectos clínico-epidemiológicos (1953-1992). **Medicas UIS**, v. 16, p. 182–188, 1992.

WANKE, B.; LONDERO, A. T. Epidemiologia e infecção por paracoccidioidomicose. In: FRANCO, M. F.; LACAZ, C. S.; RESTREPO-MORENO, A.; DEL NEGRO, G. (Eds.). **Paracoccidioidomicose**. Boca Raton: CRC Press, 1994. p. 109-20.

WEBER, S. A. T.; ALVES, J. S.; FONSECA, R. M. Dysphonia and laryngeal sequelae in paracoccidioidomycosis patients: a morphological and phoniatic study. **Medical Mycology**, v. 44, n. 3, p. 219-225, 2006.

WOYCIECHOWSKY, T. G.; DALCIN, D. C.; DOS SANTOS, J. W.; MICHEL, G. T. Paracoccidioidomicose induzida por drogas imunossupressoras em um paciente com artrite reumatoide e sarcoma ósseo: relato de caso e revisão da literatura. **Micopatologia**, v. 172, n. 1, p. 77-81, 2011.

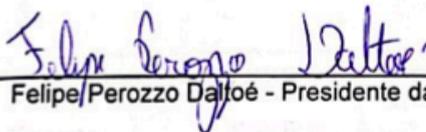
10 ANEXO A



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 29 dias do mês de outubro de 2024, às 15h horas, em sessão pública no Auditório da APUFSC desta Universidade, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Felipe Perozzo Daltoé, e pelos examinadores Karin Berria Tomazelli e Gilberto de Souza Melo, a acadêmica Maria Eduarda Schiestl Melo apresentou o trabalho intitulado: **Diagnóstico e Conduta Clínica no Manejo da Paracoccidioidomicose**, validando o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação, como requisito necessário a validação de diploma do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela aprovação do referido Trabalho, divulgando o resultado formalmente a acadêmica e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.



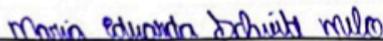
Felipe Perozzo Daltoé - Presidente da Banca Examinadora



Karin Berria Tomazelli - Examinador 1



Gilberto de Souza Melo - Examinador 2



Maria Eduarda Schiestl Melo - Acadêmica

11 ANEXO B



CÂNCER BUCAL E PARACOCCIDIOIDOMICOSE

O que o Cirurgião-Dentista precisa saber e como diferenciar:

CARCINOMA EPIDERMÓIDE BUCAL

É o tipo de câncer mais comum em boca.

PERFIL DO PACIENTE

- Idade média > 60 anos;
- Mais comum em homens.

FATORES DE RISCO

- Consumo de Tabaco;
- Álcool;
- Radiação solar;
- HPV.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

- Fases iniciais: manchas brancas, vermelhas ou úlceras semelhantes a aftas.
- Fase avançada: úlcera "endurecida" com bordos elevados.
- Apenas uma lesão.

DIAGNÓSTICO

- Biópsia Incisional (padrão ouro)
- Citologia esfoliativa;

ENCAMINHAMENTO

Encaminhar ao Cirurgião de Cabeça e Pescoço.

PARACOCCIDIOIDOMICOSE BUCAL

É uma doença fúngica sistêmica que pode se manifestar em boca.

PERFIL DO PACIENTE

- Idade média > 50 anos;
- Mais comum em homens (22:1);

FATORES DE RISCO

- Contato direto com solo contaminado com o solo.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

- Úlcera avermelhada persistente com base granulosa (irregular) com pequenos pontos hemorrágicos.
- Múltiplas lesões.

DIAGNÓSTICO

- Biópsia Incisional (padrão ouro)
- Citologia esfoliativa;

ENCAMINHAMENTO

- Encaminhar ao médico Infectologista;
- Se caso, suspeita de comprometimento pulmonar, médico Pneumologista.