

TRATAMENTO CLÍNICO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Clinical treatment of paracoccidioidomycosis: an integrative literature review

Otto Heber Avila Lyra¹, Felipe Luiz Silveira Bizarria²

^{1,2}Residência Médica em Clínica Médica. Hospital São Francisco na Providência de Deus - HUSF, Bragança Paulista - SP.

Resumo

Introdução: A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, especialmente do Brasil, causada por fungos do gênero *Paracoccidioides*. Apesar da relevância clínica, as opções terapêuticas ainda apresentam limitações, como longos períodos de tratamento, efeitos adversos e elevada taxa de abandono. **Objetivo:** Revisar e analisar criticamente as principais evidências científicas publicadas nos últimos 10 anos sobre o tratamento clínico da PCM. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada na base de dados PubMed, utilizando a estratégia de busca: "*paracoccidioidomycosis*[title] AND *treatment*[title] NOT *diagnosis*". Foram incluídos artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis em texto completo e que abordassem diretamente o tratamento da PCM. Após triagem, cinco artigos foram selecionados para análise. **Resultados:** Os estudos revisados abordaram tanto tratamentos convencionais quanto terapias experimentais. O itraconazol foi destacado como a droga de escolha em casos moderados, com melhor eficácia e tolerabilidade. Compostos inovadores, como o ciclopalladado 7a e a anfotericina B veiculada por nanopartículas magnéticas, demonstraram atividade antifúngica promissora e baixa toxicidade em modelos animais. Um estudo clínico observacional evidenciou alterações hematológicas em pacientes com PCM crônica que se normalizaram com o tratamento, sugerindo potencial para monitoramento terapêutico. **Conclusão:** Os tratamentos atuais para PCM são eficazes, mas ainda limitados por fatores como toxicidade e tempo prolongado. As terapias emergentes oferecem perspectivas promissoras, reforçando a necessidade de novos estudos clínicos que validem sua eficácia e segurança na prática médica.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose, Antifúngicos, Tratamento clínico, Micose sistêmica, Terapias emergentes.

Abstract

Background: Paracoccidioidomycosis (PCM) is a systemic mycosis endemic to Latin America, especially Brazil, caused by fungi of the *Paracoccidioides* genus. Despite its clinical relevance, therapeutic options still have limitations, such as long treatment periods, adverse effects and a high drop-out rate. **Aim:** To review and critically analyze the main scientific evidence published in the last 10 years on the clinical treatment of PCM. **Methods:** This is an integrative literature review carried out in the PubMed database, using the search strategy: "*paracoccidioidomycosis*[title] AND *treatment*[title] NOT *diagnosis*". Articles published in the last 10 years, available in full text and directly addressing the treatment of PCM were included. After screening, five articles were selected for analysis. **Results:** The studies reviewed addressed both conventional treatments and experimental therapies. Itraconazole was highlighted as the drug of choice in moderate cases, with better efficacy and tolerability. Innovative compounds, such as cyclopalladate 7a and amphotericin B delivered by magnetic nanoparticles, have shown promising antifungal activity and low toxicity in animal models. An observational clinical study showed hematological changes in patients with chronic PCM that normalized with treatment, suggesting potential for therapeutic monitoring. **Conclusion:** Current treatments for PCM are effective, but still limited by factors such as toxicity and prolonged duration. Emerging therapies offer promising prospects, reinforcing the need for new clinical studies to validate their efficacy and safety in medical practice.

Keywords: Paracoccidioidomycosis, Antifungals, Clinical treatment, Systemic mycosis, Emerging therapies.

Introdução

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, especialmente do Brasil, causada por fungos do gênero *Paracoccidioides*, adquirida por inalação de conídios presentes no solo, com os pulmões como porta de entrada e possível disseminação para outros órgãos (HAHN *et al.*, 2022; PEÇANHA *et al.*, 2017). Afeta principalmente homens adultos que trabalham em áreas rurais, com razão homem:mulher de até 13,7:1, devido à proteção estrogênica (BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011; FERREIRA, 2009; TRINDADE *et al.*, 2017). Apresenta-se nas formas crônica (mais comum) e aguda/subaguda (juvenil), sendo a primeira predominante em adultos e a segunda em jovens, com manifestações sistêmicas (BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011; FERREIRA, 2009; PEÇANHA *et al.*, 2017). Ainda, pode simular tuberculose ou câncer, exigindo atenção diagnóstica nas regiões endêmicas (FERREIRA, 2009).

Os principais fatores de risco para a paracoccidiodomicose (PCM) envolvem exposição ambiental, características do hospedeiro e comorbidades. A exposição ocupacional ou residencial a áreas rurais, especialmente em atividades que revolvem o solo, como agricultura e desmatamento, é o fator mais relevante, com surtos documentados após grandes intervenções ambientais (BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011; DO VALLE *et al.*, 2017). Há forte associação com tabagismo (até 85%) e alcoolismo (até 56%), que comprometem a imunidade. Comorbidades como HIV aumentam a gravidade e mortalidade, especialmente na forma aguda/subaguda, além de tuberculose e doença de Chagas, que compartilham fatores epidemiológicos semelhantes (ALMEIDA *et al.*, 2017; BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011; HAHN *et al.*, 2019).

A forma crônica da doença é a mais comum, e evolui lentamente, com sintomas respiratórios como tosse crônica, dispneia e hemoptise, além de lesões mucocutâneas dolorosas na cavidade oral, com aspecto moriforme e pontos hemorrágicos, e lesões cutâneas ulceradas ou verrucosas (BRAZÃO-SILVA *et al.*, 2011; HAHN *et al.*, 2019). Pode haver envolvimento da laringe, adrenais, sistema nervoso central, ossos e articulações (BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011; BOCCA *et al.*, 2013; LUCINDA; POLANSKI, 2017). Já a forma aguda/subaguda é mais rara, e progride rapidamente com linfadenomegalia generalizada, hepatoesplenomegalia, febre, perda de peso e sintomas constitucionais intensos (BOCCA *et al.*, 2013; BELLISSIMO-RODRIGUES *et al.*, 2011). Em imunossuprimidos, como pacientes com HIV/AIDS, as formas clínicas podem se sobrepor, com maior gravidade e disseminação. Manifestações atípicas, como lesões orais isoladas semelhantes a câncer ou sintomas otorrinolaringológicos incomuns, também podem ocorrer e dificultar o diagnóstico (LUCINDA; POLANSKI, 2017; MESSINA *et al.*, 2020).

O diagnóstico da paracoccidiodomicose (PCM) baseia-se na combinação de métodos clínicos, micológicos, histopatológicos, sorológicos e, cada vez mais, moleculares. O padrão-ouro continua sendo a identificação direta do *Paracoccidioides* spp. em amostras clínicas (escarro, lavado broncoalveolar, aspirado de linfonodos ou biópsias), por microscopia e cultura, embora esta última seja lenta (HAHN *et al.*, 2022; SYLVESTRE *et al.*, 2018). Testes sorológicos, como a imunodifusão em gel duplo (DID), são amplamente utilizados e têm sensibilidade de cerca de 90% em casos não tratados, mas apresentam menor sensibilidade em recaídas e infecções por *P. lutzii*, devido à variabilidade antigênica (SYLVESTRE *et al.*, 2018). Ensaio ELISA baseados no antígeno gp43 de *P. brasiliensis* oferecem alta sensibilidade e especificidade, mas são menos eficazes para *P. lutzii*, exigindo novos alvos antigênicos (DA SILVA *et al.*, 2016; MARQUES DA SILVA *et al.*, 2003). A detecção do antígeno gp43 circulante por ELISA de inibição tem se mostrado eficaz, inclusive em soro, líquido e lavado broncoalveolar (MARQUES DA SILVA *et al.*, 2003). Técnicas moleculares como PCR e RT-qPCR, que identificam marcadores genéticos específicos, têm alta sensibilidade e especificidade e permitem distinguir as espécies, mas ainda estão restritas a centros especializados (HAHN *et al.*, 2022; MARQUES DE MACEDO *et al.*, 2024). Métodos emergentes, como espectroscopia no infravermelho com análise quimiométrica, mostram potencial diagnóstico elevado, embora ainda não sejam padrão clínico (KOEHLER *et al.*, 2022).

A paracoccidiodomicose é uma micose sistêmica endêmica da América Latina, especialmente prevalente no Brasil, que representa um importante problema de saúde pública nas regiões rurais. Apesar de sua incidência significativa, a doença ainda é subdiagnosticada e frequentemente confundida com outras patologias, como tuberculose e neoplasias, o que atrasa o início do tratamento adequado. A diversidade clínica da PCM, aliada às particularidades epidemiológicas, às limitações nos métodos diagnósticos e, principalmente ao tratamento e acompanhamento destes pacientes, reforça a necessidade de constante atualização sobre as melhores estratégias terapêuticas. Diante disso, justifica-se a realização de uma revisão integrativa da literatura para reunir e analisar criticamente

as evidências disponíveis sobre o tratamento clínico da PCM, promovendo maior embasamento científico para a prática médica, especialmente em contextos de atenção básica e saúde pública nas regiões endêmicas.

Objetivo

Realizar uma revisão da literatura acerca do tratamento clínico da paracoccidioomicose.

Método

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que utilizou como base de dados a PUBMED, considerando a seguinte estratégia de busca: *paracoccidioomycosis[title] AND treatment[title] NOT diagnosis*. Foram considerados para esta revisão artigos de qualquer natureza publicados nos últimos 10 anos.

Resultados

A busca pelas referências foi realizada no mês de junho de 2025, sendo identificados 7 artigos que responderam adequadamente a estratégia de busca previamente estabelecida. Após a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos, 2 artigos foram eliminados, sendo um por se tratar de uma errata relacionada a um artigo não selecionado na busca, e outro por não estar disponível na íntegra. Após essa etapa, os 5 artigos restantes foram lidos em sua íntegra e apresentados na seção a seguir considerando a ordem cronológica da data em que foram publicados. Um resumo das principais informações desses artigos é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo das principais informações dos artigos selecionados.

Autores (Ano)	Título Original (Inglês)	Tipo de Estudo	Conclusão Principal
Shikanai-Yasuda et al. (2015)	<i>Paracoccidioomycosis Treatment</i>	Revisão narrativa	O tratamento da PCM deve ser individualizado conforme a gravidade clínica; itraconazol é a droga de escolha, e novas terapias estão em avaliação para melhorar eficácia e adesão.
Arruda et al. (2015)	<i>Cyclopalladated Compound 7a Induces Apoptosis- and Autophagy-Like Mechanisms in Paracoccidioides and Is a Candidate for Paracoccidioomycosis Treatment</i>	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (modelo animal)	O composto ciclopaladado 7a demonstrou efeito antifúngico por mecanismos de apoptose e autofagia, com boa tolerância em modelo murino, sendo promissor como nova terapia.
Saldanha et al. (2016)	<i>Antifungal Activity of Amphotericin B Conjugated to Nanosized Magnetite in the Treatment of Paracoccidioomycosis</i>	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> (modelo animal)	A formulação de anfotericina B com nanopartículas magnéticas foi eficaz contra PCM experimental, com baixa toxicidade e potencial de reduzir frequência de administração.
Kanegae et al. (2020)	<i>Parengyodontium album Isolated from Cutaneous Lesions of a Pacific White-Sided Dolphin (Lagenorhynchus obliquidens) During Treatment for Paracoccidioomycosis Ceti</i>	Relato de caso (veterinário)	O fungo <i>P. album</i> , geralmente considerado não patogênico, causou infecção oportunista resistente durante imunossupressão associada à PCM-C, destacando risco emergente.
Brito et al. (2024)	<i>Analysis and Interpretation of Automated Blood Count in the Treatment of Chronic Paracoccidioomycosis</i>	Estudo observacional clínico	O hemograma revelou alterações frequentes em pacientes com PCM crônica, como anemia e monocitose, que se normalizaram após o tratamento, auxiliando no monitoramento terapêutico.

Fonte: Dados coletados pelos autores.

Discussão

Segundo Shikanai-Yasuda et al. (2015), o tratamento da paracoccidioomicose (PCM) varia conforme a forma clínica e a gravidade da doença, sendo geralmente dividido em duas fases: indução,

com controle dos sintomas agudos por meio de medicamentos mais potentes e, por vezes, mais tóxicos; e manutenção, com fármacos orais que favorecem a adesão ao longo prazo. Entre as principais opções terapêuticas estão os derivados de sulfonamidas, como a sulfadiazina e a associação sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMT), que são eficazes, de baixo custo e amplamente distribuídos pelo sistema público de saúde, embora exijam tratamentos prolongados e apresentem efeitos adversos hematológicos. Os antifúngicos azólicos, como o itraconazol, cetoconazol, fluconazol e voriconazol, também são amplamente utilizados, sendo o itraconazol considerado o mais eficaz e bem tolerado, apesar de sua absorção variável em casos de envolvimento gastrointestinal. Esses destacam-se pela escolha no tratamento de formas leves e moderadas. A anfotericina B é reservada para os casos mais graves, podendo ser usada em formulações convencionais ou lipossomais, com esta última oferecendo menor toxicidade renal e melhor penetrância em SNC. Outras opções, como a terbinafina, têm sido empregadas em casos de falha terapêutica. Estudos comparativos indicam maior eficácia e menor tempo de tratamento com itraconazol em relação ao SMX-TMT, embora ambos apresentem boa resposta clínica quando utilizados corretamente. Em pacientes imunocomprometidos, como os coinfectados por HIV, as taxas de recaída são mais altas, o que exige seguimento mais rigoroso e tratamento prolongado. Além disso, adjuvantes como corticosteroides têm sido empregados em reações paradoxais inflamatórias, e agentes imunomoduladores experimentais, como glicoproteínas fúngicas e glucanos, demonstram potencial em modelos animais. O manejo das sequelas, como insuficiência adrenal e fibrose pulmonar, também pode requerer terapias complementares específicas.

Para Arruda et al. (2015), a paracoccidioidomicose, causada por espécies do gênero *Paracoccidioides*, é atualmente a principal causa de morte por micoses sistêmicas no Brasil e em outros países da América Latina. Apesar da relevância clínica dessa infecção, as opções terapêuticas disponíveis permanecem limitadas, de longa duração e associadas a altas taxas de abandono, recaídas, efeitos tóxicos e sequelas. Frente a esse cenário, estudos anteriores demonstraram que o composto ciclopaladado 7a apresenta eficácia no tratamento de diversos tipos de câncer e da doença de Chagas, sem toxicidade significativa em modelos animais. Recentemente, evidências mostraram que esse mesmo composto inibe, de forma dose-dependente, o crescimento *in vitro* de *Paracoccidioides lutzii* (Pb01) e de diferentes isolados de *P. brasiliensis* — incluindo o altamente virulento Pb18, além dos menos virulentos Pb2, Pb3 e Pb4 — sendo o Pb18 o mais resistente à ação do fármaco. Além disso, leveduras oportunistas como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* também se mostraram sensíveis ao composto. Em modelo murino (camundongos BALB/c), o tratamento intraperitoneal com dose baixa de 30 µg/ml/dia por 20 dias, iniciado 30 dias após infecção intratraqueal por Pb18, resultou em uma carga fúngica pulmonar significativamente reduzida. Imagens de microscopia eletrônica sugeriram que o mecanismo de ação do composto envolve processos semelhantes à apoptose e à autofagia. Células leveduriformes de Pb18 tratadas com o composto 7a apresentaram condensação de cromatina, degradação de DNA, produção de ânion superóxido e aumento na atividade de metacaspases — indicativos de apoptose. A presença de vacúolos autofágicos e sua acidificação, observada por coloração com LysoTracker e monodansilcadaverina (MDC), reforçaram a hipótese de um mecanismo autofágico associado à morte celular fúngica. Considerando sua boa tolerância *in vivo* e os efeitos sobre o crescimento fúngico mediados por processos gerais de apoptose e autofagia, o composto ciclopaladado 7a desponta como uma nova e promissora alternativa terapêutica para o tratamento da PCM e outras micoses sistêmicas.

Segundo Saldanha et al. (2016), estudos recentes investigaram a atividade antifúngica de um sistema carreador magnético inovador, desenvolvido com base na incorporação da anfotericina B à superfície de nanopartículas de magnetita previamente recobertas com uma bicamada de ácido láurico. Ensaio *in vitro* compararam essa formulação com a anfotericina B livre, demonstrando que o nanocomplexo apresentou atividade antifúngica eficaz, sem citotoxicidade para células epiteliais urinárias humanas e com baixa toxicidade para macrófagos peritoneais. A eficácia do composto também foi avaliada em um modelo experimental de paracoccidioidomicose. Camundongos BALB/c foram infectados intratraquealmente com *Paracoccidioides brasiliensis* e tratados com o nanocomplexo por 30 ou 60 dias, com início do tratamento um dia após a infecção. Os resultados demonstraram que a anfotericina B acoplada às nanopartículas magnéticas foi eficaz contra a PCM experimental, sem induzir alterações clínicas, bioquímicas ou histopatológicas, tampouco efeitos genotóxicos na medula óssea. Dessa forma, a associação da anfotericina B a nanopartículas de magnetita estabilizadas com ácido láurico surge como uma nanotecnologia promissora no tratamento da paracoccidioidomicose experimental. Além de manter atividade antifúngica comparável à forma

livre do fármaco, a formulação apresentou melhor perfil de segurança e permitiu a redução no número de administrações necessárias.

De acordo com Kanegae et al. (2020), o consumo expressivo de frutos do mar no Japão impulsiona uma vigilância rigorosa sobre seus ecossistemas marinhos, incluindo a detecção de fungos potencialmente patogênicos. Nesse contexto, durante o tratamento de um golfinho macho da espécie *Lagenorhynchus obliquidens* (golfinho-do-Pacífico-de-laterais-brancas) acometido por paracoccidiodomicose ceti (PCM-C), cinco colônias fúngicas brancas e flocosas, com genótipos e características morfológicas idênticas, foram isoladas a partir de biópsias cutâneas de lesões granulomatosas na pele, em 2018. A análise morfológica e molecular identificou os isolados como *Parengyodontium album*, um fungo conhecido por sua capacidade de produzir proteases de interesse industrial e, mais recentemente, por sua associação a micoses emergentes. As lesões observadas no animal apresentavam estruturas esféricas peroladas, compostas por queratinócitos hiperplásicos, sem sinais de malignidade. Curiosamente, apesar de os isolados demonstrarem crescimento a 35 °C, sua classificação filogenética os posicionou em um agrupamento de cepas ambientais e clínicas previamente descritas como incapazes de crescer nessa temperatura. A infecção oportunista detectada nesse caso pode estar relacionada a um quadro de imunossupressão secundária à PCM-C. É importante destacar que, embora o *P. album* seja tradicionalmente considerado um microrganismo não patogênico, com aplicações industriais e atividade antitumoral, ele possui potencial para causar infecções não apenas superficiais, mas também sistêmicas, sendo de difícil tratamento devido à sua elevada resistência aos antifúngicos convencionais.

Por fim, segundo Brito et al. (2024), o hemograma é uma ferramenta essencial para avaliar a produção e a diferenciação celular da medula óssea durante infecções, além de auxiliar na estimativa da gravidade da doença e no monitoramento da resposta terapêutica. No entanto, o perfil hematológico nas formas crônicas da paracoccidiodomicose (PCM) ainda é pouco estudado. Com o objetivo de aprofundar a compreensão das alterações hematológicas ao longo da evolução clínica da PCM crônica, foi realizado um acompanhamento de 62 pacientes, majoritariamente homens (96,8%) com média de idade de 54,3 anos (DP 6,9), analisando o hemograma, incluindo células imaturas, por meio de equipamento automatizado antes e durante o tratamento. No momento do diagnóstico, observaram-se anemia em 45,2% dos casos, monocitose em 38,7% e leucocitose em 17,7%, alterações que se tornaram menos frequentes após a cura clínica. A anemia foi particularmente associada aos casos mais graves. Durante o seguimento, observou-se aumento dos níveis de hemoglobina e do conteúdo de hemoglobina nos reticulócitos, além de redução progressiva de leucócitos, monócitos, neutrófilos, granulócitos imaturos e plaquetas. Essas alterações demonstram que a PCM crônica gera distúrbios hematológicos manejáveis, principalmente na série vermelha. A presença frequente de monocitose reforça o papel ativo dos monócitos na resposta imunológica à infecção. Após o tratamento, especialmente com a obtenção da cura clínica, houve melhora significativa em diversos parâmetros hematológicos, o que evidencia o impacto direto da infecção crônica sobre o sistema hematopoiético, incluindo alterações nos reticulócitos e nas células imaturas da série branca.

Na análise comparativa dos cinco artigos selecionados sobre o tratamento clínico da paracoccidiodomicose (PCM), foram observadas importantes concordâncias quanto à busca por terapias mais eficazes, menos tóxicas e que reduzam o tempo de tratamento. Tanto Arruda et al. (2015) quanto Saldanha et al. (2016) destacam compostos inovadores – ciclopaladado 7a e anfotericina B acoplada a nanopartículas magnéticas, respectivamente – como alternativas promissoras, demonstrando significativa atividade antifúngica em modelos experimentais, com baixos níveis de toxicidade e potencial para aplicações clínicas. Ambos os estudos também convergem ao relatar mecanismos celulares específicos na ação antifúngica: apoptose e autofagia no caso do ciclopaladado 7a e segurança biológica em tecidos no caso da formulação nanotecnológica da anfotericina B.

Bruto et al. (2024) acrescenta outra dimensão ao tratamento da PCM ao analisar os efeitos hematológicos da doença e sua evolução durante o acompanhamento clínico. Esse estudo concorda com os demais ao reforçar a necessidade de monitoramento contínuo durante o tratamento, mas diverge por seu foco clínico-laboratorial, voltado à resposta imunológica e à recuperação hematopoiética, em contraste com as abordagens terapêuticas e farmacológicas dos demais artigos. Kanegae et al. (2020) contribui com um relato singular envolvendo PCM em ambiente marinho, o que, embora não se relacione diretamente com estratégias terapêuticas humanas, reforça a diversidade de manifestações da doença e a possibilidade de infecções oportunistas por fungos emergentes como *Parengyodontium album*, resistente aos antifúngicos convencionais. Tal observação destaca um ponto

de alerta comum a todos os estudos: a necessidade de desenvolver novos tratamentos antifúngicos eficazes frente à crescente resistência fúngica.

Finalmente, embora os artigos variem quanto aos seus modelos (in vitro, animal, clínico humano ou veterinário), todos compartilham a preocupação com os limites dos tratamentos atuais, apontando caminhos distintos, mas complementares, para a melhoria da terapêutica da PCM. Em síntese, a literatura atual converge no reconhecimento da insuficiência dos esquemas terapêuticos tradicionais e diverge nas abordagens específicas investigadas, revelando a complexidade do manejo clínico dessa micose sistêmica negligenciada.

Conclusão

A paracoccidioidomicose continua sendo uma importante micose sistêmica negligenciada na América Latina, com impacto significativo na saúde pública, sobretudo em áreas rurais do Brasil. A revisão integrativa da literatura demonstrou que, embora os esquemas terapêuticos convencionais – como o uso de sulfonamidas, azólicos e anfotericina B – ainda desempenhem papel central no manejo clínico da doença, surgem novas abordagens promissoras que visam otimizar a eficácia, reduzir a toxicidade e melhorar a adesão ao tratamento. Compostos experimentais, como o ciclopalladado 7a, e formulações nanotecnológicas da anfotericina B mostraram atividade antifúngica relevante e perfis de segurança favoráveis em modelos pré-clínicos, indicando caminhos inovadores para terapias futuras. Além disso, a análise de parâmetros hematológicos revelou alterações frequentes, como anemia e monocitose, que se normalizam após a resposta terapêutica, sugerindo seu potencial como marcadores de monitoramento clínico. Apesar dos avanços, a resistência fúngica, a variabilidade das manifestações clínicas e a limitada disponibilidade de métodos diagnósticos sensíveis em áreas endêmicas reforçam a necessidade de investimentos em pesquisas clínicas, estratégias de diagnóstico precoce e desenvolvimento de novos antifúngicos. Portanto, o aprimoramento contínuo do conhecimento sobre a PCM é essencial para a condução de tratamentos mais eficazes e personalizados, contribuindo para a redução da morbidade e mortalidade associadas à doença.

Referências

- ALMEIDA, F. A. de; NEVES, F. F.; MORA, D. J.; REIS, T. A. D.; SOTINI, D. M.; RIBEIRO, B. D. M.; ANDRADE-SILVA, L. E.; NASCENTES, G. N.; FERREIRA-PAIM, K.; SILVA-VERGARA, M. L. Paracoccidioidomycosis in Brazilian Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, n. 2, p. 368-372, 2017.
- ARRUDA, D. C.; MATSUO, A. L.; SILVA, L. S.; REAL, F.; LEITÃO, N. P.; PIRES, J. H. S.; CAIRES, A. C. F.; GARCIA, D. M.; CUNHA, F. F. M.; PUCCIA, R.; LONGO, L. V. G. Cyclopalladated Compound 7a Induces Apoptosis- and Autophagy-Like Mechanisms in Paracoccidioides and Is a Candidate for Paracoccidioidomycosis Treatment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 59, n. 12, p. 7214-7223, 2015.
- BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; MACHADO, A. A.; MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis epidemiological features of a 1,000-cases series from a hyperendemic area on the southeast of Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 85, n. 3, p. 546-550, 2011.
- BOCCA, A. L.; AMARAL, A. C.; TEIXEIRA, M. M.; SATO, P. K.; SHIKANAI-YASUDA, M. A.; SOARES FELIPE, M. S. Paracoccidioidomycosis: eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. *Future Microbiology*, v. 8, n. 9, p. 1177-1191, 2013.
- BRAZÃO-SILVA, M. T.; ANDRADE, M. F.; FRANCO, T.; RIBEIRO, R. I. M. A.; SILVA, W. dos S.; FARIA, G.; FARIA, P. R. de; CARDOSO, S. V.; LOYOLA, A. M. Paracoccidioidomycosis: a series of 66 patients with oral lesions from an endemic area. *Mycoses*, v. 54, n. 4, p. e189-195, 2011.
- BRITO, E. da C. A. de; FRANÇA, A. de O.; SIQUEIRA, I. V.; FÉLIX, V. L. T.; REZENDE, A. A.; AMORIM, B. C.; SILVA, S. E. R. da; MENDES, R. P.; WEBER, S. S.; PANIAGO, A. M. M. Analysis and Interpretation of Automated Blood Count in the Treatment of Chronic Paracoccidioidomycosis. *Journal of Fungi (Basel, Switzerland)*, v. 10, n. 5, p. 317, 2024.
- DA SILVA, J. de F.; DE OLIVEIRA, H. C.; MARCOS, C. M.; ASSATO, P. A.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; MENDES-GIANNINI, M. J. S. Advances and challenges in paracoccidioidomycosis serology caused by Paracoccidioides species complex: an update. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 84, n. 1, p. 87-94, 2016.
- DO VALLE, A. C. F.; MARQUES DE MACEDO, P.; ALMEIDA-PAES, R.; ROMÃO, A. R.; LAZÉRA, M. D. S.; WANKE, B. Paracoccidioidomycosis after Highway Construction, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, v. 23, n. 11, p. 1917-1919, 2017.



- FERREIRA, M. S. Paracoccidioidomycosis. *Paediatric Respiratory Reviews*, v. 10, n. 4, p. 161-165, 2009.
- HAHN, R. C.; HAGEN, F.; MENDES, R. P.; BURGER, E.; NERY, A. F.; SIQUEIRA, N. P.; GUEVARA, A.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P. Paracoccidioidomycosis: Current Status and Future Trends. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 35, n. 4, p. e0023321, 2022.
- HAHN, R. C.; RODRIGUES, A. M.; DELLA TERRA, P. P.; NERY, A. F.; HOFFMANN-SANTOS, H. D.; GÓIS, H. M.; FONTES, C. J. F.; DE CAMARGO, Z. P. Clinical and epidemiological features of paracoccidioidomycosis due to *Paracoccidioides lutzii*. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 13, n. 6, p. e0007437, 2019.
- KANEGAE, H.; TOMINO, N.; NAKAMURA, Y.; MINAKAWA, T.; YAGUCHI, T.; IZAWA, T.; SANO, A.; ITANO, E. N.; UEDA, K. *Parangyodontium album* Isolated from Cutaneous Lesions of a Pacific White-Sided Dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*) During Treatment for Paracoccidioidomycosis. *Ceti. Mycopathologia*, v. 185, n. 6, p. 1021-1031, 2020.
- KOEHLER, A.; SCROFERNEKER, M. L.; PEREIRA, B. A. S.; PEREIRA DE SOUZA, N. M.; DE SOUZA CAVALCANTE, R.; MENDES, R. P.; CORBELLINI, V. A. Using infrared spectroscopy of serum and chemometrics for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 221, p. 115021, 2022.
- LUCINDA, L. R.; POLANSKI, J. F. Unusual Otolaryngologic Manifestations of Paracoccidioidomycosis: A Case Report and Review of Literature. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 96, n. 5, p. 1136-1138, 2017.
- MARQUES DA SILVA, S. H.; COLOMBO, A. L.; BLOTTA, M. H. S. L.; LOPES, J. D.; QUEIROZ-TELLES, F.; PIRES DE CAMARGO, Z. Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid, and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 41, n. 8, p. 3675-3680, 2003.
- MARQUES DE MACEDO, P.; STURNY-LECLÈRE, A.; HAMANE, S.; PAUTET, T.; RODRIGUES, A. M.; FREITAS, D. F. S.; VALLE, A. C. F. do; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; ALMEIDA-PAES, R.; ALANIO, A. A new quantitative reverse transcription PCR assay to improve the routine diagnosis of paracoccidioidomycosis. *Medical Mycology*, v. 63, n. 1, p. myae125, 2024.
- MESSINA, F.; ROMERO, M.; BENCHETRIT, A.; MARIN, E.; ARECHAVALA, A.; DEPARDO, R.; NEGRONI, R.; SANTISO, G. Clinical and microbiological characteristics of paracoccidioidomycosis in patients with AIDS in Buenos Aires, Argentina. *Medical Mycology*, v. 58, n. 1, p. 22-29, 2020.
- PEÇANHA, P. M.; BATISTA FERREIRA, M. E.; MASSARONI PEÇANHA, M. A.; SCHMIDT, E. B.; LAMAS DE ARAÚJO, M.; ZANOTTI, R. L.; POTRATZ, F. F.; DELBONI NUNES, N. E.; GONÇALVES FERREIRA, C. U.; DELMAESTRO, D.; FALQUETO, A. Paracoccidioidomycosis: Epidemiological and Clinical Aspects in 546 Cases Studied in the State of Espírito Santo, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 97, n. 3, p. 836-844, 2017.
- SALDANHA, C. A.; GARCIA, M. P.; IOCCA, D. C.; REBELO, L. G.; SOUZA, A. C. O.; BOCCA, A. L.; ALMEIDA SANTOS, M. de F. M.; MORAIS, P. C.; AZEVEDO, R. B. Antifungal Activity of Amphotericin B Conjugated to Nanosized Magnetite in the Treatment of Paracoccidioidomycosis. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 10, n. 6, p. e0004754, 2016.
- SHIKANAI-YASUDA, M. A. PARACOCIDIOIDOMYCOSIS TREATMENT. *Revista Do Instituto De Medicina Tropical De Sao Paulo*, v. 57 Suppl 19, n. Suppl 19, p. 31-37, 2015.
- SYLVESTRE, T. F.; CAVALCANTE, R. de S.; DA SILVA, J. de F.; PANIAGO, A. M. M.; WEBER, S. S.; PAULETTI, B. A.; DE CARVALHO, L. R.; DOS SANTOS, L. D.; MENDES, R. P. Serological proteomic biomarkers to identify *Paracoccidioides* species and risk of relapse. *PloS One*, v. 13, n. 8, p. e0202804, 2018.
- TRINDADE, A. H.; MEIRA, H. C.; PEREIRA, I. F.; DE LACERDA, J. C. T.; DE MESQUITA, R. A.; SANTOS, V. R. Oral paracoccidioidomycosis: Retrospective analysis of 55 Brazilian patients. *Mycoses*, v. 60, n. 8, p. 521-525, 2017.