



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA
AMAZÔNIA OCIDENTAL**

**SOROPREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA DE
PARACOCCIDIOIDOMICOSE ENTRE OS SINTOMÁTICOS
RESPIRATÓRIOS EM RIO BRANCO – ACRE**

**RIO BRANCO, AC
2020**

MADALLEYNNE DE SOUSA COSTA SOARES

**SOROPREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA DE
PARACOCCIDIOIDOMICOSE ENTRE OS SINTOMÁTICOS
RESPIRATÓRIOS EM RIO BRANCO – ACRE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação Mestrado em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva

CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Clarice Maia Carvalho

**RIO BRANCO, AC
2020**

**SOROPREVALÊNCIA E EPIDEMIOLOGIA DE
PARACOCCIDIOIDOMICOSE ENTRE OS SINTOMÁTICOS
RESPIRATÓRIOS EM RIO BRANCO – ACRE**

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Rita do Socorro Uchôa da Silva
Universidade Federal do Acre (UFAC) - Orientadora

Prof. Dr. Dionatas Ulises de Oliveira Meneguetti
Universidade Federal do Acre (UFAC) - Membro Interno

Profa. Dra. Andréia Fernandes Brilhante
Universidade Federal do Acre (UFAC) - Membro Externo

EPÍGRAFE

O único homem que está isento de erros
é aquele que não arrisca acertar

Albert Einstein

DEDICATÓRIA

Dedico aos meus filhos Gustavo e Vinícius, a razão de tudo nesta jornada, e ao meu esposo Saulo, que é meu maior incentivador e porto seguro para tantas conquistas.

AGRADECIMENTO

À minha família, que mesmo à distância, acreditaram e vibraram por mim, contribuindo imensamente com cada palavra de apoio e incentivo. Amo vocês.

A minha linda e amada irmã por tentar me mostrar a beleza e particularidades da escrita. Te amo

A Universidade Federal do Acre e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental pela oportunidade de realizar o Mestrado proporcionando crescimento profissional e contribuindo para o desenvolvimento dos profissionais da região.

Agradecimento especial ao Laboratório de Imunodiagnóstico das Micoses da Seção de Imunologia do Serviço de Microbiologia e Imunologia da Divisão de Biologia Médica do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, em nome da Prof. Adriana Pardini Vicentini que por fornecer os antígenos e pela realização das sorologias no laboratório.

Ao CNPQ (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pelo financiamento a este projeto.

A minha querida Orientadora Prof. Dra. Rita Uchoa exemplo de pessoa e profissional. Por ser incentivadora de meus muitos primeiros passos, desde minha chegada no Acre. Por me aceitar como orientanda, mostrando-me que esforço, compromisso e dedicação podem transformar nosso caminho. Toda minha admiração e carinho!

A minha Coorientadora Profa. Dra. Clarice Maia Carvalho de quem cultivo uma profunda admiração. Pelo dinamismo, garra, seu jeito entusiasta de ver a pesquisa e por saber usar as palavras certas em cada momento. Obrigada pela paciência.

Aos colegas de pesquisa Iasmim Ferreira e Leandro Cavalcante por participar da captação de pacientes, coletas de amostras, pelo apoio e incentivo.

A minha amiga Lilia Raquel Fé, sempre disposta a ajudar e pelas inúmeras palavras de apoio, obrigado pelos grandes ensinamentos. Obrigado pela preocupação e atenção, solidariedade e carinho.

A Gecynalda Gomes, minha prima, estatística que com sua imensa paciência tentou me mostrar o caminho dos números.

A Gilberto Serato que gentilmente permitiu minha presença em sua rotina de trabalho e contribuiu imensamente na captação de pacientes nesta pesquisa, além de me ensinar sobre atenção e cuidados com seus pacientes. Gratidão por tudo.

Aos membros da Banca que aceitaram o convite para contribuir com nosso trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Mestrado em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	viii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1. Epidemiologia da Paracoccidiodomicose.....	13
2.2. Manifestações Clínicas da Paracoccidiodomicose.....	16
2.3. Coinfecção Paracoccidiodomicose e outras doenças com sintomatologia respiratória.....	17
2.4. Diagnóstico Laboratorial da Paracoccidiodomicose	18
2.5. Tratamento da Paracoccidiodomicose	22
REFERÊNCIAS.....	23
3. CAPÍTULO I.....	27
Introdução	28
Material e Métodos.....	29
Resultados.....	33
Discussão.....	36
Conclusão.....	40
Referências.....	40
ANEXO I - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	44

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Áreas geográficas da endemicidade da paracoccidioomicose na América Latina	12
Figura 2.	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> na forma leveduriformes birrefringentes ou de duplo contorno com brotamento simples ou múltiplo. Seta amarela: leveduras coradas com Azul de lactofenol; seta vermelha: leveduras coradas com tinta nanquim.	17
Figura 1.	Diagrama de preparação da lâmina de Imunodifusão com posicionamento de antígenos e amostra teste.....	23
Figura 2.	Teste de Imunodifusão A) reatividade em lâmina não corada a antígenos de <i>Paracoccidioides</i> . B) reatividade em lâmina corada: controle positivo para PCM.	24
Figura 3.	Teste de Imunodifusão - Lâmina corada com Coomassie Brilliant BlueR-250.Resultados reagentes com visualização de precipitação de reação antígeno anticorpo para paracoccidioomicose.	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Resultados da pesquisa de anticorpos séricos para identificação de Paracoccidioidomicose pela reação de Imunodifusão dupla em gel de ágar, realizada em pacientes sintomáticos respiratórios	25
Tabela 2.	Distribuição segundo as variáveis epidemiológicas dos 42 pacientes sintomáticos respiratórios submetidos à Imunodifusão Dupla para Paracoccidioidomicose, Rio Branco-Acre, dezembro de 2018 a outubro de 2019.	26
Tabela 3.	Características clínicas dos pacientes sintomáticos respiratórios com sorologia para PCM, Rio Branco –Acre.	27
Tabela 4.	Presença e local das lesões de pele ou mucosas relatadas pelos 42 pacientes sintomáticos respiratórios de acordo com o resultado do exame sorológico para PCM, Rio Branco, dezembro de 2018 a outubro de 2019.	28
Tabela 5.	Resultados dos 42 exames sorológicos para PCMe sua correlação com o Exame Micológico direto e coinfeção com tuberculose pulmonar, Rio Branco-Acre, dezembro de 2018 a outubro de 2019.....	28

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CIEF	Contra imune eletroforese
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IDD	Imunodifusão Dupla
IFD	Imunofluorescência direta
IFI	Imunofluorescência indireta
NGTA	Neoptona-Glicose-Tiamina-Asparagina
<i>P. brasiliensis</i>	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Pb B-339	Amostra B-339 de <i>P. brasiliensis</i>
PCM	Paracoccidioidomicose
RFC	Reação de Fixação de Complemento
TB	Tuberculose Pulmonar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRM-TB	Teste rápido Molecular para Tuberculose
URAPs	Unidades de Referência da Atenção Primária

SOARES, M.S.C. **Soroprevalência e epidemiologia de paracoccidioidomicose entre os sintomáticos respiratórios em Rio Branco – Acre.** Dissertação (Mestrado em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental) – Universidade Federal do Acre, Rio Branco, 2020.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose profunda sistêmica causada por um fungo do gênero *Paracoccidioides*, que engloba duas espécies *P. brasiliensis* e *P. lutzii*. A doença afeta indivíduos que tiveram contato prolongado com o solo, habitat desse fungo. Essa infecção atinge as vias aéreas superiores e pode se disseminar por outros órgãos através dos sistemas sanguíneo e linfático, podendo se manifestar de forma aguda ou crônica. Os testes sorológicos são uma alternativa que permite o diagnóstico de pacientes quando o exame direto não é efetivo ou viável e também pode ser utilizado no acompanhamento do tratamento. No Brasil, a PCM não é uma doença de notificação compulsória, fato que dificulta estimar a incidência e a prevalência da mesma. **OBJETIVO:** Identificar a soroprevalência de paracoccidioidomicose entre indivíduos sintomáticos respiratórios no município de Rio Branco-Acre. **MATERIAL E MÉTODOS** Estudo transversal, que incluiu pacientes com suspeita de doença pulmonar que procuraram três Unidades de Referência da Atenção Primária de Rio Branco – Ary Rodrigues, Claudia Vitorino e Hidalgo de Lima – a Policlínica Barral y Barral e o Hospital de referência em doenças infecciosas do Estado do Acre - FUNDHACRE, por apresentarem manifestações clínicas sugestivas de tuberculose pulmonar. As características da população pesquisada foram obtidas através da aplicação de questionário epidemiológico e clínico. A coleta de sangue por punção venosa assegurou obtenção de soro para a realização da sorologia por imunodifusão radial dupla, técnica de precipitação da reação antígeno/anticorpo, com detecção dos anticorpos presentes no soro dos pacientes. Para essa reação, foi utilizado exoantígeno Pb 339 e antígeno CFA para detecção das espécies *P. brasiliensis* e *P. lutzii*, respectivamente. **RESULTADOS:** Foram realizadas 42 análises sorológicas que demonstraram 9,5% de reações de precipitação para o antígeno de *P. brasiliensis* e, destes, 7,1% reagiram simultaneamente para antígenos de *P. lutzii*. Os reagentes para PCM foram do gênero masculino, realizaram atividade agrícola e caça, sendo 66,7% não alfabetizados, o mesmo percentual de tabagistas. Quanto às manifestações clínicas nesses indivíduos, 75% relataram perda de peso e presença de tosse com expectoração, 50% informaram que tiveram febre e lesões na pele ou mucosa e 25% referiram linfadenomegalia. **CONCLUSÃO:** detectou-se um considerável soro prevalência de *Paracoccidioides brasiliensis* nos indivíduos pesquisados. Os resultados preliminares desta pesquisa também podem servir de incentivo para outros estudos sobre as micoses sistêmicas, principalmente das formas de acometimento pulmonar na região amazônica.

Palavras-chave: imunodifusão dupla, micose sistêmica, *Paracoccidioides*,

ABSTRACT

INTRODUCTION: Paracoccidioidomycosis (PCM) is a deep systemic mycosis caused by a fungus of the genus *Paracoccidioides*, which comprises two species, *P. brasiliensis* and *P. lutzii*. The disease affects individuals who have had prolonged contact with the soil, the habitat of this fungus. This infection reaches the upper airways and can spread to other organs through the blood and lymphatic systems, and can manifest itself in an acute or chronic form. Serological tests are an alternative that allows the diagnosis of patients when direct examination is not effective or viable and can also be used to monitor treatment. In Brazil, PCM is not a compulsory notification disease, a fact that makes it difficult to estimate the incidence and prevalence of the same **OBJECTIVE:** To identify the seroprevalence of paracoccidioidomycosis among symptomatic respiratory individuals in the municipality of Rio Branco-Acre. **MATERIAL AND METHODS:** Cross-sectional study, which included patients with suspected lung disease who sought three Reference Units of Primary Care in Rio Branco - Ary Rodrigues, Claudia Vitorino and Hidalgo de Lima - the Policlínica Barral y Barral and the reference hospital for infectious diseases of the State of Acre - FUNDHACRE, for presenting clinical manifestations suggestive of pulmonary tuberculosis. The characteristics of the researched population were obtained through the application of an epidemiological and clinical questionnaire. The collection of blood by venipuncture ensured that serum was obtained to perform the serology by double radial immunodiffusion, precipitation technique of the antigen / antibody reaction, with detection of the antibodies present in the patients' serum. For this reaction, exoantigen Pb 339 and antigen CFA were used to detect the species *P. brasiliensis* and *P. lutzii*, respectively. **RESULTS:** 42 serological analyzes were performed that showed 9.5% of precipitation reactions for the *P. brasiliensis* antigen and, of these, 7.1% reacted simultaneously for *P. lutzii* antigens. The reagents for PCM were male, carried out agricultural and hunting activities, 66.7% of which were illiterate, the same percentage of smokers. As for the clinical manifestations in these individuals, 75% reported weight loss and the presence of cough with sputum, 50% reported that they had fever and lesions on the skin or mucosa and 25% reported lymphadenomegaly. **CONCLUSION:** a considerable serum prevalence of *Paracoccidioides brasiliensis* was detected in the surveyed individuals. The preliminary results of this research can also serve as an incentive for other studies on systemic mycoses, mainly of the forms of pulmonary involvement in the Amazon region.

Keywords: dual immunodiffusion, systemic mycosis, *Paracoccidioides*,

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica que representa um problema de saúde pública por afetar a população em sua fase mais produtiva (WANKE; AIDÊ, 2009). Essa doença foi descrita pela primeira vez por Adolpho Lutz, que observou lesões com comprometimento da mucosa oral que se estendiam à laringe, glândulas salivares, traqueia e alcançavam os linfonodos, sendo identificada através de exames histopatológicos de estruturas fúngicas (LUTZ, 1908), mas foi Alfonso Splendore, em 1912, o responsável pelo isolamento do agente etiológico e pela contribuição acerca da epidemiologia da doença, seguido de Floriano Paulo de Almeida, que realizou a descrição do gênero (PALHETA *et al.*, 2003).

A PCM é mais encontrada em zona rural e o primeiro contato com o patógeno está associado a atividades agrícolas – como cultivo da terra, bem como trabalhos com jardinagem e animais –, as quais podem facilitar a inalação do fungo (MARTINEZ, 2017).

Sua etiologia era atribuída exclusivamente ao fungo *Paracoccidioides brasiliensis*, com dimorfismo termodependente, que se apresentava de forma micelial ou leveduriforme, dependendo da temperatura em que era cultivado (MOREIRA, 2008). Estudos posteriores definiram a existência de duas espécies distintas do gênero *Paracoccidioides*: *P. brasiliensis* e *P. lutzii*, ambas responsáveis pela paracoccidioidomicose (THEODORO *et al.*, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2014a). Estudos genéticos também evidenciaram que *P. brasiliensis* mostrava heterogeneidade significativa e alguns genogrupos passaram a compor nova espécie, *P. lutzii*, mais frequente na região amazônica (GAETTI-JARDIM, MONTI, GAETTI-JARDIM, 2016).

A PCM foi classificada como a oitava causa de morte mais frequente em decorrência de doenças infecciosas e parasitárias crônicas ou recorrentes no Brasil (HRYCYK *et al.*, 2018). Segundo dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019) no período de 2016 e 2017, ocorreram

no Brasil 130 óbitos por PCM, uma média de 65 mortes por ano.

No estado do Acre, em 2011, foi realizado um inquérito epidemiológico usando teste intradérmico para detecção de hipersensibilidade ao antígeno polissacarídico do *P. brasilienses*, a paracoccidioidina. A PCM infecção foi detectada nos cinco municípios mais populosos do interior do estado – Cruzeiro do Sul, Feijó, Tarauacá, Brasileia e Sena Madureira. (FIGUEIREDO, 2011). Contudo, a capital Rio Branco não foi incluída nessa pesquisa.

Ainda existe uma lacuna de estudos na região amazônica, visto que poucos trabalhos abordam essa temática. Considerando que a PCM não é doença de notificação obrigatória, não se conhece a incidência ou prevalência desse agravo no município de Rio Branco, o que evidencia a importância de descrever os aspectos epidemiológicos e a soroprevalência de paracoccidioidomicose em pacientes sintomáticos respiratórios nesse município do Acre.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. EPIDEMIOLOGIA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A paracoccidioomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada por fungos do gênero *Paracoccidioides*, com dimorfismo reversível, podendo passar da forma leveduriforme à filamentosa e vice-versa. Esse fungo pode ser encontrado no solo como saprófitas, onde se apresenta de forma micelial (TEIXEIRA *et al.*, 2014a). Seu aspecto é leveduriforme quando encontrado em parasitismo no tecido hospedeiro ou quando cultivados a 37 °C (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

A PCM não é transmissível de pessoa para pessoa, nem de animais para o homem, mas tem caráter endêmico entre as populações da zona rural, principalmente em indivíduos engajados em atividades agrícolas (MARTINEZ, 2015). Como sua principal porta de entrada no organismo humano é a inalação da forma micelial, o propágulo fúngico (CABRAL *et al.*, 2005) torna esses indivíduos mais suscetíveis, dado que adquirem essa doença através de via respiratória, durante a manipulação do solo (WANKE; AIDÊ, 2009).

Além do contato com o fungo e da falha nos mecanismos de defesa do hospedeiro, alguns hábitos de vida contribuem para o desenvolvimento da PCM, como etilismo crônico, desnutrição e tabagismo (BERTONI *et al.*, 2010). Além disso, a incidência da PCM é maior entre os homens na faixa etária de 30-50 anos, o que é um grande problema de saúde pública, visto que é a fase mais produtiva (BARROZO *et al.*, 2009).

Essa micose é encontrada na América Central, do Sul e apresenta maior número de casos em regiões com áreas tropicais, prevalecendo em regiões de florestas tropicais ou subtropicais com temperaturas médias entre 14 e 20 °C. Países como México, Colômbia, Venezuela, Paraguai e Brasil apresentam essas características e são consideradas áreas

endêmicas de PCM (MARTINEZ, 2017). O único país sul-americano sem qualquer notificação de infecção autóctone é o Chile, e essa particularidade está relacionada às condições climáticas desfavoráveis ao crescimento do fungo no solo (SANTOS; GRISOLIA; OLIVEIRA, 2019).

O Brasil apresenta o maior número de casos descritos, seguido da Colômbia, Venezuela, Argentina e Equador (MARQUES, 2013; MARTINEZ, 2017). Sua distribuição no território brasileiro ocorre de maneira heterogênea, com maior prevalência dos casos nos estados da Região Sul e Sudeste e, mais recentemente, esse cenário vem se modificando com a manifestação de novos casos na região amazônica (HAMDAN; ROCHA, 1987; PANIAGO *et al.*, 2003; VIEIRA, 2014; MARTINEZ, 2017). Entretanto, a real prevalência da PCM-doença ainda é desconhecida, uma vez que não está na lista nacional de doenças e agravos de notificação compulsória e não é objeto de vigilância epidemiológica de rotina (LONDERO; MELO, 1998; DE LIMA *et al.*, 2016, MILLINGTON, 2018).

A distribuição geográfica das espécies de *Paracoccidioides* na América Latina pode ser observada na figura 1, onde estudos destacaram a presença de *P. brasiliensis* na Região Sul e Sudeste, havendo ênfase nos dados apresentados na pesquisa com a série prevalência de *P. lutzii* na Região Centro-Oeste do Brasil (GEGEMBAUER, 2014; DEMELO; VIEIRA; KOCERGINSKY, 2017)

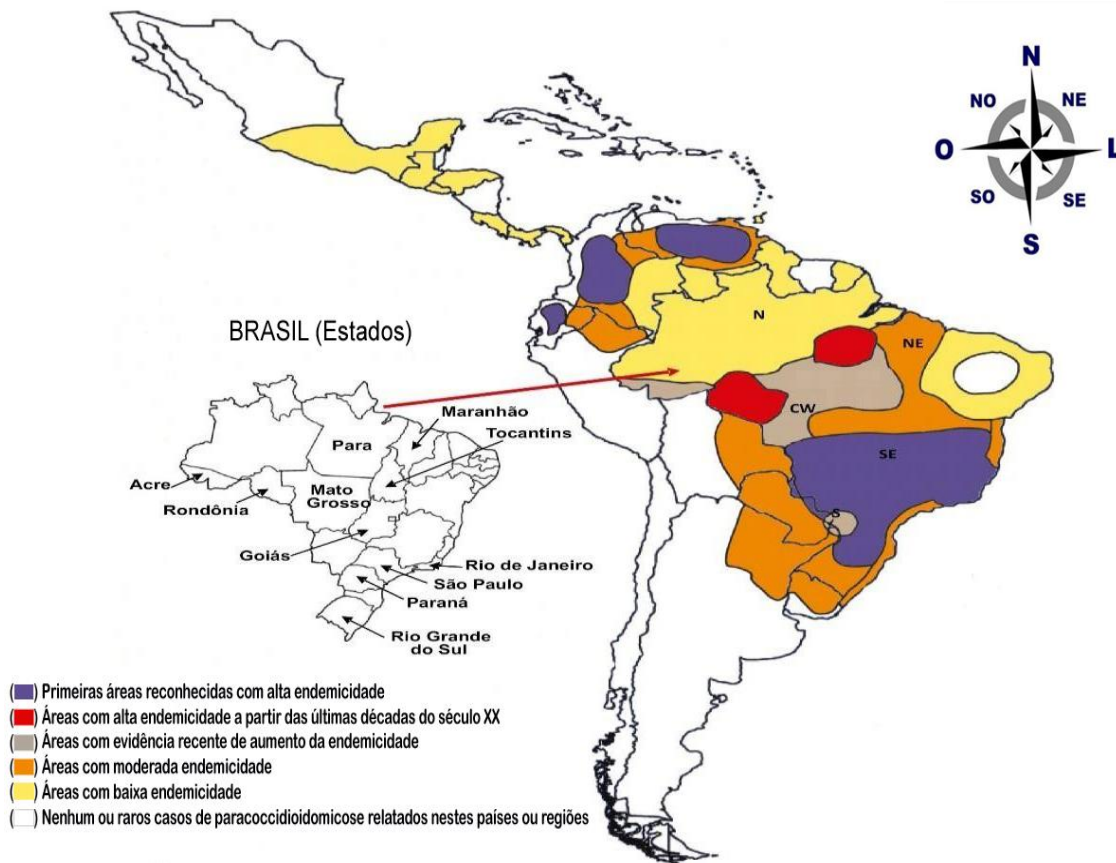


Figura 1. Áreas geográficas da endemicidade da paracoccidiodomycose na América Latina.
Fonte: Martinez (2017).

A Região Norte, assim como outras regiões do Brasil, também desperta o interesse de estudos específicos para conhecer qual o agente etiológico existente e predominante nessa localidade. Vieira *et al.* (2014) avaliaram o perfil epidemiológico da PCM no estado de Rondônia e constataram que ele apresenta alta incidência, com maiores taxas nos municípios no sudeste do estado. Torna-se necessário ampliar os estudos para os demais estados na região amazônica para conhecer a realidade da incidência da doença. O estado do Acre, pela localização geográfica, pelas características climáticas com o estado de Rondônia e por não realizar a notificação, pode conter informações importantes sobre a epidemiologia da PCM.

2.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A PCM pode comprometer o homem em diferentes fases da vida e qualquer órgão pode ser infectado. Diversas formas de classificação clínica já foram apresentadas para a PCM, das quais muitas foram baseadas nas lesões, gravidade clínica e resultados laboratoriais (SOUZA et al, 2015).

Na atualização epidemiológica, diagnóstica e clínica, Marques (2013) apresentou uma divisão que demonstra as manifestações da doença, com intuito de conhecer sua epidemiologia. Em consonância, o II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose publicado em 2017 mostra como classificação clínica as seguintes fases: fase de infecção, forma aguda/subaguda (juvenil), forma crônica (do adulto) e forma residual ou sequelas (SHIKANAI-YASUDA et al., 2017). Nas populações adultas e idosas, identificou-se a fase de Paracoccidoides infecção, que pode atingir os indivíduos de ambos os sexos. Nessa etapa, o diferencial é uma aparente condição saudável nos afetados (ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2014).

A forma subaguda/juvenil, que pode acometer crianças ou adolescentes, apesar de rara, gera preocupação pela gravidade, haja vista que a evolução é rápida, com ampla disseminação do fungo a múltiplos órgãos e sistemas. Esta forma é subdividida em moderada e grave (BARROZO et al., 2009). Além disso, essa forma pode acometer pacientes com menos de 30 anos com presença fúngica nos gânglios linfáticos, fígado, baço e medula óssea (LOPES - MARTINEZ, 1988). A forma crônica adulta, por sua vez, pode atingir um órgão ou sistema ou vários órgãos de pacientes acima dos 40 anos (MARQUES, 2013; DIAS et al., 2015). Por fim, as formas residuais ou sequelas são denominadas assim, pois, ocasionam cicatrizes em vários órgãos, quase sempre como consequência do processo inflamatório crônico, mesmo após tratamento eficaz podem comprometer o bem estar do indivíduo (MOREIRA, 2008; GAETTI-JARDIM, MONTI, GAETTI-JARDIM, 2016).

2.3. COINFECÇÃO PARACOCCIDIOIDOMICOSE E OUTRAS DOENÇAS COM SINTOMATOLOGIA RESPIRATÓRIA

Apesar do diagnóstico de PCM ser considerado simples, existe um número considerável de afecções que podem dificultar sua identificação, além de haver a possibilidade de determinadas infecções ocorrerem de forma simultânea ou sequencial (AMBRÓSIO *et al.*, 2014). É fundamental que haja o diagnóstico diferencial entre a forma crônica da PCM e outras doenças que acometem as mucosas, tais como: câncer, leishmaniose cutaneomucosa, sífilis secundária ou terciária, entre outras (BITTENCOURT; OLIVEIRA; COUTINHO, 2005). Vale ressaltar que grande atenção deve ser dispendida com relação à tuberculose (TB), considerando a sobreposição das histórias clínica e epidemiológica entre as duas doenças, havendo relatos de coinfeção em aproximadamente 5,5 a 14,4% dos casos (QUAGLIATO-JÚNIOR *et al.*, 2007; SANTO, 2008).

Nesse sentido, foi realizado um estudo retrospectivo com 227 prontuários de pacientes adultos com a forma crônica da PCM em São Paulo entre 1980 e 2005 com o objetivo de avaliar a real associação entre as duas doenças e a frequência do diagnóstico equivocado de TB nos pacientes com diagnóstico definido de PCM. Do total de pacientes incluídos, 15,8% relataram tratamento prévio para TB – dos quais 77,7% obtiveram o diagnóstico de TB (ou sua presunção) antes do diagnóstico de PCM – em 11,1% houve o diagnóstico de PCM antes do diagnóstico de TB e 11,1% receberam os diagnósticos concomitantemente, levando à conclusão de haver importante associação entre PCM e TB (QUAGLIATO-JÚNIOR *et al.*, 2007), o que já era apontado em estudos anteriores (DOVALE *et al.*, 1992, CABRAL *et al.*, 2005)

No Acre, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, a incidência de tuberculose em 2017 foi de 36,8 para 100 mil habitantes, acima da média

nacional, que foi de 33,5 para 100 mil habitantes (BRASIL, 2018).

A similitude clínica e a alta prevalência justificam a atenção que deve ser dada à associação da TB a PCM devido à sobreposição das manifestações clínicas. O risco de doentes de PCM serem tratados para TB demonstra a necessidade de alertar os profissionais de saúde sobre a importância da investigação concomitante entre TB e PCM (BERTONI *et al.*, 2010; ANDRADE, 2019).

2.4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A pesquisa para PCM não é realizada rotineiramente, apesar de ser considerada simples. Muitas vezes, essa infecção não é a primeira suspeita clínica do médico, quando poderia ser realizada como diferencial para a possibilidade do diagnóstico da forma crônica dessa micose sistêmica (MOREIRA, 2008; BERTONI *et al.*, 2010).

Existe uma série de exames disponíveis que podem auxiliar no diagnóstico dessa patologia. Apesar disso, os métodos podem apresentar alguma limitação técnica, havendo a necessidade de se reunir condições para disponibilizar possibilidades diagnósticas para o clínico e para o paciente (AMBRÓSIO *et al.*, 2014).

O diagnóstico da PCM é feito por exame clínico e laboratorial, este obtido por métodos diretos e/ou indiretos, dentre os quais os principais são o método micológico direto, padrão ouro para diagnóstico, cultura, técnicas de imunodiagnósticos e, mais recentemente, as técnicas moleculares (SANTOS, 2019).

No exame micológico direto, a visualização de formas morfológicas características permite a identificação em microscópio óptico, a biópsia tecidual e a cultura (WANKE; AIDÊ, 2009; DIAS *et al.*, 2015). Nesse exame, diversas amostras biológicas podem ser testadas como escarro fresco, amostra de lesão, aspiração de linfonodos ou fragmento de biópsia para

identificar, através da visualização entre lâmina e lamínula, a presença de células leveduriformes birrefringentes ou de duplo contorno com brotamento simples ou múltiplo característico de *Paracoccidioides* spp. (Figura 2).

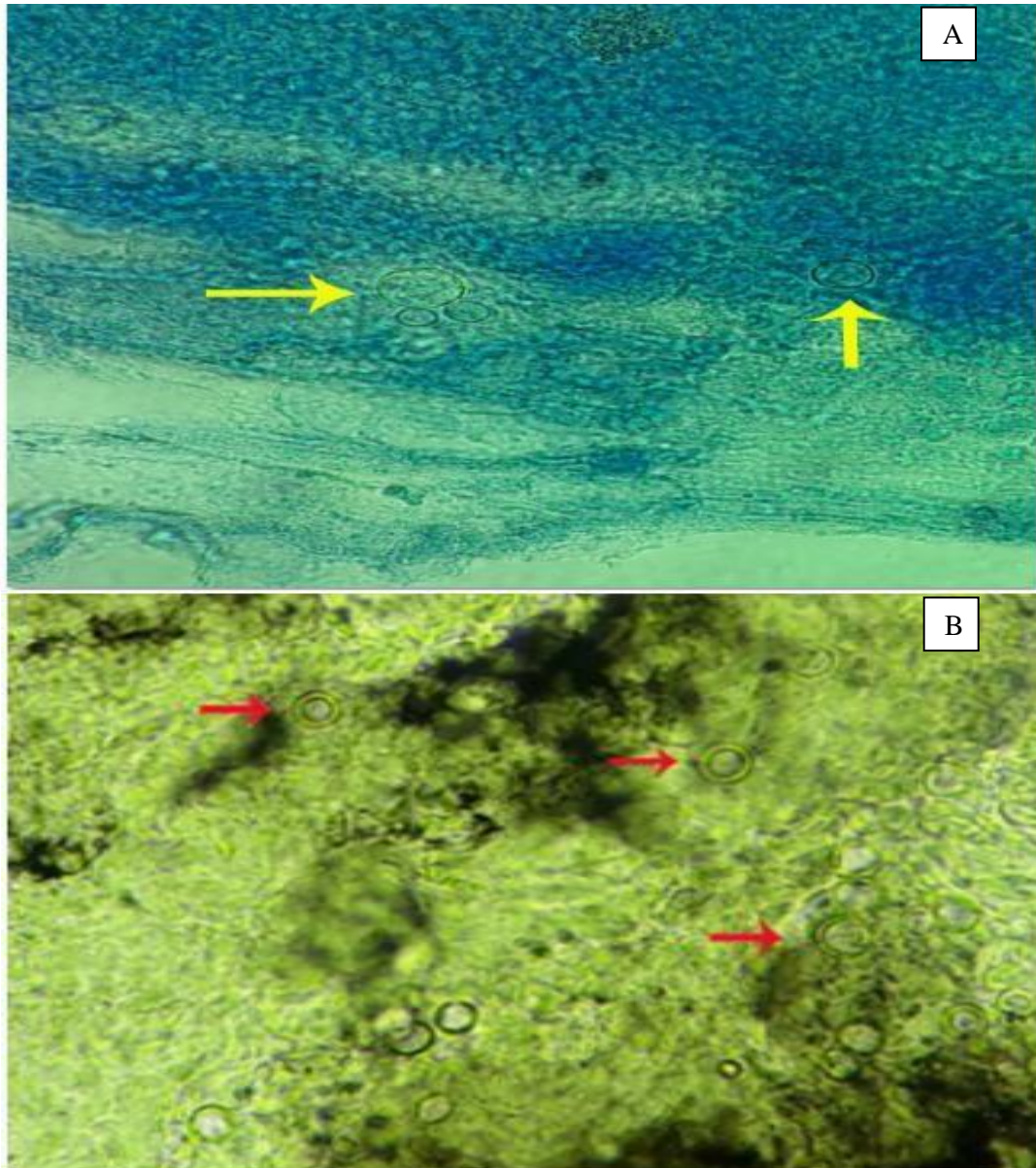


Figura 2. *Paracoccidioides brasiliensis* na forma leveduriforme com paredes birrefringentes ou de duplo contorno com brotamento simples ou múltiplo. A. Leveduras coradas com Azul de lactofenol; B. Leveduras coradas com tinta nanquim.

Fonte: Ferreira, 2019

A análise por biologia molecular é uma recente proposta para o diagnóstico da PCM por apresentar-se mais sensível e específica, constituindo uma característica marcante (AMBRÓSIO *et al.*, 2014). A sensibilidade dessa técnica é considerada elevada pela

possibilidade de detectar a presença do patógeno em amostras clínicas com uma quantidade ínfima do fungo, necessitando de uma única célula (SIQUEIRA, 2008). Entre os métodos moleculares, a reação em cadeia da polimerase tradicional, a reação em cadeia da polimerase em tempo real, a hibridização *in situ* e a Nested-Reação em Cadeia da Polimerase representam a mais atual forma de detecção do fungo. No entanto, não são a opção diagnóstica mais acessível em atenção à prática clínica (AMBRÓSIO *et al.*, 2014).

Os testes sorológicos específicos têm muita importância no diagnóstico e prognóstico da doença, permitindo ao médico avaliar e acompanhar a resposta dos pacientes frente ao tratamento instituído, assim como prováveis recaídas (WANKE, 2009). A imunologia mostrou-se uma área de estudo muito importante tanto por fornecer dados relacionados à história natural da doença quanto por contribuir para o diagnóstico e tratamento dela (BERTONI *et al.*, 2010).

Um dos maiores desafios para as análises sorológicas do *Paracoccidioides* é o conhecimento da distribuição das espécies no continente americano e a identificação dos antígenos específicos (QUEIROZ-JUNIOR *et al.*, 2014; TEIXEIRA *et al.*, 2014).

Os estudos filogenéticos de *Paracoccidioides* spp. mostram a existência de uma grande variabilidade antigênica entre as duas principais espécies *P. brasiliensis* e *P. lutzii*. Existe um complexo de no mínimo cinco espécies filogenéticas para *P. brasiliensis*: S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4 e apenas uma espécie de *P. lutzii* foi identificada até o momento (TEIXEIRA *et al.*, 2014). As limitações dos estudos sobre a PCM também podem influenciar os achados filogenéticos característicos de cada região.

No Brasil, já foram identificadas as espécies S1a e S1b, predominantemente encontradas no Sudeste e Sul do Brasil, mas PS2 também já foi isolada na Região Sudeste apesar de menos frequente (ZANCOPE-OLIVEIRA *et al.*, 2014). A distribuição filogenética por região ainda está incompleta, entretanto estudos já assinalam existência de relatos de *P. lutzii* na Amazônia, predominantemente no Centro-Oeste (MARQUES- DA-SILVA *et al.*, 2012).

Diversos estudos apresentam a complexidade na preparação dos antígenos utilizados

nos exames sorológicos para pesquisa de PCM (CAMARGO *et al.*, 2000; TEIXEIRA *et al.*, 2014; SYLVESTRE, 2018). A diversidade de técnicas e as diferentes respostas imunológicas apresentadas pelos pacientes, em detrimento das formas clínicas encontradas, fazem com que a utilização de antígenos específicos para infecção fúngica sejam avaliados sobre diferentes frações de antígenos e sua relação com a especificidade e sensibilidade (HIGUITA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2019).

A diversidade de técnicas e de diferentes respostas imunológicas apresentadas pelos pacientes faz com que se tenha uma preocupação quanto à utilização do antígeno específico para cada forma da doença. Nesse aspecto, para conseguir melhor resposta no exame, deve-se avaliar a especificidade e a sensibilidade de diferentes frações de antígenos.

A resposta imunológica permite avaliar de forma indireta a presença de anticorpos do hospedeiro contra antígenos do fungo. Para isso, dispõe-se de diferentes métodos imunológicos para a detecção de anticorpos séricos, como fixação de complemento (RFC), imunofluorescência direta (IFD) e indireta (IFI), métodos imunoenzimáticos (ELISA), imunoblot (IB), contraímuno eletroforese (CIEF) e a precipitação em gel de ágar – Imunodifusão dupla em gel (IDD) (DA SILVA; CHAMMA; FRANCO, 1989; DE CAMARGO, 2008; SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

Entre os testes sorológicos, a IDD ainda é considerada a mais específica, podendo apresentar uma sensibilidade e especificidade que varia de 80% a 95%, sendo uma das principais técnicas utilizadas para o diagnóstico dessa micose sistêmica no Brasil (SANTOS; GRISOLIA; OLIVEIRA, 2019). Na IDD, descrita por Ouchterlony (1946-1948), o antígeno e o anticorpo são colocados em dois pontos diferentes de uma camada de gel, posta em posição horizontal, sobre uma lâmina de vidro. Os reagentes se difundem um contra o outro, formando uma linha ou arco de precipitação na área da reação.

O custo mais acessível, comparado a outros testes imunológicos, torna a Imunodifusão

viável para o uso diagnóstico na rotina para PCM (DE MELO; VIEIRA; KOCERGINSKY, 2017). Os títulos de anticorpos encontrados são relevantes não somente no diagnóstico, mas também na avaliação da gravidade e no acompanhamento dos pacientes com *Paracoccidioides* infecção (MOREIRA, 2008).

2.5. TRATAMENTO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

O tratamento da PCM é prolongado e tem conduta clínica baseada na utilização de derivados azólicos (itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol e isavuconazol), derivados sulfamídicos (sulfametoxazol, cotrimoxazol, sulfadiazina) e a anfotericina B. Entretanto, o sucesso do tratamento dependerá da resposta imunológica e da condição de disseminação do patógeno (DIAS *et al.*, 2015).

Para esse tipo de infecção, o termo cura é controverso, pois, até o presente momento, não foi possível confirmar a erradicação do fungo do indivíduo afetado (CABRAL *et al.*, 2005), o que faz os profissionais da área médica referirem-se à cura aparente. Desse modo, o tratamento da PCM deve continuar com a análise do quadro clínico, a regressão dos sinais e sintomas, a negatização do exame micológico e com a estabilização radiológica (RICCI *et al.*, 2018 ANDRADE *et al.*, 2019).

A infecção por PCM pode evoluir para a cura espontânea ou disseminar-se pelo organismo, causando uma doença inflamatória granulomatosa crônica (MASSI *et al.*, 2016).

Um dos fatores que levam os pacientes a se preocuparem mais com o tratamento são as limitações respiratórias provocadas pela doença, especialmente quando ela afeta os pulmões. No entanto, a adesão à continuidade dos tratamentos prolongados das micoses sistêmicas ou de qualquer doença crônica é uma das grandes complicações para a cura clínica (SYLVESTRE *et al.*, 2018).

O tratamento estabelecido, que pode variar de 6 a 12 meses, é à base de medicamentos antifúngicos, eficazes no tratamento de diferentes formas clínicas da doença, e consiste no controle imediato dos sintomas e posteriormente na redução da possibilidade de recidiva da doença (SANTOS; GRISOLIA; OLIVEIRA, 2019).

REFERÊNCIAS

- AMBRÓSIO, A. V. A., CAMELO, C. C. S., BARBOSA, C. V., TOMAZATTI, F. G., BRAZÕES, F. A. D. S., VELOSO, J. M., SIQUEIRA, V. S Paracoccidiodomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida disease): Additional workup, differential diagnosis, cure control. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 81-92, 2014.
- ANDRADE, U. V.; OLIVEIRA, S. M. D. V. L.; CHANG, M. R.; PEREIRA, E. F.; MARQUES, A. P. D. C.; CARVALHO, L. R. D.; PANIAGO, A. M. M. Treatment compliance of patients with paracoccidiodomycosis in Central-West Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, e20180167, 2019.
- BARROZO, L. V.; MENDES, R. P.; MARQUES, S. A.; BENARD, G.; SILVA, M. E. S.; BAGAGLI, E. Climate and acute/subacute paracoccidiodomycosis in a hyper- endemic area in Brazil. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, n. 6, p. 1642-1649, 2009.
- BERTONI, T.A., TAKAO, E. K. H; DIAS, J. R. C.; SVIDZINSKI, T. I. E. Paracoccidiodomicose e tuberculose: diagnóstico diferencial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 46, n. 1, p. 17-21, 2010.
- BITTENCOURT, J.I.M.; OLIVEIRA, R.M.; COUTINHO, Z. F. Paracoccidiodomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980/1998. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 21, n. 6, p. 1856-1864, 2005.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Óbitos por Ocorrência por Região segundo Categoria CID-10.** Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evitb10uf.def>. Acesso em: 29 out de 2019.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Implantação do plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública no Brasil:** primeiros passos rumo ao alcance das metas. Boletim Epidemiológico [Internet], v. 49, n. 11, 2018.
- CABRAL, C. G. BRITO, C.C.A.; PENNA, J.T.M.; VIANNA, L.S.B.; DELFINO, L.N. Paracoccidiodomicose pulmonar: manifestações clínicas, diagnóstico e tratamento. **Revista Medica de Minas Gerais**, v. 15, n. 1, p. 54-58, 2005.
- CAVALCANTE, L.; MAIA, C.C; PETERS, L. P. Aplicação das técnicas de diagnóstico da paracoccidiodomicose no brasil: revisão sistemática. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 6, n. 2, p. 762-775, 2019.
- COUTINHO, Z. F. **Morbimortalidade por paracoccidiodomicose no Brasil: 1998 -2006.** Tese (Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

- DA SILVA, M. C.; CHAMMA, L. G.; FRANCO, M. Reação de microimunodifusão em gel de ágar no diagnóstico sorológico da paracoccidiodomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 31, n. 1, p. 40-43, 1989.
- DE CAMARGO, Z. P. Serology of paracoccidiodomycosis. **Mycopathologia**, v. 165, n.4- 5, p. 289,2008.
- DE MELO, J. A.; VIEIRA, H. E. E.; KOCERGINSKY, P. DE O. Paracoccidiodomycosis: description of species and disease morbidity. **Journal of Medicine and Health Promotion**, v. 2, n. 3, p.801-809, 2017.
- DIAS, P.C.R. IERI, R.; MARQUES, S. A.; MARQUES, M. E. A.; STOLF, H. O. Paracoccidiodomicose cutânea: reveladora de doença sistêmica. **Diagnóstico e Tratamento**. v. 20, n.2, p. 53-55, 2015.
- FERREIRA, I. R. **Ocorrência de Paracoccidiodes spp. no município de Rio Branco – Acre** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde da Amazônia Ocidental) – Universidade Federal do Acre, 2019.
- FIGUEIREDO, M. B. **Inquérito com paracoccidiodina em cinco cidades do Estado do Acre**. 2011. 70 f. Tese (Doutorado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2011.
- GAETTI-JARDIM JÚNIOR, E.; MONTI, L. M.; GAETTI-JARDIM, E. C. Etiologia, epidemiologia e manifestações clínicas da paracoccidiodomicose. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 2, p. 98-105, 2016.
- GEGEMBAUER G. *et al.* Serology of Paracoccidiodomycosis Due to Paracoccidiodes lutzii. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, p. e2986, 17 jul. 2014.
- HAMDAN, J.; ROCHA, R. Epidemiologia da paracoccidiodomicose. **Anales de la Facultad de Medicina**. v. 36, n.1/2, p. 52–61, 1987.
- HRYCYK, M. F. *et al.* Ecology of Paracoccidiodes brasiliensis, P. lutzii and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspects. **Medical mycology**, v. 56, n. 8, p. 950-962, 2018.
- HIGUITA-GUTIÉRREZ, L. F.; QUINTERO-QUINCHÍA, C.; MADERA-MIRANDA, I.C.; CARDONA-ARIAS, J.A. Metanálisis de pruebas inmunológicas para el diagnóstico de la infección por Paracoccidiodes, 1972-2017. **Infectio**, v. 23, n. 2, p. 167- 175, 2019.
- LONDERO, A.; MELO, I. Paracoccidiodomicose. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v. 55, n. 3, p. 98–111, 1998.
- LÓPEZ-MARTINEZ.R.; CASTANÓN, L.R.O.; RÉBORA, F. MAYNEZ, A.M.G., VERTIZ.E. Diagnóstico serológico de micosis pulmonares por oportunistas. **Revista Latino Americana de Microbiol**, v.30, p.317-320, 1988.
- LUTZ, A. Uma Mycose pseudococcidica localizada na boca e observada no Brasil: Contribuição ao conhecimento das Hyphoblastomicoses Americanas. 1908 Reimpresso - **Anais Brasileiros de Dermatologia e Sifilografia**, v. 20, n. 2, p.131- 53, 1945.
- MARQUES, S. A. Paracoccidiodomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up dating. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 88, n. 5, p. 700–711, 2013.
- MARQUES-DA-SILVA, S. H. *et al.* Case Report: Occurrence of Paracoccidiodes lutzii in the Amazon Region: Description of Two Cases. **The American Journal of Tropical Medicine and Higiene**, v.87, n. 4, p.710-714, 2012.

- MARTINEZ, R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, p. 1-3, 2017.
- MASSI, L.S. Diagnóstico molecular de paracoccidioidomicose associada à tuberculose em amostras de escarro. **Clinical & Biomedical Research**, v. 36, n. 3, p. 142–147, 2016.
- MILLINGTON, M. A. NISHIOKA, S. D. A.; MARTINS, S. T.; SANTOS, Z. M. G. D. LIMA JÚNIOR, F.E.F. D.; ALVES, R. V. Paracoccidioidomicose: abordagem histórica e perspectivas de implantação da vigilância e controle. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, 2018.
- MOREIRA, A.P.V. Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. **BEPA. Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 5, n.51, p. 11-24, 2008.
- PALHETA-NETO, F. X., MOREIRA, J. S., MARTINS, A. C. D. C., CRUZ, F. J., GOMES, E. R., PEZZIN-PALHETA, A. C. Estudo de 26 casos de Paracoccidioidomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, v. 69, n.5, p. 622-627, 2003.
- QUAGLIATO JÚNIOR, R.; GRANGEIA, T. D. A. G.; MASSUCIO, R. A. D. C.; DE CAPITANI, E. M.; REZENDE, S. D. M.; BALTHAZAR, A. B. Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 33, n. 3, p. 295–300, 2007.
- SANTO, A. H. Tendência da mortalidade relacionada à paracoccidioidomicose, Estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2005: estudo usando causas múltiplas de morte. **Revista Panamericana de Saúde Pública**, v. 23, n. 5, p. 313–324, 2008.
- SANTOS, L. A.; GRISOLIA, J. C.; DE OLIVEIRA, A. M. Paracoccidioidomicose: os desafios do diagnóstico e tratamento. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 17, n. 1, 2019.
- SHIKANAI-YASUDA M. A; MENDES, R.P.; COLOMBO, A.L.; QUEIROZ-TELLES, F.; KONO, A.S.G.; PANIAGO, A.M.M. et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v.50, n. 5, p. 715, 2017
- SIQUEIRA K. Z: **Detecção molecular de Paracoccidioides Brasiliensis em tecidos de tecido e sangue periférico de pacientes portadores de Paracoccidioidomicose. Correlação com perfis histopatológicos, sorológicos e produção de TNF-**. Tese de doutorado. 2008, Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu.
- SOUZA, C.O.S.; SCORSIONI, F.A.G.; AJALA, R.C.B.; RODRIGUES, M.V.P.; MORIS, D.V. Paracoccidioidomicose, uma endemia brasileira: Novas descobertas, novos desafios. **Colloquium Vitae**, v. 7, n. 2, p. 57–71, 2015.
- SYLVESTRE T.F.; CAVALCANTE R.S.; DA SILVA J.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 Paracoccidioid species and risk of relapse. **PLoS one**, v. 13, n. 8, 2018.
- TEIXEIRA, M. M.; THEODORO, R. C.; OLIVEIRA, F.F.M.; MACHADO, G. C.; HAHN, R.C.; BAGAGLI, E.; SAN-BLAS, G.; FELIPE, M. S. S. *Paracoccidioides lutzii* sp.: biological and clinical implications. **Medical Mycology**. v. 52, n.1, p.19-28, 2014
- THEODORO, R. C.; DE MELO TEIXEIRA, M.; FELIPE, M. S. S.; DOS SANTOS

PADUAN, K.; RIBOLLA, P. M.; SAN-BLAS, G.; BAGAGLI, E. Genus *Paracoccidioides*: Species Recognition and Biogeographic Aspects. **PloS one**, v. 7, n. 5, 2012.

VIEIRA, G. D. D.; ALVES, T. D. C.; LIMA, S.M.D.D.; CAMARGO, L. M. A.; SOUSA, C.M.D. Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: Clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 1, p. 63–68, 2014.

WANKE, B; A. M. A. Curso de atualização: Micoses - Paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35, n.12, p.1245–9, 2009.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; Do VALLE, A.C.F.; ALMEIDA-PAES, R. Diagnostic aspects of paracoccidioidomycosis. **Current Topical Medicine Reports**, v.1, n.2, p.111-118,2014.

3 CAPÍTULO I

Soroprevalência da Paracoccidioidomicose entre sintomáticos respiratórios em um município da Amazônia Ocidental

Madelleyne de Sousa Costa Soares^[1], Adriana Pardini Vicentini^[2],
Clarice Maia Carvalho^[1], Rita do Socorro Uchoa da Silva^[1]

^[1] Pós-Graduação em Ciência da Saúde na Amazônia Ocidental, Universidade Federal do Acre, Acre, Brasil

^[2] Laboratório de Imunodiagnóstico das Micoses, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil

Autor para correspondência: Madelleyne de Sousa C. Soares

e-mail: madelsoares@gmail.com

Resumo

Introdução: A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica grave de importância epidemiológica no Brasil, que demanda a realização de diagnóstico clínico e tratamento especializado. Entre os métodos para o diagnóstico, estão o exame micológico direto, a cultura e o exame histopatológico. A sorologia para PCM é uma das formas de diagnóstico indireto e com a detecção de anticorpos contra antígenos de *Paracoccidioides*. **Objetivo:** Identificar a soroprevalência de PCM entre indivíduos com sintomatologia com comprometimento pulmonar no município de Rio Branco, Acre. **Métodos:** Estudo transversal em pacientes com suspeita de doença pulmonar que apresentaram manifestações clínicas e critérios epidemiológicos sugestivos de paracoccidioidomicose infecção. Através da sorologia por Imunodifusão radial dupla. Técnica de precipitação da reação antígeno/anticorpo, com detecção dos anticorpos presentes no soro dos pacientes. Para essa reação, serão utilizados Exoantígeno Pb 339 e antígeno CFA para detecção das espécies *P. brasiliensis* e *P. lutzii*, respectivamente. **Resultados:** Foram realizadas 42 análises sorológicas para *Paracoccidioides* spp. Os resultados demonstraram que 9,5% foram reagentes no exame sorológico para o antígeno de *P. brasiliensis* e, destes, 7,1% reagiram simultaneamente para antígenos de *P. lutzii*. Todos os reagentes para PCM foram do gênero masculino, realizavam atividade agrícola e caça, sendo 66,7% não alfabetizados. O mesmo percentual de tabagistas, 66,7%, relatou atividade de pesca em alguma fase da vida. Quanto às manifestações clínicas referidas pelos pacientes com sorologia reagente, 75% relataram perda de peso e presença de tosse com expectoração, 50% informaram que tiveram febre e lesões na pele ou mucosa e 25% referiram linfadenomegalia. **Conclusão:** Detectou-se uma considerável soroprevalência de *Paracoccidioides brasiliensis* nos indivíduos pesquisados, na totalidade homens acima dos 30 anos que exerceram, em algum momento da vida, atividade agrícola ou caça. Entre as características clínicas, a perda de peso e a expectoração foram as manifestações clínicas mais evidentes. Os resultados preliminares desta pesquisa também podem servir de incentivo para outros estudos sobre as micoses sistêmicas, principalmente das formas de acometimento pulmonar na região amazônica.

Palavras-chave: Imunodifusão, micose sistêmica, *Paracoccidioides*,

Introdução

A Paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção causada por fungos do gênero *Paracoccidioides* que pode atingir qualquer órgão, mas afeta predominantemente pulmões, pele, mucosas e gânglios (MARTINEZ, 2015). A semelhança entre os sintomas de PCM e os de outras morbidades como a tuberculose pode ocasionar possível equívoco no diagnóstico (MASSI *et al.*, 2016). As similitudes com outras doenças reafirmam a importância no cuidado em diagnosticar e identificar corretamente o perfil desses pacientes e um prognóstico favorável na conduta terapêutica (ZANCOPE-OLIVEIRA *et al.*, 2014).

A PCM é uma micose sistêmica grave de importância epidemiológica no Brasil que demanda a realização de diagnóstico clínico e tratamento especializado. O período de tratamento é prolongado e, quando aplicado incorretamente, aumenta a possibilidade de gerar sequelas pulmonares (ANDRADE *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2019; RICCI *et al.*, 2018). Além disso, pode evoluir com sequelas graves ou para óbito caso o diagnóstico seja tardio ou o tratamento inadequado (AMBRÓSIO *et al.*, 2014). Existem vários métodos para o diagnóstico dessa doença, porém o exame micológico direto, a cultura e o exame histopatológico são considerados o padrão-ouro (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

Contudo, nas situações em que não é possível a visualização nem o isolamento do fungo, a detecção de anticorpos contra antígenos de *Paracoccidioides spp.* ou a existência desses antígenos em fluidos corporais constituem critério indireto de diagnóstico de PCM (VIDAL *et al.*, 2014).

Os testes sorológicos são um diferencial para o diagnóstico e foram estabelecidos desde os anos 70, fornecendo um diagnóstico rápido, simples e acessível (DEL NEGRO, 1991; RESTREPO; MONCADA, 1972). O método de imunodifusão tem sido o teste sorológico utilizado para o diagnóstico de pacientes com infecção por *Paracoccidioides* (HIGUITA-GUTIÉRREZ *et al.*, 2018), principalmente por ser envolvido no diagnóstico, monitoramento e

tratamento da infecção (GRIFFITHS *et al.*, 2019).

No estado do Acre, como na maior parte do país, essa infecção é considerada negligenciada por não apresentar programa oficial de prevenção e também por não ocorrer a notificação compulsória de casos de Paracoccidiomicose (GEGEMBAUER *et al.*, 2014).

Um dos pontos importantes é a diagnóstico diferencial com a tuberculose. No Acre, de acordo com o Boletim Epidemiológico da Secretaria de Vigilância em Saúde, a incidência de tuberculose em 2017 foi de 86,3 para 100 mil habitantes, acima da média nacional, que foi de 30,2 para 100 mil habitantes (BRASIL, 2018). Vale ressaltar que no Brasil, a doença continua atingindo aquelas populações mais pobres e nas idades mais produtivas de vida (ROCHA; ADORNO, 2012).

A similitude clínica e a alta prevalência justificam a atenção que deve ser dada à associação da tuberculose a paracoccidioidomicose devido à sobreposição das manifestações clínicas. Estudo sobre a epidemiologia de indivíduos acometidos pela doença tuberculose no estado do Acre (RODRIGUES *et al.*, 2019), podem ter o perfil semelhante a pacientes acometidos por esta micose sistêmica. O risco de doentes de PCM serem tratados para Tuberculose (TB), demonstra a necessidade de alertar os profissionais de saúde sobre a importância da investigação concomitante entre TB e PCM (ANDRADE, 2019; BERTONI *et al.*, 2010).

Assim, esse estudo objetivou descrever a soroprevalência e os aspectos epidemiológicos de paracoccidioidomicose em pacientes sintomáticos respiratórios no município de Rio Branco, Acre, Brasil.

Material e Métodos

Delineamento do estudo

Estudo transversal, que incluiu pacientes maiores de 18 anos de idade, de ambos os

sexos, classificados como sintomáticos respiratórios, ou seja, que apresentaram tosse por período igual ou maior a três semanas, e que foram atendidos em três Unidades de Referência da Atenção Primária de Rio Branco – URAPs Claudia Vitorino, Ary Rodrigues e Augusto Hidalgo Lima – na Policlínica Barral y Barral ou na Fundação Hospital Estadual do Acre (FUNDHACRE), referência para atendimento de doenças infecciosas no estado. Foram excluídos do estudo indivíduos com algum déficit cognitivo desacompanhados do responsável legal, indígenas e aqueles nos quais não foi possível realizar a coleta da amostra de sangue.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Fundação Hospital Estadual do Acre-FUNDHACRE sob o parecer número 2.987.220.

Obtenção e preparação da amostra sanguínea

A coleta da amostra foi realizada através de punção venosa, com obtenção de um volume aproximado de 5 ml de sangue, acondicionado em tubos com gel separador e/ou ativador de coágulos. Após a coleta, foi aplicado o questionário clínico-epidemiológico. No Laboratório de Microbiologia da UFAC, realizou-se a centrifugação e todo o soro obtido foi armazenado em tubo criogênico em biorrepositório, conservado em freezer a -80°C. As amostras foram encaminhadas ao Laboratório de Imunodiagnóstico das Micoses do Instituto Adolfo Lutz (IAL).

Obtenção dos antígenos de *Paracoccidioides*

Foram utilizados dois antígenos para realização da sorologia: o exoantígeno Pb339 de *P. brasiliensis* e antígeno livre de células (CFA) para *P. lutzii*. Para a obtenção dos antígenos, o isolado de *P. brasiliensis* B339 foi incubado por 3-4 dias a 35 °C, crescidos em ágar Fava Netto, inoculados nos frascos tipo Erlenmeyer contendo 200 ml do meio e colocados em incubadora com plataforma de agitação circular por 20 dias, a 36 °C, com rotação constante de 50 rpm. Em seguida, foram transferidos para um frasco contendo o mesmo meio, mantido incubado sob agitação por sete dias. Após a inativação por adição de timerosal (0,05%),

permaneceram incubados por 18h e por fim, filtrada a cultura (antígeno metabólico) (CAMARGO *et al.*, 1989).

A suspensão antigênica para *P. lutzii*, conhecida como CFA, corresponde ao produto da secreção da parede celular do fungo aderido à superfície fúngica e obtido na preparação da solução antigênica. Os fungos foram cultivados em ágar sabouraud a 35°C por sete dias. Após o crescimento, a massa celular foi retirada da superfície, suspensa em 1 ml de PBS, agitada em vórtex durante 60s e imediatamente centrifugada a 10.000 g durante 60s (GEGEMBAUER *et al.*, 2014).

Exames sorológicos por imunodifusão em gel duplo

O exame sorológico foi realizado de acordo com a técnica de Ouchterlony modificado (NAOUM, 2010). Em síntese, as lâminas de vidro (26x75mm) foram primeiramente revestidas com 1 ml de solução de ágar a 1% (p/v), recobertas com 3 ml de solução de ágar-citrato e deixadas em câmara úmida, até a solidificação da agarose. O gel foi escavado com auxílio de molde padrão (um poço central cercado por outros seis poços) e o excesso foi retirado com auxílio de uma pipeta Pasteur acoplada à bomba de vácuo. No poço central, foram adicionados 10 µl da solução de antígeno, enquanto os poços periféricos foram aplicados 10 µl dos soros testes, sendo um dos poços destinado ao controle positivo (Figura 1).

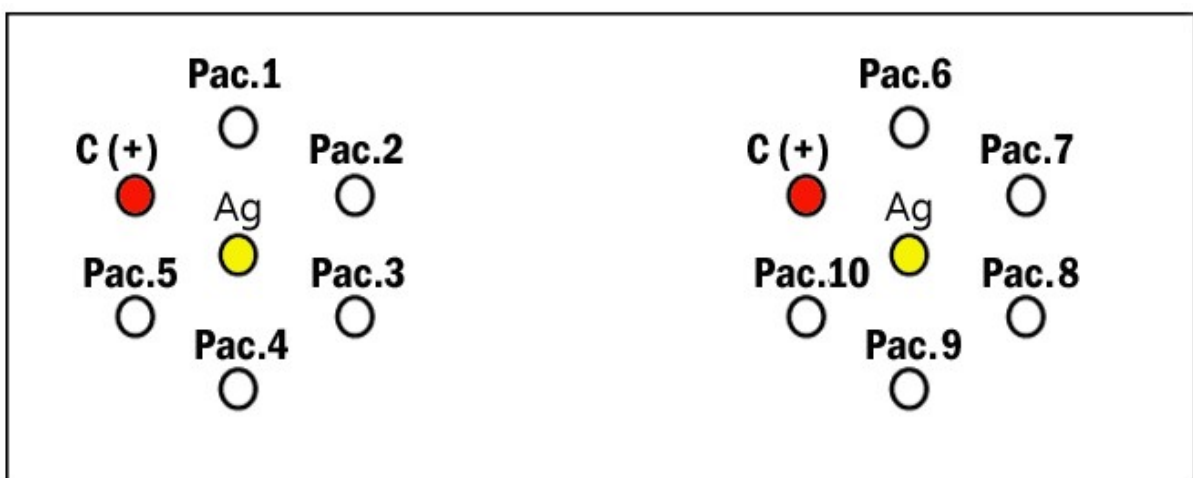


Figura 1. Diagrama de preparação da lâmina de Imunodifusão com posicionamento de antígenos e amostra teste. Pac: Paciente; Ag: Antígeno; C (+): controle positivo.

As lâminas foram incubadas em uma câmara úmida à temperatura ambiente (20- 25 °C), por 48h. Transcorrida a incubação, as lâminas foram, então, lavadas com citrato de sódio a 5% por 45 min à temperatura ambiente, seguido de 8 lavagens com solução salina a 0,9% no período de 24h. As lâminas foram secas em estufa a 60 °C por 24h e posteriormente coradas com Coomassie Brilliant Blue R-250 (Sigma, EUA) durante 10 minutos e, em seguida, descoradas com ácido acético glacial a 10%. Para realização da leitura, foi verificada a presença de linha em um espectro de precipitação corresponde a um par de antígeno-anticorpo. A ausência da formação da linha de precipitação indicou a ausência do anticorpo. Cada precipitado funcionou como uma barreira para os reagentes que o formaram e impediram sua difusão além do sítio da precipitação (Figura 2).

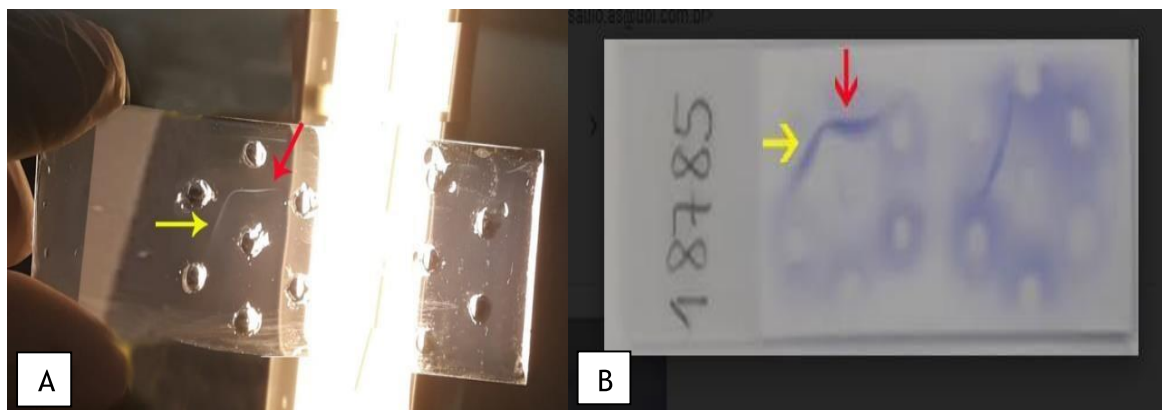


Figura - 2. Teste de Imunodifusão A) reatividade em lâmina não corada a antígenos de *Paracoccidioides*. B) reatividade em lâmina corada. Seta amarela: controle positivo para PCM; Seta vermelha: reação positiva - precipitação no soro de paciente.

Análise Estatística

Para análise dos dados sorológicos, foi utilizada estatística descritiva através do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) com a construção de um banco de dados e inclusão das características epidemiológicas dos pacientes, a partir do questionário misto respondido pelos participantes. O teste de qui-quadrado foi utilizado para testar diferenças entre proporções e o Teste Exato de Fischer quando o valor observado foi menor do que 5. O nível de associação estabelecido entre as variáveis foi $p < 0,05$.

Resultados

Sorologia por Imunodifusão

No período de dezembro de 2018 a outubro de 2019, foram realizadas 42 análises sorológicas sendo evidenciada a precipitação de reação antígeno anticorpo para característica de análise reagente (Figura 3).

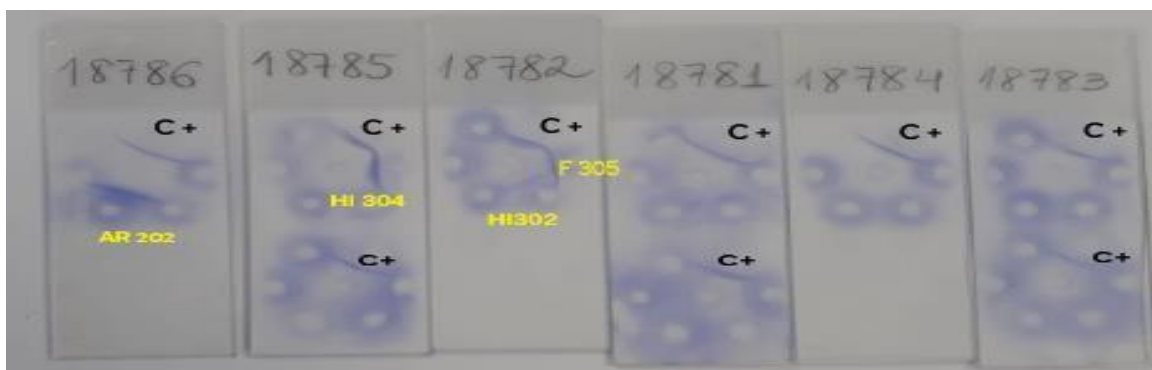


Figura 3. Resultado reagente com visualização de precipitação de reação antígeno anticorpo para paracoccidioidomicose. C+ = Controle positivo. Pacientes AR 202, HL304, F305 e HL302 com resultado positivo para *P. brasiliensis*.

As precipitações demonstram que, dos 42 pacientes analisados sorologicamente, 4 (9,5%) das amostras foram reagentes no exame sorológico para o antígeno de *P. brasiliensis*. Constatou-se também a coexistência de reação para antígenos de *P. lutzii* em 3 (7,1%) amostras de soro (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da pesquisa de anticorpos séricos em pacientes sintomáticos respiratórios para antígenos de *Paracoccidioides* spp.

Reação	Resultado para imunodifusão dupla				
	n	%	Antígeno	n	%
Não Reagente	38	90,5			
Reagente	4	9,5	<i>P. brasiliensis</i>	1	2,4
			<i>P. brasiliensis</i> e <i>P. lutzii</i>	3	7,1
Total	42	100		4	9,5

Em relação a *Paracoccidioides* spp., como controle das análises, também foi realizado exame micológico direto no escarro desses 42 pacientes da amostra, havendo positividade em 7,1% deles (dados não publicados).

Dados Epidemiológicos

Dos 42 pacientes submetidos aos exames sorológicos para PCM, 83,6% eram do sexo masculino, 50% tinham mais de 50 anos e 50% tinham histórico de tabagismo. Quanto à escolaridade, 69% relataram que não iniciaram o nível médio (Tabela 2).

Todos os quatro indivíduos que apresentaram sorologia reagente para *Paracoccidioides* spp. eram do gênero masculino e, destes, 75% não eram alfabetizados, 50% informaram que eram tabagistas e etilistas. A atividade agrícola e a prática da caça foram referidas em 100% dos casos e 50% relataram atividade de pesca em alguma fase da vida (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição segundo as variáveis epidemiológicas e resultado Imunodifusão Dupla para *Paracoccidioides* spp. dos pacientes sintomáticos respiratórios do município de Rio Branco, Acre, Brasil

Variáveis epidemiológicas	Resultado da Imunodifusão Dupla para <i>Paracoccidioides</i> spp.			P
	Não reagente N (%)	Reagente N (%)	Total N (%)	
Gênero				
Masculino	31 (81,6)	4 (100,0)	35 (83,3)	0,468
Feminino	7 (18,4)	0 (0,0)	7 (16,7)	
Faixa etária (anos)				
< 30	4 (10,5)	0 (0,0)	4 (9,5)	0,771
30 a 50	15 (39,5)	2 (50,0)	17 (40,5)	
> 50	19 (50,0)	2 (50,0)	21 (50,0)	
Escolaridade				
Não alfabetizado	10 (26,3)	3 (75,0)	13 (31,0)	0,227
Ensino fundamental	15 (39,5)	1 (25,0)	16 (38,0)	
Ensino médio	6 (15,8)	0 (0,0)	6 (14,3)	
Ensino superior	7 (18,4)	0 (0,0)	7 (16,7)	

Tabagismo				
Sim	19 (50,0)	2 (50,0)	21 (50,0)	0,697
Não	19 (50,0)	2 (50,0)	21 (50,0)	
Etilismo				
Sim	12 (31,6)	2 (50,0)	14 (33,3)	0,407
Não	26 (68,4)	2 (50,0)	28 (66,7)	
Atividade agrícola				
Sim	31 (81,6)	4 (100,0)	34 (83,3)	0,468
Não	7 (18,4)	0 (0,0)	7 (16,7)	
Atividade de caça				
Sim	14 (36,8)	4 (100,0)	18 (42,9)	0,027*
Não	24 (63,2)	0 (0,0)	24 (57,1)	
Atividade de pesca				
Sim	20 (52,6)	2 (50,0)	22 (52,4)	0,659
Não	18 (47,4)	2 (50,0)	20 (47,6)	

* Teste qui-quadrado com nível de significância menor do que 0,05 ($p < 0,05$)

Em relação ao local de abordagem dos pacientes com sorologia reagente, 50% dos que obtiveram resultados reagentes para PCM estavam hospitalizados na FUNDHACRE no momento da inserção no estudo. Quanto às manifestações clínicas referidas pelos pacientes, 75% relataram perda de peso e presença de tosse com expectoração. A presença de lesões ulceradas foi mencionada pelos pacientes com sorologia reagente para PCM, 50% deles afirmaram possuir algum tipo de lesão na cavidade oral, prevalecendo a região da boca ou lábios, enquanto que lesões na pele foram referidas por 25,0 % deles (Tabela 3).

Tabela 3. Manifestações clínicas de pacientes sintomáticos respiratórios com ensaio de imunodifusão dupla para *Paracoccidioides* spp., Rio Branco, Acre, Brasil

Manifestações clínicas	Não reagente (n=38)		Reagente (n=04)		Total (n=42)		P valor
	n	%	n	%	N	%	
Perda Ponderal	27	71	3	75	30	71,4	0,680
Tosse	26	68,4	3	75	29	69,0	0,637
Febre	22	57,9	2	50	24	57,1	0,580
Linfadenomegalia	3	7,9	1	25	4	9,5	0,341

Cavidade oral	6	15,8	2	50	8	19	0,158
Cavidade nasal	7	18,4	0	0	7	16,7	0,468
Pele	2	5,3	1	25	3	7,1	0,265

Os pacientes foram questionados sobre sua condição quanto à infecção pelo bacilo da tuberculose. No momento da coleta das amostras, 82,9% informaram ou apresentaram resultados negativos para tuberculose, obtidos através de exames de baciloscopia ou teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB). Destes, 1 paciente não realizou a pesquisa para tuberculose.

Dentre os indivíduos com resultados reagentes para PCM, 25% informaram que estavam ou estiveram em tratamento para tuberculose há pouco tempo ou detectaram tuberculose naquele de momento, quando buscaram atendimento para sua sintomatologia respiratória (Tabela 4.)

Tabela 4. Resultados dos exames sorológicos para *Paracoccidioides* spp. em comparação com a coinfeção com tuberculose pulmonar, Rio Branco, Acre, Brasil

Exame laboratorial para tuberculose*	Imunodifusão dupla para Paracoccidioidomicose					
	Não reagente		Reagente		Total	
	n	%	n	%	N	%
Negativo	31	75,9	03	7,1	34	83,0
Positivo	06	14,6	01	2,4	07	17,0
Total	37	99,5	04	9,5	41	100

* 1 paciente (Não realizou pesquisa para tuberculose)

Discussão

Neste estudo de soroprevalência para PCM de pacientes atendidos em unidades de saúde do Município de Rio Branco, foi verificado 9,5% de casos reagentes com predominância da espécie *P. brasiliensis*, detectáveis através da utilização do exoantígeno Pb B339, reforçando outros estudos que relatam a ocorrência dessa espécie do gênero *Paracoccidioides* em quase toda extensão geográfica brasileira (MARTINEZ, 2017;

SHIKANAI- YASUDA *et al.*, 2017).

Ainda que pesquisas com esse antígeno de referência sinalizem a limitação da detecção de precipitação da reação, devido a diferenças entre as origens geográficas dos antígenos e dos soros dos pacientes testados, sua utilização desempenha um papel importante no diagnóstico de PCM C.

Outro dado importante deste estudo refere-se à coexistência de reações de precipitação em 7,1% com antígenos CFA dirigidos à espécie de *P. lutzii*, nos mesmos indivíduos com positividade a *P. brasiliensis*. Pesquisas demonstram que existe uma variedade antigênica nas espécies de *Paracoccidioides*, sendo possível o compartilhamento de frações antigênicas encontradas em ambas as espécies, o que pode desencadear uma resposta imunológica para as duas infecções fúngicas simultaneamente (BUCCHERI *et al.*, 2018; GEGEMBAUER, 2014).

A região Centro-Oeste do Brasil apresenta um predomínio da detecção desta espécie, contudo, deve-se considerar que não há uma delimitação para aquela região. Nesse sentido, estudos mais recentes detectaram cepas de *P. lutzii* isoladas no estado de Rondônia, bem como casos no Pará, indicando a possibilidade do isolamento dessa espécie em outros estados da Região Norte (MARQUES-DA-SILVA *et al.*, 2012).

Entretanto, a identificação de uma resposta reativa para *Paracoccidioides* sp. já é de grande importância ao permitir a possibilidade de tratamento adequado ao paciente, evitando assim mais comorbidades, o que dificultaria o sucesso terapêutico e, com o agravamento do quadro clínico, ocasionaria óbito (SANTOS *et al.*, 2019).

Estudos anteriores demonstraram algumas desvantagens quanto à falsa positividade em diagnóstico sorológico comparado a outros métodos e a variedade antigênica, os níveis baixos de expressão podem ocasionar a falsa negatividade (BUCCHERI *et al.*, 2018; MARQUES-DA-SILVA, *et al.*, 2012). Este estudo apresenta um quantitativo de 75,5 % com

quadro clínico de alteração pulmonar, com resultado negativo para tuberculose e que se enquadram no perfil para realização de sorologia para PCM, como diagnóstico diferencial. De todos os pacientes analisados sorologicamente para PCM, 9,5% apresentaram resultado reagente, sendo que 7,1% não tinham como principal suspeita clínica a PCM e testaram reagente.

Mesmo existindo uma diversidade de doenças com sintomatologia pulmonar semelhante, pesquisas apontam que o uso de antígenos de cepas regionais e de antígenos purificados reduziria o risco de reatividade cruzada e reação falso negativa, elevando os níveis de sensibilidade e especificidade, o que poderia influenciar naturalmente na ampliação da detecção de anticorpos anti- *Paracoccidioides* sp. (GRIFFITHS *et al.*, 2019).

As informações epidemiológicas dos indivíduos que apresentaram resposta sorológica para antígenos de *Paracoccidioides* sp. corroboraram as características encontradas em outras regiões do Brasil (GAETTI-JARDIM, MONTI, GAETTI-JARDIM, 2016; KAMIKAWA, 2012; VIEIRA *et al.*, 2014;), visto que as regiões com intensa atividade agrícola concentram o maior número de casos registrados de PCM no Brasil (MARTINEZ, 2017). Um estudo realizado na Região Centro-Oeste do país, área endêmica, com 76 pacientes de Brasília, entre 1984 e 2005, que incluiu pacientes com diagnóstico laboratorial para PCM, demonstrou que, entre as atividades ocupacionais relacionadas à infecção, a agropecuária prevaleceu em 54,9% dos diagnosticados (CAMPOS *et al.*, 2008). No estudo realizado em Rio Branco, 100% dos indivíduos com sorologia reagente para *Paracoccidioides* relataram atividade agrícola prévia ou atual.

Em nosso estudo, todos os indivíduos com sorologia positiva, praticaram caça em algum momento, obtendo uma associação estatística significativa ($p < 0,027$) dessa atividade com a reatividade à paracoccidioidomicose, o que poderá estar relacionado ao habitat do fungo e sua forma de transmissão, através da inalação dos propágulos fúngicos, assim como a presença

de reservatórios naturais, como o tatu e outros animais silvestres, que reviram o solo e/ou se abrigam em locais com alta umidade, favorecendo o desenvolvimento de fungos entre as coberturas vegetais e sua propagação entre esses animais (SHIKANAI-YASUDA *et al.*, 2017).

A soroprevalência ao *Paracoccidioides*, no estudo realizado em Rio Branco, ocorreu exclusivamente em indivíduos do gênero masculino, fato que reforça a hipótese de que o hormônio estradiol bloqueia ou retarda um passo inicial crucial para o estabelecimento da doença, a mudança da forma micelial em forma leveduriforme, responsável pela infecção em humanos, tornando-se um fator protetor em indivíduos do sexo feminino (RESTREPO *et al.*, 1984; SHANKAR *et al.*, 2011). Essa maior ocorrência da doença no gênero masculino corrobora outros estudos realizados (MARQUES *et al.*, 2013; DA SILVA *et al.*, 2016).

Os resultados sorológicos deste estudo realizado em Rio Branco mostraram que foi possível o diagnóstico da PCM infecção em aproximadamente 10% desses pacientes, nos quais a micose sistêmica não constava como primeira hipótese diagnóstica. Os indivíduos incluídos neste estudo procuraram a assistência médica com suspeita de TB pulmonar, sendo observadas características clínicas muito semelhantes às de PCM. Tendo em vista a incidência de tuberculose pulmonar (TB) no Acre, nos anos de 2018 e 2019 foi de 52,9 casos para 100 mil habitantes (BRASIL, 2020), a PCM não é principal suspeita clínica sinalizando a negligência ao diagnóstico e tratamento.

Além disso, em 25% houve resultados reagentes associados à tuberculose. Essa correlação, quando não detectada, pode ocasionar o tratamento postergado devido à semelhança sintomática entre as duas doenças, o que evidencia a importância da identificação correta da doença do paciente (QUAGLIATO JÚNIOR *et al.*, 2007). Esta pesquisa apresentou limitações por se tratar de um estudo com amostra de conveniência, mas, apesar das limitações quanto ao número sorologicamente analisado, foi evidenciada a resposta imunológica em pacientes com infecção crônica para *Paracoccidioides*.

O diagnóstico sorológico é um método demonstrou auxiliar no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com infecções por PCM. Mesmo assim, este serviço não é oferecido pelo Serviço de apoio e diagnóstico das unidades públicas na esfera municipal ou estadual. Desta forma, os dados apresentados na pesquisa propõem grandes perspectivas de continuidade das análises sorológicas de pacientes atendidos no município de Rio Branco, assim como impulsiona a possibilidade implantação da realização dessa análise no Serviço Público Estadual.

Conclusão

Este estudo teve por objetivo descrever a soroprevalência e os aspectos epidemiológicos de paracoccidiodomicose em pacientes sintomáticos respiratórios no município de Rio Branco, Acre, Brasil. Apesar da limitação pelo quantitativo avaliado foi possível detectar uma considerável soroprevalência de Paracoccidídeos nos indivíduos pesquisados, na totalidade homens acima dos 30 anos, que exerceram em algum momento da vida atividade agrícola ou caça. Entre as características clínicas, a perda de peso e a tosse com expectoração foram as manifestações clínicas mais evidentes.

Este estudo abre portas para as mais diversas pesquisas e demonstra a necessidade de disponibilizar a sorologia como método para diferenciação de doenças com quadro pulmonares com PCM, à população. Além de auxiliar no diagnóstico, corroborar com a perspectiva de ampliar as pesquisas sobre o antígeno presentes nesta região, favorecendo a sensibilidade na realização das sorologias e demais métodos disponíveis em busca de desvendar o perfil soroepidemiológico desta região da Amazônia legal.

Uma das contribuições importantes é a percepção da carência de diagnósticos, pesquisas e dados que permitam a análise mais aprofundada das micoses sistêmicas no Estado do Acre, sinalizando um campo repleto de possibilidades voltados a epidemiologia, saúde e econômica e social.

Referências

- AMBRÓSIO, A. V. A.; CAMELO, C. C. S.; BARBOSA, C. V.; TOMAZATTI, F. G.; BRAZÕES, F. A. D. S.; VELOSO, J. M.; SIQUEIRA, V. S. Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida disease): Additional workup, differential diagnosis, cure control. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 24, n. 1, p. 81-92, 2014.
- ANDRADE, U. V.; OLIVEIRA, S. M. D. V. L.; CHANG, M. R.; PEREIRA, E. F.; MARQUES, A. P. D. C.; Marques, A.P.C.; CARVALHO, L. R. Treatment compliance of patients with paracoccidioidomycosis in Central-West Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 2, e20180167, 2019.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinanet/cnv/tubercbr.def>. Acesso em: 01 maio de 2020.
- BATISTA JR, J.; DE CAMARGO, Z. P.; FERNANDES, G. F.; VICENTINI, A. P.; FONTES, C. J. F.; HAHN, R. C. Is the geographical origin of a *Paracoccidioides brasiliensis* isolate important for antigen production for regional diagnosis of paracoccidioidomycosis? **Mycoses**, v. 53, n. 2, p. 176-180, 2010.
- BUCCHERI, R.; DOS SANTOS MORAIS, V.; KAMIKAWA, C. M.; VIDAL, M. S. M.; NAVES, G.; DEL NEGRO; G. M. B.; BENARD, G. Case Report: Misleading Serological Diagnosis of Paracoccidioidomycosis in a Young Patient with the Acute Form Disease: *Paracoccidioides brasiliensis* or *Paracoccidioides lutzii*?. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 98, n. 4, p. 1082-1085, 2018.
- CAMARGO, Z. P.; UNTERKIRCHER, C.; TRAVASSOS, L. R. Identification of antigenic polypeptides of *Paracoccidioides brasiliensis* by immunoblotting. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 27, n. 6, p. 407-412, 1989.
- CAMPOS, M. V. S.; PENNA, G. O.; DE CASTRO, C. N.; DE MORAES, M. A. P.; FERREIRA, M. S.; SANTOS, J. B. Paracoccidioidomycose no Hospital Universitário de Brasília. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 169-172, 2008.
- DA SILVA, J. D. 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: na update. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 84, n. 1, p. 87-94, 2016.
- DEL NEGRO, G.; GARCIA, N. M.; RODRIGUES, E. G.; CANO, M. I. N.; DE AGUIAR, M. S.; LÍRIO, V. D. S.; LACAZ, C. D. S. The sensitivity, specificity and efficiency values of some serological tests used in the diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 33, n. 4, p. 277-280, 1991.
- GEGEMBAUER, G. **Sorologia de paracoccidioidomycose por paracoccidioides lutzii**. 2014. 93 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2014.
- KAMIKAWA, C. M.; KOHARA, V. S.; PASSOS, A. N.; VICENTINI, A. P. Retrospective

seroepidemiological analysis of patients with suspicion of paracoccidioidomycosis in São Paulo State, Brazil. *Journal of Venomous Animals and Toxins including. Tropical Diseases*, v. 18, n. 3, p. 264-271, 2012

MARQUES-DA-SILVA, S. H.; RODRIGUES, A. M.; De HOOG, G. S.; GOMES, F. S.; CAMARGO, Z. P. Case Report: Occurrence of *Paracoccidioides lutzii* in the Amazon Region: Description of Two Cases. *The American Journal of Tropical Medicine and Higiene*, v.87, n. 4, p.710-714, 2012.

MASSI, L. S. Diagnóstico molecular de paracoccidioidomicose associada à tuberculose em amostras de escarro. *Clinical & Biomedical Research*, v. 36, n. 3, p. 142–147, 2016.

NAOUM, P. F. **Métodos de avaliação laboratorial. Academia de Ciência e Tecnologia.** São José do Rio Preto, SP, 2010.

PANIAGO, A. M. M.; AGUIAR, J. I. A.; AGUIAR, E. S.; CUNHA, R. V. D.; PEREIRA, G. R. D. O. L.; LONDERO, A. T.; WANKE, B. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 36, n. 4, p. 455–459, 2003.

QUAGLIATO JÚNIOR, R.; GRANGEIA, T. D. A. G.; MASSUCIO, R. A. D. C.; DE CAPITANI, E. M.; REZENDE, S. D. M.; BALTHAZAR, A. B. Associação entre paracoccidioidomicose e tuberculose: realidade e erro diagnóstico. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 33, n. 3, p. 295–300, 2007.

RESTREPO, A.; SALAZAR, M.E; CANO, L.E; STOVER, E.P; FELDEMAN, D; STEVES, D.A, Estrogens inhibit mycelium to yeast transformation in the fungus *paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect Immun*, 46:346-53, 1984.

RICCI, C. D. EVANGELISTA, C.; TOMAZ, B. C. A.; DA SILVA, M. V.; BARBO, M. L. P. Paracoccidioidomicose: forma crônica cutânea. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, v. 20, n. 1, p. 51-27, 2018.

RODRIGUES, A. L., HYDALL, A. R. S., DE SOUZA, D. R., DE LIMA BORGES, J., DOS ANJOS OLIVEIRA, D. S., & PEREIRA, J. D. S. F. *Revista Multidisciplinar de Estudos Científicos em Saúde (Revista Remecs)*, v. 2526, p. 2874, 2019.

SANTOS, L. A.; GRISOLIA, J. C.; OLIVEIRA, A. M. DE. Paracoccidioidomicose: os desafios do diagnóstico e tratamento. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, v. 17, n. 1, 2019.

SHANKAR, J.; RESTREPO, A.; CLEMONS, K.V.; STEVENS, D.A. Hormônios e resistência das mulheres à paracoccidioidomicose. *Revisões microbiológicas clínicas*, v. 24, n. 2, p. 296-313, 2011.

SHIKANAI-YASUDA M. A.; MENDES, R. P.; COLOMBO, A. L.; QUEIROZ-TELLES, F.; KONO, A.S.G.; PANIAGO, A.M.M. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.v.50, n. 5, p. 715, 2017

SOUZA, S. P. DE; JORGE, V. M.; ORZECOWSKI X. M. Paracoccidioidomycosis in Southern Rio Grande do Sul: a retrospective study of histopathologically diagnosed cases. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 45, n. 1, p. 243–247, 2014.

TEIXEIRA, M. M.; THEODORO, R. C.; NINO-VEJA, G.; BAGAGLI, E.; FELIPE, M.S Paracoccidioides Species Complex: Ecology, Phylogeny, Sexual Reproduction, and Virulence. *PLoS Pathogens*, v. 10, n. 10, 2014

THEODORO, R. C.; DE MELO TEIXEIRA, M.; FELIPE, M. S. S.; DOS SANTOS PADUAN, K.; RIBOLLA, P. M.; SAN-BLAS, G.; BAGAGLI, E. Genus *Paracoccidioides*: Species Recognition and Biogeographic Aspects. **PloS one**, v. 7, n. 5, 2012

VIDAL, M.S.M.; DEL NEGRO, G. M. B.; VICENTINI, A. P.; SVIDZINSKI, T. I. E.; MENDES-GIANNINI, M. J.; ALMEIDA, A. M. F. Serological diagnosis of paracoccidioidomycosis: high rate of inter- laboratorial variability among medical mycology reference centers. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 9, 2014.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; PIZZINI, C. V.; MUNIZ, M. M.; Do VALLE, A.C.F.; ALMEIDA-PAES, R. Diagnostic aspects of paracoccidioidomycosis. **Current Tropical Medicine Reports**, v.1, n.2, p.111-118,2014.

ANEXO I - APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo clínico, epidemiológico, sorológico e molecular da Paracoccidiodomicose Pulmonar em Rio Branco, Acre, Brasil

Pesquisador: RITA DO SOCORRO UCHOA DA SILVA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 95076618.6.0000.5009

Instituição Proponente: Fundação Hospital Estadual do Acre - FUNDHACRE

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.987.220

Apresentação do Projeto:

APRESENTAÇÃO DO PROJETO

A Paracoccidiodomicose é causada por fungos do gênero Paracoccidiodes, ocorrendo exclusivamente na América Latina, principalmente na América do Sul, onde o Brasil é o país com maior número de casos. As regiões Sul, Sudeste, Centro Oeste e a Amazônia são áreas consideradas endêmicas. Na maioria dos trabalhos publicados a espécie envolvida é Paracoccidiodes brasiliensis, porém em Rondônia, estado que compõe a Amazônia Ocidental, houve identificação de uma nova espécie, P. lutzii. Os trabalhos acerca da paracoccidiodomicose na Amazônia são escassos e como tal infecção não é de notificação compulsória, pouco se conhece em relação aos aspectos epidemiológicos, clínicos e micológicos da paracoccidiodomicose que afeta a população acreana. O objetivo desse projeto é descrever o perfil clínico-epidemiológico-sorológico-molecular de pacientes acometidos por paracoccidiodomicose na cidade de Rio Branco-Acre. Serão coletadas 500 amostras de escarro e sangue de pacientes com suspeita de tuberculose pulmonar atendidos nas Unidades de Referência de Atenção Primária (URAP) Augusto Hidalgo de Lima, Roney Meireles e a Polícnica Barral y Barral vinculadas ao Sistema Municipal de Saúde (SEMSA) e serão encaminhados ao Laboratório Central de Saúde Pública do Acre (LACEN), vinculado Secretaria Estadual de Saúde do Acre. As amostras de

Endereço: BR 364 - Km 02

Bairro: Distrito Industrial

UF: AC

Telefone: (68)3226-4809

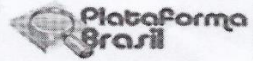
Município: RIO BRANCO

Fax: (68)3226-4809

CEP: 69.914-217

E-mail: cep.hc@ac.gov.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO
ACRE - HCA/FUNDHACRE



Continuação do Parecer: 2.987.220

/ Brochura Investigador	projeto.docx	18:20:10	SILVA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	rosto.pdf	23/07/2018 17:42:24	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito
Outros	questionario.docx	23/07/2018 17:01:13	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	lacen.pdf	18/07/2018 16:50:06	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	fundhacre.pdf	14/07/2018 23:27:50	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito
Outros	dados.docx	14/07/2018 23:25:35	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	seme.pdf	07/07/2018 17:13:58	IASMINY RANIELLY SILVA FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO BRANCO, 29 de Outubro de 2018

Assinado por:
Maria José Lucas Mortari
 (Coordenador(a))

Endereço: BR 364 - Km 02
Bairro: Distrito Industrial **CEP:** 69.914-217
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3226-4809 **Fax:** (68)3226-4809 **E-mail:** cep.hc@ac.gov.br