
	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

1. CID – 10: B41, B41.0, B41.7, B41.8, B41.9

2. Revisão das Alterações

DATA	Nº REVISÃO	ALTERAÇÃO
07/07/2020	01	Protocolo original
08/08/2022	02	Atualizações relacionadas à prescrição de Itraconazol e fluxograma de atendimento.

3. Objetivos

Organizar fluxos e procedimentos, relativos ao diagnóstico, manejo e tratamento da Paracoccidioidomicose na Instituição.



**Público Alvo:** médicos residentes /assistentes do Instituto de Infectologia Emilio Ribas

4. Introdução

A paracoccidioidomicose se relaciona às atividades agrícolas manejos do solo como terraplanagem, práticas de jardinagem, transporte de produtos vegetais dentre outras. A infecção ocorre na grande maioria das vezes nas duas primeiras décadas de vida, embora as manifestações clínicas surjam muitos anos depois, quando não exercem mais estas atividades.

Como não se constitui em doença de notificação compulsória, não temos dados precisos de sua incidência.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

A doença é causada por fungos termodimórficos de duas principais espécies: Paracoccidioides brasiliensis (P. brasiliensis) e Paracoccidioides lutzii (P. lutzii).

## 5. Conceito:

Paracoccidioidomicose é micose sistêmica de aquisição predominantemente inalatória, que costuma cursar com evolução insidiosa, frequentemente acometendo pulmões, principalmente de fumantes e que se apresenta com caráter altamente fibrosante.

Pode ter como consequência, sequelas graves, se o diagnóstico e tratamento não forem instituídos precoce e adequadamente.

## 6. Diagnóstico



### 6.1 Clínico

O padrão ouro para o diagnóstico da paracoccidioidomicose é o encontro do fungo em exame a fresco de tecidos e/ou fluidos ou secreções. Os testes sorológicos são utilizados no auxílio diagnóstico, mas principalmente no acompanhamento e monitorização da resposta terapêutica.

Podem ser usadas as seguintes categorias diagnósticas:

- 1) Caso confirmado: Pacientes com manifestações clínicas compatíveis com a doença em cuja secreção, fluido corporal, material de lesão for observado a presença de elementos fúngicos compatíveis com o Paracoccidioides em exame micológico direto ou exame histopatológico assim como seu isolamento em cultivo de qualquer material biológico.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidiodomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

- 2) Caso provável: Pacientes com manifestações compatíveis com a doença e títulos de anticorpos séricos anti *P. brasiliensis*/*P. lutzii* detectados preferencialmente por teste de imunodifusão dupla quantitativa ou contraímuno eletroforese.
- 3) Caso suspeito: Paciente com uma ou mais das seguintes manifestações, durante um período de pelo menos quatro semanas, excluído tuberculose e outras que cursam com quadro semelhante: tosse com ou sem expectoração, dispneia, odinofagia, rouquidão, lesões cutâneas e ou mucosas do tipo úlceras, vegetações, placas, nódulos, adenomegalias com ou sem supuração, criança ou adulto jovem com hepatoesplenomegalia e ou tumoração abdominal.

## 6.2 Laboratorial



Diagnóstico Sorológico: importante no auxílio diagnóstico e no acompanhamento, pois permitem avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Temos disponíveis os métodos: Imunodifusão dupla (IDD) realizado pelo Instituto Adolfo Lutz, contraímuno eletroforese (CIE), ensaio enzimático (ELISA) e imunoblot.

Estes testes apresentam sensibilidade entre 80-95% e especificidade 85-100%.

Em pessoas vivendo com HIV ou nas portadoras de imunodeficiência primária e/ou secundária, a sensibilidade pode ser menor conforme tabela:

	HIV+	HIV negativo
Imunodifusão	65%	89%
Contraímuno eletroforese	77,5%	98,7%
Elisa	95%	100%

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

Os títulos tem correlação com a gravidade das formas clínicas, sendo mais elevado nas formas aguda/subaguda e formas disseminadas da doença. Nas formas localizadas assim como em pacientes imunodeprimidos, estes testes podem resultar negativos.

Reações falso-positivas podem ocorrer em soros de pacientes com: histoplasmose, aspergilose, leishmaniose.

## 7.0 Diagnóstico Diferencial

Tuberculose, outras micoses sistêmicas, neoplasias.



## 8.0 Tratamento

### 8.1 Hospitalar

#### Indicações de internação: formas graves.

- ✓ Pacientes com forma disseminada com as seguintes complicações: alterações neurológicas, insuficiência respiratória, perda de peso superior a 10% do seu peso corporal, involuntariamente, envolvimento gastrointestinal apresentando diarreia e/ou obstipação, icterícia, ascite, alterações hemodinâmicas.
- ✓ Pacientes que apresentam, como comorbidades, AIDS, tuberculose, neoplasia, mediante deterioração clínica.
- ✓ Pacientes que apresentam instabilidade clínica, tais como DPOC descompensada, cor pulmonale, doença de Addison, estenose de laringe ou traqueia.
- ✓ Títulos sorológicos altos (maior 1/64)

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

## 8.2 Ambulatorial

Após coleta da história epidemiológica, IDSA, antecedentes pessoais e familiares, exame físico; rastrear extensão da doença através de tomografias de crânio, tórax e abdome, coletar sorologia e provas inflamatórias inespecíficas.

Recomenda-se retornos mensais nos primeiros três meses observando adesão ao esquema terapêutico, tolerabilidade e resposta clínica, depois de alcançados estes objetivos, os retornos podem ser trimestrais.

Devem ser acompanhados com os seguintes exames: hemograma, provas inflamatórias inespecíficas (PCR, VHS, eletroforese de proteínas), sorologia para Pb micose em todos os retornos e exames radiológicos a cada seis meses.

## 8.3 Abordagem terapêutica:

**1) Formas graves e disseminadas:** devem ser tratadas preferencialmente com Anfotericina B que é droga com ação fungicida in vitro para o Paracoccidioides e que pode ser encontrado nas formulações Anfotericina B desoxicolato ou em formulações lipídicas (lipossomal ou em complexo lipídico).



Esquemas terapêuticos:

**Indução:** Anfotericina B desoxicolato dose 0,7mg/kg/dia.

\*Anfotericinas lipídicas doses 3-5mg/kg/dia, perfazendo um total de 25-30mg/kg ou estabilidade clínico laboratorial do paciente.

Na impossibilidade do uso da Anfotericina recomenda-se o uso da formulação venosa do Cotrimoxazol na dose de 10mg/kg, baseado no trimetoprim, intravenoso de 8/8 horas ou Fluconazol na dose de 800-1200 mg/dia intravenoso.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emílio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

## 2) Formas leves e moderadas/consolidação das formas graves:

- ✓ **\*\*Itraconazol 400mg/dia oral é a droga que mostra a melhor resposta terapêutica além do menor número de recidivas (5% após cinco anos de suspensão). Como sua absorção ocorre em meio ácido, não deve ser administrado em jejum, com alimentos alcalinos. O ideal seria com refeições leves. Não deve ser administrada com medicamentos que reduzem a acidez gástrica. Contraindicada nas formas com acometimento de sistema nervoso central.**
- ✓ Fluconazol 800mg/dia oral mostra boa resposta apesar de poucos estudos, penetra bem em sistema nervoso central.
- ✓ Cotrimoxazol (sulfametoxazol/trimetoprim) 800/160mg, a cada 12 horas, oral, embora tenha ação fungistática exigindo maior tempo de tratamento quando comparado com o Itraconazol além de mais recidivas (25% com Cotrimoxazol e 5% com Itraconazol em 5 anos).



A resposta terapêutica deve ser monitorada conforme descrito no item acompanhamento ambulatorial. Em caso de ausência de Itraconazol na fase de consolidação, o tratamento pode ser substituído pelo Cotrimoxazol na dose acima descrita temporariamente.

### Observações:

\*Para liberação de Anfotericina complexo lipídico pelo Ministério da Saúde, deve ser preenchido documento que esta na INTRANET → pasta DOCUMENTOS → PASTA FARMACIA → **Ficha de solicitação de antifúngicos para MICOSES SISTÊMICAS**. Este documento deve ser encaminhado à farmácia em conjunto com a sorologia de HIV do paciente e o exame comprobatório da infecção fúngicas.

\*\* Para liberação de Itraconazol pelo Ministério da Saúde há necessidade de encaminhamento para farmácia: relatório médico contendo (data de nascimento do paciente, cartão SUS, data do diagnóstico, forma clínica, e tratamento programado), receita médica, sorologia HIV do paciente e exame comprobatório do paciente.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-</b> <b>V02</b>	<b>Término</b> <b>Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início</b> <b>Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

Outra possibilidade de liberação do remédio é pelas unidades da prefeitura. É possível consultar estoque através do programa Aqui tem Remédio. Segue link <http://aquitemremedio.prefeitura.sp.gov.br/>. Não havendo estoque no IIER ele poderá retirar o medicamento na unidade mais próxima a sua residência.

#### 8.4 Reconstituição Imune

Em pacientes imunodeprimidos e com AIDS pode ocorrer piora do quadro após uso de antirretrovirais, depois de responderem ao medicamento antifúngico.

#### 8.5 Critérios de cura



A suspensão do tratamento baseia-se em critérios de remissão/negativação clínica, micológica, radiológica, imunológica e manutenção dos mesmos por pelo menos 6 meses.

- Critérios clínicos: cicatrização das lesões, involução das adenomegalias e estabilização do peso corporal.
- Critérios micológicos: negativação do exame micológico
- Critérios radiológicos: remissão do padrão inflamatório
- Critérios imunológicos: negativação da sorologia ou estabilização em títulos  $\frac{1}{2}$  acompanhada da negativação das provas inflamatórias inespecíficas e manutenção das mesmas por período não inferior a 6 meses.

#### 8.6 Acompanhamento pós-terapêutico:

Não podemos erradicar o paracoccidioides do organismo por isso após a suspensão terapêutica, os retornos ambulatoriais com acompanhamento sorológico e provas inflamatórias inespecíficas devem ocorrer após três meses e depois a cada seis meses por dois anos.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emilio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005- V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

## 8.7 Sequelas

Doença com alto impacto de fibrose que leva a alterações anatômicas e funcionais nos órgãos acometidos principalmente os pulmões. Por isso a prevenção de recidivas mostra-se de fundamental importância.

## 9.0 Profilaxia



Em pacientes com contagem de linfócitos CD4 inferior ou igual a 200 cel./mm<sup>3</sup> deve ser instituída a profilaxia secundária com Itraconazol 200mg/dia ou Sulfametoxazol/trimetoprim dois comprimidos 800mg/160mg até que a contagem de células CD4 mantenha-se acima de 200cel/mm<sup>3</sup> por período superior a três meses.

## 10.0 Indicadores

- 1) Percentual de Pb micose em população HIV positiva, atendidas e internadas.
- 2) Percentual de recidivas (considerando a recidiva o reaparecimento da doença, depois de cumprida todas as etapas do tratamento e suspensão da terapia)

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.





	<b>Instituto de Infectologia Emílio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidioidomicose</b>	<b>Código</b>  <b>PC-DDM-005-V02</b>	<b>Término Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

## 11.0 Referências Bibliográficas

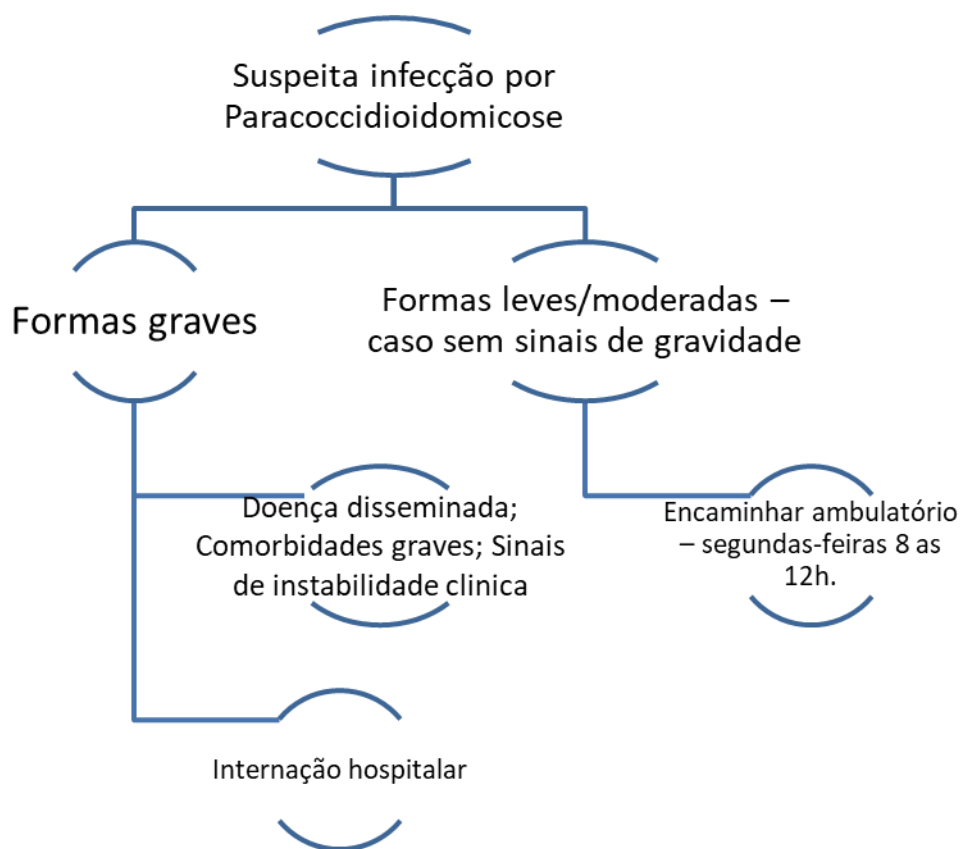
1. Maria Aparecida Shikanai-Yasuda e cols. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Epidemiol. Serv. Saúde 2018; 27:1-39.
2. Vermelho M.B.F., Correia A.S., Michailowsky T.C.A., Suzat E.K.K., Ibanes A.S., Almeida L.A., Khoury Z., Barba M.F., Alterações abdominais na paracoccidioidomicose disseminada: achados na tomografia computadorizada. Radiol. Bras. vol. 48 n2 São Paulo mar/abr 2015
3. Buccheri R., Khoury Z., Barata L.C., Bernard G. Incubation Period and Early Natural History Events of Acute Form of Paracoccidioidomycosis: Lessons from Patients with a Single Paracoccidioides spp. Exposure. Mycopathologia 2016; 181:435
4. Brummer E., Castaneda E, Restrepo A. Paracoccidioidomycosis: an update. Clin. Microbiol. Ver. 1993;6:89.
5. Tobon AM, Agudelo C.A., Osorio M.L. et al. Residual pulmonary abnormalities in adult patients with chronic paracoccidioidomycosis: prolonged follow-up after itraconazole therapy. Clin. Infect. Dis 2003; 37:898.
6. Pb micose com comprometimento de SNC. rev. soc. bras.med.trop. vol. 42 n6 Uberaba, dec.2009.
7. Vinicius Pedroso, Márcia Carvalho Vilela, Enio Pedroso, Antonio Teixeira.
8. Comparison between Itraconazole and Cotrimoxazole in the treatment of Pb mycosis. Plos. Negl. Trop. Dis. 2014 apr;8 (4). Ricardo Souza Cavalcante, Tatiane F. Silvestre, Adrile Levorato, Lidia Carvalho, Rinaldo Poncio Mendes.
9. Paracoccidioidomycosis in Brazilian patients with and without Human Immunodeficiency Virus Infection. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016 nov. 28. Almeida F.A., Neves F. F., Mora D. et al.
10. Sorological diagnosis of Paracoccidioidomycosis in HIV coinfected patients. Fernando Belíssimo Rodrigues; Lucia Helena Vitali; Roberto Martinez. Mem. Instituto Oswaldo Cruz. Vol. 105 n 7 Rio de Janeiro 2010.
11. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F, Mendes RP, et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. Rev. Soc. Bras. Med Trop 2006;39:297.

SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.

	<b>Instituto de Infectologia Emílio Ribas</b> <b>Protocolo Clínico</b> <b>Manejo da Paracoccidiodomicose</b>	<b>Código</b> <b>PC-DDM-005-</b> <b>V02</b>	<b>Término</b> <b>Vigência</b> <b>10/10/2024</b>	<b>Início</b> <b>Vigência</b> <b>10/10/2022</b>	
	<b>Elaborador</b> <b>Dra. Zarifa Khoury</b>				

## 12. Fluxograma

Fluxograma para orientação do tratamento de paracoccidiodomicose seguindo as formas clínicas.



SCIH	Diretoria de Divisão Médica	Diretoria de Divisão de Enfermagem	Diretoria de Farmácia	Supervisão de Protocolos	Diretoria Científica	Diretoria Técnica
Nilton José Cavalcante	Ralcyon F A Teixeira	Jurini Valdisi da Silva	Tânia Bessa	Edgar Bortholi	Ricardo Bammann	Luiz Carlos Pereira Jr.