

Relato de Caso

Lesões Orais como o Primeiro Sinal Clínico de Paracoccidioidomicose Multifocal: Relato de Caso

Paulo Sérgio Pina ^{1,*}, Antônio Roberto Garcia Júnior ², Rafael Antônio Souza da Silva ³, Wallena Albuquerque da Cunha ¹, Décio Santos Pinto Júnior ¹, Celso Augusto Lemos Júnior ², Camilla Vieira Esteves ²

¹ Divisão de Patologia Oral e Maxilofacial, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Faculdade de Odontologia, Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU), São Paulo, Brasil.

* Correspondência: ps.souzapina@alumni.usp.br.

Resumo: Relatar um caso multifocal de paracoccidioidomicose (PCM) com envolvimento oral, pulmonar e adrenal, destacando os desafios diagnósticos e o papel dos profissionais de Odontologia na detecção precoce. Um homem brasileiro de 50 anos, tabagista e etilista, apresentou úlceras orais, perda de peso e sintomas respiratórios. As análises clínicas, histopatológicas e de imagem confirmaram PCM por *Paracoccidioides brasiliensis*, com disseminação pulmonar e adrenal. O tratamento incluiu anfotericina B lipossomal, reposição com hidrocortisona e terapia fotodinâmica (TFD) para as lesões orais, seguida de manutenção com sulfametoxazol-trimetopríma. A terapia combinada levou à resolução das lesões orais e cutâneas, melhora respiratória e estabilização adrenal. Após 10 meses, o paciente apresentou ganho de peso e ausência de recorrência. Apesar da alta prevalência de PCM no Brasil, o diagnóstico tardio ainda é comum devido à não obrigatoriedade de notificação e à limitada conscientização entre profissionais de saúde. As manifestações orais precederam os sintomas sistêmicos, enfatizando o papel do cirurgião-dentista no diagnóstico precoce. A PCM é uma micose sistêmica subdiagnosticada, com potencial desfecho grave. O reconhecimento de lesões orais como indicadores iniciais possibilita intervenção oportuna e previne complicações sistêmicas. Ampliar a conscientização entre profissionais da saúde bucal e médica, juntamente com a melhoria da vigilância epidemiológica, é essencial para otimizar o prognóstico e reduzir a morbidade.

Palavras-chave: Paracoccidioidomicose; Úlcera Oral; Prevalência; Diagnóstico Tardio.



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

1. Introdução

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção fúngica endêmica das regiões tropicais da América Latina, causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis* [1-3]. Esse agente etiológico foi descrito pela primeira vez no Brasil pelo pesquisador Adolpho Lutz em 1908, marcando um importante marco na compreensão das micoses sistêmicas [4]. A PCM é considerada uma doença ocupacional, pois está intimamente associada a atividades que envolvem revolvimento do solo, como práticas agrícolas, desmatamento e obras de terraplanagem. Além de fontes ambientais como solo e partículas de poeira, que podem transportar o fungo em suspensão, evidências recentes apontam o tatu-galinha (*Dasyurus novemcinctus*) como provável reservatório natural do patógeno [3-5].

Observa-se maior prevalência em homens, uma vez que a transformação de *P. brasiliensis* em sua forma patogênica leveduriforme é inibida pelo hormônio feminino 17-β-

estradiol, o qual desempenha papel crucial no desenvolvimento da doença [6, 7]. A enfermidade afeta principalmente indivíduos entre 30 e 50 anos. Clinicamente, a PCM é caracterizada por lesões cutâneas, linfadenopatia e comprometimento pulmonar. As manifestações orais frequentemente incluem úlceras superficiais com tendência ao sangramento, apresentando aspecto em “amora” [3, 6, 8].

Embora a PCM seja classicamente restrita às áreas endêmicas da América Latina, diversos estudos têm relatado casos importados em regiões não endêmicas, especialmente na Europa e América do Norte, devido à migração, turismo ou exposição ocupacional no exterior [9-11]. Esses casos ressaltam a crescente relevância global das micoses tropicais negligenciadas, que muitas vezes apresentam desafios diagnósticos em países pouco familiarizados com sua epidemiologia [12]. Erros diagnósticos e reconhecimento tardio são frequentes nesses cenários, podendo levar a complicações sistêmicas graves [13]. Assim, ampliar o conhecimento sobre a PCM para além de suas regiões endêmicas é fundamental para a detecção precoce e o manejo terapêutico adequado [14].

Este relato apresenta um caso de paracoccidioidomicose com envolvimento mucocutâneo, pulmonar e adrenal em um homem de 50 anos, com curso clínico de 5 anos. Além disso, discutimos as principais características clínicas e o manejo terapêutico do caso.

2. Relato de Caso

Um homem negro brasileiro de 50 anos, residente em área rural e com longa história de uso de tabaco e álcool, apresentou lesões dolorosas, ulceradas e com aspecto de “amora” na cavidade oral, que vinham piorando progressivamente ao longo dos últimos cinco anos. O paciente relatou que o período de lockdown durante a COVID-19 prejudicou significativamente sua capacidade de buscar atendimento médico na cidade, atrasando o diagnóstico e o tratamento. Ele também descreveu perda de peso não intencional de 13 kg nos dois meses anteriores, principalmente devido à dificuldade para deglutir alimentos sólidos e até mesmo água. Sintomas adicionais incluíam tosse seca, fadiga e episódios de febre noturna. O exame extraoral revelou lesões crostosas na região perioral e na glabella, além de linfadenopatia cervical inflamatória, trismo, sialorreia e dificuldade na fala (Figura 1).

Com base na apresentação clínica e na história do paciente, foi estabelecido um diagnóstico provisório de paracoccidioidomicose (PCM). Esse diagnóstico foi confirmado por meio de biópsia incisional da borda lateral da língua, que revelou um processo inflamatório granulomatoso crônico caracterizado por células gigantes multinucleadas e numerosas estruturas fúngicas de aspecto leveduriforme (Figura 2). Exames de imagem demonstraram espessamento adrenal bilateral. Os exames laboratoriais revelaram níveis elevados de ACTH associados a baixos valores de cortisol matinal, um perfil hormonal compatível com insuficiência adrenal primária secundária à infiltração fúngica do córtex adrenal, como frequentemente descrito em casos de PCM disseminada.

O paciente permaneceu hospitalizado por 20 dias e recebeu terapia de reposição com hidrocortisona, juntamente com anfotericina B lipossomal. Como adjuvante ao tratamento antifúngico sistêmico, foi realizada terapia fotodinâmica (TFD) com o objetivo de reduzir a dor local e a carga fúngica na cavidade oral. A TFD foi conduzida utilizando azul de metileno (0,01%) como fotossensibilizador, ativado por luz laser vermelha e infravermelha, com dose de energia de 6 J por ponto. Embora a TFD não seja considerada terapia padrão para infecções fúngicas profundas, como a PCM, seu uso já foi relatado em outras micoses subcutâneas. O paciente recebeu todas as informações referentes ao caráter experimental do procedimento e assinou um termo de consentimento específico. Nenhum evento adverso foi observado. A melhora clínica das lesões orais ocorreu paralelamente ao tratamento antifúngico sistêmico durante a internação.

Após a alta, o tratamento foi mantido em domicílio com hidrocortisona e Bactrim® (sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg), resultando em significativa melhora

clínica, incluindo regressão quase completa das lesões orais e ganho de 20 kg após 10 meses de acompanhamento.

Figura 1. A a D. Lesões com aspecto de “amora” acometendo língua, comissura labial, mucosa jugal e gengiva. E. Lesão cutânea localizada na região glabellar. F. Aumento volumétrico na região submandibular, compatível com linfadenopatia inflamatória.

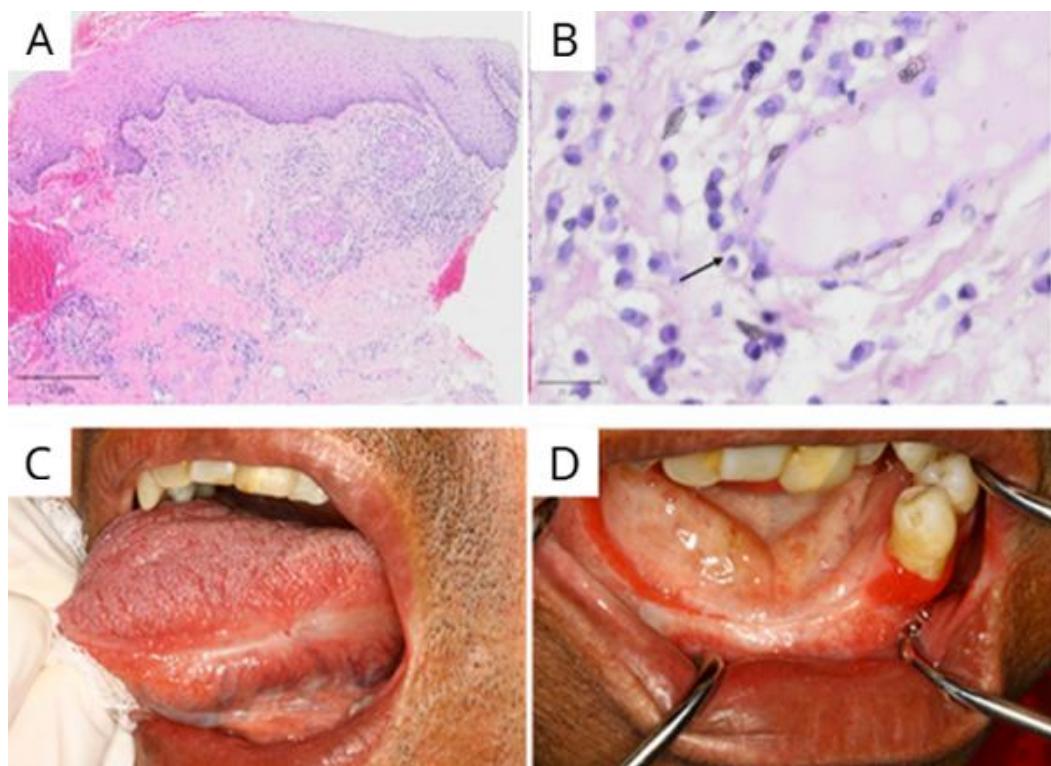


3. Discussão e Conclusão

A paracoccidioidomicose (PCM) permanece uma doença tropical negligenciada no Brasil, apesar de sua expressiva prevalência em regiões endêmicas, como o Sudeste, Sul e Centro-Oeste do país [10, 15]. Sua classificação como uma doença não obrigatória de notificação compulsória dificulta a vigilância epidemiológica robusta, contribuindo para o subdiagnóstico e o atraso no tratamento [16]. Essa lacuna em saúde pública é particularmente preocupante, considerando o potencial da doença para disseminação sistêmica, cronicidade e impacto significativo na qualidade de vida. De acordo com as tendências epidemiológicas descritas na literatura, a PCM acomete predominantemente homens adultos entre a terceira e a quinta décadas de vida, padrão igualmente observado no perfil clínico do paciente relatado neste caso [17-19].

As manifestações clínicas orais da PCM são bem estabelecidas na literatura e se assemelham aos achados descritos em nossa investigação. Elas são caracterizadas por lesões múltiplas ou isoladas, com aspecto morfológico semelhante a “morango” ou “amora”, apresentando superfície granular, coloração eritematosa e margens irregulares. Essas lesões são frequentemente encontradas nos lábios, gengiva, rebordo alveolar e palato duro, embora relatos também apontem sua ocorrência em outras regiões da cavidade oral. Além disso, sintomas como dor, dificuldade mastigatória e halitose podem estar presentes [3, 17, 20].

Figura 2. A. Fotomicrografia mostrando hiperplasia epitelial e processo inflamatório granulomatoso crônico no tecido da lesão oral (coloração por Hematoxilina & Eosina [H&E]). B. Corte corado pelo método do Ácido Periódico de Schiff (PAS) revela uma grande célula leveduriforme de *Paracoccidioides* (seta), com brotos-filhas que lembram a morfologia clássica de “orelhas do Mickey Mouse”, fagocitada no citoplasma de uma célula gigante multinucleada. C a D. Acompanhamento do paciente após 10 meses de tratamento, mostrando regressão significativa das lesões.



Embora o paciente tenha convivido com as lesões orais por aproximadamente cinco anos, a progressão para o acometimento sistêmico provavelmente ocorreu de maneira gradual e passou despercebida devido a múltiplas barreiras. Durante esse período, ele buscou atendimento com diversos profissionais, porém o diagnóstico permaneceu inconclusivo. O início da pandemia de COVID-19 restringiu ainda mais o acesso aos serviços de saúde, levando a atrasos no seguimento e no diagnóstico, um fenômeno amplamente documentado entre doenças tropicais negligenciadas [21]. Apesar dos testes sorológicos negativos para HIV e da ausência de diabetes ou disfunção hepática, o uso prolongado de álcool e tabaco pode ter comprometido suas defesas imunológicas e facilitado a invasão fúngica mais profunda. Esses fatores, em conjunto, contribuíram para a transição de uma apresentação localizada para um quadro clínico disseminado da PCM.

As manifestações clínicas orais da PCM estão bem estabelecidas na literatura e são semelhantes aos resultados descritos em nossa investigação. Elas se caracterizam por lesões múltiplas ou isoladas, com aspecto morfológico semelhante a amora, apresentando superfície granular, coloração eritematosa e margens irregulares. Essas lesões são frequentemente encontradas nos lábios, gengiva, rebordo alveolar e palato duro, embora relatos também apontem ocorrências em outras regiões da cavidade oral. Além disso, sintomas como dor, dificuldade de mastigação e halitose estão relacionados a essas alterações [3, 17, 20].

Embora o paciente tenha convivido com lesões orais por aproximadamente cinco anos, a transição para o envolvimento sistêmico provavelmente evoluiu de forma gradual e passou despercebida devido a múltiplas barreiras. Ele buscou atendimento com diversos

profissionais durante esse período, mas o diagnóstico permaneceu indefinido. O início da pandemia de COVID-19 restringiu ainda mais o acesso aos serviços de saúde, levando a atrasos no acompanhamento e no diagnóstico — fenômeno bem documentado entre doenças tropicais negligenciadas [21]. Apesar dos testes sorológicos negativos para HIV e da ausência de diabetes ou disfunção hepática, seu uso prolongado de álcool e tabaco pode ter comprometido as defesas imunológicas e facilitado a invasão fúngica mais profunda. Esses fatores, em conjunto, contribuíram para a evolução de um quadro localizado para uma apresentação clínica disseminada da PCM.

Uma vez diagnosticado, o paciente foi submetido a uma abordagem terapêutica combinada com anfotericina B lipossomal, indicada para casos graves e disseminados devido à menor nefrotoxicidade em comparação com a formulação convencional, e Bactrim® (sulfametoaxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg; SMX-TMP), uma combinação antimicrobiana sinérgica também eficaz contra *Paracoccidioides spp.* Esse esquema foi escolhido como terapia de manutenção em vez do itraconazol devido ao histórico de uso crônico de álcool pelo paciente e ao risco associado de hepatotoxicidade. Essa decisão é respaldada pelas diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para PCM, que recomendam SMX-TMP como alternativa adequada em casos com comorbidades hepáticas potenciais. O regime terapêutico mostrou-se eficaz no controle da infecção, levando a regressão significativa das lesões e melhora clínica geral.

Além da terapia antifúngica sistêmica, o paciente recebeu TFD para manejo das extensas lesões orais. Embora ainda não seja considerada tratamento padrão para PCM, a TFD foi aplicada seguindo um protocolo institucional como terapia local adjuvante, com o objetivo de reduzir a carga fúngica e o desconforto sintomático. Essa decisão foi apoiada pela literatura que destaca o potencial da TFD em infecções fúngicas, especialmente aquelas que envolvem áreas superficiais ou mucocutâneas. Uma revisão recente relatou sua eficácia em candidíase oral, onicomicose e tinhos, e descreveu benefícios em micoses mais profundas, como cromoblastomicose e mucormicose, quando utilizada em combinação com agentes antifúngicos sistêmicos [22]. Dado seu perfil de segurança favorável e seu mecanismo de ação local por meio da geração de espécies reativas de oxigênio, a TFD pode servir como opção terapêutica complementar em casos selecionados de doença fúngica disseminada com acometimento da cavidade oral.

O envolvimento adrenal na PCM ocorre quando *Paracoccidioides brasiliensis* se dissemina além dos pulmões, atingindo estruturas endócrinas por disseminação hematogênica ou linfática [23,24]. As glândulas adrenais são particularmente vulneráveis devido às altas concentrações locais de esteroides, que criam um microambiente imunossuprimido que facilita a persistência fúngica [22,26]. Essas glândulas são consideradas “santuários” potenciais, onde o patógeno pode escapar da ação antifúngica mesmo após tratamento sistêmico [23,25]. Enquanto estudos de autópsia relatam invasão adrenal em até 85–90% dos casos fatais [23, 27, 28], a insuficiência funcional é observada em 44–48% dos pacientes com base nos níveis séricos de cortisol [23]. Métodos de imagem, como tomografia computadorizada, ultrassonografia e medicina nuclear, também podem revelar acometimento subclínico [29], reforçando a importância da avaliação endócrina completa em casos suspeitos de disseminação.

No presente caso, a disfunção adrenal foi confirmada por achados hormonais e de imagem, evidenciando uma manifestação clínica crônica e severa da PCM [3]. O diagnóstico e a intervenção precoces são essenciais para prevenir complicações relacionadas ao sistema endócrino. Além disso, a linfadenopatia submandibular observada reflete a disseminação linfática do fungo [9], ressaltando a importância do diagnóstico diferencial, particularmente para distinguir a PCM de outras doenças infecciosas ou neoplásicas.

Este caso ressalta o papel crucial dos cirurgiões-dentistas no reconhecimento precoce de lesões orais como potenciais indicadores de micoses sistêmicas, como a PCM. O atraso diagnóstico de cinco anos, agravado pela vulnerabilidade socioeconômica e pelo acesso restrito aos serviços de saúde durante a pandemia de COVID-19, ilustra como barreiras

sistêmicas podem contribuir para a progressão da doença e desfechos clínicos graves. O uso da TFD como adjuvante ao tratamento antifúngico sistêmico demonstrou efeitos locais promissores e destaca o potencial de intervenções de suporte, específicas para o sítio, no manejo de extensos acometimentos mucosos. De modo geral, este caso reforça a importância do cuidado integrado e multidisciplinar e sugere que estratégias terapêuticas individualizadas, guiadas tanto pela apresentação clínica quanto pelo contexto do paciente, podem melhorar significativamente os desfechos na PCM disseminada.

Financiamento: Nenhum.

Aprovação em Comitê de Ética em Pesquisa: Os autores expressam sua gratidão ao paciente por sua valiosa colaboração e por fornecer consentimento para compartilhar este caso para fins educacionais e científicos. Também estendemos nossos agradecimentos às Faculdades Metropolitanas Unidas (FMU) e à Universidade de São Paulo (USP) pelo apoio acadêmico e institucional no desenvolvimento deste trabalho.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Nenhum.

Referência

1. Griffiths J, Colombo AL, Denning DW. The case for paracoccidioidomycosis to be accepted as a neglected tropical (fungal) disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(5): e0007195.
2. Hotez PJ, Fenwick A, Savioli L, Molyneux DH. Rescuing the bottom billion through control of neglected tropical diseases. *Lancet.* 2009;373(9674):1570–5.
3. Ministério da Saúde (BR). Guia de vigilância em saúde. 5a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2019.
4. Canteros CE. Paracoccidioidomicosis: crónica de una enfermedad olvidada. *Rev Argent Microbiol.* 2018;50(3):180–4.
5. Barrozo LV, Benard G, Silva ME, Bagagli E, Marques SA, Mendes RP, et al. First description of a cluster of acute/subacute paracoccidioidomycosis cases and its association with a climatic anomaly. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(3):e643.
6. Albuquerque Neto AD, Amorim Júnior DS, Carvalho YR, Germano AR, da Silva MCP, Germano JMF. Diagnosis and treatment of paracoccidioidomycosis in the maxillofacial region: a report of 5 cases. *Case Rep Otolaryngol.* 2018;2018:1–6.
7. Arruda JAA, Monteiro BV, Oliveira LCS, Leão JC, Mesquita RA, Lima JS, et al. A multicentre study of oral paracoccidioidomycosis: analysis of 320 cases and literature review. *Oral Dis.* 2018;24(8):1492–502.
8. Costa A, de Souza BC, Vilela A, da Silva J, Sousa D. A Brazilian male with typical oral and pulmonary paracoccidioidomycosis. *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:42.
9. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Martinez R, Almeida DR, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(5):715–40.
10. Martinez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel).* 2017;3(1):1.
11. Rodrigues FB, Machado AA, Martinez R, et al. Paracoccidioidomycosis: epidemiological features of a 1,000-case series from a hyperendemic area in southeast Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(3):546–50.
12. Ajello L, Polonelli L. Imported paracoccidioidomycosis: a public health problem in non-endemic areas. *Eur J Epidemiol.* 1985;1(3):160–5.
13. Lambertucci JR, Botelho JS, Melo FH. Osteomielite pelo Paracoccidioides brasiliensis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35(3):271–2.
14. Wagner G, Moertl D, Glechner A, et al. Paracoccidioidomycosis diagnosed in Europe: a systematic literature review. *J Fungi (Basel).* 2021;7(2):157.
15. Oliveira MS, Brandão TB, Coracin FL, et al. Diagnosis at different stages of paracoccidioidomycosis with oral manifestation: report of two cases. *J Mycol Med.* 2020;30(4):101022.
16. do Valle ACF, Costa RLB, Fialho-Monteiro PC. Interpretation and clinical correlation of serologic tests in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol.* 2001;39(4):373–7.
17. Albuquerque Neto AD, Amorim Júnior DS, Carvalho YR, Germano AR, da Silva MCP, Germano JMF. Diagnosis and treatment of paracoccidioidomycosis in the maxillofacial region: a report of 5 cases. *Case Rep Otolaryngol.* 2018;2018:1–6.
18. Dornela Verli F, Marinho SA, Figueiredo MAZ, Yurgel LS. Perfil clínico-epidemiológico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(1):47–52.
19. Souza RAL, Costa ALF, Bormann AP, Sanches MH, Capistrano HM, et al. Oral paracoccidioidomycosis in a non-endemic region from Brazil: a short case series. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(10):e865–70.
20. Abreu e Silva MA, Carvalho YR, Almeida OP. Important aspects of oral paracoccidioidomycosis: a literature review. *Mycoses.* 2013;56(5):436–43.

21. Butala CB, Cave RNR, Fyfe J, Coleman PG, Yang GJ, Welburn SC. Impact of COVID-19 on the neglected tropical diseases: a scoping review. *Infect Dis Poverty.* 2024;13(1):55. doi:10.1186/s40249-024-01223-2.
22. Dai T, Gupta A, Murray CK, Vrahas MS, Tegos GP, Hamblin MR. Photodynamic therapy for the treatment of fungal infections: current knowledge and future perspectives. *Photodiagn Photodyn Ther.* 2022;38:102787. doi:10.1016/j.pdpdt.2022.102787.
23. Agudelo CA, Restrepo A, Molina D, et al. Identification of *Paracoccidioides brasiliensis* in adrenal gland biopsies of two patients with paracoccidioidomycosis and adrenal insufficiency. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2009;51(1):45–8.
24. Torres CM, Sampaio SA, Pereira W, et al. Destructive lesion of the adrenal gland in South American blastomycosis (Lutz disease). *Am J Pathol.* 1952;28(1):145–55.
25. Faiçal S, Barbosa R, Vianna MR, et al. Addison's disease caused by *Paracoccidioides brasiliensis*: diagnosis by needle aspiration biopsy of the adrenal gland. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(2):280–6.
26. Oñate JM, Tóbon AM, Restrepo A. Insuficiencia suprarrenal secundaria a paracoccidioidomicosis. *Biomedica.* 2002;22(3):280–6.
27. Salfelder K, Doehnert G, Doehnert HR. Paracoccidioidomycosis: anatomic study with complete autopsies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1969;348(1):51–76.
28. Tendrich M, Furtado GC, Wanke B, et al. Adrenocortical involvement in paracoccidioidomycosis. In: Franco M, Lacaz CS, Restrepo A, Del Negro G, editors. *Paracoccidioidomycosis.* Boca Raton: CRC Press; 1993. p.303–10.
29. Yamaga LYI, Benard G, Hironaka FH, et al. The role of gallium-67 scan in defining the extent of disease in an endemic deep mycosis, paracoccidioidomycosis: a predominantly multifocal disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2003;30(6):888–94.