

	<p>Departamento de Clínica Médica Divisão de Moléstias Infecciosas FMRP-USP</p> <p>Protocolos Assistenciais</p>
<p>Nome: Protocolo de Manejo da Paracoccidioidomicose</p>	

Controle histórico				
Elaborado	Verificado	Autorizado	Data liberação	Data revisão
1. Izadora Côrtes Cardoso	1. Fernanda Guioti Puga	1. Roberto Martinez	22/10/19	22/10/19

I. Aspectos gerais

A paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica, de evolução insidiosa, mais relacionada com o ambiente rural e peri-urbano. Duas espécies são conhecidas na sua etiologia: *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*; caracterizados como fungos dimórficos, cuja transmissão se dá pela inalação dos conídios presentes no solo. Quanto às formas clínicas tem-se a forma aguda/subaguda, mais comum em crianças, adolescentes e adultos jovens e com marcado acometimento do sistema retículo-endotelial e a forma crônica, mais prevalente no adulto e mais comumente com comprometimento pulmonar, de mucosa das vias aerodigestivas superiores e cutâneo. Por fim, pode haver sobreposição das manifestações clínicas na forma mista, geralmente presente em contexto de supressão da imunidade celular.

II. Diagnóstico

Na avaliação inicial do paciente é importante a realização de anamnese e exame físico incluindo a pesquisa dos sinais e sintomas mais comumente encontrados em cada forma clínica. Dos exames laboratoriais e radiológicos iniciais, são recomendados:

- Hemograma completo e velocidade de hemossedimentação (VHS),
- Bioquímica hepática (TGP, fosfatase alcalina e gama GT),
- Avaliação da função renal e metabólica (creatinina, uréia, sódio e potássio),

- Radiografia de Tórax (póstero-anterior e perfil),
- Proteínas totais e frações (forma aguda/subaguda).

Outros exames de imagem como ultrassonografia e tomografia computadorizada podem ser solicitados conforme suspeita clínica de acometimento de determinado órgão. É recomendado solicitar teste sorológico para infecção pelo HIV se o paciente adulto tiver a forma aguda/subaguda da micose.

1. Exames laboratoriais para diagnóstico específico

O padrão ouro para o diagnóstico de Paracoccidioidomicose é o encontro de elementos fúngicos sugestivos de *Paracoccidioides* spp no espécime clínico estudado, por isso é importante enviar o espécime clínico para a realização de exame direto, cultura para fungos e anátomo-patológico. Para fins de notificação padronizada de casos, sugerem-se as definições abaixo.

1.1. Caso suspeito: paciente com uma ou mais das seguintes manifestações, durante pelo menos quatro semanas, excluída a tuberculose e outras doenças que cursam com quadro semelhante:

- Tosse com ou sem expectoração e dispneia,
- Sialorréia, odinofagia e rouquidão,
- Lesão (ulcerada) na mucosa nasal ou oral,
- Lesões cutâneas (úlceras, vegetações, nódulos ou placas),
- Adenomegalia cervical ou generalizada, com ou sem supuração e fistulização,
- Criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e/ou tumoração abdominal.

1.2. Caso provável: paciente com manifestações clínicas compatíveis e títulos de anticorpos séricos anti- *P. brasiliensis* / *P. lutzii*, detectados preferencialmente por técnica de imunodifusão dupla quantitativa ou contraímunoeletroforese, sendo este, o exame realizado no HCFMRP.

1.3. Caso confirmado: paciente com manifestações clínicas compatíveis em cujo espécime clínico avaliado for observada a presença de elementos fúngicos sugestivos de *P. brasiliensis* / *P. lutzii* no exame micológico direto ou histopatológico, assim como seu isolamento em cultivo de qualquer material biológico.

2. Exames sorológicos: diagnóstico e seguimento

As provas sorológicas são importantes para o diagnóstico e na avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Vários são os métodos disponíveis: imunodifusão dupla (IDD), ensaio imunoenzimático (ELISA), imunoblot (IB) e contraímunoelctroforese (CIE), sendo este o método empregado em nosso serviço. Ressalta-se que o título de anticorpos específicos tem correlação com a gravidade da doença, sendo mais elevado nas formas aguda/subaguda e disseminada. Resultados falso-negativos podem estar presentes, geralmente associados à lesões muito localizadas ou em contexto de imunossupressão. Da mesma forma, apesar de apresentar especificidade entre 85 a 100%, reações falso-positivas podem ocorrer com soro de pacientes com histoplasmose, aspergilose e leishmaniose. Com o tratamento é esperado que ocorra negatização ou estabilização em diluição de 1:2 ou menos na reação IDD para se considerar preenchido o critério de cura sorológica. Porém, em alguns casos a titulação no diagnóstico é baixa, limitando o seu valor na avaliação da resposta à terapia empregada. Quando o seguimento é feito com a CIE, o título de anticorpos anti-*Paracoccidioides* cai e se estabiliza em 1:16 ou menos após 12 a 18 meses de tratamento, significando cura sorológica. Em pacientes com nível inicial de anticorpos muito elevado o título da CIE após o tratamento e cura clínica pode se estabilizar em valores maiores (1:32 a 1:64).

III. Orientações para seguimento ambulatorial

Quadro 1 – Orientação para o seguimento clínico-laboratorial de pacientes com paracoccidioidomicose sob terapêutica

Exames	1ª consulta médica	1º/2º/3º mês	6º/9º/12º mês	18º/ 24º mês	≥ 2 anos 6/6meses	>1 ano após interrupção do tratamento: 12/12meses*
Consulta médica	X	X	X	X	X	X
Hemograma, TGP, FA, Na, K, Cr **	X	3º	X	X	X	Se necessário
VHS	X	X				
Provas sorológicas	X	2º	6º,12º	18º,24º	X	X
Raio X do tórax	X	X	6º,12º	X*	X*	Se necessário ***

Fonte: II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017

Notas: *Após 1 ano de interrupção do tratamento, o paciente pode receber alta, se estiver estável e preencher os critérios de cura da doença. No HCFMRP o paciente é acompanhado por 10 anos após a interrupção do tratamento, com avaliação (clínica, sorológica e radiológica) anual a fim de avaliar recidiva da doença.

** Se o paciente estiver bem e em tratamento com itraconazol, solicitar apenas TGP e FA (ou gamaGT)

*** Raio X do tórax, de acordo com a presença de alterações. TGP/ALT = alanina aminotransferase / FA = fosfatase alcalina / Na = sódio / K = potássio / Cr = creatinina.

Como visto no quadro acima, é recomendada a realização de consultas mensais no primeiro trimestre. Com boa resposta clínica, os retornos poderão ser bi ou trimestrais até o final do primeiro ano e no segundo ano de seguimento a cada quatro-seis meses. A redução dos níveis de anticorpos é esperada em torno de seis meses do início do tratamento, devendo negativar ou estabilizar em títulos baixos depois de 10 a 24 meses de terapia. Uma vez concluído o curso de antifúngicos e alcançados os critérios de cura, os pacientes deverão ser acompanhados por um período de 10 anos. A partir de então, poderão receber alta ambulatorial com orientação de retornar ao serviço se necessário. Ressalta-se que os critérios de cura envolvem parâmetros clínicos, micológicos, radiológicos e sorológicos.

IV. Indicações de internação:

1. Pacientes com formas disseminadas com alterações neurológicas, insuficiência respiratória, importante comprometimento do estado nutricional, envolvimento gastrointestinal, icterícia, ascite, alterações hemodinâmicas.
2. Pacientes com comorbidades (aids, tuberculose e/ou neoplasia), se houver necessidade de melhor investigação diagnóstica ou deteriorização clínica.
3. Pacientes com sequelas e instabilidade clínica, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada, *cor pulmonale*, doença de Addison, estenose de laringe ou traqueia.

V. Tratamento

Quadro 2 – Medicamentos mais utilizados em pacientes com paracoccidiodomicose

Medicamento	Dose	Duração do tratamento
Itraconazol*	200mg diários ** Crianças com < 30kg e > 5 anos - 5 a 10mg/kg/dia; ajustar dose sem abrir a cápsula.	9-18 meses (mínimo de 12 meses se houver lesão pulmonar e/ou outras vísceras)
Sulfametoxazol/trimetoprim*	Trimetoprim 80mg // Sulfametoxazol 400mg (VO 2cp de 8/8h ou 2 cp de 12/12h). Crianças - trimetoprim 8 a 10mg/kg // Sulfametoxazol 40 a 50mg/kg (VO 12/12h).	18-24 meses***
Anfotericina B	Desoxicolato 0,5 a 0,7 mg/kg/dia Formulações lipídicas 3 a 5 mg/kg/dia	2-4 semanas **** (até melhora)

Fonte: II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose - 2017

Nota: * Não usar concomitantemente com astemizol, antiácidos e bloqueadores de receptor H₂, barbitúricos, cisapride, ciclosporina, didanosina, digoxina, fentanil, fenitoína, rifampicina e terfenadina.

** Maior experiência em crianças – com sulfametoxazol/trimetoprim.

*** Prolongar a duração do tratamento quando há envolvimento de sistema nervoso central.

**** Requer tratamento de manutenção com Itraconazol ou sulfametoxazol/trimetoprim até completar o tempo de tratamento sugerido para estas medicações.

1. Formas leves e moderadas

O Itraconazol, na dose de 200 mg diários, é considerado o tratamento de escolha para pacientes com formas leves a moderadas de Paracoccidiodomicose. A duração da terapia pode variar de 9 a 18 meses, com uma média de 12 meses. Deve-se atentar para o fato de que sua absorção pode ser prejudicada por uma série de fatores, como interações medicamentosas, gastrectomia prévia, acloridria e estado de jejum. Por isso, com vistas ao incremento dos níveis séricos, é recomendada tomada única diária após almoço ou jantar. A sulfametoxazol/trimetoprim é a segunda opção terapêutica para pacientes com formas leves a moderadas e graves da doença, estando disponível através de comprimido, suspensão oral e venosa. Ressalta-se, porém, sua ação fungistática e o maior tempo de tratamento necessário. Sua utilização merece destaque nos casos de contraindicação ao uso do Itraconazol ou em casos de suspeita de falha terapêutica, e ainda em casos de tratamento concomitante de tuberculose, sendo que

algumas referências o apontam como droga de escolha no tratamento de neuroparacoccidioidomicose. Fluconazol 300mg/dia via oral, é uma terceira alternativa terapêutica, usado na neuroparacoccidioidomicose ou em caso de toxicidade/intolerância às medicações preferidas.

Observação- apesar de poucos pacientes terem sido tratados com triazólicos de espectro expandido, como voriconazol e posaconazol, essas drogas podem ser consideradas como potenciais substitutos do Itraconazol; na medida em que seu custo seja acessível e mais estudos publicados.

2. Formas graves e disseminadas

Para formas graves e disseminadas está indicado o uso de Anfotericina B desoxicolato ou em formulações lipídicas. A dose de indução da Anfotericina B desoxicolato é de 0,5 a 0,7 mg/kg/dia, máximo de 50 mg/dia, enquanto que as formulações lipídicas podem ser utilizadas de 3 a 5 mg/kg/dia. O seu emprego visa obter ação fungicida rápida, devendo ser usadas pelo menor tempo possível (em média de 2 a 4 semanas). Na impossibilidade do uso da Anfotericina B é recomendado o uso de sulfametoxazol/trimetoprim solução endovenosa 400mg/80mg, 2 ampolas a cada 8 horas ou ainda Fluconazol (600 a 800mg/dia), embora este com menor experiência clínica. A transição para medicação oral, durante a fase de consolidação, deve ocorrer após a estabilização clínica.

2.1 Corticosteroides

Existem evidências de que alguns pacientes podem se beneficiar do seu uso concomitante à terapia antifúngica. Entre eles pode ser citada a presença de inflamação intensa, lesão grave em laringe ou traquéia e ainda lesão pulmonar com insuficiência respiratória. Nesses casos, o emprego da prednisona por uma a duas semanas poderia reduzir a resposta inflamatória durante o tratamento específico.

3. Populações especiais

3.1. Gestantes

A Paracoccidioidomicose em gestantes é controlável com antifúngicos usuais, prioritariamente a Anfotericina B (categoria B). Pelo possível efeito teratogênico deve ser evitado o uso de drogas azólicas (categoria C) e de sulfametoxazol/trimetoprim (categoria D). Como mencionado, a Anfotericina B pode ser utilizada como alternativa, assim como a sulfadiazina (categoria C) em qualquer momento da gestação; ressaltando que a sulfa deve ser interrompida 15 dias antes da data do parto para evitar complicações no recém-nascido. O sulfametoxazol-trimetoprim pode ser utilizado durante a amamentação. O tratamento deve ser mantido durante toda gravidez e após nascimento é recomendada a substituição da terapia antifúngica alternativa pela padrão, devendo ser suspensa quando alcançados os critérios de cura.

3.2. Aids

Pacientes com AIDS geralmente apresentam forma grave e disseminada da doença, devendo ser tratados inicialmente com Anfotericina B. Em alguns casos pode ser utilizado Itraconazol em doses elevadas (600mg/dia), Sulfametoxazol/trimetoprim endovenoso (2 ampolas de 8/8h) ou ainda Fluconazol endovenoso (600mg a 800mg/dia); apesar de pouca experiência clínica no uso deste.

Recomenda-se o tratamento da Paracoccidioidomicose por 3 a 5 semanas antes do início da terapia antirretroviral, bem como a manutenção de profilaxia secundária após a cura. Para essa pode ser empregado Itraconazol (200mg/dia) ou sulfametoxazol/trimetoprim (800mg/40mg, 02 comprimidos de 12/12hs). É orientada a sua manutenção até elevação da contagem de CD4+ para um mínimo de 100 células/ μ L (concomitante à carga viral indetectável) a 200 células/ μ L (independente da carga viral) durante pelo menos 3 meses.

3.3. Crianças

O medicamento mais usado em crianças é a combinação de Sulfametoxazol/trimetoprim, devido à sua eficácia, boa tolerância e apresentação na forma de xarope; o que facilita a sua administração. O Itraconazol pode ser utilizado como segunda opção, sendo que a Anfotericina deve ser reservada para os casos de maior gravidade.

3.4. Hepatopatias

Ressalta-se que as alterações hepáticas podem ser decorrentes da Paracoccidioidomicose, seja por lesão hepatocítica ou compressão extrínseca com colestase. Nesse contexto, o tratamento deve seguir as orientações habituais e o paciente tende a evoluir de forma favorável. Todavia, em algumas situações, pode ocorrer hepatotoxicidade secundária aos antifúngicos.

3.4.1. Anfotericina B

A Anfotericina B desoxicolato é pouco hepatotóxica, enquanto que as formulações lipídicas podem apresentar maior agressão hepática. Assim, nos casos de insuficiência hepática por outras causas, como o álcool; está indicada a primeira ou o fluconazol como alternativa.

3.4.2. Azólicos

O voriconazol e o cetoconazol são os mais hepatotóxicos, seguidos do Itraconazol, devendo ser evitados nos casos de insuficiência hepática grave. O fluconazol pode ser usado com muita cautela, sendo o menos hepatotóxico.

Nas hepatopatias é recomendado ajuste de dose do Voriconazol: 6mg/kg a cada 12 horas, 2 doses e após 2mg/kg/dia a cada 12 horas.

3.4.3. Derivados sulfamídicos

Raramente causam efeitos hepatotóxicos graves, podendo ser utilizados.

3.5. Insuficiência renal

3.5.1. Anfotericina B

Seu uso deve ser evitado pelo alto potencial de nefrotoxicidade, fazendo opção por outras drogas ou se necessário pelas formulações lipídicas. Os seus níveis séricos não são afetados de forma significativa pela hemodiálise, não necessitando assim de ajuste de dose.

3.5.2. Azólicos

Como apresentam excreção renal, suas doses devem ser ajustadas da seguinte maneira:

- Fluconazol: reduzir dose para 50% se Clearance de creatinina (CLCr) < 50ml/min e aumentar o intervalo para 48 horas. Se CLCr < 20ml/min reduzir a dose para 1/3 da dose normal e aumentar o intervalo para cada 72 horas. No caso de hemodiálise, usar dose plena após e 50% da dose se diálise peritoneal.

- Itraconazol: usar 50% da dose se CLCr < 10 ml/min. Para hemodiálise ou diálise peritoneal fazer 100mg a cada 12-24horas.

- Voriconazol: usar dose de ataque 6mg/kg cada 12 horas, duas vezes e após 4 mg/kg/dia cada 12 horas para CLCr > 50ml/min. Se CLCr < 50ml/min não utilizar solução endovenosa. Para hemodiálise ou diálise peritoneal usar 4 mg/kg/dia a cada 12 horas.

3.5.3. Derivados sulfamídicos

Apresentam excreção renal, são removidos pela diálise e seus metabólitos são pouco solúveis em pH ácido, podendo levar à formação de cristais que se depositam nos túbulos renais, com obstrução e dano renal. Casos de nefrite intersticial também são descritos. Por isso, devem ser evitados em pacientes com insuficiência renal.

VI. Interações medicamentosas

Quadro 3 – Interações medicamentosas de sulfametoxazol-trimetoprim e anfotericina B

Medicamentos	Sulfametoxazol-trimetoprim (SXT)	Anfotericina B
Azatioprina	Risco de leucopenia por supressão medular Monitorar	Não foram encontradas interações
Aminoglicosídeos	Não foram encontradas interações	Nefrotoxicidade Contraindicada a combinação
Ciclosporina	Ciclosporina Risco de nefrotoxicidade Evitar uso combinado	Nefrotoxicidade Ototoxicidade Contraindicada a combinação
Digoxina	Digoxina Uso com cautela	Risco de toxicidade Monitorar cuidadosamente
Fenitoína	Fenitoína Usar com cautela e monitorar	Não foram encontradas interações
Isoniazida	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Loperamida	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Metotrexate	Toxicidade do metotrexate Monitorar	Não foram encontradas interações
Metformina	Metformina Interação menor	Não foram encontradas interações
Rifampicina	SXT Monitorar	Não foram encontradas interações
Pirimetamina	Risco de anemia megaloblástica Monitorar	Não foram encontradas interações
Varfarina	Efeito da varfarina Evitar uso combinado	Não foram encontradas interações
Tiazídicos	Risco de púrpura trombocitopênica Monitorar	Não foram encontradas interações

Fonte: Adaptado de Medscape English, 2017 e Epocrates. Athenahealth Inc USA, 2017.

Quadro 4 – Principais interações medicamentosas para antifúngicos azólicos

Medicamentos	Fluconazol	Itraconazol	Cetoconazol	Voriconazol	Posaconazol
Amitriptilina	↑QT*. Evitar uso combinado	↑QT*. Evitar uso combinado	↑QT*. Evitar uso combinado	↑QT*. Evitar uso combinado	↑QT*. Evitar uso combinado
Varfarina	↑varfarina. Evitar uso combinado	↑varfarina. Evitar uso combinado	↑varfarina. Evitar uso combinado	↑varfarina. Evitar uso combinado	↑varfarina. Evitar uso combinado
Bloqueadores de canal de cálcio	↑o efeito do bloqueador Combinação não contraindicada	↑o efeito do bloqueador Combinação não contraindicada	↑o efeito do bloqueador Combinação não contraindicada	↑o efeito do bloqueador Combinação não contraindicada	↑o efeito do bloqueador Combinação não contraindicada
Carbamazepina	↑carbamazepina Monitorizar nível sérico da carbamazepina Usar com cautela	↑carbamazepina Monitorizar nível sérico da carbamazepina Usar com cautela	↑carbamazepina Monitorizar nível sérico da carbamazepina Usar com cautela	↑carbamazepina Monitorizar nível sérico da carbamazepina Usar com cautela	↑carbamazepina Monitorizar nível sérico da carbamazepina Usar com cautela
Ciclosporina	↑ciclosporina Usar com cautela	↑itraconazol ↑ciclosporina Monitorar tratamento clínico	↑ciclosporina Monitorar nível sérico	↑ ciclosporina Monitorar nível sérico	↑posaconazol ↑ciclosporina Monitorar tratamento clínico
Fenitoína	↑fenitoína, usar com cautela	↓itraconazol Evitar uso combinado	↑fenitoína ↓cetoconazol Evitar uso combinado	↑fenitoína ↓voriconazol Evitar uso combinado ou monitorar	↑fenitoína ↓posaconazol Evitar uso combinado
Isoniazida	Não foram encontradas interações	↓itraconazol Monitorar nível sérico	↓cetoconazol Combinação contra indicada	↑voriconazol Monitorar nível sérico	Não foram encontradas interações
Inibidoras de bomba de próton (omeprazol)	↑os efeitos dos IBP Usar com cautela	↓itraconazol Evitar uso combinado	↓cetoconazol Combinação contraindicada	↑os efeitos dos IBP Usar com cautela	↓posaconazol Evitar uso combinado
Lovastatina/sinvastatina	↑Lovastatina/sinvastatina Combinação contraindicada	↑Lovastatina/sinvastatina Combinação contraindicada Risco de miopatia e rabdomiólise	↑Lovastatina/sinvastatina Combinação contraindicada Risco de miopatia e rabdomiólise	↑Lovastatina/sinvastatina Combinação contraindicada Risco de miopatia e rabdomiólise	↑Lovastatina/sinvastatina Combinação contraindicada Risco de miopatia e rabdomiólise
Midazolam/triazolam oral	↑midazolam Risco de depressão respiratória Evitar uso combinado	↑midazolam Risco de depressão respiratória Combinação contraindicada	↑midazolam Risco de depressão respiratória Combinação contraindicada	↑midazolam Risco de depressão respiratória Evitar uso combinado	↑midazolam Risco de depressão respiratória Evitar uso combinado
Rifampicina/rifabutina	↓fluconazol ↓rifampicina Considerar aumento da dose de fluconazol	↓itraconazol ↓rifampicina Monitorar eficácia do tratamento	↓cetoconazol ↓rifampicina Monitorar eficácia do tratamento	↓voriconazol ↓rifampicina Combinação contraindicada	↓posaconazol ↓rifampicina Monitorar eficácia do tratamento
Sirolimus	↑sirolimus Combinação contraindicada	↑sirolimus Usar com cautela	↑sirolimus Combinação contraindicada	↑sirolimus Combinação contraindicada	↑sirolimus Combinação contraindicada
Tacrolimus	↑QT ↑tacrolimus Evitar uso combinado	↑tacrolimus Evitar uso combinado	↑tacrolimus Evitar uso combinado	↑tacrolimus Usar com cautela	↑acrolimus Usar com cautela

Fonte: Adaptado de Medscape English, 2017 e Epocrates. Athenahealth Inc USA, 2017.

*Intervalo QT no eletrocardiograma

Quadro 5 – Interação medicamentosa entre os principais antirretrovirais e antifúngicos azólicos

Antirretroviral	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol
Zidovudina	↓ zidovudina Interação menor	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Tenofovir	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Lamivudina	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Efavirenz (evitar uso com azólicos)	Interação menor	↑ efavirenz ↓ itraconazol	↑ efavirenz ↓ voriconazol	↑ efavirenz ↓ posaconazol
Dolutegravir	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações
Darunavir	↑ darunavir	↑ darunavir Evitar uso combinado	↑ darunavir	↑ darunavir
Ritonavir	↑ ritonavir Usar com cautela	↑ ritonavir ↑ itraconazol Evitar uso combinado	↑ ritonavir ↓ voriconazol Combinação contraindicada	↑ ritonavir ↑ posaconazol
Lopinavir/Ritonavir	↑ lopinavir ↑ ritonavir Usar com cautela	↑ lopinavir ↑ ritonavir ↑ itraconazol Evitar combinação	↑ ritonavir ↓ voriconazol Combinação contraindicada	↑ lopinavir ↑ ritonavir ↓ posaconazol Usar com cautela
Atazanavir	↑ atazanavir Interação menor	↑ atazanavir ↑ itraconazol Usar com cautela	↑ atazanavir Combinação contraindicada	↑ atazanavir Interação menor
Abacavir	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações	Não foram encontradas interações

Fonte: Adaptado de Medscape English, 2017 e Epocrates. Athenahealth Inc USA, 2017.

VII. Critérios de cura

A duração da terapia deve ser fundamentada em critérios de cura embasados em parâmetros clínicos, micológicos e imunológicos

1. Critérios clínicos

Ausência ou regressão dos sinais e sintomas da doença, tais como a cicatrização das lesões tegumentares, a involução das adenomegalias e a estabilização do peso corporal.

2. Critérios radiológicos

As opacidades pulmonares, inicialmente de padrão nodular, micronodular ou reticular, e as lesões cavitárias, tendem a se transformar em imagens lineares, indicando cicatrização e fibrose (redução e estabilização do velamento).

3. Critérios imunológicos

Espera-se que com o tratamento, ocorra a negatificação do título de anticorpos ou a sua estabilização em valores baixos.

BIBLIOGRAFIA: II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose – 2017.