



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOLOGIA DE AGENTES INFECCIOSOS E PARASITÁRIOS

INQUÉRITO COM PARACOCCIDIODINA EM CINCO CIDADES DO ESTADO DO ACRE

MEDIÃ BARBOSA FIGUEIREDO

Belém-Pará
2011

MEDIÃ BARBOSA FIGUEIREDO

**INQUÉRITO COM PARACOCCIDIODINA EM CINCO CIDADES DO
ESTADO DO ACRE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak

Belém-Pará
2011

F475i

Figueiredo, Mediã Barbosa, 1963 -
Inquérito com paracoccidiodina em cinco cidades do Estado do Acre /
Mediã Barbosa Figueiredo --- Belém: UFPA, 2011.
73f : il. ; 30cm.

Tese de Doutorado em (Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários)
do Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e
Parasitários – Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do
Pará.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ishak.
Inclui bibliografia

1. Paracoccidiodomicose-infecção; 2. *Paracoccidiodes brasiliensis*. 3.
Paracoccidiodina. 4. Amazônia acreana. I. Título.

CDD: 616.969
CDU: 616.992.282

MEDIÃ BARBOSA FIGUEIREDO

INQUÉRITO COM PARACOCCIDIODINA EM CINCO CIDADES DO ESTADO DO ACRE

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infeciosos e Parasitários do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Doutor em Biologia de Agentes Infeciosos e Parasitários.

Orientador:

Prof. Dr. Ricardo Ishak
Laboratório de Virologia, ICB/UFPA

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Silvia Helena Marques
Laboratório de Micologia, IEC/SVS

Prof.^a Dra. Jeannie Nascimento do Santos
Laboratório de Biologia Celular e Helminologia, ICB/UFPA

Prof. Dr. Juarez Antonio Simões Quaresma
Laboratório de Imunopatologia, NMT/UFPA

Prof. Dr. Antonio Carlos Rosário Vallinoto
Laboratório de Virologia, ICB/UFPA

Prof.^a. Dra. Karla Tereza Silva Ribeiro (suplente)
Laboratório de Bacteriologia, ICB/UFPA

Belém, 30 de setembro de 2011

“... Esforça-te, e tem bom ânimo;
não te atemorizes, nem te espantes; porque o
Senhor teu Deus está contigo, por onde quer que andares.”

(Josué 1:9)

Dedico este trabalho ao meu esposo Humberto. Com certeza você foi decisivo e essencial em todo o trabalho. Agradeço toda a dedicação, compreensão, companheirismo e esforço despendido para eu chegar neste momento tão importante para mim, sua ajuda foi de vital importância, por isso, dedico este trabalho a você.

Dedico também aos meus filhos Humberto Filho e Roger Augusto. É difícil expressar o quanto vocês são importantes para mim. O apoio de vocês sempre foi significativo em todas as minhas caminhadas, e, elas se tornam mais fáceis porque posso sempre contar com vocês.

Em especial, dedico este trabalho também à minha mãe Francisca Figueiredo. Minha fonte inspiradora de coragem e perseverança.

AGRADECIMENTOS

- A Deus por ter me dado vida e coragem para continuar nessa jornada;
- A meu marido Humberto e aos meus filhos Beto e Roger, pelo apoio e compreensão pelos finais de semana sem lazer;
- Ao Doutor Ricardo Ishak, do Laboratório de Virologia da Universidade Federal do Pará, pela confiança depositada na minha capacidade de trabalho;
- Ao Doutor Bodo Wanke, Pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ/Rio de Janeiro, pela doação dos antígenos utilizados na pesquisa;
- Ao Governo do Estado do Acre e Secretaria de Estado de Saúde pelo apoio;
- A Universidade Federal do Pará, especialmente ao Instituto de Ciências Biológicas, pela iniciativa de uma Extensão do Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, contribuindo sobremaneira para o desenvolvimento da comunidade acadêmica do Estado do Acre;
- Aos colegas de Curso pelo agradável convívio, pelo companheirismo e experiências trocadas;
- Aos Professores do Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários pela dedicação e conhecimentos compartilhados;
- Aos Profissionais do Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários (PPG-BAIP/SESACRE) pelo empenho e dedicação em proporcionar aulas agradáveis durante todo o curso, bem como as valiosas informações repassadas;
- As pessoas que concordaram em participar da pesquisa; e
- À Marlinda de Carvalho Souza Gerente Geral do Hemocentro Coordenador do Acre, pelo apoio técnico na pesquisa;
- A todos que direta e indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho, a minha sincera gratidão.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURA	6
LISTA DE SIGLAS	9
RESUMO	10
ABSTRAT	11
1 INTRODUÇÃO	12
1.1 BIOLOGIA DO <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	12
1.2 PATOGÊNESE.....	16
1.3 EPIDEMIOLOGIA.....	23
1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	25
1.4.1 Intradermorreação à paracoccidioidina.....	26
1.4.2 Testes sorológicos.....	29
1.4.3 Diagnóstico molecular.....	30
1.5 PREVENÇÃO E CONTROLE.....	30
1.6 OBJETIVOS.....	32
1.6.1 Geral.....	32
1.6.2 Específicos.....	32
2. MATERIAL E MÉTODOS	33
2.1 LOCAL DE ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	33
2.2 PROCEDIMENTOS NO DOMICÍLIO.....	35
2.3 PROCEDIMENTO DE INOCULAÇÃO E LEITURA DO TESTE.....	35
2.4 PROCEDIMENTO DO EXAME CLÍNICO DA CAVIDADE ORAL.....	36
2.5 PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	37
2.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
1. RESULTADOS	38
4. DISCUSSÃO	50
5. CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXOS	65

LISTA DE TABELAS E FIGURA

Tabela 1 -	Características da população estudada e proporção de reatores a paracoccidioidina, na leitura de 48 horas, segundo a idade, sexo, grupo racial e naturalidade.	39
Tabela 2 -	Proporção de reatores a paracoccidioidina, na leitura de 48 horas, segundo a ocupação profissional.	40
Tabela 3 -	Sensibilidade à paracoccidioidina na população estudada na leitura de 48 horas, segundo a renda familiar.	40
Tabela 4 -	Positividade à paracoccidioidina entre os indivíduos com ocupação exclusiva de agricultor e os não agricultor.	41
Tabela 5 -	Tamanho das reações aos antígenos da paracoccidioidina nas leituras de 24 e 48 horas, em indivíduos de cinco cidades do Estado do Acre no período de outubro a dezembro 2010.	41
Tabela 6 -	Média aritmética e desvio padrão dos diâmetros das reações intradérmicas à paracoccidioidina (mm) nos indivíduos reatores segundo o gênero, em cinco cidades do Estado do Acre no período de outubro a dezembro 2010.	42
Tabela 7 -	Positividade à paracoccidioidina entre os indivíduos das cinco cidades segundo o local de residência.	43
Tabela 8 -	Sensibilidade à paracoccidioidina na leitura de 48 horas em função da atividade ocupacional e ambiente de convívio dos indivíduos das cinco cidades estudadas no período de outubro a dezembro 2010.	45

Tabela 9 -	Estratificação das variáveis ligadas à infecção em função da reatividade ao teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado na população estudada na leitura de 48 horas.	45
Tabela 10 -	O uso do álcool e fumo em função da reatividade ao teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado na população estudada na leitura de 48 horas.	46
Tabela 11 -	Reatividade ao teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado nos indivíduos pesquisados, das cinco cidades do Estado do Acre na leitura de 48 horas.	47
Tabela 12 -	Média aritmética e desvio padrão dos diâmetros das reações intradérmicas à paracoccidioidina (mm) nos indivíduos reatores positivos segundo os locais da pesquisa.	47
Tabela – 13	Nível de significância estatística (P) observado pelo teste t com as reações à paracoccidioidina, nas cinco cidades estudadas, comparadas 2 a 2	48
Tabela 14 -	Estratificação dos tipos de prática e ambiente de convívio em função da reatividade do teste intradérmico com antígeno paracoccidioidina segundo o local da pesquisa.	49
Figura 1 -	Dimorfismo do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	12
Figura 2 -	Esquema da estrutura <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	13
Figura 3 -	Estrutura bioquímica da parede celular fúngica	14

Figura 4 -	História natural e formas clínicas da paracoccidiodomicose	17
Figura 5 -	Forma Aguda e Subaguda da paracoccidiodomicose	19
Figura 6 -	Forma crônica da paracoccidiodomicose	20
Figura 7 -	Aspectos clínicos da forma crônica da paracoccidiodomicose	21
Figura 8 -	Mapa do estado do Acre	33
Figura 9 -	Inoculação da paracoccidiodina via intrdérmica	36
Figura 10 -	Grau de instrução da população estudada.	40

LISTAS DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCPD	Complexo Polissacárido-proteína Desproteínizado
CDC	<i>Centers for Disease Control & Prevention</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIE	Contraímunoeletroforese
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
DEMIP	Departamento de Microbiologia e Imunologia e Parasitologia
FIOCRUZ	Fundação Osvaldo Cruz
FUNDHACRE	Fundação Hospital Estadual do Acre
ID	Imunodifusão
IDD	Imunodifusão Dupla
IEC	Instituto Evandro Chagas
ICB/UFPA	Instituto de Ciências Biológicas / Universidade Federal do Pará
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
PCM	Paracoccidiodomicose
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PPG-BAIP	Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários
RCF	Reação de Fixação de Complemento
SESACRE	Secretaria de Estado de Saúde do Acre
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPA	Universidade Federal do Pará

RESUMO

A paracoccidioidomicose constitui um importante problema de saúde pública na América Latina. No Brasil, essa doença é menos freqüente nas regiões Norte e Nordeste, predominando as áreas endêmicas na região Sudeste. Apesar das condições fisiográficas da região Norte favorecerem o desenvolvimento do *Paracoccidioides brasiliensis*, mesmo assim, os relatos de casos são escassos. Talvez, isto deva-se ao fato da pouca consideração sobre as micoses profundas entre os diagnósticos diferenciais das condições clínicas crônicas, justificadas no fato de que a região não é considerada endêmica. Com o objetivo de descrever a prevalência da paracoccidioidomicose em cinco cidades do Estado do Acre, foi realizado estudo transversal em base populacional, por meio de inquérito com a intradermorreação à paracoccidioidina. A leitura do teste intradérmico foi realizada com 24 e 48 horas, sendo considerados reatores as pessoas com endureções de 5 ou mais milímetros de diâmetro. Foram estudadas 439 pessoas e os índices de paracoccidioidomicose-infecção na leitura de 48 horas foi de 41,2%. Os achados deste estudo indicam que o *P. brasiliensis* causa infecção em considerável número de pessoas na área estudada e, portanto, futuros estudos clínico-epidemiológicos e micológicos devem melhor esclarecer a história natural da micose nessa região.

ABSTRACT

Paracoccidioidomycosis constitutes an important public health problem in Latin America. In Brazil, this disease is less frequent in North and Northeast regions, predominating the endemic areas in the Southeast. Despite the physiographic conditions of the North region favoring the development of *Paracoccidioides brasiliensis*, even so, the case reports are scarce. Perhaps this is due to the little consideration of deep mycoses about the differential diagnosis of chronic medical conditions, justified by the fact that the region is not considered endemic. With the objective of describing the prevalence of paracoccidioidomycosis in five cities of Acre, a cross-sectional population-based study was conducted, through a survey with the paracoccidioidin intradermal. The reading of the intradermal test was performed within 24 and 48 hours, being considered reactors the people with hardened areas of 5mm or more in diameter. Four hundred thirty-nine (439) people were studied and paracoccidioidomycosis-infection in the 48-hour reading was 41.2%. The findings of this study indicate that *P. brasiliensis* infection causes a considerable number of people in the study area to get infected, and therefore future clinical-epidemiological and mycological studies should better clarify the natural history of mycosis in this region.

1 INTRODUÇÃO

1.1. BIOLOGIA DO *Paracoccidioides brasiliensis*

O *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo dimórfico, descrito inicialmente em 1908 por Lutz, *apud* Palmeiro *et al.* (2005, p. 274), onde evidenciou os aspectos clínicos e patológicos da forma mucocutânea da doença. No entanto, o fato de não designar nomes para a doença e seu agente causal, motivou o aparecimento de numerosas denominações. Quatro anos depois, Splendore *apud* Lacaz (1984, p.189) estudou e descreveu com precisão as características morfológicas e biológicas do agente, definindo-o como um novo tipo de fungo restrito à América Latina, denominando-o *Zymonema brasiliensis*. Os trabalhos de Splendore deram impulso a estudos clínicos e micológicos desta infecção fúngica. Em 1930 Floriano Paulo de Almeida, revalidou e redescreveu a espécie denominando-o de *P. brasiliensis* (Martinez, 2005).

Como fungo dimórfico (Fig. 1), o *P. brasiliensis* cresce em ágar-Sabouraud, à temperatura ambiente, como colônias micelianas denominadas de “forma M” e a 37°C como colônias leveduriformes ou “forma L” (Lacaz, 1982; Lacaz, 1984). Na fase parasitária apresenta-se com o aspecto de levedura e na saprofítica, sob a forma miceliana (Lacaz, 1984; Svidzinski *et al.*, 1999; Cavassani *et al.*, 2006).

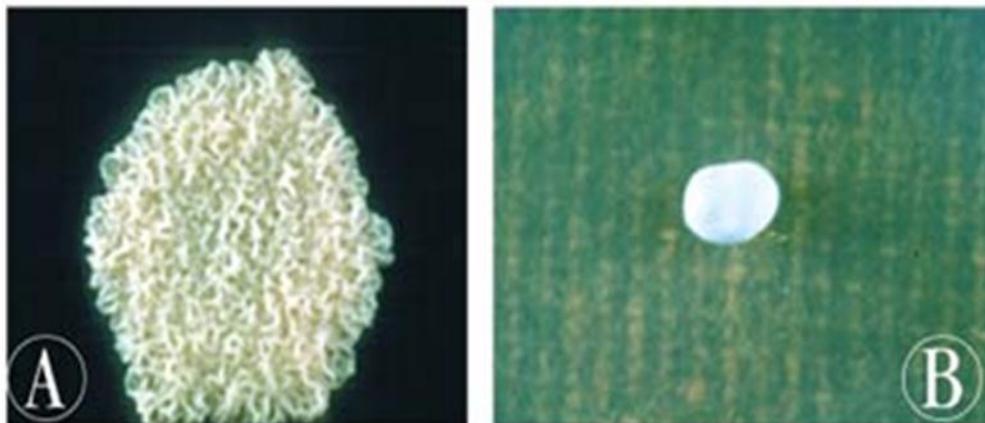


Figura 1 - *P. brasiliensis*. A) fase Micelial. B) fase Leveduriforme. (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006)

Carbonell & Gil (1982) definiram a parede celular como o envoltório externo da membrana citoplasmática do fungo. As características gerais da parede celular do

fungo tanto na forma “L” como na forma “M”, não se diferem muito uma da outra. A parede da forma “L” é mais espessa que a “M”; na forma “L” a espessura varia entre $0,2\mu$ e $0,6\mu$ (200nm e 600nm), sendo constituída por uma camada externa de grossas microfibrilas entrelaçadas, eletrodensas e uma camada interna eletronicamente menos densa, com delicadas fibrilas dispostas irregularmente. A parede da forma miceliana é mais delgada, com espessura entre 80 e 150nm, também com camada externa eletrodensa, com raras fibrilas e uma camada interna menos eletrondensa (Fig. 2).

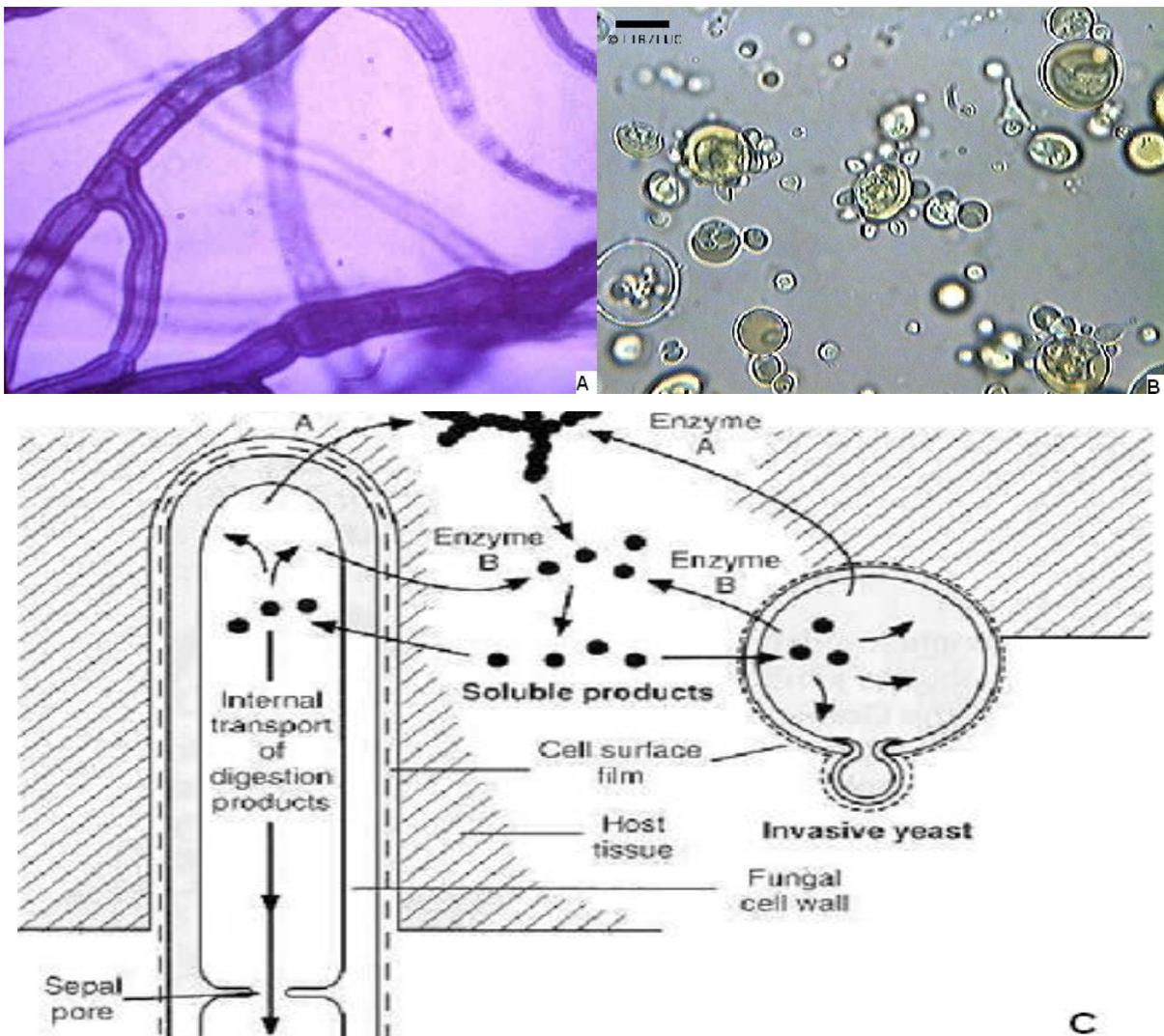


Figura 2 – Esquema da estrutura do *P. brasiliensis*. A) fase Micelial; B) fase Leveduriforme; C) Micélio septado e Levedura adaptado de Rozental (1999)

Existem também diferenças bioquímicas no conteúdo dos açúcares nas duas formas. A forma “L” apresenta grande quantidade de α -glucan, pequena quantidade de β -glucan e quitina; e a forma “M” apresenta abundante quantidade de β -glucan e quitina (Carbonell & Gil, 1982) Fig. 3.

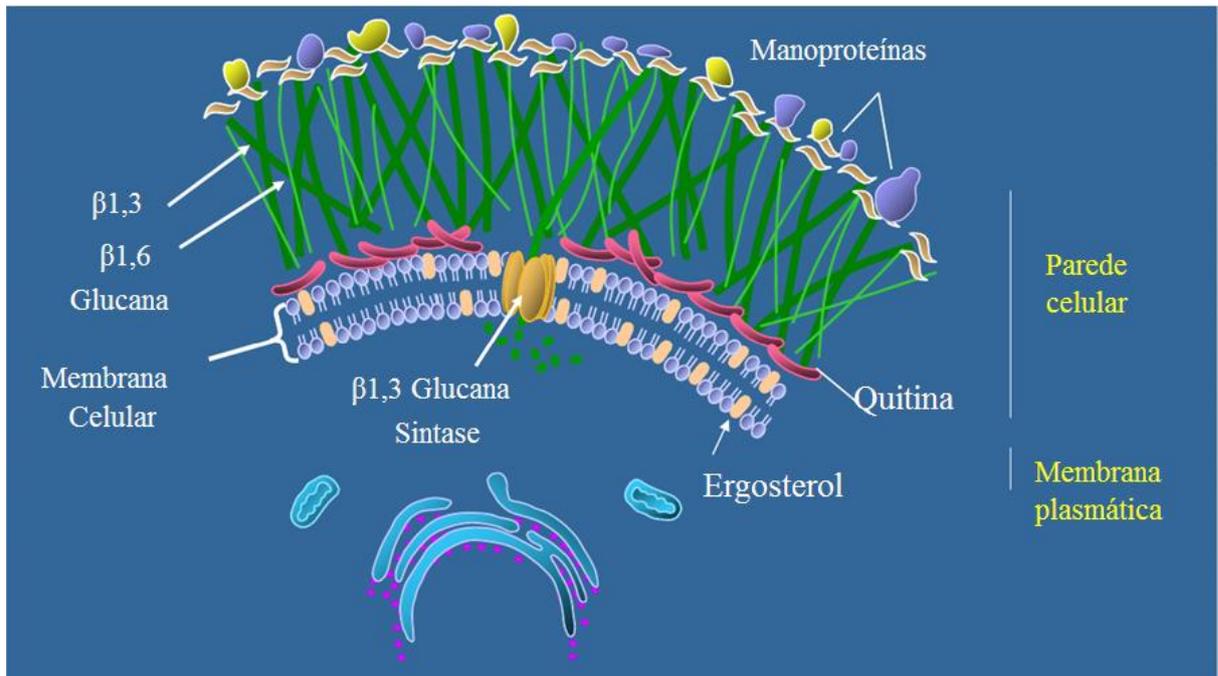


Figura 3 – Componente bioquímico da parede celular fúngica, adaptado de Rozental (2011).

As fibras de α -glucan foram identificadas como microfibrilas grossas e curtas na camada externa da forma “L”, indicando que a estrutura química dos polissacarídeos da parede celular do *P. brasiliensis* poderá exercer importância na determinação de sua patogenicidade (Bastos et al., 2007).

O *Paracoccidioides brasiliensis* sintetiza numerosas substâncias (polissacarídeos, polipeptídios e lipídios) que reúnem as condições físico-químicas e biológicas necessárias para comportar-se como antígenos (Fortes et al., 2011).

Nos ensaio imunológico, em meios de cultura onde cresce *P. brasiliensis*, foi demonstrado que o fungo libera antígenos hidrossolúveis para o meio extracelular. Alguns desses antígenos saem das células, como resultado de um processo ativo de excreção-secreção, enquanto outros aparecem no ambiente como resultado de autólise enzimática do microrganismo. Até agora têm sido estudados principalmente

misturas destes dois tipos de substâncias, obtido por filtração de culturas (Yarzabal, 1982).

Em tais preparações foram identificadas substâncias que produzem hipersensibilidade cutânea e compostos que induzem anticorpos precipitantes. Substâncias que produzem hipersensibilidade cutânea foram caracterizadas em extratos brutos e filtrados obtidos por precipitação com álcool etílico (Lacaz *et al.*, 2009).

Yarzabal (1982) observou que o filtrado bruto da fase “M” provoca reações de hipersensibilidade da pele quando injetada por via intradérmica em animais infectados experimentalmente com *P. brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum* ou *Sporothrix schenckii*. E o da fase “L” reage com animais infectados com *P. brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, mas não cobaios infectados com *S. schenckii*, sugerindo uma maior especificidade do estágio parasitário do fungo. Os extratos obtidos por precipitação de etanol mantêm reatividade em animais infectados com *P. brasiliensis*, mas parecem ser mais específico, na fase “M” apresenta reação cruzados com animais infectados com *H. capsulatum*, e na fase “L” não foi visualizado nenhuma reação cruzada.

Almeida & Lacaz (1941) *apud* Lacaz (2009 p. 220) chamaram de paracoccidioidina um filtrado em caldo Sabouraud de 19 amostras de *P. brasiliensis*, com o qual praticaram intradermoreações em 12 pacientes com blastomicose sul-americana e em 15 pacientes com outras doenças. A leitura das reações, feita após 48 horas, mostrou positividade em 9 doentes, sendo negativa em 3 casos. Concluíram pela especificidade da reação intradérmica com paracoccidioidina e salientaram o seu valor diagnóstico auxiliar.

Dentre os fatores próprios do fungo capazes de aumentar sua patogenicidade, os mais freqüentes são os lipídeos e os polissacarídeos (Lacaz, 2009), e, mais recentemente, a glicoproteína de 43 kDa, antígeno imunodominante de *P. Brasiliensis* (Gomes, 2009).

Hamdan *et al.* (1992) alertaram para uso de um pool de cepas para obtenção de preparações antigênicas empregadas em procedimentos sorológicos, para evitar que tais reações tenham sua sensibilidade comprometida, visto que as características bioquímicas de antígenos de *P. brasiliensis* nas cinco amostras por eles analisadas, apresentam diferenças significantes.

O Antígeno Polissacarídeo é obtido a partir de várias cepas de *P. brasiliensis*, e padronizado como paracoccidioidina, é um preparado direto de células da fase leveduriforme e contém apenas os determinantes antigênicos do fungo. O uso de várias cepas permite a preparação de um antígeno mais completo contendo epítomos diferentes, uma vez que existem cepas que apresentam numerosos componentes antigênicos individuais (Fava & Fava Netto, 1998).

O principal componente antigênico do *P. brasiliensis* é uma glicoproteína de superfície da parede fúngica com 43 KDa (gp43), secretado durante a sua fase patogênica, componente antigênico majoritário excretado para meios de cultura e utilizado como marcador no reconhecimento de anticorpos séricos em pacientes com PCM (Fortes *et al.*, 2011).

1.2. PATOGÊNESE

Na natureza, o *P. brasiliensis* apresenta-se como estruturas filamentosas contendo propágulos infectantes chamados conídios, que uma vez inalados, dão origem a formas leveduriformes do fungo que constituirão uma micose sistêmica conhecida como paracoccidioidomicose (Martinez, 2006). A história natural e as formas clínicas da paracoccidioidomicose estão resumidas na Fig. 4.

Em contato com os tecidos, os fungos podem ser imediatamente destruídos ou superar as defesas locais do hospedeiro, multiplicando-se, causando as alterações iniciais (lesão de inoculação). Ocasionalmente, os parasitas são drenados para os linfonodos regionais, determinando lesão linfática satélite. As lesões de inoculação e a linfática regional formam o complexo primário, encontrada mais freqüente no pulmão e linfonodos do hilo, por ser o trato respiratório a principal porta de entrada da maioria das casuísticas de PCM (Franco & Montenegro, 2011).

As lesões linfáticas satélites se dão em decorrência da alveolite, que ocorre, na tentativa de bloquear o crescimento e disseminação do *P. brasiliensis*, transformando a lesão, em complexo primário caracterizadas por nódulos fibróticos, semelhante ao visto na primoinfecção tuberculosa (Ferreira, 2002; Pina *et al.*, 2006; Sadahiro *et al.*, 2007; Martinez & Moya, 2009).

As vias de disseminação do *P. brasiliensis* são basicamente linfo-hematogênica. A via linfática é praticamente constante e pode ser documentada já na infecção primária, quando se observa o envolvimento dos linfonodos hilares e

mediastinais (Pereira *et al.*, 2004). Adenomegalias podem ser observadas em diferentes áreas do organismo humano, mesmo pequenos linfonodos linfáticos aparentemente saudáveis, no exame histopatológico revelam a presença de fungos. Através da via hematogênica (ferimentos cutâneos e mucosas), o *P. brasiliensis* alcança os órgãos e demais sistemas do organismo humano. Durante esse período, a maioria das pessoas infectadas não apresenta sinais ou sintomas da micose, caracterizando a paracoccidioidomicose-infecção, que pode ser confirmada pela positividade da reação intradérmica à paracoccidioidina ou por achados histopatológicos (Neves *et al.*, 1981; Bagatin, 1986; Mendes, 2002; Ferreira & Telles Filho, 2006; Sadahiro *et al.*, 2007).

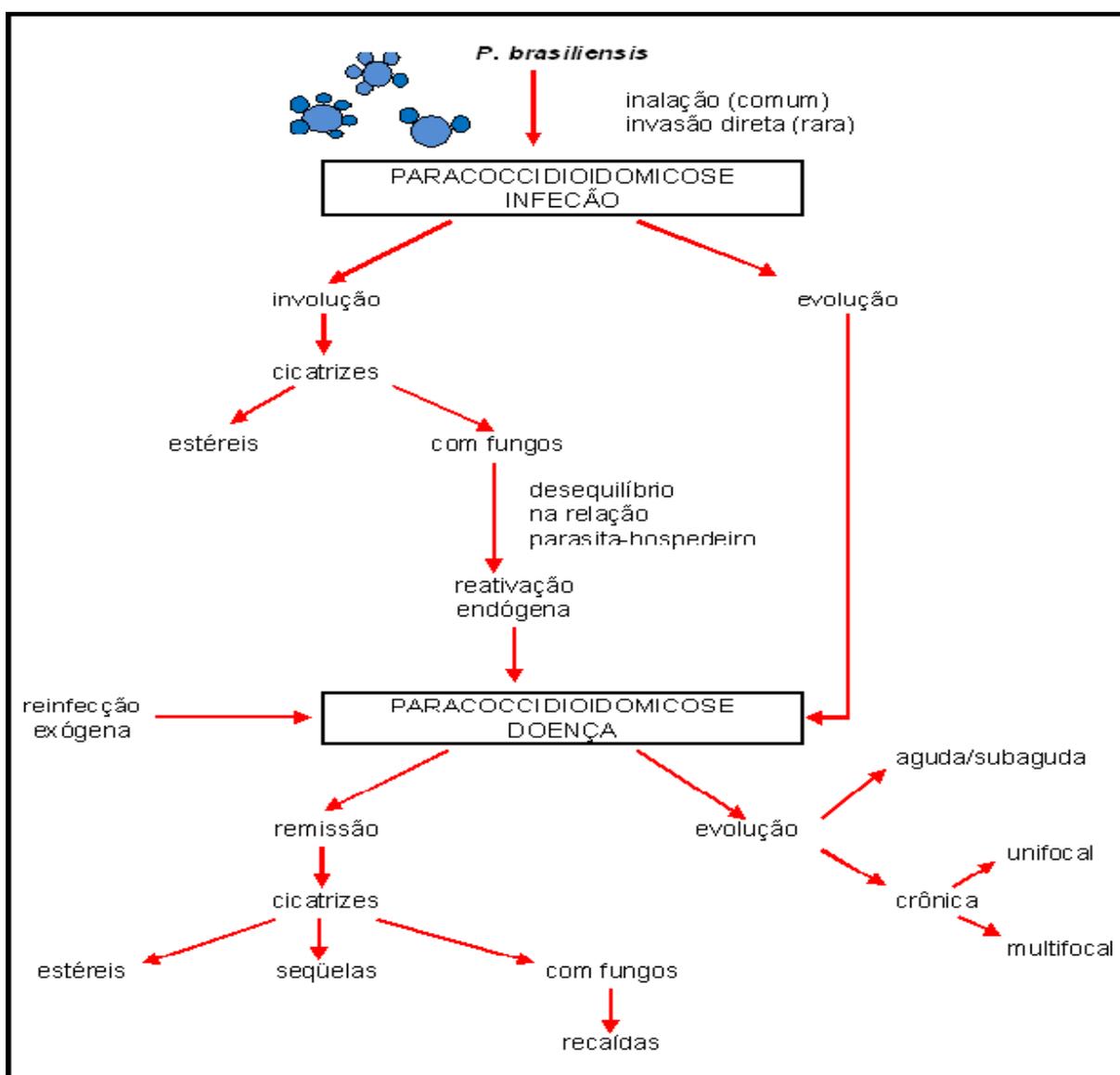


Figura 4 – História natural e formas clínicas da paracoccidioidomicose, adaptado de Brasileiro Filho, 2000.

Na paracoccidiodomicose-infecção, na maioria dos casos, o complexo primário paracoccidiodomicótico envolve espontaneamente, embora possa haver fungemia, em algum momento da evolução, com estabelecimento de focos metastáticos em qualquer órgão; as cicatrizes decorrentes das lesões iniciais, podem se tornar estéreis, com destruição dos fungos, podendo ocorrer persistência destes microorganismos com formação de um foco latente ou quiescente, que poderão evoluir, apresentando sinais e sintomas, caracterizando a forma aguda ou subaguda (juvenil) da paracoccidiodomicose-doença (Mendes, 2002; Ferreira & Teles Filho, 2006; Godoy *et al.*, 2006).

Correlacionando dados clínicos à história natural da doença, pesquisadores (Shikanai-Yasuda *et al.* 2006) classificaram as formas clínicas da PCM da seguinte maneira:

- a) Paracoccidiodomicose-infecção
- b) Paracoccidiodomicose-doença
 - forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)
 - moderada
 - grave
 - forma crônica (tipo adulto)
 - unifocal: leve, moderada e grave
 - multifocal: leve, moderada e grave
 - formas residuais ou seqüelar

Na forma aguda ou subaguda da paracoccidiodomicose o critério idade não é mais utilizado para classificar o paciente em juvenil ou adulto; formas clínicas com comprometimento de linfonodos, fígado, baço e outros órgãos linfóides podem ser vistos em adultos acima dos 30 anos de idade, bem como formas pulmonares, podem ser diagnosticadas eventualmente, em adolescentes e adultos jovens. Não há formas leves no tipo juvenil, fato comprovado em várias séries publicadas nesta modalidade de doença (Ferreira, 2006).

A determinação de classificar os subtipos unifocal e multifocal da forma crônica, em determinadas situações, deverá ser realizado métodos de diagnósticos mais sofisticados, como exames de imagem. Geralmente, o exame físico detalhado aliado aos exames laboratoriais e radiológicos de rotina, são considerados

suficientes para diagnosticar a maioria dos acometidos pela micose (Ferreira, 2006; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).



Figura 5 – Jovens com forma aguda/subaguda da paracoccidioidomicose. A) Acometimento linfáticoabdominal com ascite e hepato-esplenomegalia; B e C) Lesões de aspecto pápulo-nodular e ulceradas, resultantes de disseminação hematogênica. D) linfadenomegalia da paracoccidioidomicose deve ser diferenciada de doenças hematológicas, como linfoma. Fonte: Adaptado de Shikanai-Yasuda *et al.* (2006).

Muitos fatores estão envolvidos no estabelecimento de infecção ou doença, dos quais dois são de fundamental importância: o grau de patogenicidade do agente e a capacidade de resposta imunológica do hospedeiro (Barbosa & Daher, 1982; Brummer *et al.*, 1993; Souza *et al.*, 2002; Ferreira & Telles Filho, 2006 e Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

A paracoccidioidomicose (PCM) pode comprometer qualquer órgão, causando lesões sintomáticas ou não. Quando assintomática, as lesões constituem apenas achados de necropsias (Neves *et al.*, 1981; Marques *et al.*, 2007). Quando sintomática revela tendência à disseminação, fazendo com que seja bastante variado o quadro clínico apresentado pelos pacientes (Araújo *et al.*, 2003). Em geral, a forma crônica da PCM, os indivíduos apresentam indisposição, mal-estar geral, perda da disposição para o trabalho, anorexia e emagrecimento, podendo levar a caquexia, infiltrado reticulonodular visualizado usualmente nos dois terços superiores dos pulmões além de hipertransparência distal bibasal, identificada na forma unifocal. A febre, muitas vezes está ausente podendo ser considerado sinal de gravidade ou doença associada (Mendes, 2002; Paniago *et al.*, 2003; Corti *et al.*, 2004).

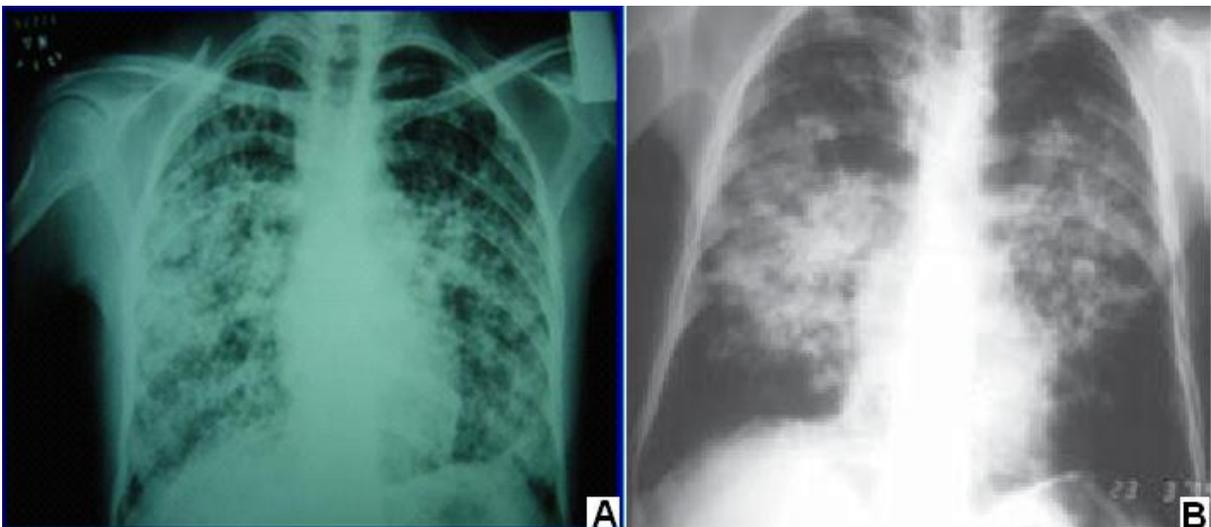


Figura 6 – Forma crônica da paracoccidioidomicose. Radiologia convencional mostrando imagens: A) opacidade difusa; B) padrão de lesão em “asa de borboleta”. Fonte: Adaptado de Freitas *et al.*, 2010.

Quando a doença compromete outros sítios extrapulmonares, tais como a pele, a mucosa oral (estomatite moriforme), mucosas da faringe e/ou da laringe e o ápice dos dentes, é considerada como forma multifocal, gerando sintomas de dor durante a mastigação, sialorreia e odinofagia (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).



Figura 7 – Aspectos clínicos da forma crônica da paracoccidioidomicose. A) Lesões cutânea facial e mucosa oral; B) Lesões ulcerada em borda lateral de língua e granulomatosa no dorso em toda sua extensão. Fone: Adaptado de Bisinelli *et al.*, 2001.

Exame *post-mortem* de lesões residuais de pacientes sem história prévia de paracoccidioidomicose revela a presença de nódulos fibróticos, encapsulados, por vezes calcificados, contendo fungos viáveis, tanto em complexos primário paracoccidioidomycótico pulmonar, quanto à presença nos pulmões, adrenais e linfonodos, comprovando histologicamente a existência de infecções primárias, subclínicas e assintomáticas da micose (Neves *et al.*, 1981; Godoy *et al.*, 2006; Ferreira & Telles Filho).

Estudo da forma de infecção experimental com *P. brasiliensis* tem sido realizados em cobaias, por via testicular e cardíaca; camundongos (via peritoneal, intranasal, traqueal e venosa), roedores têm sido utilizados também como “modelos experimentais”, para estudos patológicos visando a caracterização do tipo de lesão histológica, em associação com os aspectos da imunidade humoral e celular do

animal inoculado, em condições normais ou em imunodepressão (Lacaz, 1982; 1984; Svtdzinski *et al.*, 1999; Ono *et al.*, 2001).

A patogenia da paracoccidiodomicose ainda permanece pouco esclarecida devido à falta de conhecimento exato sobre o habitat do fungo na natureza. Provavelmente, a inoculação do *P. brasiliensis* através da mucosa orofaríngea, do intestino, da mucosa retal e da pele, aconteça excepcionalmente, acidentalmente por via intradérmica, pelo ato de levar gramíneas à boca, palitar dentes com gravetos e fazer toailete anal com folhas, os fungos penetrariam diretamente nos tecidos através de soluções de continuidade preexistente no tegumento (Ferreira, 2009; Franco & Montenegro, 2011).

A doença manifesta-se mais freqüentemente a partir dos 30 anos de idade sob as formas aguda e crônica unifocal ou multifocal. A forma aguda afeta pacientes jovens de ambos os sexos, enquanto a crônica é mais prevalente em adultos masculinos, com envolvimento pulmonar e cutâneo. É mais freqüente em homens expostos ao habitat do fungo pelo trabalho agrícola. Em mulheres, a infecção é rara em função do papel protetor do hormônio estrogênio (Ferreira, 2002; Martinez, 2005).

Alguns estudos como os de Santos *et al.*(2003), Paniago *et al.* (2003) e Verli *et al.* (2005), sugerem que o tabagismo e o etilismo influenciam no desenvolvimento da forma crônica da paracoccidiodomicose. Esses autores inferiram que o tabagismo constitui fator de risco para o desenvolvimento da paracoccidiodomicose; o etilismo atuaria como um co-fator, associado ao tabagismo. O mecanismo pelo qual o uso do tabaco interfere e favorece o desenvolvimento da doença, é a alteração da atividade enzimática e imunitária dos macrófagos que levam ao desenvolvimento de inflamação brônquica e alveolar.

A infecção e a sobrevivência do fungo no pulmão podem levar a três situações distintas: infecção assintomática (paracoccidiodomicose-infecção), paracoccidiodomicose-doença e paracoccidiodomicose residual (seqüelar). Após a infecção, a progressão para a doença clinicamente aparente depende da virulência e da quantidade de inóculo inalado, assim como os mecanismos de defesa do hospedeiro infectado (Ferreira & Teles Filho, 2006, Moreira, 2008).

As inter-relações entre o parasita e o hospedeiro na paracoccidiodomicose, são complexas e multifatorial e são determinadas pelos mecanismos inato e adaptativo (Romani, 2004).

A resposta imune celular é a principal defesa contra *P. brasiliensis*, sendo que a resistência à infecção está relacionada à presença do IFN- γ e outros tipos de citocinas Th1 como a IL-2 e IL-12, enquanto que a susceptibilidade à infecção está relacionada ao padrão celular Th-2, com a presença das interleucinas IL- 4, IL-5 e IL-10 (Mamoni & Blotta, 2006).

Pacientes com a doença em atividade apresentam depressão da resposta imune celular, caracterizada pela diminuição da síntese de citocinas de padrão Th1 e aumento dos níveis de interleucinas de padrão Th2, ação não protetora ao hospedeiro (Fortes *et al.*, 2011).

Quando a resposta imune humoral contra o fungo não é efetiva, é caracterizada pela produção de altos títulos de anticorpos das classes IgG4, IgA e IgE, associadas ao predomínio de citocinas supressoras do granuloma como IL-4, IL-5 e TGF- β , além da intensa eosinofilia. Essa resposta imunológica é observada em pacientes com as formas mais graves da PCM, o que reforça o papel não protetor da resposta Th2 (Cavassani *et al.*, 2006).

Pacientes com a forma crônica apresentam resposta imune intermediária entre o padrão Th1 e Th2. Pacientes com a forma aguda/subaguda desenvolvem resposta Th2. Indivíduos com a PCM infecção que vivem em áreas endêmicas, mas que não desenvolveram a doença, apresentam padrão Th1, suprimindo a replicação fúngica e mantendo um equilíbrio entre o hospedeiro e o parasita (Mamoni & Blotta, 2006; Fortes *et al.*, 2011).

1.3. EPIDEMIOLOGIA

A paracoccidiodomicose é endêmica nas Américas Central e do Sul, sendo os países com maior número de casos o Brasil, Venezuela, Colômbia, Argentina, Peru e Equador. O Brasil está situado no centro da área endêmica e a doença é distribuída em todo território nacional, sendo mais prevalente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste (Neves *et al.*, 1981; Barbosa & Daher, 1983; Maluf *et al.*, 2003; Palmeiro *et al.*, 2005).

Segundo Neves *et al.* (1981), as condições ecológicas que favorecem o crescimento fúngico e a transmissão da infecção se relacionam a fisiografia e as condições climáticas das regiões onde foi encontrado o microorganismo. Nessas regiões, geralmente o clima é temperado ou quente, úmido com verões chuvosos e

invernos secos. O solo é geralmente ácido (Restrepo, 1985), presença de rios e florestas tropicais e subtropicais ou de transição para o cerrado. Certas culturas agrícolas também podem estar relacionadas com a infecção, particularmente a do café (Calle *et al.*, 2001; Martinez, 2005; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

A participação de animais no ciclo biológico do *P. brasiliensis* foi cogitada em razão de ter sido identificado em fezes de morcego frugífero e de pingüim, em vísceras de macaco e de tatus, assim como reações sorológicas e intradérmicas positivas em animais domésticos (Londero, 1982; Silva-Vergara & Martinez, 1998, Silva-Vergara *et al.*, 1998; Silva-Vergara *et al.*, 2000; Martinez, 2005). O encontro de tatus infectados é de grande importância, pois esses animais escavam o solo e têm distribuição geográfica semelhante a da paracoccidiodomicose, constituindo o fator de risco para os caçadores de tatu e lavradores das regiões endêmicas (Naiff *et al.*, 1986; Vidal *et al.*, 1995; Bagagli *et al.*, 1998; Martinez, 2005; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Apesar de ser endêmica no Brasil, por não dispor de instrumento de prevenção, não é doença de notificação compulsória e isto acentua a subnotificação e, conseqüentemente, o perfil epidemiológico tem lacunas, principalmente na região Norte do País, dificultando, assim, a caracterização da situação atual (Coutinho *et al.*, 2002; Palmeiro *et al.*, 2005; Martinez, 2010).

Inquéritos com testes cutâneos utilizando a paracoccidiodina indicam que a infecção é adquirida na infância, atingindo incidência máxima na segunda década de vida (Barbosa & Barbosa, 1991; Martinez *et al.*, 2002; Kalmar *et al.*, 2004). A presença de anticorpos anti-*P. brasiliensis* em inquéritos soropidemiológicos, também sugerem exposição prévia ao fungo (Martinez, 2006).

Martinez (2002) e Maluf *et al.* (2003) mencionam alguns aspectos epidemiológicos relacionados às condições favoráveis da pessoa para adquirir a infecção as quais, de um modo geral, associam-se à participação permanente ou transitória em atividades rurais, sejam de trabalho, viagem ou lazer. No entanto, é quase impossível definir com exatidão o momento e a circunstância do contato da pessoa com o agente.

A transmissão inter-humana não foi comprovada (Barbosa & Daher, 1983; Martinez, 2005). Entre os fatores comportamentais, o trabalho com o solo e vegetais em área rural, é fator predisponente importante na paracoccidiodomicose-infecção e, por isso, a doença pode ser considerada na categoria dos agravos ocupacionais,

mesmo quando afeta trabalhadores urbanos, pois parte deles relata atividade agrícola no passado (Araújo *et al.*, 2003; Martinez, 2005).

A paracoccidiodomicose acomete mais freqüentemente os homens adultos. Na infância, não há diferenças de incidência ou prevalência quanto ao gênero (Neves *et al.*, 1981; Maluf *et al.*, 2003; Pereira *et al.*, 2004). Para Aristizabal *et al.* (1998) e Ferreira (2002), as mulheres estariam protegidas graças aos hormônios sexuais, fato que explica a ausência de diferença na taxa de incidência da doença entre meninos e meninas na primeira década de vida, quando há imaturidade sexual.

A paracoccidiodomicose-doença tem sido observada em todas as faixas etárias, a partir dos três anos de vida, com acentuada predominância entre 30 e 50 anos de idade (Blotta *et al.*, 1999; Martinez, 2005; Shikanai-Yasuda, 2006). A paracoccidiodomicose-infecção ocorre precocemente em áreas endêmicas, observando-se taxas elevadas de reatividade cutânea à paracoccidiodina a partir da segunda década de vida (Maluf *et al.*, 2003; Martinez, 2005). Na mulher adulta, além da proteção conferida pelos estrógenos, a exposição menos freqüentemente ao microambiente do *P. brasiliensis* contribui para taxas menores (Martinez, 2005).

Coutinho *et al.* (2002) realizaram um estudo sobre a mortalidade por paracoccidiodomicose no Brasil, onde foi registrado cerca de 3181 óbitos ocorridos entre os anos de 1980 e 1995. A paracoccidiodomicose destacou-se como a oitava causa de mortalidade entre as doenças crônicas, infecciosas e parasitárias, apresentando a mais elevada taxa de mortalidade entre as micoses sistêmicas.

A taxa de mortalidade média anual no Brasil foi de 1,45 por milhão de habitantes, não existindo distribuição espacial homogênea entre as diferentes regiões e Estados do País. A região Norte apresentou taxa de mortalidade/milhão de habitante de 1,06, a Nordeste de 0,20, a Sudeste de 1,81, Sul de 2,59 e Centro-Oeste de 2,35. A taxa de mortalidade por Estado e milhão de habitantes em ordem decrescente foi: Mato Grosso do Sul de 4,39, seguido de Rondônia com 3,65 e em quinto lugar o Estado do Acre de 2,96 (Coutinho *et al.*, 2002).

1.4. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico laboratorial da paracoccidiodomicose pode ser realizado pela visualização microscópica do *P. brasiliensis*, a partir de exame a fresco, biopsia ou

exame histopatológico, ou pelo isolamento e identificação do fungo por meio de cultura de material clínico como escarro, exsudatos resultantes de processos inflamatórios; e por técnicas sorológicas (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006; Del Negro & Gonçalves, 2006).

Na maioria das vezes o *P. brasiliensis* pode ser visualizado através de microscopia direta em raspado de lesões cutaneomucosas, em secreção purulenta de gânglios linfáticos ou em escarro, após clarificação dos materiais com solução de KOH/dimetilsulfóxido, sendo reconhecido facilmente, sem o uso de colorações especiais (Del Negro & Gonçalves, 2006).

A sorologia, além de auxílio diagnóstico, tem a função de acompanhamento durante e pós-tratamento; a técnica utilizada, portanto, há que aliar sensibilidade à especificidade, para que o valor preditivo seja máximo e reproduzível. Para tanto, o substrato antigênico é parte fundamental da técnica (Palmeiro *et al.*, 2005).

Na rotina dos laboratórios de sorologia, os substratos antigênicos utilizados são obtidos de extratos sonicados de células leveduriformes em suspensão ou concentrados dializados de filtrados obtidos de culturas em fase L. Das técnicas utilizadas na paracoccidioidomicose, a imunodifusão (ID) é das mais importantes (Marques-da-Silva *et al.*, 2006).

A biópsia é recomendada para o diagnóstico definitivo, o esfregaço e a cultura também podem ser usados (Palmeiro *et al.*, 2005).

Os testes sorológicos revelam a existência do microrganismo antes mesmo dos resultados dos exames de cultura e histopatológico, e são de amplo uso na confirmação da doença (Marques-da-Silva *et al.*, 2006). Também tem importância no seguimento do paciente, pois a quantificação de anticorpos fornece dados para avaliação da terapia antifúngica e para o prognóstico dos casos (Del Negro & Gonçalves, 2006).

1.4.1. Intradermorreação à paracoccidioidina

A introdução de testes intradérmico utilizando antígenos de fontes microbianas tem sido valorizada no reconhecimento de infecções específicas como a tuberculose, leishmaniose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, hanseníase, entre outras. Na investigação destas infecções, usam-se os testes intradérmicos com os

antígenos homólogos, aplicados a grupo populacionais selecionados (Del Negro & Gonçalves, 2006).

Os antígenos fúngicos têm sido utilizados na realização de muitos inquéritos, constituindo-se em fonte importante de investigação sobre a existência de micose-infecção, em determinada região geográfica (Lacaz *et al.*, 1984; Martinez, 2002; Cermeno, 2004).

O método de rotina para avaliar, em parte, a resposta imune celular induzida pelo *P. brasiliensis* nos pacientes portadores de paracoccidioidomicose é a intradermorreação à paracoccidioidina. Esse consiste em injetar via intradérmica na face anterior do antebraço, 0,1 mL de preparação antigênica, padronizada a partir de cultura do *P. brasiliensis*. A leitura é realizada 24 a 48 horas após a injeção, considerando-se como reatora, reações com infiltrado (eritema e pápula) superior a 5mm no seu maior diâmetro (Siqueira, 1982; Smeltzer & Bare, 1994; Mingo & Mingo, 2002).

O antígeno utilizado na prova pode ser preparado e padronizado por diferentes métodos, a saber: antígeno de natureza polissacarídica, obtido por autoclavagem de sobrenadantes de células leveduriformes do *P. brasiliensis*, rompidas por métodos físicos ou químicos, ou solubilização de polissacarídeos da parede celular do fungo relatadas por Fava Netto & Raphael apud Siqueira (1982, p. 253). Filtrado de células de constituição glicoprotéica resultante de cultura da fase de crescimento miceliano ou leveduriforme, precipitado por etanol, também é empregado com essa finalidade (Fornajeiro *et al.*, 2005).

A demonstração de reatividade à paracoccidioidina não possui, portanto, por si só, valor diagnóstico na paracoccidioidomicose, assim como a negatividade da mesma não anula tal diagnóstico, pois os indivíduos não portadores da doença, que residem ou residiram em zonas endêmicas, podem desenvolver positividade à paracoccidioidina, bem como portadores da doença, apresentar-se negativo em decorrência do comprometimento da imunidade celular. O maior valor da prova está na avaliação prognóstica dos pacientes, bem como a determinação de áreas endêmicas da infecção/doença, através de inquéritos epidemiológicos (Siqueira, 1982; Andrade *et al.*, 1984).

Diversos pesquisadores alertaram para o problema de eventuais reações cruzadas à paracoccidioidina, principalmente em portadores de histoplasmose, pois é também doença endêmica no Brasil e em vários países da América Latina (Lacaz,

1951; Negroni, 2006). Isso porque os portadores de paracoccidiodomicose também podem apresentar reação cruzada com histoplasmina (Marques, 2003; Cermeno *et al.*, 2004; Cermeno *et al.*, 2005).

Com a utilização de antígenos e anti-soros homólogos e heterólogos, ficou caracterizado que o *P. brasiliensis* compartilha vários antígenos com outras espécies de fungos e, conseqüentemente, a principal razão de ocorrência de reações cruzadas em provas imunológicas (Siqueira, 1982).

A maior homologia antigênica ocorre com *Histoplasma capsulatum*, pois ambos os fungos causam micoses que se superpõem em extensas áreas geográficas, podendo ocasionar diagnóstico errôneo (Siqueira, 1982; Padilha-Gonçalves, 1994).

O emprego de anti-soros de referência, principalmente na imunodifusão dupla em gel de ágar, é medida criteriosa e adequada na diferenciação de reações específicas (Siqueira, 1982; Lacaz, 1984).

A intradermorreação é um teste de hipersensibilidade celular tardia, que alcança maior reatividade após as 24 horas da administração do antígeno fúngico (Fava Netto, 1990). O teste intradérmico tem o mesmo significado que a tuberculina e a histoplasmina (Siqueira, 1982; Lacaz, 1984), e, como já mencionado, serve principalmente ao diagnóstico epidemiológico ou diagnóstico de paracoccidiodomicose-infecção.

Os antígenos brutos de paracoccidiodina, constituídos principalmente por moléculas glicoprotéicas, mostram boa reatividade nas provas intradérmicas. Esses antígenos são de baixo custo, fácil manejo e ideais para estudos epidemiológicos, mas os purificados (CCPD: Complexo Polissacárido-proteína Desproteínizado) exibem maior grau de especificidade e são ideais para o diagnóstico epidemiológico de micoses (Toriello *et al.*, 1997).

O primeiro pesquisador a trabalhar com a paracoccidiodina (filtrado miceliano) puro em 330 indivíduos foi Lacaz (1951), em São Paulo - SP, obtendo positividade de 7,8%. Posteriormente, Negroni *et al.* apud Lacaz (1984), utilizaram paracoccidiodina (filtrado a 1/10), na Argentina, com resultado de 4,7% de positividade..

A extensão da paracoccidiodomicose-infecção foi constatada, de maneira mais abrangente, por meio de inquéritos populacionais, com aplicação intradérmica de antígeno polissacarídico ou outros extratos de fungo (Martinez *et al.*, 2002;

Cermeno, 2004). Vários inquéritos epidemiológicos foram efetuados no Brasil, empregando-se antígeno polissacarídico e, embora, a metodologia varie de um para o outro, o uso do antígeno comum os torna de algum modo mais comparáveis (Lacaz *et al.*, 1984).

Estudos realizados na Amazônia, numa tribo de índios autodenominados Suruí da família lingüística Tupi-Mondé, procedente de Cacoal (Rondônia), região de floresta tropical-úmida, revelou índices de infecção comparativamente elevados (21,7%) e a população indígena tinha hábitos agrícolas (cultivo de milho, mandioca) e de caça (Coimbra *et al.*, 1994). Forjaz *et al.* (1999), também realizaram estudo clínico-laboratorial de casos da doença nessa mesma tribo. Esses estudos documentam indiretamente a ocorrência do *P. brasiliensis* na Amazônia e alerta os profissionais de saúde sobre a necessidade de considerar as micoses endêmicas entre os diagnósticos diferenciais das infecções pulmonares crônicas.

Vários inquéritos foram realizados na região Norte usando antígeno polissacarídico, onde o índice de positividade documentado variou de 6,6 a 27% (Boulos *et al.*, 1975; Mok *et al.*, 1978; Marques *et al.*, 1986; Guedes *et al.*, 1986; Naiff, 1988; Rodrigues & Rezende, 1996).

Não obstante, apesar da gravidade da doença, ela ainda é pouco conhecida na região Norte. No Estado do Acre, Figueiredo (2005) realizou um inquérito em Rio Branco onde foi registrado um índice de infecção de 34,1% (84/246), mas não existem estudos sobre a doença ou em amostras de solo.

No entanto, freqüentemente, casos clínicos isolados têm sido acompanhados no Hospital de Clínicas de Rio Branco e no Hospital da FUNDHACRE da cidade de Rio Branco. Essas informações são comprovadas pelo registro de 19 casos da doença no sistema de informação de morbidade hospitalar do Ministério da Saúde, em 2010 (DATASUS, 2010).

1.4.2. Testes sorológicos

O teste intradérmico não-reator, nos casos de doença em atividade, indica depressão da imunidade celular (Neves *et al.*, 1981). Nesses casos, os testes sorológicos são mais indicados e os mais freqüentemente empregados, para detecção de anticorpos específicos, são a imunodifusão dupla (ID), a contraímuno eletroforese (CIE) e a reação de fixação de complemento (RCF)

(Mendes, 2002 a). A ID apresenta boa sensibilidade e elevada especificidade, sendo técnica de fácil execução, baixo custo e largamente empregada no acompanhamento clínico durante o tratamento específico desta micose (Neves *et al.*, 1981; Achenbach *et al.*, 2002; Mendes, 2002; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

1.4.3. Diagnóstico molecular

A identificação molecular da presença do *P. brasiliensis*, mediante a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), com finalidade diagnóstica, constituir-se-á em instrumento de rotina, com perspectiva de total sensibilidade e especificidade (Marques-da-Silva *et al.*, 2006).

1.5. PREVENÇÃO E CONTROLE

Por não dispor de instrumento de prevenção, essa doença não é objeto de vigilância epidemiológica rotineiramente. Deve-se tratar os doentes precoce e corretamente, visando impedir a evolução da doença e suas complicações (Sadahiro *et al.*, 2007).

A terapêutica da paracoccidiodomicose deve compreender, além da utilização de drogas antifúngicas, a adoção de medidas que melhore as condições gerais do paciente, aplicação de critérios de cura e acompanhamento pós-terapêutico (Teles Filho, 2002; Sadahiro *et al.*, 2007).

A escolha da melhor opção terapêutica em casos de paracoccidiodomicose não deve sustentar-se somente na eficácia e segurança da droga antifúngica, mas também no acesso do paciente ao medicamento durante toda a longa duração do tratamento (Neves *et al.*, 1981; Barbosa & Daher, 1983; Teles Filho, 2002).

A medicação deve ser preferencialmente a distribuída pelas instituições de saúde sem ônus ao paciente. Porque, todas as medidas preconizadas serão inúteis se não for garantido o acesso do paciente à medicação antifúngica, uma vez que a maioria dos indivíduos com PCM não possui condições socioeconômicas que permitam custear o prolongado tratamento. Portanto, é desejável que os medicamentos de uso ambulatorial como sulfamídicos e azólicos, sejam fornecidos gratuitamente pelas instituições governamentais (Barbosa & Daher, 1982; Teles Filho, 2002).

Além da terapêutica antifúngica específica, o paciente necessita de medidas gerais que melhorem o estado de desnutrição protéico-calórica e a imunodepressão celular que geralmente associam-se à doença. Estes achados são freqüentemente agravados pelo tabagismo, etilismo, insuficiência adrenal e outras infecções associadas, como a tuberculose, situações freqüentemente observadas entre esses pacientes. Dieta hiperprotéica e hipercalórica associada à suplementação vitamínica são, portanto, fatores relevantes à cura clínica (Mendes, 2002; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006).

Talvez a palavra “cura” não possa ser aplicada aos pacientes portadores de paracoccidioidomicose devido a impossibilidade de erradicação do *P. brasiliensis* (Teles Filho, 2002; Shikanai-yasuda *et al.*, 2006). Os critérios de cura são clínicos, micológicos, radiológicos e imunológicos. As diferentes modalidades terapêuticas diminuem a quantidade de fungos no organismo, permitindo a recuperação da imunidade celular e restabelecem o equilíbrio entre o parasita e o hospedeiro. Após a interrupção do tratamento, os pacientes devem ser acompanhados ambulatorialmente com exame clínico-sorológicos periódicos (Teles Filho, 2002).

1.6. OBJETIVOS

1.6.1. Geral

Descrever a prevalência da paracoccidioidomicose em cinco cidades do Estado do Acre.

1.6.2. Específicos

1.6.2.1. Descrever a presença e a frequência de pessoas com reatividade para o teste intradérmico com paracoccidioidina;

1.6.2.2. Descrever a presença e a frequência de lesões orais associadas a infecção pelo *P. brasiliensis*;

1.6.2.3. Descrever as condições sócio-demográficas da população examinada;

1.6.2.4. Descrever possíveis associações entre as pessoas reatoras com características sócio-demográficas que possam se constituir em fatores de risco.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1. LOCAL DE ESTUDO E SELEÇÃO DA AMOSTRA

O estudo procurou descrever a prevalência da paracoccidiodomicose-infecção no Estado do Acre, por meio de uma abordagem transversal, realizado em indivíduos na faixa etária de três a noventa e nove anos, de ambos os sexos, residentes nos cinco municípios selecionados, no período de outubro a dezembro de 2010.

Para o desenvolvimento desta pesquisa foram selecionados os cinco municípios mais populosos do Estado do Acre: Cruzeiro do Sul, Tarauacá, Feijó, Sena Madureira e Brasiléia. Localizam-se em microrregiões diferentes, que juntos, somam um quantitativo populacional de 208.470 habitantes. A localização geográfica de cada município é indicada na Figura 8, a seguir.

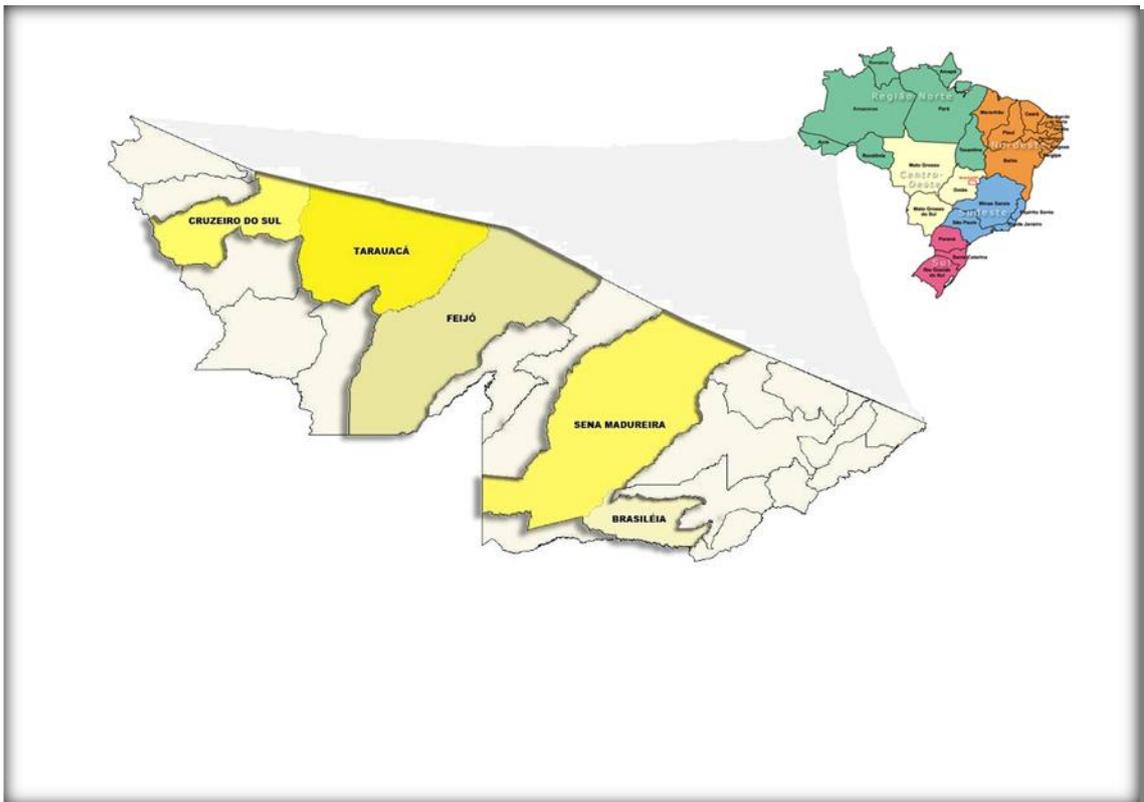


Figura 8. Mapa do Estado do Acre adaptado com a indicação dos municípios que foram estudados (marcados na cor mais escura).

Fonte: Secretaria de Estado de Saúde do Acre - SESACRE, 2010.

Dentre os municípios Seleccionados está Cruzeiro do Sul que é a segunda maior cidade do Estado do Acre, e dista cerca de 710 quilômetros da Capital, com acesso por meio da BR-364. Conta com uma população de 86.726 habitantes e está localizado no Oeste do Estado, fazendo parte da região do Alto Juruá. Tarauacá possui 30.711 habitantes, tendo como fronteira o município de Feijó com 39.365 habitantes.

Estes municípios fazem parte da região de saúde Tarauacá/Envira respectivamente. Sena Madureira fica a 145 quilômetros de Rio Branco e tem uma população de 33.614 habitantes e que faz parte da região do Baixo Acre. A 147 quilômetros, ao Sul de Rio Branco está localizada a cidade de Brasiléia com 18.056 habitantes, cujo município tem como fronteira a República da Bolívia. A cidade é referência da região do Alto Acre (Brasil, 2009; IBGE, 2009).

O tamanho amostral desse trabalho foi calculado usando o programa Epiinfo 6.0 (*Centers for Disease Control & prevention (CDC)*), baseado em prevalência conhecida para a cidade de Rio Branco ($n= 246$) 34% e intervalo de confiança de 99% que resultou num extrato de 441 pessoas. Considerando 2% de perdas, a amostra final foi de 450 indivíduos selecionados, distribuídos proporcionalmente conforme a população de cada município, a saber: Cruzeiro do Sul com uma amostra de 186 pessoas, Tarauacá com 66, Feijó com 80, Sena Madureira 67 e Brasiléia com 51 pessoas.

Como critério de seleção da amostra, foram incluídos os indivíduos de ambos os sexos, com idade de 3 a 99 anos, que concordaram em participar da pesquisa. Foram excluídos da amostra os não receptivos, os das residências fechadas e os indivíduos menores de 3 e maiores de 99 anos.

A seleção da amostra foi feita de modo randomizado por meio de sorteios dos bairros, dos domicílios e dos sujeitos que participaram do estudo.

Foram sorteados primariamente os bairros trabalhados, em seguida os domicílios, pelo número do cadastro da Prefeitura de cada Município. De cada residência sorteada, foi realizado levantamento das pessoas residentes que preencheram os critérios de inclusão, os quais receberam um número seqüencial. Quando a residência sorteada se encontrava fechada, foi incluída a primeira da direita e persistindo, a primeira residência da esquerda foi incluída.

2.2. PROCEDIMENTOS NO DOMICÍLIO

Todos os envolvidos no projeto responderam um questionário padronizado (Anexo 2) e foi aplicado o procedimento de teste para reação com a paracoccidioidina.

No domicílio do pesquisado, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), pelas pessoas ou responsáveis legais, foram realizados os seguintes procedimentos:

- a) aplicação de um questionário padrão sobre aspectos socioeconômicos, demográficos e culturais;
- b) realização do teste intradérmico com paracoccidioidina;
- c) realização da anamnese da cavidade oral para identificação de lesões;
- d) leitura das intradermoreações com 48 horas, no domicílio do pesquisado.

2.3. PROCEDIMENTO DE INOCULAÇÃO E LEITURA DO TESTE DE HIPERSENSIBILIDADE À PARACOCCIDIOIDINA

O antígeno utilizado na pesquisa, exoantígeno *P. brasiliensis*, foi produzido pelo Dr. Zoilo Pires de Camargo e gentilmente fornecido pelo Dr. Bodo Wanke, pesquisador titular do Laboratório de Micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e coordenador do Laboratório de Referência Nacional para Micoses Sistêmicas, CGLAB/SVS/MS.

Nas reações intradérmicas foram empregados exoantígenos (Lote 8) diluído em soro fisiológico (1/10). A paracoccidioidina foi inoculada na dose de 0,1 mL na face anterior, terço médio do antebraço direito. Na aplicação da injeção intradérmica foram utilizadas seringas descartáveis, tipo tuberculina (26G X 3/8) de 1 mL. A leitura foi realizada 48 horas após aplicação do antígeno, contornando o diâmetro da pápula eritematosa com caneta esferográfica de cor azul ou preta, recobrando-se a área delimitada com fita adesiva transparente para assegurar o local da leitura (Figura 9).

A reação do teste foi medida em seu maior diâmetro, com régua com subdivisões em milímetros. Foi considerada positiva a reação com 5 ou mais milímetros de diâmetro.



Figura 9 – Inoculação da paracoccidiodina por via intradérmica

2.4. PROCEDIMENTO DO EXAME CLÍNICO DA CAVIDADE ORAL

O exame físico intra-bucal foi realizado com o auxílio de uma lanterna, espelho clínico de uso individual, luva e espátula descartável.

A pessoa examinada permaneceu sentada na frente do examinador, mantendo-se ambos num mesmo plano. Antes de iniciar o exame da boca, foi inspecionado a face e o pescoço, à procura de assimetrias e de feridas de difícil cicatrização.

A inspeção iniciou-se pelos lábios, os quais foram examinados inicialmente com a boca fechada e depois aberta, a fim de visualizar a coloração e a linha de contato dos mesmos.

Com a boca aberta, foi solicitado que o indivíduo colocasse a língua para fora e que tocasse o palato com a ponta da mesma, para poder examinar o dorso e o ventre linguais. Foi solicitado ao indivíduo que reclinasse a cabeça para trás, abrindo a boca totalmente, a fim de visualizar o palato duro, o palato mole e os pilares amigdalianos. Foi usado a espátula descartável para rebaixar o dorso da língua, em seguida, foi solicitado que o indivíduo pronunciasse a vogal A bem longamente, para melhor exposição daquelas estruturas.

A inspeção procedeu-se em toda a extensão da cavidade oral, e registradas no prontuário do pesquisado, todas as manifestações estomatológicas encontradas.

2.5. PLANO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi utilizado o programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) para construção do banco de dados e posterior análise estatística. Para as amostras pareadas foi utilizado o teste-t e o não paramétrico Qui-quadrado, para comparar proporções em dados categóricos. Foi considerado estatisticamente significante valores de “p” iguais ou inferiores a 5% ($p \leq 0,05$). Para mensurar quantitativamente a associação entre exposição e o desfecho de interesse, foi utilizado o *Odds Ratio*.

2.6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto desta pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Estadual do Acre, Parecer 136/2007 e obedeceu as Resoluções 196/1996 e 347/2005 do CONEP/MS (Anexo 2).

Por se tratar de pesquisa com seres humanos, todos os sujeitos foram informados de maneira completa e pormenorizada sobre a natureza e objetivos da pesquisa, métodos, benefícios previstos e incômodos que esta poderia acarretar. Foi garantido de que a informação obtida será utilizada apenas para fins científicos, preservando a privacidade e a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa.

Todos os envolvidos assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo1) autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

A todos os envolvidos no presente projeto que mostraram reatividade à paracoccidiodina foi emitido um laudo e encaminhados à Secretaria Municipal de Saúde local para tratamento.

3. RESULTADOS

No inquérito realizado nas cinco cidades, foram registrados 199.551 habitantes; 102.407 elementos do sexo masculino (51,4%) e 97.144 (48,6 %) do sexo feminino, compreendidos entre 0 – 99 anos. Destes, 441 deveriam ser submetidos ao teste intradérmico com a paracoccidioidina, porém foram testados 450 indivíduos, em decorrência de atender pedidos de familiares interessados no estudo.

De 450 indivíduos que participaram do inquérito, onze (2,4%) foram excluídas porque não compareceram para a leitura do teste intradérmico.

Na amostra analisada (N= 439) pessoas, as principais características socio-demográficas estão relacionadas na Tab. 1. Observa-se que nesta amostra a maioria foi classificada como sendo da cor parda 95,9% (n=421) com predomínio de pessoas do gênero masculino de 57,8% (n=254). A média de idade foi de 42,5 (\pm 16,1) anos, variando de 7 a 86 anos, com status sócio-econômico mais baixo (renda de até 1 salário mínimo – tabela 3) e escolaridade compatível com o nível fundamental (70,0% n=306) (Fig.10).

Os dados constantes da procedência destas pessoas foram obtidos através do questionário aplicado, no qual considerou-se a região como unidade de origem dos indivíduos. Assim, ao analisar o perfil migratório da população estudada, verificou-se que 410 (93,0%) eram originários da região onde foi realizado o inquérito, os restantes, 31 (7,0%) procediam de outros estados e países (Tab.1).

Quanto a reatividade ao teste intradérmico com a paracoccidioidina na leitura das 48 horas na população geral foi de 41,2% (Tab.1).

O índice de reatividade à paracoccidioidina (Tab.1) foi discretamente mais elevado para os indivíduos do gênero masculino, quando comparado ao gênero feminino, diferença estatisticamente não significativa ao nível de 5% de probabilidade ($p>0,05$).

Tabela 1 - Características da população estudada e proporção de reatores a paracoccidioidina, na leitura de 48 horas, segundo a idade, sexo, grupo racial e naturalidade.

Variável	n	%	Reatores n (%)
			Paracoccidioidina 48 horas
Idade (anos)	439	100	181 (41,2)
7 — 10	01	0,2	0
11 — 20	40	9,1	11(27,5)
21 — 30	80	18,2	31 (38,8)
31 — 40	80	18,2	29 (36,3)
41 — 50	86	19,6	34 (39,5)
51 — 60	99	22,6	48 (48,5)
61 — 70	34	7,8	18 (52,9)
71 — +	19	4,3	12 (63,2)
(p)			> 0,080
Gênero			
Feminino	185	42,1	73 (39,5)
Masculino	254	57,9	108 (42,5)
(p)			> 0,293
Etnia/cor da pele			
Branca /amarela*	6	1,36	5 (83,3)
Preta	6	1,36	5 (83,3)
Parda	421	95,89	170 (40,4)
Indígena	6	1,36	1 (16,7)
(p)			< 0,035
Naturalidade			
Estado do Acre	408	92,9	167 (40,9)
Outros Estados ou Países**	31	7,1	14 (45,2)
(p)			> 0,423

*1 amarela; ** 3peruanos.

A média de idade dos não reatores foi de $(40,24 \pm 15,57)$ e dos reatores foi de $(45,77 \pm 16,52)$, diferença estatisticamente nível de 5% de probabilidade.

No que diz respeito ao grau de instrução, dos 439 pesquisados, 39,9% (n=175) não sabiam lê e 29,2% (n=128) não completaram o ensino fundamental (Figura 10).

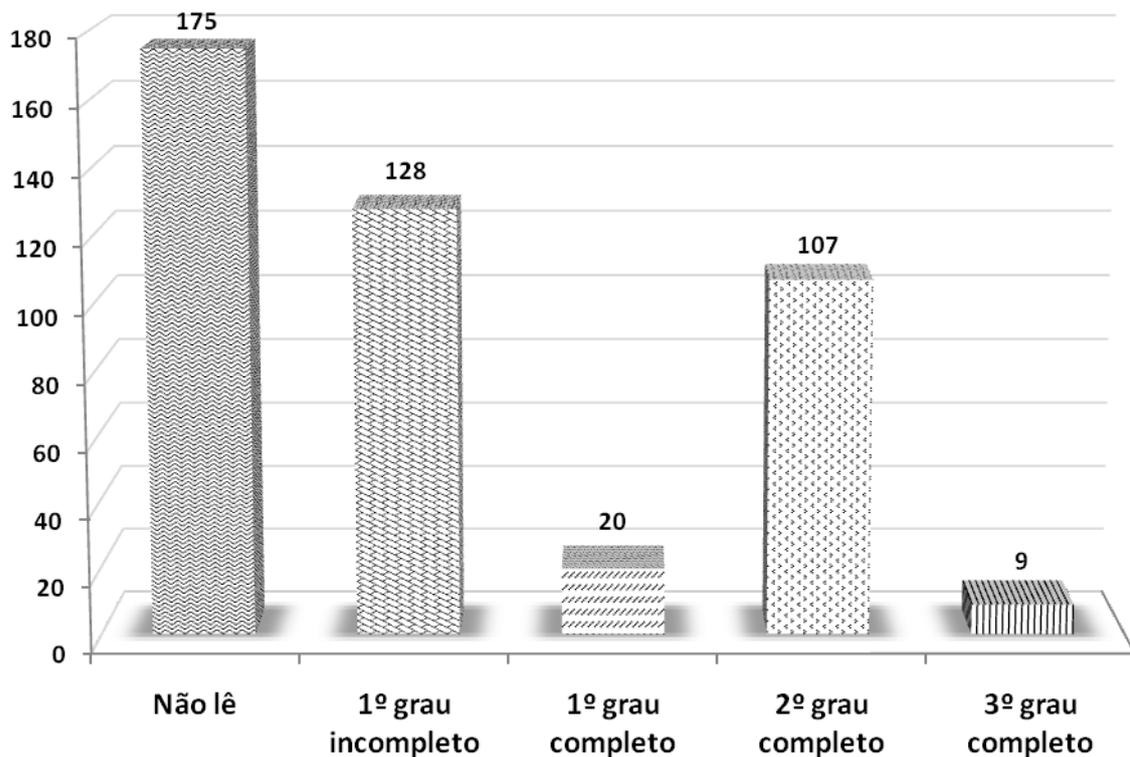


Figura 10 – Grau de instrução da população estudada.

A Tabela 2 demonstra que a maioria (50,3%) da população estudada exercia ocupações manuais, cuja ocupação apresentou o maior número de reatores à paracoccidioidina.

Tabela 2 - Proporção de reatores a paracoccidioidina, na leitura de 48 horas, segundo a ocupação profissional.

Ocupação	n	(%)	Reatores n (%)	
			Paracoccidioidina 48 horas	
Não Manuais*	91	20,7	39	(21,5)
Manuais**	221	50,3	89	(49,2)
Sem ocupação***	127	29,0	53	(29,3)
TOTAL	439	100,0	181	(41,2)

* profissionais universitários (enfermeiros, psicólogos); empresários; dirigentes, gestores; ocupações técnicas e artistas (professores; práticos de enfermagem).

** Agropecuária e Produção extrativista vegetal e animal (trabalhadores rurais, pescadores, trabalhadores florestais, açougueiros); trabalhadores da indústria da transformação e Construção civil (pedreiro; carpinteiro; costureiro); Trabalhadores do comércio e atividades auxiliares (feirantes, vendedores ambulantes); Prestação de Serviços [ocupações dos serviços de higiene pessoal (cabeleireiros, barbeiros, manicure), ocupações dos serviços de alimentação (cozinheiros, garçons), porteiros, faxineiros, vigias, serventes e motoristas, ocupações domésticas remuneradas (empregadas domésticas e babás)].

*** Outras ocupações mal definidas (desempregados, estudantes, afazeres domésticos, aposentados e ou pensionistas). Adaptado de Cassano *et al.*, (2000).

A Tabela 3 mostra a reatividade à paracoccidioidina na população examinada na leitura de 48 horas segundo a renda. Observa-se que a maioria 97,3% (427/439) dos investigados declararam renda de até um salário mínimo.

Tabela 3 - Sensibilidade à paracoccidioidina na população estudada na leitura de 48 horas, segundo a renda familiar.

Salário mínimo	n (%)	Reatividade
< 1 salário	111 (25,3)	41 (22,6)
1 salário	316 (72,0)	133 (73,5)
1,5 — 2 salários	8 (1,8)	6 (3,3)
3 — 4 salários	3 (0,7)	1 (0,6)
≥ 5 salários	1 (0,2)	0
Total	439 (100,0)	181 (41,2)

Com o objetivo de se investigar, mais detalhadamente a influência da ocupação na sensibilidade à paracoccidiodina, compararam-se as taxas de positividade entre os agricultores (indivíduos que exerceram atividade de agricultor em algum momento da vida) e os não agricultores (pessoas que não exerceram tal atividade). A análise não mostrou diferença estatisticamente significativa ao nível de 5% de probabilidade ($p > 0,05$) entre os dois grupos (Tab.4).

Tabela 4 - Positividade à paracoccidiodina entre os indivíduos com ocupação exclusiva de agricultor e os não agricultores, nas cinco cidades investigadas.

Ocupação	Reatividade à Paracoccidiodina				Total
	Positivo (%)		Negativo (%)		
Agricultor	131 (72,4)	(40,8)	190 (73,6)	(73,6)	321 (73,1)
Não Agricultor	50 (27,6)	(42,4)	68 (26,4)	(26,4)	118 (26,9)
Total	181 (100)	(41,2)	258 (100)	(58,8)	439 (100)

$$\chi^2 = 0,827 \text{ (} p > 0,05 \text{)}$$

Os tamanhos das reações positivas (endurações $\geq 5\text{mm}$) nas duas leituras (24 e 48 horas), nas cinco cidades, alcançaram limites de 5 a 30mm. A Tabela 5 mostra que a proporção de reatores-fortes ($>15\text{mm}$) foi de 2,5% (11/439) nas duas leituras respectivamente.

Tabela 5 - Tamanho das reações aos antígenos da paracoccidiodina nas leituras de 24 e 48 horas, em indivíduos de cinco cidades do Estado do Acre no período de outubro a dezembro 2010.

Tipo de reação	Paracoccidiodina, n (%)	
	24 horas	48 horas
Não reator (<5mm)	263 (60,1%)	258 (58,8%)
Fraco Reator (5 — 9,9mm)	143 (32,6%)	145 (33,0%)
Reator (10 — 14,9mm)	21 (4,8%)	25 (5,7%)
Forte reator (>15mm)	11 (2,5%)	11 (2,5%)

Os tamanhos médios das reações cutâneas foram muito semelhantes nos dois gêneros ($p > 0,05$), verificando-se média de $8,3 \pm 3,2$ para os indivíduos do sexo masculino (Tab. 6).

Tabela 6 - Média aritmética e desvio padrão dos diâmetros das reações intradérmicas à paracoccidioidina (mm) nos indivíduos reatores segundo o gênero, em cinco cidades do Estado do Acre no período de outubro a dezembro 2010.

Gênero	N	Paracoccidioidina		
		n	média	Desvio Padrão
Masculino	254	108	8,3	3,2
Feminino	185	73	7,8	3,7
Total	439	181	8,1	3,4

$t = 0,377$ ($p < 0,05$)

Dentre os reatores à paracoccidioidina, 72,4% (131/181) em algum momento de suas vidas residiram na zona rural, porém, residir na zona rural (Tab. 7) não se constitui um fator de risco para a paracoccidioidomicose (OR=1).

Tabela 7 – Positividade à paracoccidioidina entre os indivíduos das cinco cidades segundo o local de residência.

Residência	Reações Positivas (n)	(%)*
Zona Rural	131	72,4
Zona Urbana	50	27,6
Total	181	100,0

* OR = 1

As atividades de pescar, caçar e acampar desenvolvidas pela população geral (Tab. 8) não foram associadas à reatividade à paracoccidioidina ($p > 0,05$).

Tabela 8 – Sensibilidade à paracoccidioidina na leitura de 48 horas em função da atividade ocupacional e ambiente de convívio dos indivíduos das cinco cidades estudadas no período de outubro a dezembro 2010.

Atividade	Sensibilidade à Paracoccidioidina			p
	Total (%)	Reator (%)	Não Reator (%)	
Caçar				
Sim	236 (53,8)	100 (42,4)	136 (57,6)	0,600
Não	203 (46,2)	81 (39,9)	122 (60,1)	
Pescar				
Sim	375 (85,4)	154 (41,1)	221 (58,9)	0,866
Não	64 (14,6)	27 (42,2)	37(57,8)	
Acampamento				
Sim	253 (57,6)	109 (43,1)	144 (56,9)	0,358
Não	186 (42,4)	72 (38,7)	114 (61,3)	
Jardinagem				
Sim	77 (17,5)	32 (41,6)	45 (58,4)	0,949
Não	362 (82,5)	149 (41,2)	213 (58,8)	
Residência na zona rural				
Sim	317 (72,2)	131 (41,3)	186 (58,7)	0,948
Não	122 (27,8)	50 (41,0)	72 (59,0)	

$p = \chi^2 (p < 0,05)$

Na inspeção visual da cavidade oral, dentre os 54 indivíduos que apresentavam lesões, foi possível identificar lesões do tipo ulceradas, de coloração esbranquiçada, circundada por um halo eritematoso. As lesões de aspecto granulomatoso se apresentavam em forma de pontilhados avermelhados. Do total de lesões identificadas (n=62), a localização mais freqüente foi na língua 47% (29/62), seguida de lesão do palato 44% (27/62). A maioria 56,4% (30/54) das pessoas que apresentaram lesões orais relatou fazer uso do tabaco. Dentre os reatores à

paracoccidioidina que apresentaram lesões bucais (n=27), 9 pessoas foram classificados como reator (endurações de 10 a 14,9mm) e não eram tabagista.

A Tabela 9 mostra as taxas de positividade em relação à presença de sintomatologias ligadas à infecção paracoccidióidica na população estudada, onde se observa que dos sintomáticos respiratórios, 37,8% (37/98) apresentaram reatividade à paracoccidioidina, dos quais 92% (34/37) eram tabagistas. Ao estabelecer concordância das reações positivas à presença ou ausência de lesões, calculada pelo teste do qui-quadrado, as diferenças encontradas não apresentaram significância estatística ($p > 0,05$).

Tabela 9 - Estratificação das variáveis ligadas à infecção em função da reatividade do teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado na população estudada na leitura de 48 horas.

Variáveis	Paracoccidioidina		
	Total	Reator (%)	p
Asma			
Sim	98	37 (37,8)	0,250
Não	341	44 (42,2)	
Lesão na língua			
Presente	29	15 (51,7)	0,160
Ausente	410	166 (40,5)	
Lesão no palato			
Sim	27	13 (48,1)	0,288
Não	412	168 (40,8)	
Lesão na gengiva			
Sim	6	4 (66,7)	0,195
Não	433	177 (40,9)	

$p^1 = \chi^2 (p < 0,05)$

A Tabela 10 mostra o consumo do álcool e fumo em função da reatividade ao teste intradérmico. Neste estudo, cerca de 32% da população eram tabagista e etilista, porém as diferenças encontradas entre os reatores não apresentaram significância estatística em nível de 5%.

Quando analisou-se somente os reatores positivos, verificou-se que dos 181 paracoccidioidina-positivo (n=29) 16,0% eram fumantes, (n=24) 13,3 % faziam uso de bebida alcoólica e (n=31) 17,1% eram tabagista e etilista.

Tabela 10 - O uso do álcool e fumo em função da reatividade ao teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado nos indivíduos estudados na leitura de 48 horas.

Variáveis	Paracoccidioidina			P
	Reator (%)	Não reator (%)	Total (%)	
Fuma				
Sim	60 (43,5)	78 (56,2)	138 (31,4)	0,532
Não	121 (40,2)	180 (59,8)	301(68,6)	
Usa Álcool				
Sim	55 (38,7)	87 (61,3)	142 (32,3)	0,470
Não	126 (42,4)	171 (57,6)	297 (67,7)	

$p = \chi^2 (p < 0,05)$

Ao analisar o índice de reatividade por município (Tab. 11), observa-se que a cidade de Cruzeiro do Sul apresentou a mais alta taxa de prevalência de reatividade 47,8% (86/180) e a cidade de Tarauacá a mais baixa 30,8% (20/65).

Uma análise comparativa da distribuição da reatividade do teste intradérmico com paracoccidioidina na leitura de 48 horas entre os indivíduos das cinco cidades revelou que os mesmos reagiram de forma semelhante ($p > 0,05$).

Tabela 11 - Reatividade ao teste intradérmico com antígeno da paracoccidioidina realizado nos indivíduos pesquisados, das cinco cidades do Estado do Acre na leitura de 48 horas.

Local	N	Reatividade à Paracoccidioidina	
		n	%
Brasiléia	50	21	42,0
Cruzeiro do Sul	180	86	47,8
Feijó	78	29	37,2
Sena Madureira	66	25	37,9
Tarauacá	65	20	30,8
Total	439	181	41,2

$$\chi^2 = 0,138 \text{ (p>0,05)}$$

Ao comparar os tamanhos médios dos diâmetros das reações positivas (endurações ≥ 5 mm) à paracoccidioidina nas cinco cidades, observou-se uma variação nas médias de um local para o outro. Os maiores diâmetros foram obtidos entre os moradores das cidades de Brasiléia ($9,2 \pm 5,4$ mm) e Feijó ($8,4 \pm 3,4$ mm). Uma análise de variância dos níveis médios de paracoccidioidina, segundo os cinco locais pesquisados, não revelou diferenças significantes ao nível de 5% (Tab. 12).

Tabela 12 - Média aritmética e desvio padrão dos diâmetros das reações intradérmicas à paracoccidioidina (mm) nos indivíduos reatores segundo o os locais da pesquisa.

Locais	N	Reatores à Paracoccidioidina		
		n	média	Desvio Padrão
Brasiléia	50	21	9,2	5,4
Cruzeiro do Sul	180	86	8,1	3,1
Feijó	78	29	8,4	3,3
Sena Madureira	66	25	7,9	2,3
Tarauacá	65	20	7,3	3,7
Total	439	181	8,1	3,6

$$t = 0,377 \text{ (p>0,05)}$$

Com o objetivo de se investigar mais detalhadamente as diferenças das taxas de reatividade à paracoccidioidina entre as populações das cinco cidades onde foi conduzido o inquérito (Tab. 13), comparando-se duas a duas através do teste t, verificou-se que não houve diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Tabela 13 - Nível de significância estatística (P) observado pelo teste t com as reações à paracoccidioidina, nas cinco cidades estudadas, comparadas 2 a 2.

Cidades	Tarauacá	Feijó	Sena Madureira	Brasiléia
Cruzeiro do Sul	0,347	0,677	0,747	0,223
Tarauacá		0,311	0,557	0,214
Feijó			0,531	0,516
Sena Madureira				0,280

A Tabela 14 demonstra as atividades realizadas pela população estudada, em Cruzeiro do Sul, o hábito de caçar foi associado à positividade à paracoccidioidina ($p < 0,05$).

Tabela 14 - Estratificação dos tipos de prática e ambiente de convívio em função da reatividade ao teste intradérmico com antígeno paracoccidiodina segundo a cidade pesquisada.

Ambiente de convívio	CZS^a		TRK^b		FJÓ^c		SM^d		BZL^e	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
Caçar										
Sim	57,0	0,038	55,0	0,280	51,7	0,909	72,0	0,603	33,3	0,413
Não	43,0		45,0		48,3		28,0		66,7	
Pescar										
Sim	83,7	0,749	90,0	1,000	82,8	0,738	96,0	0,396	76,2	0,464
Não	16,2		10,0		17,2		4,0		23,8	
Acampamento										
Sim	68,6	0,208	60,0	0,738	41,4	0,410	72,0	0,473	38,1	0,815
Não	31,4		40,0		58,6		28,0		61,9	
Jardinagem										
Sim	12,8	0,132	15,0	0,521	31,0	0,128	12,0	1,000	19,0	1,000
Não	87,2		85,0		69,0		88,0		81,0	
Residência na zona rural										
Sim	73,3	0,065	75,0	0,152	72,4	0,239	84,0	1,000	52,4	0,493
Não	26,7		25,0		27,6		16,0		47,6	

^aCruzeiro do Sul; ^bTarauacá; ^cFeijó; ^dSena Madureira; ^eBraziléia; $p=\chi^2$ ($p<0,05$)

4. DISCUSSÃO

Pesquisadores brasileiros cada vez mais têm se preocupado com o estudo da paracoccidioidomicose devido o aumento crescente no número de casos registrados, bem como por conta da gravidade das formas apresentadas.

O conhecimento sobre a ecologia do *P. brasiliensis* é ainda escasso e os estudos apresentados sobre a sua exata localização não são específicos e isso tem dificultado a epidemiologia e análise da distribuição geográfica desse microorganismo.

Os primeiros pesquisadores a suspeitarem da existência de paracoccidioidomicose-infecção foram Lacaz (1951) e Mackinno *et al.* (1953). Posteriormente, em inquérito realizado entre 259 indivíduos aparentemente saudáveis, identificaram 25 reatores à paracoccidioidina (Lacaz, 1982).

Os vários inquéritos realizados com paracoccidioidina-polissacáride, mesmo sujeitos a limitações nas suas interpretações, fornecem vários subsídios quanto à revelação de áreas endêmicas da micose.

Este inquérito, realizado em amostra populacional de cinco cidades do Estado do Acre, abrange a toda população, excluindo apenas crianças menores de três anos, assemelhando-se aos inquéritos realizados por Boulos *et al.*, (1975), Mok *et al.*, (1978), Marques *et al.*, (1986), Naiff *et al.*, (1988), Rodrigues & Rezende (1996), todos realizados em outros Estados da região Norte do Brasil.

O índice de reatividade à paracoccidioidina encontrado na população estudada foi de 41,2% (181/439) excedendo o resultado encontrado por Naiff (1988), no Pará, de 27,0%, a mais elevada da região Norte.

Andrade *et al.* (1984) realizaram um estudo semelhante na Bahia, região não endêmica para a PCM e constataram 5,6% de positividade.

Em estudo realizado por Coimbra *et al.* (1994) em Rondônia, numa tribo de índios da família lingüística Tupi-Mondé, revelaram um índice de infecção de 21,7%.

Apesar da discreta diferença encontrada na reatividade aos antígenos em relação ao gênero não ser estatisticamente significativa, este resultado coincide com dados de diversos outros inquéritos (Neves *et al.*, 1981; Fonseca *et al.*, 1999; Martinez, 2005), mostrando que na infecção a paracoccidioidomicose não se difere, diferentemente do que ocorre na doença manifestada clinicamente.

A grande concentração de positividade às reações intradérmicas em indivíduos maiores de 30 anos é importante, coincidindo com estudo realizado por Junqueira, (2010). Tal fato tem importância, pois, em geral a forma disseminada da paracoccidioidomicose predomina em indivíduos abaixo de 30 anos, podendo ser confundida com outras patologias como a tuberculose com manifestações pulmonares e linfonodos, a hanseníase e leishmaniose com lesões nas mucosas e no tegumento, se não houver identificação microbiológica (Neves *et al.*, 1981; Marzagão & Succi, 1995; Mendes, 2002; Verli *et al.*, 2005; Marques *et al.*, 2008; Freitas *et al.*, 2010).

A análise da procedência dos indivíduos analisados revelou que a maioria era originário da região, confirmando a presença do *P. brasiliensis* na localidade.

Alguns autores como Bittencourt *et al.* (2005); Martinez (2005); Maciel (2008) afirmam que a infecção pelo *P. brasiliensis* ocorre com maior frequência em áreas rurais, fato que também pode ser observado neste inquérito, onde a maioria dos entrevistados informaram ter residido em área rural, onde coincidentemente, a atividade agrícola foi relatada por 72,4% (131/181) dos reatores à paracoccidioidina.

Analisando o grau de escolaridade e a renda mensal dos indivíduos estudados, verificou-se que o incremento da infecção paracoccidióidica está em estratos de menor escolaridade e renda, pois 69% (303/439) da população não completaram o ensino fundamental (1º grau), onde 96,1% (174/181) dos reatores à paracoccidioidina ganhavam até 1(um) salário mínimo. Esses dados confirmam relato de Maciel (2008), que no Brasil, o trabalho rural e na construção civil, são atividades e empregos comuns na população com condições sócio-econômicas inferiores, em geral com contratos de trabalhos temporários e de menor qualificação profissional.

Acredita-se que esses trabalhadores tenham dificuldades de acesso aos serviços de assistência à saúde, retardando o diagnóstico e o tratamento da doença precocemente, tendo como consequência o seu agravamento. Por outro lado, a cobertura da vigilância à saúde do trabalhador nesta área, necessita ser mais bem discutida e investigada, já que a PCM, segundo Martinez (2010) pode ser considerada doença ocupacional.

O tamanho médio das reações cutâneas nas leituras de 24 e 48 horas teve limites de 5 a 30 mm como indicador das reações específicas (Tab. 5). Um grupo que poderia ser interpretado como negativo ou não infectado, apresentou frequência

elevada de reações menores que 5 mm. A freqüência mais elevadas das reações positivas, presumivelmente dos infectados se deu em torno de 10 mm. Achados semelhantes foram relatados por Edwards *apud* Dias (1986).

Apesar de 37,8% (37/98) dos sintomáticos respiratórios apresentarem reatividade à paracoccidioidina, fica difícil estabelecer relação causal com a PCM sem a confirmação do diagnóstico diferencial, contudo a intradermorreação é um indicativo epidemiológico importante, pois revela a presença do fungo na região, justificando a necessidade de investigação da doença em todos os respiradores sintomáticos crônicos.

As lesões orais encontradas neste estudo foram do tipo ulcerada e granulomatosa. As lesões ulceradas foram observadas na língua e no palato, enquanto a granulomatosa, foi observada na língua, gengiva e no palato, coincidindo com as descritas por Bisinelli *et al.* (2001), quando analisou as características clínicas e demográficas de pacientes atendidos no ambulatório de um hospital universitário no Estado do Pará, bem como com as referidas por outros pesquisadores como Melhado *et al.* (2002), Martins *et al.* (2003) e Vieira & Borsatto-Galera (2006), onde relataram a presença de manifestações bucais da paracoccidioidomicose. No entanto, as lesões identificadas neste inquérito, não podem ser consideradas como sendo de PCM, pois não foi realizado diagnóstico diferencial confirmatório da doença, nos indivíduos portadores dessas lesões.

Alguns autores como Martinez & Moya (1992) e Santos *et al.* (2003) relataram que o tabagismo e o etilismo estão associados à paracoccidioidomicose-doença, e que funcionam como fatores de risco.

No presente estudo dos 181 reatores à paracoccidioidina (n=29) 16,0% eram fumantes, (n=24) 13,3% faziam uso de bebida alcoólica e (n=31) 17,1% eram tabagista e etilista. Observa-se que o índice de reatores aumenta quando o indivíduo faz uso do tabaco associado ao álcool. Essas características também foram observadas nos estudos de Palheta-Neto *et al.* (2003) e Verli *et al.* (2005), quando consideraram o uso do tabaco associado ao etilismo houve um aumento nos percentuais da infecção em relação ao uso isolado do tabaco.

Neste estudo, a mais baixa prevalência obtida com paracoccidioidina, foi na cidade de Tarauacá (20/65) 30,8%, embora tratar-se de uma região montanhosa, diferentemente das outras cidades, o clima e a vegetação se mantém em toda a região, a floresta original encontra-se parcialmente preservada, ao contrário da

observada em Cruzeiro do Sul de 47,8% (86/180), cidade com considerável área de desmatamento, em decorrência da pecuária na região. Esses achados concordam com os relatados por Wanke (1976), onde constatou que lidar com gado bovino e pasto foi significativamente mais freqüente nos indivíduos paracoccidiodina-positivo do que nos negativos, variável não estudada neste inquérito. Segundo Abati *et al* (2010), o desmatamento vem contribuindo para o aumento da detecção da doença na região norte do Brasil

Quanto à associação da positividade da reação intradérmica e o tipo de atividade desenvolvida pela população avaliada, apesar de no município de Cruzeiro do Sul, o hábito de caçar, estatisticamente haver significância, fica difícil valorizar este dado como fator de risco, tendo em vista que grande parte da população estudada com teste intradérmico negativo desempenhavam essa atividade.

Ao comparar os resultados obtidos neste estudo 41,2% (181/439) com os resultados de outros inquéritos realizados com o mesmo antígeno em diferentes regiões, como o Estado da Bahia, que obteve 21,7% de reatividade (Dias, 1986), São Paulo com 49,6% (Bagatin, 1986), Minas Gerais com 49,5% (Silva-Vergara & Martinez, 1998) e Mato Grosso com 44,0% (Kalmar *et al.*, 2004), verificou-se que as taxas de reatividade foram muito semelhantes. Estes índices de positividade à paracoccidiodina-polissacáride tão aproximados entre si, em Estados tão diferentes, fazem supor que os testes intradérmicos seriam os melhores indicadores da existência da paracoccidiodomicose-infecção.

Diante da diversidade de patologias da região amazônica como tuberculose, leishmaniose, histoplasmose, paracoccidiodomicose, hanseníase, entre outras, os autores questionam a possibilidade de reação cruzada com outras patologias endêmicas da região, tendo em vista que não foi confirmado o diagnóstico laboratorial da doença, dentre os investigados.

O diagnóstico da paracoccidiodomicose por meio de testes sorológicos é de grande importância, principalmente para o monitoramento do tratamento da doença (Puccia *et al.*, 1986; Palmeiro *et al.*, 2005; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2006). Somente desta forma será possível confirmar a co-morbidade e afastar o risco de doentes de PCM serem tratados por outras doenças que se sobrepõem clínica e epidemiologicamente, concomitantemente.

Os resultados obtidos alertam para a necessidade de novas pesquisas envolvendo *P. brasiliensis*, bem como o investimento no diagnóstico diferencial das

micoses profundas. As condições ambientais da região favoráveis ao desenvolvimento da PCM levam a crer que o Estado do Acre seja uma área endêmica para esta patologia, se traduzindo em importante problema de saúde pública. Dessa forma, propõe-se como perspectiva para este trabalho, a implementação de laboratórios micológicos de referencia nas duas maiores cidades da região, para dar suporte ao diagnóstico precoce e tratamento adequado da PCM.

Inicialmente o questionário foi definido com muitas variáveis, na tentativa de abranger o maior número de informações relacionadas à população estudada. Contudo, após os resultados, foi verificado que não havia necessidade de tal abrangência e por esta razão algumas variáveis não foram consideradas nos resultados.

Poucos estudos sobre a paracoccidioidomicose-infecção e até mesmo sobre a doença, na região Norte do Brasil, têm sido registrados. Talvez, deva-se aos diversos obstáculos metodológicos encontrados na execução desses trabalhos, tais quais foram encontrados neste estudo, dignos de serem relatados:

- indisponibilidade no Estado de alguns materiais utilizados na pesquisa;
- pouca familiaridade com as micoses sistêmicas no diagnóstico diferencial das condições clínicas crônicas, certamente dificulta o diagnóstico precoce destas condições;
- não há suporte adequado para se fazer pesquisa no Estado do Acre com dados extraídos da rotina ou mesmo de um trabalho de campo. Daí a dificuldade em armazenar o material, bem como de transportar o material para o laboratório de referência.

5. CONCLUSÕES

- 5.1. A infecção pelo *P. brasiliensis* foi demonstrada nos cinco municípios examinados;
- 5.2. A prevalência de infecção medida pela reatividade à paracoccidioidina foi maior no município de Cruzeiro do Sul (47,8%) e menor no município de Tarauacá (30,8%).
- 5.3. As manifestações estomatológicas encontradas foram do tipo ulcerada e granulomatosa, sendo mais evidente na língua;
- 5.4. O perfil sócio-demográfico do portador de PCM-infecção encontrado neste estudo está em acordo com a literatura: masculino, meia idade, com atividade profissional ligada à agricultura, baixa escolaridade e baixa renda;
- 5.5. As atividades desenvolvidas pela população como a caça, a pesca e acampar não foram associadas às reações paracoccidioidina-positivo;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABATI, P.A.M.; NASCIMENTO, A.B.B.; ECHER P.A. Perfil epidemiológico, clínico e laboratorial de indivíduos com diagnóstico de paracoccidioidomicose, atendidos no ambulatório municipal de Santarém Pará de 2000 a 2009. In: **46º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Foz do Iguaçu PR, 2010.
- ACHENBACH, R., KHASKI, S., LOCOCO, L., BERESÑK, A., GAI L. Paracoccidioidomycosis: unusual clinical preservation and utility of computerized tomography scanning for diagnosis. **International Journal of Dermatology** **41**: 881-882, 2002.
- ANDRADE, J.A., ANDRADE, T.M., LACAZ, C.S., RODRIGUEZ, M.C., PREUSS, M., LORENÇO, R., BADARÓ, R. Inquérito com paracoccidioidina em uma população da Bahia (Brasil). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** **26**: 1-16, 1984.
- ANDRADE MGS, MEDRADO AP, DE BRITO IC, DE ALMEIDA REIS SR. Oral Paracoccidioidomycosis: A Case without Lung Manifestations. **Journal Contemporary Dental Practice** **5**: 92-98, 2007.
- ARAÚJO, M.S., SOUZA, S.C., CORREIA, D. Evaluation of cytopathologic exam for diagnosis of oral chronic paracoccidioidomycosis. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **36** 427-430, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/scielo.php>> Acesso em: 22 Dezembro 2007.
- ARISTIZABAL, B.H., CLEMONS, K.V., STEVENS, D.A., RESTREPO, A. Morphological transition of Paracoccidioides brasiliensis conidia to yeast cells: in vivo inhibition in females. **Infection and Immunity** **66**: 5587-5591, 1998.
- BAGATIN, E. Inquerito epidemiológico com paracoccidioidina na região de Sorocaba, estado de São Paulo. **Anais Brasileiro de Dermatologia** **61**: 5-8, 1986.
- BAGAGLI, E., SANO, A., COELHO, K.I., ALQUATI, S., MIYAJI, M., CAMARGO, Z.P., GOMES, G.M., FRANCO, M., MONTENEGRO, M.R. Isolation of Paracoccidioides brasiliensis from armadillos (Dasypus noveminctus) captured in an endemic área of paracoccidioidomycosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** **58**: 505-512, 1998.
- BARBOSA, W., BARBOSA, G.L. Paracoccidioidomicose: doença do sistema fagocítico mononuclear. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **24**: 203-207, 1991.
- BARBOSA, W., DAHER, R. Blastomicose Sul-Americana (Paracoccidioidomicose) In: **Doenças infecciosas e parasitárias**. Veronesi, Ricardo colaboradores. 7. ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1983. p. 638-651.

- BASTOS, K.P., BAILÃO, A.M., BORGES, C.L., FARIA, F.P., FELIPE, M.S.S., SILVA, M.G., MARTINS, W.S., FIUZA, R.B., PEREIRA, M., SOARES, C.M.A. The transcriptome analysis of early morphogenesis in *Paracoccidioides brasiliensis* mycelium reveals novel and induced genes potentially associated to the dimorphic process. **BMC Microbiology** **7**: 29, 2007.
- BISINELLI, J.C., TELLES, F.Q., SOBRINHO, J.A., RAPOPORT, A. Manifestações estomatológicas da paracoccidioidomicose. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** **67** (5): 683-687, 2001.
- BITTENCOURT, J.I.M., OLIVEIRA, R. M.; COUTINHO, Z. F. Paracoccidioidomycosis mortality in the State of Paraná, Brazil, 1980-1998. **Caderno de Saúde Pública** **21** (6): 1856-64, 2005.
- BLOTTA, M.H., MAMONI, R.L., OLIVEIRA, S.J., NOUER, A.S., PAPAORDANOU, P.M., GOVEIA, A., CAMARGO, Z.P. Endemic Regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: a clinical and epidemiologic study of case in the Southeast Region. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** **61**: 390-4, 1999.
- BOULOS, M., LABONIA FILHO, W., DRAIBE, S.E. Inquérito imuno-alérgico com paracoccidioidina e histoplasmina nas localidades de Itupiranga e São João do Araguaia. In: **Anais Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **11**, Rio de Janeiro, 1975.
- BRASIL. Ministério da Saúde. População residente por município. In: **Informações em saúde**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso em 18 de março de 2009.
- BRUMMER, E., CASTANEDA, E., RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis: an update. **Clinical Microbiology Reviews** **6**: 89-117, 1993.
- CALLE, D., ROSERO, D.S., OROZCO, L.C., CAMARGO, D., CASTANEDA, E., RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis in Colombia: an ecological study. **Epidemiology and Infection** **126**: 309-15, 2001.
- CAMARGO, Z.P., FRANCO, M.F. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **Revista Iberoamericana Micologia** **17**: 41-48, 2000.
- CARBONELL, L.M., GIL, F. Ultraestructura del paracoccidioides brasiliensis In: **Paracoccidioidomicose: blastomicose sul-americana**. Del Negro, G., Lacaz, C.S, Fiorillo, A. Sarvier, São Paulo, 1982. p. 23-34.
- CASSANO, C., FRIAS, L.A.M., VALENTE, J.G. Classificação por ocupação dos casos de AIDS no Brasil – 1995. **Cadernos de Saúde Pública** **1** (Supl. 1): 53-64, 2000.
- CAVASSANI, K.A., CAMPANELLI, A.P., MOREIRA, A.P., VANCIM, J.O., VITALI, L.H., MAMEDE, R.C., MARTINEZ, R., SILVA, J.A. Systemic and Local Characterization of Regulatory T Cells in a Chronic Fungal Infection in Humans. **Journal of Immunology** **177**: 5811–5818, 2006.

- CERMENO, J.R., HERNADEZ, I., CERMENO, J.J., GODOY, G., ORELLAN, Y., BLANCO, Y., CABELLO, I., GUZMAN, Y., ALCALA, F., GARCIA, T., PENNA, S. Epidemiological survey of histoplasmine and paracoccidioidine ski reativity in an agricultural area in Bolivar stat, Venezuela. **European Journal Epidemioly 19**: 189-93, 2004.
- CERMENO, J.R., CERMENO, J.J., HERNADEZ, I., GODOY, G., CERMENO, J.J., CABELLO, I., ORELLAN, Y., BLANCO, Y., PENNA, S. Histoplasmine and paracoccidioidine epidemiological study in Upata, Bolivar stat, Venezuela. **Tropical Medicine and International Health 10**: 216-219 2005.
- COIMBRA JUNIOR, C.E., WANKE, B., SANTOS, V., VALLE, A.C., COSTA, R.L., ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.. Paracoccidioidin and histoplasmin sensitivity in Tupi-Mondé Ameridian populations from Brazilian Amazonia. **Annals Topical Medicine Parasitology 88**: 197-207, 1994.
- COUTINHO, Z.F., SILVA, D., LAZÉRA, M., PETRI, V., OLIVEIRA, R.M., SABROZA, P.C., WANKE, B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Caderno de Saúde Pública 18**: 1441-1454, 2002.
- CORTI, M., VILLAFANE, M.F, NEGRONI, R., PALMIERI, O. Disseminated paracoccidioidomycosis with peripleuritis in AIDS patient. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 46**: 47-50, 2004.
- DATASUS. 2010. Ministério da Saúde. Informações de saúde. <http://www.datasus.gov.br>.
- DEL NEGRO, G.B., GONÇALVES, E.G. Diagnóstico laboratorial e radiológico. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2006. P. 1389-1394.
- DIAS, N.F.C. **Paracoccidioidomicose: inquérito com paracoccidioidina em zonas rurais do Estado da Bahia**. Tese (Doutorado em Dermatologia) – São Paulo, Escola Paulista de Medicina 1986, 105p.
- FAVA NETTO, C. Antígeno polissacarídico do Paracoccidioides brasiliensis. **Interciencia 209-11**, 1990.
- FAVA, S.C., FAVA NETTO, C. Epidemiologic surveys of histoplamin and paracoccidioidin sensitivity in Brazil. **Revista Instituto Medicina Tropical São Paulo 40**: 155-164, 1998.
- FERREIRA, M.S. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): Imunopatogênese e patologia In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2002. p. 1103-1107.
- FERREIRA, M.S., TELLES FILHO, F.Q. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana): Imunopatogênese e patologia In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. 3 ed, Atheneu, São Paulo, 2006. p. 1374-1378.

- FIGUEIREDO, M.B. **Inquérito com paracoccidioidina e histoplasmina na população do Distrito Docente-assistencial do Tucumã (Rio Branco, Acre).** Dissertação (Mestrado em Medicina e Saúde) – Salvador, Universidade Federal da Bahia, 2005, 88p.
- FONSECA, E.R., PARDAL, P.P., SEVERO, L.C. Paracoccidioidomycosis in children in Belém, Pará. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **32**: 31-33, 1999.
- FORNAJEIRO, N., MALUF, M.L.F., TAKAHACHI, G., SVIDZINSKI, T.I.E. Inquérito epidemiológico sobre a paracoccidioidomicose utilizando a gp43 em dois municípios do noroeste do Paraná, Brasil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **38** 191-193, 2005.
- FORJAZ, M.H.H., FISCHMAN, O., CAMARGO, Z.P. Paracoccidioidomicose em índios brasileiros da tribo Suruí: estudo clínico-laboratorial de 2 casos. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **32**: 571-575 1999.
- FORTES, M.R.P., KUROKAWA, C.S., MARQUES, S.A., MIOT, H.A., MARQUES, M.E.A. Imunologia da paracoccidioidomicose. **Anais Brasileiro de Dermatologia** **86 (3)**: 516-25, 2011.
- FRANCO, M., MONTENEGRO, M.R. Paracoccidioidomicose. In: **Bogliolo patologia**. Brasileiro Filho, G.8 ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2011. P 1344-47.
- FREITAS, R.M.C., PRADO, R., PRADO, F.L.S., PAULA I.B., FIGUEIREDO, M.T.A., FERREIRA, C.S., GOULART, E.M.A., PEDROSO, E.R.P. Pulmonary paracoccidioidomycosis: radiology and clinical-epidemiological evaluation. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **43 (6)**: 651-56, 2010.
- GUEDES, R., BORGES, N.B., ANDRADE, E.L.D. Estudo Epidemiológico No Alto do Rio Negro, Amazonas. **Residência Médica** **15**: 23-27, 1986.
- GODOY, P., LELIS, S.S.R., RESENDE, U.M. Paracoccidioidomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de necropsia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **39**:79-81, 2006.
- HAMDAN, J.S., RESENDE, M.A., FRANZOT, S.P., CISALPINO, E.O. Biochemical analysis of the methylic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Revista do Instituto Medicina Tropical de São Paulo** **34**:511-6, 1992.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estatística populacional por município** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>> Acesso em:18 de março de 2009.
- JUNQUEIRA, F.M. **Perfil dos pacientes com paracoccidioidomicose e comparação dos tratamentos realizados no conjunto hospitalar de sorocaba - S.P.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), São Paulo, Universidade de Sorocaba, 2010, 79p.

- KALMAR, E.M., ALENCAR, F.E., ALVES, F.P., PANG, L.W., DEL NEGRO, G.M., CAMARGO, Z.P., SHIKANAI-YASUD, M.A. Paracoccidioidomycosis: an epidemiologic survey in a pediatric population from the Brazilian Amazon using skin tests. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene** **71**: 82-6, 2004.
- LACAZ, C.S. Lesões pulmonares na blastomicose sul-americana: inquérito preliminar com a paracoccidioidina. **Hospital** **39**: 405-422, 1951.
- LACAZ, C.S. Evolução dos conhecimentos sobre a paracoccidioidomicose um pouco da sua história. In: **Paracoccidioidomicose: blastomicose sul-americana**. Del Negro, G., Lacaz, C.S., Fiorillo, A.M. Sarvier, São Paulo, 1982. p. 1-9.
- LACAZ, C.S., PORTO, E., MARTINS, J.E.C. Morfologia e biologia dos fungos de interesse médico. In: **Micologia Médica: fungos, actomicetos e algas de interesse médico**. 7. ed., Sarvier, São Paulo, 1984. p. 19-41.
- LACAZ, C.S., PORTO, E., MARTINS, J.E.C. Morfologia e biologia dos fungos de interesse médico. In: **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9. ed., Sarvier, São Paulo, 2009. p. 23-72.
- LONDERO, A.T. Epidemiologia. In: **Paracoccidioidomicose: blastomicose sul-americana**. Del Negro, G., Lacaz, C.S., Fiorillo, A.M. Sarvier, São Paulo, 1982. p. 84-89.
- MACIEL, M.H.V., CANINI, S.R.M.S., GIR, E. Portadores de paracoccidioidomicose cutâneo mucosa atendidos num hospital terciário do interior paulista: adesão ao seguimento. **Revista Eletrônica de Enfermagem** **10** (2): 374-382, 2008.
- MALUF, M.L.F., PEREIRA, S.R., CORBELLO, T.G. Prevalence of paracoccidioidomycosis infection determined by sorologic test in donors' blood in the Northwest of Paraná, Brazil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **36**: 11-16, 2003.
- MAMONI, R.L., BLOTTA, M.H.S.L. Flow-cytometric analysis of cytokine production in human paracoccidioidomycosis. **Cytokine**, **35**: 207-216, 2006.
- MARQUES, S.A. Paracoccidioidomycose: atualização epidemiological, clinical and treatment up-date. **Anais Brasileiro de Dermatologia** **78**: 135-50, 2003.
- MARQUES, S.A., CORTEZ, D.B., LASTÓRIA, J.C., CAMARGO, R.M.P., MARQUES, M.E.A. Paracoccidioidomycose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **Anais Brasileiro Dermatologia** **82**: 411-417, 2007.
- MARQUES, S.A., LASTÓRIA, J.C., PUTINATTI, M.S.M.A., CAMARGO, R.M.P., MARQUES, M.E.A. Paracoccidioidomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy. **Revista Instituto Medicina Tropical São Paulo** **50** (1): 47-50 2008.
- MARQUES, S.A., STOLF, H.O., DILON, N.L. Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em Itaporanga, S.P. In: **Colóquio internacional sobre la paracoccidioidomycosis**. Colômbia, 1986, p. 66.

- MARQUES-DA-SILVA, S.H., COLOMBO, A.L, BLOTTA, M.H.S, QUEIROZ-TELLES, F., BALTHAZAR, A.B., LOPES, J.D., CAMARGO, Z.P. Diagnosis of paracoccidiomycosis by detection of antigen and antibody in Bronchoalveolar lavage fluids. **Clinical and Vaccine Immunology** **13**: 1363-66, 2006.
- MARZAGÃO, M.M., SUCCI, R.C.M. Paracoccidioidomicose. In: **Sinopse de pediatria**. Farhat, C.K. 3. ed Cultura Médica, Rio de Janeiro,1995. p. 217-220.
- MARTINS, G.B., SALUM, F.G., FIGUEIREDO, M.A.Z., CHERUBINI, K., YURGEL, L.S. Paracoccidiomicose bucal: relato de três casos. **Revista Brasileira de Patologia Oral** **2** (3): 22-28, 2003.
- MARTINEZ, R. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): etioepidemiologia e ecologia. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2005. P. 1101-1103.
- MARTINEZ, R. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana): etioepidemiologia e ecologia. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2006. P. 1371-1379.
- MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis: the dimension of the problem of a neglected disease. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **43** (4): 480-480, 2010.
- MARTINEZ, R., MOYA, M.J. Associação entre paracoccidioidomicose e alcoolismo. **Revista de Saúde Pública** **26** (1): 12-6. 1992.
- MARTINEZ, R., MOYA, M.J. Complexo primário da paracoccidioidomicose e hipereosinofilia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia** **35** (12): 129-1262. 2009.
- MARTINEZ, R., VITALI, L.H., HENRIQUES, J.H., MACHADO, A.A., ALBERNAZ, A., LIMA, A.A. Inquérito soroepidemiológico para infecções por fungos causadores de micoses sistêmicas na reserva indígena Xacriabá, Estado de Minas Gerais. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical** **35**: 347-350 2002.
- MELHADO, R.M., ARAÚJO, C.S.A., PIAZZETTA, C.M., TANAKA, F.Y. Paracoccidioidomicose bucal: apresentação de casos clínicos. **Arquivos de Ciências da Saúde Unipar** **6** (2): 141-143, 2002.
- MENDES, R.P. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): Quadro clínico. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2002. p.1107-1124.
- MENDES, R.P. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): Diagnóstico laboratorial e radiológico. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2002a. p. 1107-1124
- MINGO, E., MINGO, S. La paracoccidioidomycosis em el Paraguay. **Revista Neurocientífica** **1**: 2002.

- MOREIRA, A. P. V. Paracoccidiodomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista 5** : 12-24, 2008.
- MOK, W.Y., FAVA NETTO, C. Paracoccidiodi and histoplasmin sensitivity in Coari (State Amazonas), Brasil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 27**: 808-814, 1978.
- NAIFF, R.D., FERREIRA, L.C.R., BARRET, T.V. Paracoccidiodomicose em tatus (*Dasypus novemcinctus*) no Estado do Pará. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 28**: 19-27, 1986.
- NAIFF, R.D., BARRET, T.V., ARIAS, J.R., NAIFF, M.F. Encuesta epidemiologica de histoplasmosis, paracoccidiodi and leishmaniosis mediante pruebas cutâneas. **Boletín Oficial Sanitario Panamericano 104**: 35-50, 1988.
- NEGRONI, R. Histoplasmosis. In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2006. P. 1408-1413.
- NEVES J. Paracoccidiodomicose (Blastomicose Sul-Americana) In: **Doenças infecciosas e parasitárias em pediatria**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1981. p. 576-582.
- ONO, M.A., BRACARENSE, A.P., MORAIS, H.S., TRAPP, S.M., BELITARDO, D.R., CAMARGO, Z.P. Canine Paracoccidiodomycosis: a seroepidemiologic study. **Medicine and Mycology 39**: 277-282, 2001.
- PADILHA-GONÇALVES, A. Paracoccidiodomicose. In: **Doenças infecciosas com manifestações dermatológicas**. Machado-Pinto, J. Medsi, Rio de Janeiro, p. 411-37p. 1994.
- PALMEIRO, M., CHERUBINI, K., YURGEL, L. Paracoccidiodomicose: revisão da literatura. **Scientia Medica 15**: 274-278, 2005.
- PALHETA-NETO, F.X., MOREIRA, J.S., MARTIN, A.C.C., CRUZ, F.J., GOMES, E.R., PEZZIN-PALHETA, A.C. Estudo de 26 casos de Paracoccidiodomicose avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia da Fundação Oswaldo Cruz. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia 69** (5): 622-627, 2003.
- PANIAGO, A.M.N., AGUIAR, J.I.A., AGUIAR, E.S., CUNHA, R.V., PEREIRA, G.R.O.L., LONDERO, A.T., WANQUE, B. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado do Mato Grosso do Sul. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical 36**: 455 -459, 2003.
- PEREIRA, R.M., TRESOLDI, A.T., SILVA, M.T., BUCARETCHI, F. Fatal disseminated paracoccidiodomycosis in a two-year-old child. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 46**: 37-39, 2004.
- PINA, A., SALDIVA, P.H.N., RESTREPO, L.E.C., CALICH, V.L.G. Neutrophil role in pulmonary paracoccidiodomycosis depends on the resistance pattern of hosts. **Journal of Leukocyte Biology 79**: 2006.

- PUCCIA, R., TRAVASSOS, L.R. 43-kilodalton glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomy, histoplasmosis and Jorge Lobo's disease. **Journal Clinical Microbiology** **29**: 2610-5, 1991.
- PUCCIA, R., SCHENKMAN, S., GORIN, P.A.J., TRAVASSOS, L.R. Exocellular components of *Paracoccidioides brasiliensis*: identification of a specific antigen. **Infection and Immunity** **53**: 199-206, 1986.
- RESTREPO, A.M. The ecology of *paracoccidioides brasiliensis*: a puzzle still unsolved. **Journal of Medical and Veterinary Mycology** **23**: 323-34, 1985.
- RODRIGUES, M.T., RESENDE, M.A. Epidemiologic skin test survey of sensitivity to paracoccidioidin, histoplasmin and sporotrichin among gold mine workers of Morro Velho Mining, Brazil. **Micopathologia** **135**: 89-98, 1996.
- ROMANI, L. Immunity to fungal infections. **Nature Reviews Immunology** **4**: 1-13, 2004.
- SADAHIRO, A., DIOGO, C.L., OSHIRO, T.M., SHIKANAI-YASUDA, M.A. Kinetics of IFN- γ , TNF- α , IL-10 and IL-4 production by mononuclear cells stimulated with gp43 peptides, in patients cured of paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **40**:156-162, 2007.
- SANTOS, W.A., SILVA, B.M., PASSOS, E.D., ZANDONADE, E., FALQUETO, A. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública** **19** (1): 245-53, 2003.
- SESACRE. Mapa do Plano Diretor de Regionalização. In: **Secretaria de Estado de Saúde do Acre** (SESACRE). Disponível em: <www.saude.ac.gov.br> Acesso em: 22 abril 2010.
- SHIKANAI-YASUDA, M.A., TELES FILHO, F.Q., MENDES, R.P., COLOMBO, A.L., MORETTI. Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **39**:297-310, 2006.
- SILVA-VERGARA, M.L., MARTINEZ, R. Inquérito epidemiológico com paracoccidioidina e histoplasmina em área agrícola de café em Ibiá, Minas Gerais, Brasil. **Revista Iberoamericana Micologia** **15**: 294-97, 1998.
- SILVA-VERGARA, M.L., MARTINEZ, R., CHADU, A., MADEIRA, M., FREITAS-SILVA, G., LEITE-MAFFEI, C.M. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* strain from the soil of a coffee plantation in Ibiá, State of Minas Gerais, Brazil. **Medical Mycology** **36**: 37-42, 1998.
- SILVA-VERGARA, M.L., MARTINEZ, R., CAMARGO, Z.P., MALTA, M.H.B., MAFFEI, C.M.L., CHADU, J.B. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcinctus*) in an area where the fungus was recently isolated from soil. **Medical Mycology** **38**: 193-199, 2000.

- SIQUEIRA, A.M. Diagnóstico imunológico. In: **Paracoccidioidomicose: blastomicose sul-americana**. Del Negro, G., Lacaz, C.S., Fiorillo, A.M. Sarvier, São Paulo, 1982. p.253-264.
- SMELTZER, S.C., BARE, G. Cuidados aos pacientes com doenças infecciosas. In: **Tratado de enfermagem médico-cirúrgica**. Brunner Suddart, 7. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1994. p. 614-659.
- SVIDZINSKI, T.I., MIRANDA NETO, M.H., SANTANA, R.G., FISCHMAN, O., COLOMBO, A.L. Paracoccidioides brasiliensis isolates obtained from patients with acute and chronic disease exhibit morphological differences after animal passage. **Revista Instituto Medicina Tropical São Paulo 41**: 274-283, 1999.
- TELES FILHO, FLÁVIO Q. Blastomicose Sul-Americana (paracoccidioidomicose): terapêutica In: **Tratado de infectologia**. Veronesi, R., Focaccia, R. Atheneu, São Paulo, 2002. p. 1124-1131.
- TORIELLO, C., REYS-MONTES, M.R., TAYLOR, M.L. Produccion de antígenos fúngicos autóctonos en el inmunodiagnóstico de micosis en Mexico. **Revista Investigation Clinical 49**: 501-505, 1997.
- VERLI, F.D., MARINHO, S.A., SOUZA, S.C., FIGUEIREDO, M.A.Z., YURGEL, L.S. Perfil Clínico dos pacientes portadores de paracoccidioidomicose no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da Pontifica Universidade Católica do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 38** (3): 234-37, 2005.
- VIDAL, M.S.M., MELO, N.T., GARCIA, N.M., DEL NEGRO, G.M.B., ASSIS, C.M., HEINS-VACCARI, E.M., NAIFF, R.D., MENDES, R.P., LACAZ, C.S. Paracoccidioides brasiliensis. A mycologic and immunochemical study of a sample isolated from an armadillos (Dapisus novencinctus). **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 37**: 43-49, 1995.
- VIEIRA, E.M.M., BORSATTO-GALERA, B. Manifestações clínicas bucais da paracoccidioidomicose. *Revista de Patologia Tropical* 35 (1): 23-30, 2006.
- YARZABAL, L.A. Composición antigénica de *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Del Negro, G., Lacaz, C.S., Fiorillo, A.M. (ed.), **Paracoccidioidomycoses (Blastomyose Sul-Americana)**. Sarvier – EDUSP, São Paulo, 1982. p.59-67.
- WANKE, B. Paracoccidioidomicose. **Inquérito intradérmico com paracoccidioidina em zona urbana do município do Rio de Janeiro**. Tese (Mestrado), Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1976.

ANEXOS

ANEXO N.º 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

1. Estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, que está sendo desenvolvida pela Universidade Federal do Pará e a Secretaria de Estado de Saúde do Acre sobre “Avaliação clínico-epidemiológica de uma doença de natureza fúngica de caráter infeccioso, conhecida como paracoccidioidomicose”.
2. Para que eu decida em participar ou não da pesquisa me foram prestadas as seguintes informações:
3. O título do projeto é “Inquérito com paracoccidioidina na população de cinco cidades do Estado do Acre.
4. O pesquisador responsável é MSc. Mediã Barbosa Figueiredo, Enfermeira, Funcionária da Secretaria de Estado de Saúde do Acre e aluna de Doutorado da Universidade Federal do Pará.
5. O objetivo da pesquisa é descrever a prevalência da paracoccidioidomicose em cinco cidades do Estado do Acre.
6. Durante a pesquisa a pessoa deverá responder a um questionário, depois será submetida a um exame clínico da boca para identificação de lesões, a um teste de sensibilidade à paracoccidioidina. O teste de sensibilidade consiste na aplicação de uma injeção na pele, onde será introduzido uma substância para identificar as pessoas com a infecção e não com a doença o mesmo terá duas leituras, com 24 e 48 horas após o teste.
7. Serão utilizados materiais esterilizados descartáveis, como agulhas, seringas, não oferecendo risco para o sujeito da pesquisa.
8. Ninguém é obrigado a participar da pesquisa, assim como poderá deixar a pesquisa no momento que quiser, pois não haverá prejuízo pessoal por esta causa.
9. Não haverá nenhum tipo de despesas para participação da pesquisa, assim como não haverá nenhuma forma de pagamento para participação.
10. O grande benefício desta pesquisa para todos os que participam, ou não, é possibilitar um melhor conhecimento sobre a paracoccidioidomicose no Estado.
11. A participação na pesquisa é sigilosa, isto significa que, somente os pesquisadores ficarão sabendo de sua participação. Os dados utilizados na pesquisa terão uso exclusivo neste trabalho, sem a identificação individual do participante.

Assinatura do Pesquisador Responsável

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido(a) acerca do conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a realização do exame.

Rio Branco, ____ / ____ / ____

Assinatura da participante

Prontuário: _____

Impressão
datiloscópica

Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários/Secretaria de Estado de Saúde do Acre

Fone: (68) 3226-7670

e-mail: media.figueiredo@ac.gov.br

ANEXO N.º 2

QUESTIONÁRIO APLICADO

INQUÉRITO COM PARACOCCIDIODINA NA POPULAÇÃO DE CINCO CIDADES DO ESTADO DO ACRE.	
1. Nº da pesquisa: _____	
3. Data: ____/____/____	
4. Entrevistado _____	
VARIÁVEIS INVESTIGADAS	Tabulação SPSS
I – VARIÁVEIS LIGADAS AO ENTREVISTADO	
5. Nome do Entrevistado	n_entrev
6. Data de nascimento:	Idade
7. Sexo: (0) Feminino (1) Masculino	Sexo
8. Raça (0) branca (1) preta (2) amarela (3) parda (4) indígena	Raça
9. Estado Civil (0) solteiro (1) casado ou com companheiro fixo (2) separado (3) outros	Estcivil
10. Naturalidade: (codificação posterior)	Natural
11. Quais locais morou anteriormente? (codificação posterior)	Locmoran
12. Bairro onde mora:	Bairro
13. Grau de instrução (0) Não lê mas escreve o nome (1) 1º grau incompleto (2) 1º grau completo (3) 2º grau incompleto (4) 2º grau completo (5) 3º grau incompleto (6) 3º grau completo (7) menor de 5 anos	Instruc
14. Qual sua renda mensal (em salários-mínimos)	r-mensal
II – VARIÁVEIS LIGADAS À INFECÇÃO	
15. Qual a sua ocupação profissional? (codificação posterior)	Ocupação

16. Quanto tempo morou na área rural?	Resrural
17. Quanto tempo trabalhou no extrativismo?	t-extrat
18. Que tipo de extrativismo trabalhou? (codificação posterior)	Tipoextr
19. Quanto tempo trabalhou na lavoura?	t-lavou
20. Que tipo de lavoura trabalhou? (codificação posterior)	Tipolav
21. Quanto tempo trabalha ou trabalhou com jardinagem?	t-jardin
22. No seu domicílio tem jardim ou quintal arborizado? (0) não (1)sim	Jarboriz
23. Tem asma? (0) não (1)sim	Asma
24. Pratica ou praticou alguma dessas atividades? OBS: É PERMITIDA A MARCAÇÃO DE MAIS DE UMA OPÇÃO.	
24.1 pescar (0) Não (1) Sim (99) não sabe/ não respondeu	Pesca
24.2 caçar (0) Não (1) Sim (99) não sabe/ não respondeu	Caça
24.3 acampar (0) Não (1) Sim (99) não sabe/ não respondeu	Camping
25. Presença de lesões orais	
25.1. Língua (0) Ausente (1) Presente	L-língua
25.2. Palato (0) Ausente (1) Presente	L-palato
25.3. Gengiva (0) Ausente (1) Presente	L-gengiva
26. Fuma há quantos anos? (0) Não fuma	T-fumante
27. Há quanto tempo usa bebida alcoólica? (0) Não faz uso de álcool	U-alcool
III – DADOS SOCIO-ECONÔMICOS	
28. Origem da água usada no domicílio (0) poço (1) SAERB (2) outros: _____ (99) não sabe/não respondeu	Oriagua
29. Tratamento de água no domicílio (0) sem tratamento (1) hipoclorito (2) fervura (3) filtragem (4) água mineral (5) outro tratamento : _____ (99) não sabe/não respondeu	Tratagua
30. Destino do lixo (0) joga em terreno baldio (1) queima (2) enterra (3) colocado na rua (4) recolhido pela prefeitura (99) não sabe/não respondeu	Deslixo

31. Tipo de moradia (0) material aproveitado (1) madeira (2) tijolo e madeira (3) tijolo (4) outros	t-casa
32. Número de pessoas que moram na casa	n_morad
33. Quantos quartos para dormir tem na casa?	Quarto
34. O vaso sanitário é dentro de casa? (0) Não (1) Sim	Vasodent
35. O vaso sanitário tem descarga? (0) Não (1) Sim	Vasodesc
IV. RESULTADO DOS TESTES INTRADÉRMICOS (resultado em milímetros)	
36.1. Paracoccidioidina	Resparac
Tamanho: mm	
Leitura: horas 24 horas	
Tamanho: mm	
Leitura: horas 48 horas	
36.2. Histoplasmina	Reshisto
Tamanho: mm	
Leitura: horas 24 horas	
Tamanho: mm	
Leitura: horas 48 horas	

ANEXO 3 - PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



GOVERNO DO ESTADO DO ACRE
 FUNDAÇÃO HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE
 Hospital Auxiliar de Ensino
 COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP



PARECER CONSUBSTÂNCIADO Nº136/2007

PROTOCOLO Nº 292/2007.

Projeto de Pesquisa: "Inquérito com Paracoccioidina na População de Cinco Municípios do estado do Acre".

Instituição onde será realizada a pesquisa: COSEMS - Ac

Pesquisador responsável: Mèdiã Barbosa Figueiredo

Data da apresentação ao CEP: 26/11/2007.

Realizada a leitura / análise do Projeto, este Comitê sugere atentar para :

- Explicitar que os menores só serão incluídos com o T.C.L.E assinado pelo responsável.

De acordo com a Resolução 196/96 da CONEP, este Comitê de Ética em Pesquisa considera o projeto APROVADO COM RECOMENDAÇÕES.

OBSERVAÇÃO:

1 – Recomendamos a consulta ao site (www.conselho.saude.gov.br) e e-mail (conep@saude.gov.br) do CONEP, para dirimir possíveis dúvidas.

SITUAÇÃO DO PROJETO : APROVADO COM RECOMENDAÇÕES.

Rio Branco, 20 de dezembro de 2007

Atenciosamente

José Amsterdam Soares Sobrinho
 Coordenador do CEP/FUNDHACRE

Comitê de Ética em Pesquisa - CEP (FUNDHACRE)

Endereço: Fundação Hospital Estadual do Acre, BR 364, Km 02, Estrada Dias Martins S/Nº

Distrito Industrial, CEP: 68908-650, Rio Branco (Acre), Fone: (68) 3226-4336, Ramal 209

Home-page: www.fundhacre.ac.gov.br