

Nome:

Bárbara Pastori Gustineli
Gustavo Silveira da Silva
Júlia Jardim Nachbar

n° USP

10740190
11123874
11024668

GRUPO 3: PARACOCCIDIOIDOMICOSE

1. INTRODUÇÃO

Micoses sistêmicas endêmicas são mais comumente encontradas nas Américas, África e sudeste da Ásia. Essas doenças são causadas pela inalação de propágulos assexuados produzidos pelo micélio de fungos endêmicos termodimórficos presentes no solo. Na América Latina, a paracoccidioidomicose (PMC) é a segunda micose endêmica mais prevalente, sendo que 80% dos casos foram registrados no Brasil. Embora a incidência e prevalência dessa doença seja subestimada em vista da carência de notificações e da dificuldade do diagnóstico, estima-se que mais de 10 milhões de latino americanos já foram infectados, dentre os quais apenas 1-2% apresentaram alguma manifestação clínica da doença seja em questão de semanas (forma juvenil) ou anos após a exposição (forma crônica).

A PMC é uma micose sistêmica granulomatosa crônica causada por fungos que tem como uma das principais características o termodimorfismo: à temperatura ambiente, ~25°C, formam estruturas denominadas micélios, enquanto que em temperaturas mais elevadas, ~35-37°C, se desenvolvem na forma de leveduras, forma patogênica desse fungo. Por mais de 100 anos acreditava-se que a paracoccidioidomicose era causada por uma única espécie, *Paracoccidioides brasiliensis*. Todavia, análises moleculares e genéticas permitiram a identificação de uma segunda espécie, *Paracoccidioides lutzii*. Ambas são encontradas no Brasil, mas distribuídas em áreas geográficas diferentes.

Apesar de não se saber exatamente o habitat natural dos fungos do gênero *Paracoccidioides*, evidências apontam o solo como principal reservatório desses fungos. Assim, temos como grande fator de risco para a aquisição da infecção as profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo. Dessa forma, pessoas que vivem em áreas rurais estão sob maior risco. Embora ambos os sexos sejam igualmente capazes de serem infectados, o desenvolvimento da doença, especialmente na sua forma crônica, é mais frequente em homens do que em mulheres com uma razão homem-mulher de 13:1. As mulheres estão protegidas da doença, pois produzem estradiol, hormônio que inibe a conversão da forma filamentosa inalada na forma infectante leveduriforme.

Tabagismo e alcoolismo estão frequentemente associados à micose, pois configuram-se como fator de risco para o desenvolvimento da doença. Ao contrário de outras micoses como a criptococose, a histoplasmose disseminada e a candidíase, a paracoccidiodomicose não é usualmente relacionada à doenças imunossupressoras. Entretanto, há casos desta micose associados à infecção pelo HIV, neoplasias e, mais raramente, a transplantes de órgãos.

2. MORFOLOGIA

Fungos *Paracoccidioides* spp. são espécies dimórficas temperatura-dependentes, ou seja, para mudarem de forma necessitam que a temperatura seja alterada. Outros parâmetros como meio de cultura e nutrientes também são importantes para a manutenção dessas formas. A fase saprofítica é marcada pela formação de um micélio filamentososo septado com formação de conídios (esporos) e que cresce à temperatura ambiente, $\sim 25^{\circ}\text{C}$. A transição para a fase parasítica ocorre à temperatura $\sim 37^{\circ}\text{C}$ e leva à formação de estruturas leveduriformes que geralmente possuem brotamentos sendo, assim, chamadas de “roda de leme”.

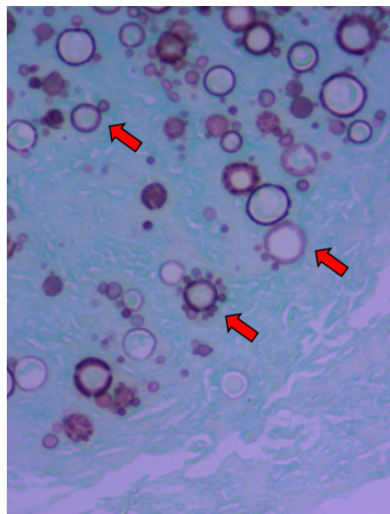


Imagem 1 – (adaptado de TABORDA *et al.*, 2020) Corte histológico de pulmão de camundongo infectado com *P. brasiliensis* marcado com metenamina de prata (Gomori-Grocott). As setas em vermelho apontam a forma leveduriforme do fungo que possui alguns brotamentos, característica de espécies do gênero *Paracoccidioides*.

3. EPIDEMIOLOGIA

A infecção se dá pela inalação de conídios suspensos no ar e consequente instalação nos alvéolos pulmonares. A transição para a forma leveduriforme é fundamental para o estabelecimento da doença que pode se espalhar pelo organismo a partir do sangue ou da via linfática. Sua manifestação se dá por duas formas clínicas que são epidemiologicamente distintas: **(1) Forma aguda ou juvenil:** afeta crianças e adultos-jovens e está mais

comumente associada à infecções disseminadas, manifestando-se semanas ou meses após infecção. É responsável por 3 a 5% dos casos da doença e possui distribuição semelhante entre crianças do gênero feminino e masculino, ou seja, proporção 1:1. **(2) Forma crônica:** mais frequente em homens adultos está associada a lesões na mucosa oral, vias respiratórias e pulmões. Manifesta-se meses ou anos após infecção configurando-se como uma doença de progressão lenta. Esta forma clínica corresponde a mais de 90% dos pacientes, principalmente em adultos entre os 30 e 60 anos. Estudos mostraram que o hormônio 17- β -estradiol está associado com o dimorfismo desses fungos, uma vez que ele inibe de forma dose-dependente a transição micélio-levedura: a proteína ligante de estradiol presente no citoplasma do fungo se liga ao hormônio 17- β -estradiol e bloqueia a conversão dos conídios (fase infectiva) para as leveduras (fase patogênica). Esse dado é corroborado clinicamente pela maior proporção de homens infectados com a forma crônica do que mulheres, proporção 13:1, visto que esse hormônio é encontrado em doses mais elevadas em mulheres. Além de hormônios, a PMC foi identificada em pacientes passando por tratamentos citotóxicos ou terapias imunossupressoras contra câncer, transplante e artrite reumatoide. Acredita-se que essas drogas citotóxicas conseguem reativar uma lesão latente, causando uma infecção aguda pulmonar, já que o sistema imune está comprometido pela atuação de tratamentos radio e quimioterápicos.

Dentro das causas de doenças infecciosas granulomatosas crônicas no Brasil, a paracoccidioidomicose é menos frequente que a tuberculose, mas mais comum que a histoplasmose, sendo mais prevalente nas regiões sul, sudeste e centro-oeste.. Entretanto, histoplasmosis oportunistas que ocorrem em pacientes com AIDS ou imunossuprimidos são mais frequentes que paracoccidioidomicose. Outros fatores além do sexo podem influenciar a disseminação da doença: idade, etnia, fatores genéticos, condição e hábitos de vida. Uma vez que a paracoccidioidomicose não é uma doença de notificação compulsória, não há dados precisos sobre sua incidência no Brasil, mas acredita-se que seja a oitava causa de mortalidade por doença infecciosa predominantemente crônica entre doenças infecciosas e parasitárias, inclusive maior que a mortalidade por leishmaniose, e a mais alta taxa entre as micoses sistêmicas.



Imagem 2 – (adaptado de QUEIROZ-TELLES *et al*, 2020) Distribuição global de paracoccidiodomicose.

4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O padrão ouro para o diagnóstico de PMC é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* em exame a fresco de escarro ou outro espécime clínico (raspado de lesão, aspirado de linfonodos) e/ou fragmento de biópsia de órgãos supostamente acometidos. O diagnóstico laboratorial baseia-se no exame microscópico direto do espécime clínico como pus, escarro, secreções etc. *Paracoccidioides* spp. apresenta grande variedade morfológica, podendo apresentar-se como células isoladas, caliciformes, com um ou mais brotamentos e células catenuladas. No entanto, células leveduriformes de parede birrefringente, com três ou mais brotamentos, que se ligam à célula-mãe por base estreita (conhecida como “roda de leme”), são características morfológicas de *Paracoccidioides* spp. Em cortes histológicos, evidencia-se melhor a forma com muitos brotamentos, em toda a periferia do fungo, quando se usa coloração de metenamina prata de Grocott. A cultura permite a verificação de formas micelianas e leveduriformes dependendo da temperatura empregada. *Paracoccidioides* spp. é um fungo de crescimento lento; a 25°C-28°C, em ágar Sabouraud glicose, após duas a três semanas de incubação, verifica-se desenvolvimento de colônias brancas lisas, produzindo micélio aéreo curto. Microscopicamente, observam-se hifas septadas, poucos conídios, alguns clamidoconídios. A fase leveduriforme é obtida mudando a temperatura para 37°C e mantendo-a por 15 dias; os cultivos são cremosos, brilhantes, com a formação de células arredondadas, com brotamentos, semelhantes às estruturas verificadas na fase parasítica. Testes sorológicos também podem ser realizados para identificar a fração antigênica E2, uma glicoproteína de 43 kDa (gp43) encontrada em

praticamente 100% dos soros dos pacientes com *P. brasiliensis*. Contudo, a sensibilidade e especificidade do teste de identificação de gp43 para *P. lutzii* não é satisfatório sendo necessário a realização de outros testes.

5. PATOGÊNESE E HISTOPATOLOGIA

Visto que apenas uma pequena proporção de pessoas infectadas em áreas endêmicas vêm a desenvolver a doença (entre 1-2%, como mencionado na introdução), acredita-se que erros e polimorfismos de traços genéticos relacionados ao tipo de resposta imune que o hospedeiro desenvolve (citocinas, receptores e moléculas de superfície) podem estar relacionados com a susceptibilidade e resistência à PMC.

Como o principal meio de entrada do PMC no corpo humano é pela via aérea, temos, como em outras micoses sistêmicas, o início da infecção com a chegada dos conídios/ esporos nas vias aéreas inferiores, bronquíolos terminais e os alvéolos, e subsequente transformação para sua forma leveduriforme. Geralmente, a resposta imune é capaz de controlar e inibir a disseminação do fungo seja pela sua erradicação ou pela formação de granulomas onde leveduras quiescentes residem. Essas lesões são similares àquelas descritas na literatura durante a patogênese de tuberculose pulmonar, configurando-se como uma das causas de equívocos no diagnóstico clínico da PMC. Deste ponto, o fungo se espalha pela via linfática e sanguínea podendo atingir outros órgãos e tecidos.

A resposta imune do hospedeiro à infecção por PMC determina a progressão da interação complexa parasita-hospedeiro, levando à 3 principais desfechos propostos na literatura: infectados saudáveis, forma aguda e forma crônica. Após atingirem as vias respiratórias inferiores, macrófagos alveolares que fagocitaram elementos fúngicos migram para os linfonodos, onde se transformarão em células dendríticas (DC), apresentadoras profissionais de antígenos, e consequente interação com linfócitos T.

(1) Nos infectados saudáveis há a ativação do inflamassoma (NLRP3) e secreção de IL-12 nas DCs. Essa citocina ativa as células T que se diferenciam ao perfil Th1 e passam a liberar IFN- γ e TNF- α , que agem na ativação de macrófagos e, assim, levam à fagocitose e morte das formas leveduriformes da PMC. Esse quadro leva à formação de granulomas compactos e controle/resolução da infecção.

(2) Na forma aguda da doença, as DCs não expressam NLRP3 e passam a liberar principalmente as citocinas IL-10 e IL-4, levando à: (a) ativação de linfócitos no perfil Th2, (b) recrutamento de eosinófilos pela liberação de IL-5 por LTh2, (c) produção de anticorpos anti-Paracoccidioides de isotipo IgE e IgA via liberação de IL-4, (d) falta de ativação de

macrófagos pela liberação de IL-10 e (e) expansão de Treg ativados. Essa resposta imune leva a formação de granulomas frouxos que comprometem a contenção do fungo, pois podem conter fungos viáveis, porém latentes. Essa latência pode permanecer por muitos anos ou até por uma vida toda. Contudo, se houver desequilíbrio entre hospedeiro, fungo e ambiente pode ocorrer reativação dos focos latentes, fenômeno conhecido como reinfecção endógena, que desencadeia a doença. Um dos métodos de identificação é da infecção é por meio de uma reação intradérmica positiva à paracoccidioidina

(3) Na forma crônica da doença, as leveduras quiescentes residentes em granulomas pré-estabelecidos durante a infecção inicial são, por motivos desconhecidos, reativadas. As DCs desse local, sob estímulo, embora passem a expressar NLRP3 também secretam citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β e TGF- β levando a ativação de células T para um perfil Th17 e Th22, linfócitos secretores de citocinas capazes de induzir inflamação da mucosa e recrutamento proeminente de neutrófilos. Essa resposta forma uma mistura entre granulomas compactos e frouxos, que podem ampliar a disseminação da doença.

Como grande parte dos pacientes permanece em contato contínuo com o solo após a exposição inicial ao fungo, é difícil avaliar a contribuição de uma nova infecção, ou seja, a chamada reinfecção exógena, para o desencadeamento da doença. Porém, o desenvolvimento da doença em pacientes muitos anos após terem se afastado de uma área endêmica confirma a relevância da reinfecção endógena. Deve-se levar em consideração que até mesmo após o primeiro contato com o fungo a doença se manifesta imediatamente após a infecção. Isso porque quando a resposta imune é insuficiente os fungos conseguem se multiplicar e se espalhar, primeiro pelo sistema linfático e depois pela via hematogênica para vários órgãos e sistemas. A doença pode progredir para 2 desfechos: cura ou morte. Em pacientes curados ocorre formação de cicatrizes nos órgãos afetados, que podem eventualmente causar sequelas, entre as quais se destacam a fibrose pulmonar e o enfisema com consequente comprometimento funcional. Essas cicatrizes podem conter os fungos ou não (estéril). Em caso de presença de fungos viáveis, pode ocorrer recidiva da doença.

A inoculação cutânea é rara, mas pode ocorrer. Entretanto, deve-se estabelecer alguns pontos importantes para esta via: confirmação de trauma local na área afetada duas a três semanas antes do aparecimento de linfadenopatia regional e excluir comprometimento pulmonar. Além desses critérios, outros achados também são relevantes, incluindo um bom estado geral de saúde, a ausência de outras manifestações clínicas atribuíveis à PMC, a presença de granulomas compactos no exame histopatológico das lesões e uma reação intradérmica fortemente positiva.

Os achados de intensidade e padrão morfológicos da doença no pulmão dependem da duração da infecção com ou sem tratamento, da virulência do fungo e do estado imunológico do paciente. Os achados patológicos são caracterizados por processos inflamatórios granulomatosos. Normalmente, a realização da coloração com hematoxilina e eosina em espécimes patológicos de pacientes imunocompetentes revela vários granulomas bem formados compostos por grupos coesos de histiócitos (células derivadas de monócitos) e organizados centralmente com linfócitos periféricos; no entanto, alguns eosinófilos e/ou neutrófilos também podem estar presentes. Esses histiócitos também são caracterizados por um amplo citoplasma espumante denominado epitelióide, e células gigantes são ocasionalmente observadas em seu infiltrado inflamatório. Ambas as células podem envolver um número relativamente pequeno de formas de *P. brasiliensis* nos granulomas; no entanto, eles também podem circular livremente dentro do tecido conjuntivo. Também pode haver necrose no local, embora não seja observada com frequência.

Esses granulomas podem variar seu tamanho de acordo com a imunidade do paciente, podendo apresentar extensos granulomas com macrófagos, plasmócitos e linfócitos. Já em pacientes imunocomprometidos, reações pneumônicas com alveolite difusa composta predominantemente por neutrófilos que afetam as regiões hilares e periféricas dos pulmões podem ser frequentes.

Para um melhor diagnóstico de PMC, a coloração de prata com metenamina de Gomori deve ser realizada para determinar os aspectos morfológicos deste fungo. Através desta técnica as células de levedura de *P. brasiliensis*, que são esféricas, variam acentuadamente em tamanho e têm vários botões.

Por fim, lesões por PMC estão localizadas nos eixos broncovasculares das vias aéreas proximais e associadas a achados radiológicos compatíveis com o padrão de asa de borboleta. Em pacientes com doença crônica, o processo inflamatório granulomatoso promove ativação miofibroblástica e aumento da deposição de matriz extracelular. Consequentemente, o parênquima e a remodelação vascular pulmonar resultam em melhorias na fibrose radial, bronquiectasia de tração e distorção da arquitetura pulmonar. O resultado é uma fibrose pulmonar, às vezes acompanhada por morte.

6. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A PMC é uma doença polimórfica que pode ser localizada ou disseminada, afetando diversos órgãos e tecidos. Na forma aguda alguns dos sintomas mais comuns são febre, mal-estar, apatia, perda de peso, o que infelizmente não é suficiente para o fechamento do

diagnóstico. Todavia, podemos usar o aumento dos linfonodos superficiais como um sinal de infecção por PMC, já que ele é predominante em mais de 80% dos casos. Embora geralmente assintomáticas, a esplenomegalia, assim como a hepatomegalia são a segunda evidência de PMC mais comum entre os quadros agudos da doença. Outros sintomas envolvendo a região abdominal ou o trato gastrointestinal podem ser documentados e identificados por exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Lesões de pele foram observadas em 20 a 30% dos casos da forma aguda, com tendência de maior frequência entre os pacientes conforme aumento da idade.

Na forma crônica, o pulmão é o principal alvo dos fungos. Os sintomas respiratórios são inespecíficos e, na maioria das vezes, apresentam evolução lenta, embora progressiva, retardando o diagnóstico. O tabagismo parece ser um fator de risco para o desenvolvimento da PCM e muitos pacientes atribuem seus sintomas ao hábito de fumar, já que a falta de ar, dispnéia leve, tosse seca, ocasionalmente com produção de escarro são alguns dos sintomas observados na forma crônica da PMC. Esses achados podem ser acompanhados por sintomas sistêmicos, como fadiga e perda de peso. Como esses sintomas podem ser confundidos com outras enfermidades, mais testes devem ser realizados. Outros achados relacionados à forma crônica da PMC são: (a) fibrose frequentemente observada no diagnóstico radiográfico ou em tomografias da região torácica, (b) lesões na mucosa orofaríngea e laríngea, (c) envolvimento frequente das suprarrenais, com uma pequena proporção dos pacientes evoluindo para hipofunção ou insuficiência adrenal (doença de Addison), (d) o envolvimento do CNS é considerado secundário a um foco principal, (e) choque séptico causado por uma resposta imune desregulada que leva à tempestade de citocinas e necrose tecidual, (f) associação com infecção por HIV ou outras condições imunossupressoras (câncer, transplante, terapias).

7. TRATAMENTO

Existe um grande número de drogas disponíveis para o tratamento da PMC, no entanto, na prática, apenas um pequeno grupo de fármacos são efetivamente empregados, sendo eles o itraconazol, o cotrimoxazol (em associação com sulfametoxazol/trimetoprim) e a anfotericina B. Como não existem evidências que comprovem que o *Paracoccidioides brasiliensis* e o *Paracoccidioides lutzii* respondam de formas diferentes aos medicamentos atualmente utilizados, isso possibilita que todas essas drogas sejam utilizadas contra ambas espécies de patógenos.

Ao redor do mundo, pode ocorrer uma grande variação na forma como o tratamento da paracoccidioidomicose é feito, fazendo com que haja discrepâncias nas drogas que são

utilizadas, bem como no tempo de duração do tratamento. Assim, o tratamento escolhido não irá depender somente da forma clínica e da gravidade que o paciente apresenta, mas também dependerá da disponibilidade de fármacos nestes locais.

No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, para formas leves e moderadas, a droga antifúngica de primeira escolha é o itraconazol. Para adultos, é recomendada a administração na dosagem de 200 mg/dia para as formas leves, sendo de 200 mg de 12 em 12 horas para as formas moderadas. Ambas são feitas via oral, após as refeições. Para crianças, é recomendada a administração de 5-10 mg/kg/dia. O tempo de duração varia entre 9 a 12 meses para formas leves, enquanto para as formas moderadas varia de 12 a 18 meses. A droga de segunda escolha é o sulfametoxazol em combinação com o trimetoprim. Essa opção é recomendada para pacientes com formas leves e moderadas, mas também para pacientes com formas graves onde há comprometimento neurológico, assim como em situações onde não há disponibilidade das drogas de primeira escolha. Para adultos, a dosagem recomendada é de 800 mg de sulfametoxazol e 160 mg de trimetoprim, sendo administrada de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas. Para crianças, a dosagem de sulfametoxazol é de 40-50 mg/kg, sendo administrada de 12 em 12 horas. Ambas são administradas via oral, possuindo duração de 12 meses para as formas leves e de 18 a 24 meses para as formas moderadas e graves.

Para as formas graves, recomenda-se a administração de anfotericina B, que na forma desoxicolato é administrada endovenosamente, diariamente ou em dias alternados, na dosagem de 0,5-0,7 mg/kg/dia, sendo dissolvida em soro glicosado a 5%. No entanto, recomenda-se o uso da formulação lipídica, uma vez que a anfotericina B desoxicolato apresenta efeitos colaterais graves. Assim, as formulações lipídicas são administradas na dosagem de 3-5 mg/kg/dia. Em ambos os casos, recomenda-se que, assim que houver estabilização clínica do quadro do paciente, o mesmo continue o tratamento a partir de medicação oral. O tratamento com anfotericina B tem duração média de 2-4 semanas, até que ocorra a melhora do quadro clínico do paciente.

Entre os desafios existentes para o tratamento da PMC, pode-se citar o longo tempo de duração da terapia, o que contribui para que muitos pacientes abandonem o tratamento à medida que ocorram melhoras dos sintomas. Somado a isso, um grande número de indivíduos apresenta sequelas após o tratamento, principalmente relacionados a danos pulmonares. Portanto, é de extrema importância que os pacientes realizem o tratamento de forma apropriada, pois caso ele não seja realizado de maneira correta, há um aumento no risco do desenvolvimento de sequelas.

7.1. PROGNÓSTICO E SEQUELAS

O prognóstico dos pacientes irá depender muito da condição em que o indivíduo se encontra no momento da realização do diagnóstico. Tanto para a forma aguda quanto para a forma crônica, é esperado que ocorra completa remissão quando o tratamento é realizado de maneira correta. No entanto, mesmo após o tratamento podem ocorrer sequelas que comprometem certos órgãos. Essas alterações ocorrem principalmente como consequência da ação e tentativa do sistema imune do hospedeiro em eliminar o patógeno e restaurar o tecido infectado levando a formação de fibroses, tecido cicatricial resultante do remodelamento tecidual. Isso ocorre, porque o hospedeiro responde à presença do *Paracoccidioides* spp. com uma resposta inflamatória do tipo granulomatosa crônica associada a este processo fibrosante, o que pode comprometer a anatomia e a funcionalidade de diferentes órgãos infectados.

O órgão mais afetado é o pulmão, visto que é o local inicial da infecção, mas também outras regiões do organismo podem estar envolvidas como o sistema nervoso central, sistema linfático, a pele, laringe e glândulas adrenais, o que irá depender da extensão da invasão do fungo. Entre as alterações pulmonares que podem estar presentes, podemos citar o espessamento septal e reticulado, enfisema centrolobular ou paraseptal, espessamento brônquico, distorção arquitetural, bandas parenquimatosas, áreas de enfisema cicatricial e nódulos menores que 3 cm, bem como cistos pulmonares.

7.2. VACINAS E TERAPIAS ALTERNATIVAS

A fim de contornar as limitações e os desafios associados do tratamento clássico da PMC à base de drogas antifúngicas, o desenvolvimento de vacinas profiláticas ou terapêuticas contra esta micose aparenta ser uma ideia promissora, uma vez que poderia induzir uma resposta protetora do hospedeiro ao patógeno ou reduzir o tempo de tratamento.

Um dos modelos vacinais sendo estudados atualmente se baseia na administração de peptídeo P10, pertencente à glicoproteína gp43 do *P. brasiliensis*. A administração deste peptídeo em modelos experimentais utilizando camundongos, com posterior desafio feito com isolados virulentos de *P. brasiliensis*, mostrou uma resposta imune celular forte mediada pela secreção das citocinas IFN-gamma e IL-2. Uma outra alternativa para tratamento seria a associação da terapia com o peptídeo P10 sendo realizada juntamente com quimioterapia antifúngica, utilizando as drogas citadas anteriormente. Estudos feitos em modelos murinos mostraram uma redução significativa da carga fúngica pulmonar, bem como prevenindo o espalhamento do patógeno para outros tecidos e órgãos.

Além do peptídeo P10, vacinas à base de plasmídeos de DNA de *P. brasiliensis* também vêm sendo pesquisadas e testadas. Estas consistem na construção de um plasmídeo de expressão que contenha um gene do *Paracoccidioides*, a fim de induzir respostas T celulares e/ou respostas B no organismo a ser imunizado. Entre os genes que estão sendo estudados, temos aquele que codifica para o próprio peptídeo P10, bem como para o gene inteiro da glicoproteína gp43. O intuito dessa abordagem seria promover uma resposta de memória a longo prazo à base de anticorpos, bem como o desenvolvimento de respostas celulares eficazes, permitindo que o indivíduo monte uma resposta imune eficaz capaz de combater o fungo caso viesse a ser infectado.

Existem estudos que demonstram que os indivíduos infectados com PMC geram uma resposta B à base de anticorpos, no entanto, uma pouca porcentagem destes seriam protetores/neutralizantes contra o patógeno. Com base nessa ideia, torna-se promissora a ideia de uma terapia com base na transferência passiva de anticorpos monoclonais. Estudos experimentais realizados em camundongos demonstraram que este tipo de terapia possui uma atividade antifúngica eficiente. Este tipo de terapia seria dirigida para indivíduos que já se encontram infectados com o fungo e, portanto, poderia ser ou não realizada de forma associada com a quimioterapia fúngica.

8. PREVENÇÃO

Embora os dados obtidos a partir de estudos experimentais em modelos murinos aparentam ser promissores, ainda não há vacinas ou terapias alternativas para a prevenção ou o tratamento da infecção por *Paracoccidioides spp.* Com isso, uma série de recomendações podem ser feitas para indivíduos sob risco de se infectar por este fungo. Moradores e trabalhadores do ambiente rural, indivíduos imunocomprometidos, além de tabagistas e usuários de álcool em regiões endêmicas são alguns dos indivíduos que possuem risco aumentado para o desenvolvimento de PCM. É recomendável que estes indivíduos evitem a exposição a situações de risco. Em especial para trabalhadores rurais, é recomendável evitar a exposição à poeira, geralmente oriunda da escavação do solo, da manipulação de vegetais e da terraplanagem, além do uso de máscaras protetoras, como exemplo, máscaras N95 ou PFF2.

REFERÊNCIA:

TRABULSI, RACHID LUIZ et al. **Microbiologia**, São Paulo, 6ª Ed., Atheneu, 2015.

MARTINEZ, ROBERTO. **Epidemiologia da Paracoccidioidomicose**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 57, supl.19, 2015.

SHIKANAI-YASUDA, MARIA APARECIDA et al. **Consenso em Paracoccidioidomicose**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3):297-310, 2006.

PALMEIRO, MARIANA et al. **Paracoccidioidomicose - Revisão da Literatura**. Scientia Medica, v15, n.4, 2005.

BONIFAZ, ALEXANDRO et al. **Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis**. Journal of the German Society of Dermatology, 9:705–715, 2011.

COLOMBO, ARNALDO LOPES et al. **Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America**. *Medical Mycology*, v. 49, n.8, p.785-798, 2011.

QUEIROZ-TELLES, FLAVIO et al. **Neglected endemic mycoses**. *The Lancet Infectious Diseases*, v.17, n.11, p367-377, 2017.

TABORDA CP, TRAVASSOS RG, BENARD G. **Paracoccidioidomycosis**, in: Encyclopedia of Mycology; Nosanchuk J, Zaragoza O and Casadevall A, Eds., Elsevier, 2020, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819990-9.00001-9>.

Paracoccidioidomicose. Governo Federal, 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/paracoccidioidomicose>>. Acesso em: 25 de set. de 2021.

Queiroz-Telles, F. V., Peçanha Pietrobom, P. M., Rosa Júnior, M., Baptista, R. M., & Peçanha, P. M. (2020). **New Insights on Pulmonary Paracoccidioidomycosis**. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 41(1), 53–68. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400544>