

**INCIDÊNCIA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE NO BRASIL: ASPECTOS
AMBIENTAIS E COMPROMETIMENTO PULMONAR**

***INCIDENCE OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS IN BRAZIL: ENVIRONMENTAL
ASPECTS AND LUNG IMPAIRMENT***

Beatriz Barroso de Andrade Ribeiro¹

Fabiana Passamani²

RESUMO: A paracoccidiodomicose (PCM) é uma infecção sistêmica causada pelo fungo *Paracoccidioides spp.* e adquirida pela inoculação de esporos fúngicos, denominados conídios, por via respiratória. Por se tratar de um fungo saprófita amplamente encontrado no solo, a incidência epidemiológica de infecções se torna mais acentuada em áreas rurais, bem como está relacionada ao manejo do solo e às mudanças climáticas. Assim, indivíduos que residem ou trabalham em zonas rurais apresentam risco aumentado para o desenvolvimento da infecção, principalmente em sua forma crônica pulmonar, que pode permanecer latente com presença de granulomas. Desse modo, a presente revisão de literatura possui caráter integrativo, com abordagem quali quantitativa e tem como objetivo investigar a incidência da PCM nas cinco regiões do Brasil, além de apresentar diferentes métodos diagnósticos empregados na avaliação do comprometimento pulmonar associado a PCM. Foram selecionados 16 artigos das plataformas PubMed, Capes e SciELO. Os resultados alcançados mostraram que fatores ambientais influenciam na propagação da micose, tanto em ambiente rural como urbano, tendo em vista que estudos recentes apontam surtos de casos de PCM também em grandes cidades. Além disso, o envolvimento crônico pulmonar pode ser identificado em testes laboratoriais imunológicos, tornando-se uma alternativa na impossibilidade de realização de exames por imagem. Fatores como o tabagismo e o alcoolismo também mostraram ser um agravante da manifestação crônica da PCM. Assim, a abordagem acerca da paracoccidiodomicose torna-se de suma importância para a divulgação das formas de disseminação e infecção da patologia, visto que as micoses sistêmicas são negligenciadas em âmbito nacional.

Palavras-chave: PCM; Epidemiologia; Incidência; Ambiental; Pulmonar.

ABSTRACT: Paracoccidiodomycosis (PCM) is a systemic infection caused by the fungus *Paracoccidioides spp.* and acquired by the inoculation of fungal spores, called conidia, via the respiratory route. As it is a saprophytic fungus widely found in the soil, the epidemiological incidence of infections becomes more pronounced in rural areas, as well as being related to soil management and climate change. Thus, individuals who live or work in rural areas are at increased risk for developing the infection, especially in its chronic pulmonary form, which can remain latent with the presence of granulomas. Therefore, this literature review has an integrative character, with a qualitative and quantitative approach and aims to investigate the incidence of PCM in the regions of Brazil, in addition to presenting five different diagnostic methods used in

¹ Centro Universitário Salesiano (Unisales), Vitória/ES, Brasil.

² Centro Universitário Salesiano (Unisales), Vitória/ES, Brasil.

the assessment of pulmonary involvement associated with PCM. 16 articles were selected from the PubMed, Capes and SciELO platforms. The results achieved demonstrated that environmental factors influence the spread of mycosis, both in rural and urban environments, considering that recent studies indicate outbreaks of PCM cases also in large cities. Furthermore, pulmonary climatic involvement can be identified in immunological laboratory tests, becoming an alternative if it is impossible to perform imaging tests. Factors such as smoking and alcoholism have also been shown to aggravate the chronic manifestation of PCM. Therefore, the approach to paracoccidioidomycosis becomes extremely important for publicizing the ways in which the pathology is disseminated and infected, as systemic mycoses are being overcome at the national level.

Keywords: PCM; Epidemiology; Incidence; Environmental; Pulmonary.

1. INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção sistêmica fúngica que pode ser causada por duas espécies do gênero *Paracoccidioides*, sendo elas: *P. brasiliensis* e *P. lutzii*. O fungo tem por característica o termodimorfismo, caracterizado pela capacidade de modificar a estrutura fúngica em filamentosa ou leveduriforme, de acordo com a temperatura do ambiente. Dessa forma, a morfologia leveduriforme compreende a fase infecciosa do fungo presente nos tecidos. A infecção pode ocorrer por consequência da inalação de esporos reprodutivos (conídios), os quais se instalam primariamente nas vias áreas pulmonares do indivíduo infectado (Capone *et al.*, 2010; Teixeira *et al.*, 2014 apud Cecatto, 2019).

Após a infecção, a PCM pode se manifestar em duas apresentações clínicas, de caráter agudo ou crônico. A forma aguda apresenta progressão rápida e ocorre predominantemente em paciente mais jovens, estes geralmente desenvolvem a doença logo após o primeiro contato com o patógeno. A forma crônica, por sua vez, atinge indivíduos na faixa etária de 30 a 60 anos e progride lentamente (Ministério da Saúde, 2022).

Em geral, as manifestações clínicas iniciais da PCM são inespecíficas e incluem mal-estar, perda de peso e febre, entretanto, os sinais e sintomas podem variar de acordo com o caráter agudo ou crônico da doença. Assim, a fase aguda é marcada pela disseminação do patógeno em múltiplos órgãos e sistemas, tais como pele, ossos, sistema gastrointestinal e medula óssea e o paciente pode apresentar ainda anemia e distúrbios gastrointestinais. Ao passo que na condição crônica ocorre maior envolvimento do tecido pulmonar ou cutâneo-mucosa, com presença de dor torácica, tosse, atonia, dispneia e lesões cutâneas ulcerativas (Mendes *et al.*, 2017, Ministério da Saúde, 2022).

Atualmente, o diagnóstico padrão-ouro da PCM é o exame micológico direto a fresco, que consiste na fixação e coloração do material biológico (escarro ou raspado de lesões) em lâmina para posterior análise microscópica, que deve conter achados do *Paracoccidioides spp.* em sua forma leveduriforme no formato de “orelhas de Mickey Mouse”. Exames por imagem e técnicas sorológicas também são empregados não só para confirmação do diagnóstico, mas também para verificação de algum

comprometimento tecidual associado ou análise da eficácia na terapêutica aplicada (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Mançano; Della Coletta, 2021).

A epidemiologia da PCM está amplamente associada com o âmbito rural em virtude da predominância de ambientes propícios, como os solos, os quais contribuem para a dispersão de conídios. As atividades agrícolas mantêm os indivíduos em contato direto com solos possivelmente contaminados, assim, trabalhadores rurais são constantemente afetados e podem desenvolver a forma aguda ou crônica da doença, a depender da reação do sistema imunológico do indivíduo ao primeiro contato com o patógeno (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em suma, torna-se necessária a discussão acerca da disseminação de doenças fúngicas em âmbito rural ao evidenciar a incidência dessas infecções em regiões que não são amplamente divulgadas em canais midiáticos e são, por vezes, negligenciadas na investigação clínica, levando à um diagnóstico tardio e tornando-se um entrave na terapêutica de pacientes em regiões rurais de difícil acesso (Fonseca, 2018). Assim, sua abordagem torna-se de grande importância para a propagação de informações a respeito da prevalência dessa doença, direcionada em especial a população rural, por se tratar de um grupo mais carente no acesso à saúde pública básica.

A revisão de literatura em questão possui caráter integrativo e busca compreender e discutir a respeito da prevalência da PCM nas cinco regiões do Brasil, associado a fatores climáticos, por meio de levantamento de dados epidemiológicos de infecções nessas regiões. Além disso, visa investigar os possíveis meios de identificação do comprometimento pulmonar ocasionado pela infecção por *Paracoccidioides spp* compilando métodos diagnósticos que determinem o envolvimento crônico pulmonar da PCM.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 AGENTES ETIOLÓGICOS

A PCM é uma patologia sistêmica causada principalmente pelos agentes etiológicos fúngicos das espécies *Paracoccidioides brasiliensis* e *Paracoccidioides lutzii*, pertencentes ao filo Ascomycota, ordem Onygenales e família Ajellomycetaceae. São descritos no mínimo cinco grupos filogenéticos de *P. brasiliensis*: S1a, S1b, PS2, PS3 e PS4, com maior incidência nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. No entanto, a espécie *P. lutzii* não possui demais grupamentos filogenéticos e é prevalente nas regiões Centro-Oeste e Norte, com distribuição na Amazônia (Teixeira *et al.*, 2014 apud Cecatto, 2019; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

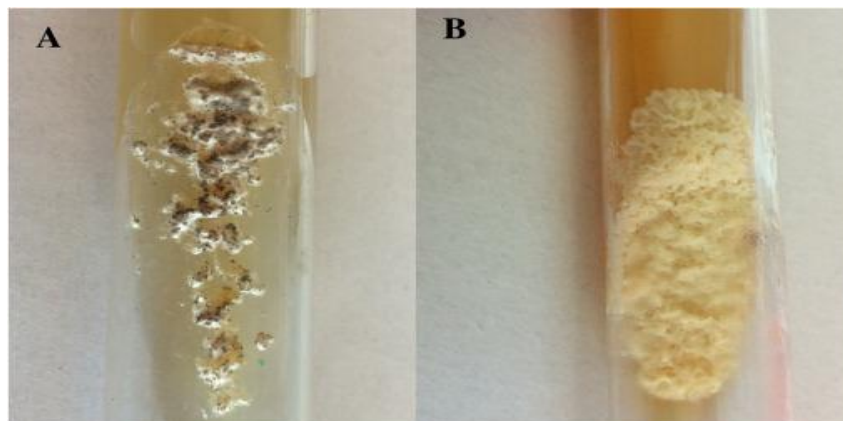
Trata-se de um fungo termodimórfico que varia sua morfologia como filamentoso no ambiente, com temperaturas em torno de 25°C, e leveduriforme nos tecidos humanos, com temperaturas próximas a 37°C. A partir da formação de filamentos no meio ambiente são originados os conídios, estruturas infectantes e de caráter reprodutivo que podem ser inalados (Moreira, 2008; Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

O fungo do gênero *Paracoccidioides* é descrito como eucarionte, com parede celular constituída de quitina. Polissacarídeos como alfa-1,3-glicano e beta-1,3-glicano

também fazem parte da constituição da parede celular e estão presentes, respectivamente, na fase leveduriforme e filamentosa do fungo (San-Blas, 2002 apud Cecatto, 2019).

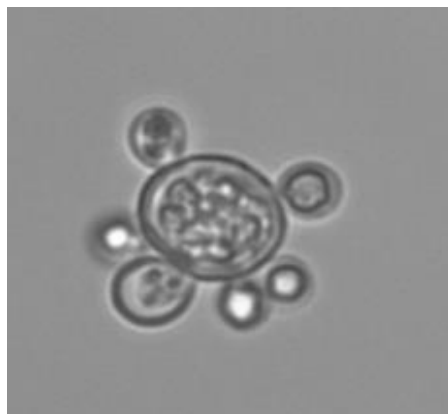
No aspecto macroscópico das colônias, a fase filamentosa, cultivada em temperatura ambiente assume coloração branca acinzentada e na fase de levedura apresenta coloração creme, com aspecto cerebriforme (Figura 1). Na microscopia o fungo em sua forma de levedura apresenta morfologia de “roda de leme” ou “orelha de Mickey Mouse” devido a formação de uma célula mãe maior no centro e células filhas interligadas ao redor do brotamento central (Figura 2). Por outro lado, em sua forma filamentosa apresentam micélios finos e septados com conídios. Os conídios são menores que 5 μm (Sousa *et al.*, 2021; Taborda *et al.*, 2021).

Figura 1 – Colônia do *Paracoccidioides spp.* em forma filamentosa (A) e leveduriforme (B) em meio ágar BHI



Fonte: Taborda *et al.*, 2021

Figura 2 - Células leveduriformes do *Paracoccidioides brasiliensis* em formato de “Mickey Mouse” ou “Roda de leme” observadas no exame direto de cultura



Fonte: Taborda *et al.*, 2021

2.2 FISIOPATOLOGIA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A infecção ocorre por via respiratória através da inalação de conídios, presentes em solos contaminados pelo fungo na forma filamentosa ou por inoculação dos esporos na pele. Assim, após o contato com o organismo, o fungo modifica-se em levedura, devido a temperatura corporal, podendo instalar-se nas vias áreas inferiores, acometendo os alvéolos pulmonares ou disseminando-se para outros órgãos (Souza, 2015).

Posteriormente há a formação do complexo primário da doença, caracterizado pela difusão fúngica através do sistema linfático ou sanguíneo. A progressão da doença a partir desse momento depende da competência imunológica do indivíduo, da virulência relativa a cepa do fungo e do grau de exposição do indivíduo. A transmissão do *Paracoccidioides spp.* não ocorre por via inter-humana e nem de animais aos humanos (Wanke; Aidê, 2009; Ministério da Saúde, 2022).

As mulheres após a puberdade possuem menores chances de se infectarem com o *Paracoccidioides spp.* devido a proteção natural garantida pelos hormônios estrogênicos, que dificultam a transformação do micélio filamentoso em levedura no organismo, resultando em um regresso no desenvolvimento da PCM (Peçanha, 2012).

Conforme o grau de eficiência imunológica há a ocorrência das formas clínicas agudas ou crônicas da doença. Dessa forma, indivíduos imunocomprometidos tendem a desenvolver a forma aguda da doença, ou seja, a infecção ocorre logo após o primeiro contato com o patógeno, podendo se estender além do foco pulmonar e comprometer outros órgãos e sistemas, configurando uma fungemia (Góes *et al.*, 2014).

O *P. brasiliensis* apresenta como antígeno uma glicoproteína denominada gp43, capaz de estimular os fagócitos a secretarem citocinas para o local da infecção, servindo como sinalizador para os leucócitos do sistema imune inato que combatem a infecção em indivíduos imunocompetentes. Assim, quando há uma deficiência imunológica na resposta imune inata o organismo tenta compensar com a resposta humoral, recrutando células TH2 para a produção de anticorpos, sendo uma resposta ineficaz na contenção do patógeno (Mançano; Della Coletta, 2021).

A maioria dos indivíduos tendem a bloquear a reação do complexo primário e evoluem para a formação de lesões cicatriciais restritas ao tecido pulmonar, denominadas granulomas (Figura 3). A presença do granuloma com a persistência do fungo vivo em seu interior pode indicar um quadro de imunossupressão do organismo, tendo em vista que a resposta inflamatória não foi eficaz no combate ao patógeno, caracterizando a fase latente da PCM. No entanto, pode haver também a formação de cicatrizes estéreis, sem a presença do fungo no interior das lesões, indicando morte celular do patógeno mediada pela ação eficiente do sistema imune (Góes *et al.*, 2014).

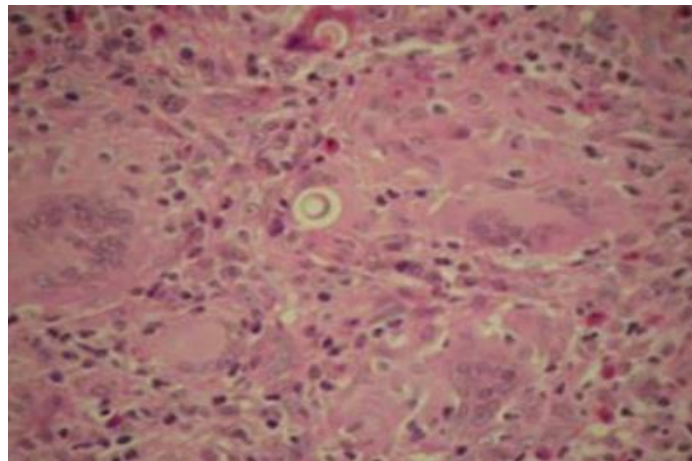
A fase latente pode perdurar por anos e para identificar esses casos, bem como os assintomáticos, pode-se utilizar a reação intradérmica de paracoccidioidina. Essa substância pode ser obtida a partir do exoantígeno gp43 encontrado nas cepas de *P. brasiliensis*, capaz de analisar a resposta à hipersensibilidade do tipo tardia em indivíduos com PCM crônica. Como vantagem esse antígeno específico diminui as

chances de reações cruzadas com outras micoses (Magalhães *et al.*, 2014; Mendes *et al.*, 2017).

Em pacientes imunodeprimidos a resposta imunológica está associada com a produção de diferentes tipos de citocinas, como a IL-4, IL-5 e IL-9, bem como a indução da síntese de anticorpos do tipo IgA, IgE e IgG4, sendo este último responsável pela ineficiência na ativação do sistema complemento e baixa afinidade pelos receptores presentes nos fagócitos, culminando na proliferação fúngica (Mendes *et al.*, 2017).

A ocorrência de granulomas no tecido pulmonar é marcada pela resposta inflamatória exacerbada de células fagocitárias que, a princípio, tem por objetivo retardar a progressão da doença, formando um nódulo compacto de células multinucleadas. Contudo, sua existência pode proceder o quadro crônico, visto que há a persistência de fungos na sua fase latente no interior dos granulomas (Moreira, 2008).

Figura 3 – Presença de granuloma composto por células gigantes multinucleadas



Fonte: Mendes *et al.*, 2017

2.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Em geral, as manifestações iniciais são inespecíficas e incluem: perda de peso, mal-estar e febre, sendo que o quadro febril pode sugerir um agravante. A PCM pode comprometer diversos órgãos e tecidos, apresentando sintomatologia distinta em cada sítio afetado. No comprometimento pulmonar, por exemplo, presente em cerca de 90% dos pacientes, os sintomas iniciais são de dispneia e tosse, ao passo que o envolvimento da mucosa orofaríngea possui sintomas mais associados com a cavidade oral, como disfagia e disfonia (Mendes *et al.*, 2017; Peçanha, 2012).

2.3.1 Forma clínica aguda ou subaguda

Essa forma clínica corresponde 5 a 20% dos casos totais de PCM e acomete indivíduos jovens, desde a infância até adultos com 35 anos de idade, além de

indivíduos imunodeficientes com histórico de exposição ao solo e ambientes úmidos. Nessa condição clínica, os pacientes dificilmente apresentam lesões pulmonares e manifestações envolvendo a via respiratória. Entretanto, lesões cutâneas disseminadas e lesões de mucosas também são características (Wanke; Aidê, 2009; Ministério da Saúde, 2022).

Na forma aguda a dispersão do fungo pode atingir diversos tecidos e as manifestações clínicas são diversas. É recorrente a presença de linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, indícios osteoarticulares e envolvimento da medula óssea. Sinais de emagrecimento e anemia são relatados e podem ter relação com a evolução rápida do quadro clínico do paciente ou com a síndrome de má absorção e perda de proteínas pelo trato intestinal, podendo ocasionar uma ascite quando há envolvimento estomatológico. Além disso, obstrução intestinal e abdome agudo são relatados, com possibilidade de edema abdominal (Wanke; Aidê, 2009, Ministério da Saúde, 2022).

O fungo pode proliferar-se nas cadeias ganglionares superficiais ou profundas e, dessa forma, os gânglios tornam-se endurecidos e fistulados, semelhantes a massas tumorais, podendo haver bloqueio dos gânglios com recorrência de fibrose (Ministério da Saúde, 2022).

Quadros graves da doença podem apresentar três ou mais das seguintes manifestações: disseminação de lesões cutâneas; hepatoesplenomegalia em grandes proporções; paciente icterico ou com obstrução intestinal; perda de 10% do peso habitual; grave síndrome infecciosa associada e/ou gânglios com características tumorais maiores que dois centímetros, com lesões supurativas associadas ou não (Ministério da Saúde, 2022).

2.3.2 Forma clínica crônica

Diferentemente da fase aguda, nessa forma clínica é comum o envolvimento pulmonar e os sinais e sintomas incluem dor torácica, emagrecimento com perda do tecido muscular ósseo e adiposo (caquexia), tosse, febre, atonia e dispneia. Os sintomas podem perdurar de meses a anos e a maioria dos pacientes evoluem para manifestações multisistêmicas, envolvendo as glândulas adrenais, comprometimento cutâneo e de mucosas, linfático, do sistema nervoso central e de órgãos como o baço e fígado – com evidências de hepatoesplenomegalia (Murray *et al.*, 2020).

As lesões cutâneas podem se apresentar em forma de pápulas, nódulos, crostas ulceradas, com aspecto verrucoso ou acneiforme, em formas disseminadas ou localizadas. No tecido mucoso podem haver lesões ulceradas ou úlcero-vegetantes com pontilhado hemorrágico (Ministério da Saúde, 2022).

Casos de reativação da doença em sua forma crônica podem estar ligados a quadros de desnutrição, tendo em vista que essa condição diminui a produção de interferon gama – importante citocina responsável pela regulação da resposta inflamatória – influenciando diretamente na redução da resposta imune adaptativa. Além disso, hábitos como o etilismo e o tabagismo contribuem para um maior risco associado a cronicidade da doença, com um aumento de 14 vezes no desenvolvimento da

enfermidade em pacientes tabagistas e 3,6 vezes maior em indivíduos que ingerem quantidades superiores a 50g de álcool por dia (Martinez *et al.* apud Peçanha, 2012).

2.4 EPIDEMIOLOGIA

A América Latina constitui o principal foco endêmico da PCM por consequência das condições climáticas favoráveis para a sobrevivência e proliferação do fungo, dentre as quais a predominância de florestas tropicais úmidas com temperatura moderada a elevada (Góes *et al.*, 2014). Em razão disso, o desmatamento de grandes florestas, como a amazônica, favorece o aumento de números de casos na região, contribuindo para a formação de novos focos endêmicos (Ministério da Saúde, 2022).

O Brasil possui a maior incidência de casos da micose, contudo, países como México, Venezuela, Guatemala, Equador e Colômbia também apresentam prevalência da enfermidade em território sul-americano (Murray *et al.*, 2020). Casos registrados fora da América do Sul, como nos Estados Unidos, Ásia, Europa e África tratam-se de pacientes que visitaram regiões endêmicas, não contribuindo, portanto, para os dados epidemiológicos fora do continente (Trabulsi *et al.*, 2005).

Em decorrência do ambiente propício para a disseminação micótica, as regiões amazônicas no Brasil apresentam casos endêmicos relatados nos estados de Rondônia e Maranhão, com cerca de 10 casos/100.000 habitantes por ano e em outras cidades chegam a mais de 35 casos/100.000 habitantes/ano (Gaetti-Jardim Júnior *et al.*, 2016).

Ainda no território nacional, outros estados também refletem a elevada ocorrência de infecções, relatadas em Minas Gerais, São Paulo, Espírito Santo, Rio Grande do Sul, Goiás, Mato Grosso, Paraná e região da Amazônia. Em torno de metade da população das áreas de risco apresentaram reação à paracoccidiodina, agente intradérmico que identifica casos de cronicidade ou latência da doença em indivíduos anteriormente infectados pelo *Paracoccidioides spp.* (Gaetti-Jardim Júnior *et al.*, 2016; Góes *et al.*, 2014).

Em pacientes imunossuprimidos, tais quais os portadores do vírus HIV, o índice de mortalidade pode elevar em até 30%. A condição aguda ou subaguda da doença torna-se mais evidente nesses indivíduos, principalmente pela diminuição de linfócitos TCD4, que contribui para a queda da resposta imunológica celular, sendo esta essencial para o combate ao patógeno (Gaetti-Jardim Júnior *et al.*, 2016).

A infecção aguda atinge geralmente indivíduos na faixa etária entre 10 a 20 anos, que podem desenvolver a forma crônica posteriormente, contudo, somente cerca de 10% dos casos totais são referentes a infecções até os 20 anos. Adultos com idade acima de 30 anos apresentam sinais e evolução clínica da doença de forma mais acentuada, constituindo cerca de 90% dos casos de infecções (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em relação a distribuição epidemiológica por gêneros, não há disparidade entre homens e mulheres na fase anterior a puberdade. Entretanto, após esse período é notável a maior prevalência da infecção em homens, em virtude da proteção natural conferida às mulheres pela ação dos hormônios estrogênicos, que impedem a conversão do micélio filamentoso do *Paracoccidioides spp.* na sua forma

leviduriforme, impedindo a evolução da infecção, na maioria dos casos (Peçanha, 2017).

Fatores ambientais e socioeconômicos, como o desmatamento e a influência da urbanização e distribuição geográfica populacional em áreas consideradas endêmicas, favorecem o surgimento de novos focos infecciosos. Considera-se que ambientes úmidos e quentes, como os predominantes das regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste também favorecem a propagação aérea dos esporos (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

As atribuições agrícolas exercidas por moradores de regiões rurais têm contribuído para o aumento da incidência de infecções nessa população, tendo em vista que esses trabalhadores estão em contato constante com solos potencialmente contaminados, por consequência das atividades de transporte rural, cultivo e agricultura no geral. Do total de trabalhadores rurais, cerca de 40 a 70% estão expostos a contaminação em trabalho no campo (Góes *et al.*, 2014).

A prevalência de infecções em moradores de zonas rurais tem ocorrência de 3 a 4 casos a cada um milhão de pessoas, destes uma média de 1,65 casos evoluem para óbito na mesma proporção de habitantes (Wanke; Aidê, 2009).

No período de 1998 a 2006, houve cerca de 1500 óbitos, sendo que 88% das mortes são relativas aos casos do sexo masculino, e mais da metade dessa porcentagem foram de trabalhadores rurais (Costa, 2021).

Embora o maior número de casos de PCM esteja limitado a zona rural, mudanças ambientais e climáticas – como as alterações na umidade dos solos, evidências de desmatamentos e fenômenos climáticos como o El Niño – contribuem para a dispersão da micose e consequente infecção em moradores das zonas urbanas (Valle *et al.*, 2017)

Construções civis que envolvem movimentação de terra podem resultar na propagação aérea dos esporos fúngicos do *Paracoccidioides spp*, caso semelhante ocorreu na construção de uma rodovia no Rio de Janeiro, no período de 2008 a 2014, em que as residências dos indivíduos afetados mantinham distância de até 16,6 km do local da obra. Contudo, devido à grande conturbação do solo e a derrubada de matas nativas da região, o ambiente tornou-se favorável para a dispersão do fungo nas vizinhanças da zona urbana (Valle *et al.*, 2017).

2.5 TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

O diagnóstico clínico torna-se difícil pela semelhança de sinais e sintomas comparado a outras doenças que afetam o sistema respiratório, como a Tuberculose, por exemplo. Porém a investigação clínica consiste no primeiro passo na determinação da fase da doença (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em pacientes na forma aguda/subaguda em que se observa presença de ascite e edema abdominal, o médico pode suspeitar de hipoalbuminemia e solicitar exames bioquímicos de proteínas totais e frações, para confirmação e comparação da evolução clínica do paciente. Além disso, pode ser solicitado hemograma para

monitoramento da série branca, podendo apontar a presença de eosinofilia absoluta na fase aguda da doença, com mais de 20 mil eosinófilos maduros (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Ministério da Saúde, 2022).

Uma das técnicas microbiológicas para o diagnóstico da PCM é a cultura em meio favorável para crescimento e reconhecimento da colônia fúngica. Assim, o cultivo pode ser feito em meio Ágar Sabouraud, Ágar Mycosel, Mycobiotic agar e Ágar infusão de cérebro e coração (BHI), sendo que alguns destes possuem adição de antibióticos, como ciclohexamida e cloranfenicol, a fim de obter um meio mais seletivo para fungos. No entanto, esse método diagnóstico pode ser desvantajoso devido ao período lento de crescimento fúngico em meio de cultivo – com incubação média de mais de duas semanas – constituindo um entrave na conduta clínica de pacientes com suspeita de PCM que estejam internados esperando por um diagnóstico confirmatório (Moreira, 2008).

Dessa maneira, torna-se corriqueira a prática de exame direto a fresco com achados clínicos de escarro e/ou raspado de lesões, considerada atualmente a técnica padrão-ouro no diagnóstico. O material é geralmente condicionado à coloração por hematoxilina-eosina, entretanto a coloração de Grocott-Gomori ou coloração do método de ácido periódico Schiff (PAS) permite uma melhor identificação da morfologia, sendo possível observar células leveduriformes interligadas à célula mãe, apresentando formato semelhante a “leme de marinheiro” ou “orelhas de Mickey-Mouse” (Mançano; Della Coletta, 2021; Sousa *et al.*, 2021).

Em pacientes crônicos os exames por imagem podem auxiliar e apontar lesões pulmonares decorrentes dos granulomas, com presença de infiltrados pulmonares. Entretanto, por consequência da semelhança das lesões pulmonares com os achados característicos da tuberculose, pode ser necessário a realização de exames diferenciais, tais quais os micológicos, para confirmação do patógeno. Acometimentos extrapulmonares também podem ser observados em tomografia e ressonância magnética, como as que acometem o sistema nervoso central com lesões encefálicas, lesões osteoarticulares e lesões digestivas, com caráter ulcerativo associado (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Mançano; Della Coletta, 2021).

Exames sorológicos permitem avaliar a evolução do paciente e eficácia na terapia aplicada. Estes, portanto, detectam anticorpos anti-*Paracoccidioides brasiliensis*, apresentando alta sensibilidade na identificação dessa espécie, sendo os métodos mais utilizados: ELISA, contraímuno eletroforese, métodos de imunodifusão dupla e imunoblot, com grau de sensibilidade superior a 85%. Entretanto, a detecção de anticorpos anteriormente citada não é conhecida e compatível para a espécie de *P. lutzii* (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

A técnica de reação em cadeia da polímerase (PCR) também constitui um método diagnóstico molecular importante na detecção de infecções por *P. brasiliensis*, que ocorre a partir do sequenciamento genético do gene que codifica o antígeno gp43 e genes de DNA ribossômico dessa espécie, resultando em um método altamente específico. É válido ressaltar que o antígeno gp43KDA obtido a partir dos isolados de *P. brasiliensis* apresentam baixa capacidade de detecção de infecções causadas por *P. lutzii* (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Gaviria *et al.*, 2015).

A técnica de imunodifusão em gel apresenta maior especificidade se comparada a outras técnicas sorológicas. Estudos apontam que a quantificação de IgG e IgE podem estar envolvidas na cronicidade da PCM, podendo indicar um marcador de gravidade, especialmente o IgE. Ademais, anti-anticorpos de *P. brasiliensis* em maiores concentrações, encontrados em ensaios imunossorológicos, podem sugerir a fase disseminada da doença (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Trabulsi *et al.*, 2005; Márquez *et al.*, 2009).

2.6 TRATAMENTO

A terapia medicamentosa pode variar em diversas classes de antifúngico desde a utilização dos azólicos – em destaque o Itraconazol –, bem como a administração dos sulfamídicos e anfotericina B, a depender do quadro clínico do paciente. O *Paracoccidioides spp.* apresenta sensibilidade à maioria dos antifúngicos administrados, sem ocorrência de resistência na rotina terapêutica (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

Em vista disso, a combinação mais acessível empregada é a administração intravenosa de sulfametoxazol-trimetoprim, por ser de administração endovenosa pode ser utilizado em pacientes com quadros mais agravantes, visto que a biodisponibilidade do fármaco se torna elevada e possui efeito instantâneo. A associação sulfametoxazol-trimetoprim pode ser administrada em pacientes que apresentem desde sintomas mais leves até mais graves, inclusive em condições de comprometimento neurológico (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017; Mendes *et al.*, 2017).

O emprego do Itraconazol é indicado para pacientes com sintomas leves a moderados e sua duração terapêutica, bem como do sulfametoxazol-trimetoprim, é em torno de 12 a 18 meses. Em contrapartida, a anfotericina B é administrada em pacientes graves e internados por via intravenosa (Ministério da Saúde, 2022).

O uso de corticoides com associação aos antifúngicos pode ser requerido para o tratamento de inflamações sistêmicas persistentes, como visto nas lesões pulmonares, ganglionares e que afetam o sistema nervoso central (Shikanai-Yasuda *et al.*, 2017).

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura caracterizada por uma abordagem integrativa e quali quantitativa da PCM, tendo em vista que aborda a patologia da doença como fato e a prevalência da doença mensurada em dados estatísticos, descrita como fenômeno (Kauark *et al.*, 2010).

Foram selecionados artigos científicos dos bancos de dados PubMed, Capes e Scielo. Os termos de busca utilizados foram com o auxílio dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e com o emprego do operador booleano “AND”, com as seguintes palavras-chave: “Paracoccidioidomicose” AND “Prevalência”, “Paracoccidioidomicose” AND “Epidemiologia”, “Paracoccidioidomicose” AND “Pulmonar” e “Paracoccidioidomicose” AND “Crônica”.

Como critério de inclusão foram selecionados artigos científicos que discorrem sobre a incidência (regional/rural e nacional) e comprometimento pulmonar da PCM, também foram utilizados estudos de casos, pesquisas experimentais e documentais que abordassem a incidência da PCM em indivíduos em idade laboral, na média de 30 a 60 anos. Foram excluídos artigos científicos que discutissem especificamente do comprometimento da PCM em órgãos e tecidos que não o pulmonar, revisões de literatura e artigos duplicados.

Como recorte temporal foram definidos estudos científicos entre os anos de 2003 a 2023.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios determinados na metodologia, as buscas de artigos se basearam na utilização de palavras-chaves que correlacionassem a PCM e sua respectiva epidemiologia em território nacional, além do emprego de termos que associassem à sua forma pulmonar crônica, demonstrados quantitativamente na tabela abaixo.

Tabela 1 – Relação de resultados obtidos através da busca de artigos das plataformas PubMed, SciELO e CAPES com os termos de busca listados

Termos de busca	Revista/Jornal	Artigos totais	Artigos selecionados
“Paracoccidioidomicose” AND “Prevalência”	PubMed	182	4
	SciELO	16	2
	CAPEs	24	1
“Paracoccidioidomicose” AND “Epidemiologia”	PubMed	117	-
	SciELO	11	3
	CAPEs	30	2
“Paracoccidioidomicose” AND “Pulmonar”	PubMed	188	2
	SciELO	12	-
	CAPEs	26	0
“Paracoccidioidomicose” AND “Crônica”	PubMed	146	-
	SciELO	5	1
	CAPEs	60	1
Total de Artigos selecionados: 16			

Fonte: Autoria Própria (2023)

Na plataforma PubMed não foram utilizados os artigos encontrados com o emprego das palavras chaves “Paracoccidioidomicose” AND “Epidemiologia” devido a abrangência de resultados encontrados, levando em consideração apenas os termos “Paracoccidioidomicose” AND “Prevalência”, com maior quantidade de artigos totais. A mesma situação ocorreu com os termos “Paracoccidioidomicose” AND “Crônica”, tendo em vista que a busca pelo termo “Pulmonar” resultou em 188 artigos.

Foram excluídos artigos obtidos pela plataforma SciELO, cujo termo relacionou “Paracoccidioidomicose” AND “Pulmonar”, visto que esses artigos tinham sido selecionados anteriormente nas demais plataformas (CAPEs e PubMed), tratando-se de artigos duplicados. À essa exceção, os demais artigos excluídos abordavam a PCM

em outras incidências que não a pulmonar, com público-alvo restrita às infecções em crianças ou com foco na terapêutica da doença, fugindo do enfoque epidemiológico e diagnóstico previsto no presente trabalho.

Apesar das buscas resultarem em uma grande quantidade de artigos, especialmente no banco de dados PubMed – em seleção cronológica estabelecida de 20 anos e dos diferentes termos de pesquisa empregados – a grande maioria dos materiais encontrados tiveram referência a micoses sistêmicas de forma geral, apresentavam a epidemiologia da PCM em outros países que não o Brasil, abordavam acometimentos extrapulmonares ou tratavam de análises metodológicas específicas (baseado em critérios imunológicos, citológicos, filogenéticos, entre outros).

Embora o estabelecimento de intervalo cronológico na busca de artigos fosse de 20 anos (2003 a 2023), muitos artigos trouxeram dados referentes a anos anteriores a data estabelecida. Nesse sentido, do total de artigos encontrados foram selecionados 16 trabalhos, listados no Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos selecionados nas plataformas PubMed, SciELO e CAPES

Título do artigo	Autores	Revista/ Jornal e ano	Critério de relevância
Paracoccidioidomicose Características epidemiológicas de uma série de 1.000 casos de uma Área Hiperendêmica no Sudeste do Brasil.	Fernando Bellisimo-Rodrigues <i>et al.</i>	American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2011.	- Análise de 1.000 casos tratados de infecções por PCM entre 1960 a 1999 na cidade de Ribeirão Preto, SP. - Classifica a região Sudeste como hiperendêmica para propagação da micose, relacionando fatores geológicos e climáticos como causa.
Prevalência de infecção por paracoccidioidomicose por reação intradérmica em áreas rurais de Alfenas, Minas Gerais, Brasil.	Evandro Monteiro de Sá Magalhães <i>et al.</i>	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, 2014.	Quantifica a incidência de pessoas propícias ao desenvolvimento da PCM em Alfenas, zona rural de MG, no período de maio a dezembro de 2009, através da reação intradérmica de paracoccidioidina gp43.
Paracoccidioidomicose: aspectos epidemiológicos e clínicos em 546 casos estudados no estado do Espírito Santo, Brasil.	Paulo Mendes Peçanha <i>et al.</i>	American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene, 2017.	Analisa 546 pacientes atendidos na HUCAM- UFES entre 1978 a 2012, com maioria dos pacientes (81,4%) habitantes da zona rural do ES e com manifestações da forma crônica da doença (88,9%).
Distribuição da paracoccidioidomicose: determinação de correlatos ecológicos através de análises espaciais.	Ligia Barrozo Simões, Sílvio Alencar Marques e Eduardo Bagagli.	Medical Mycology, 2004.	- Estudo que correlaciona aspectos ecológicos com a propagação da PCM no sudeste do Brasil por meio de análises espaciais. - A área de estudo corresponde a 44 municípios do estado de SP e os casos analisados são provenientes do HU-UNESP localizado no município de Botucatu (SP), no período de 1970 a 1999.

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/ Jornal e ano	Critério de relevância
Paracoccidioidomicose após construção de rodovia, Rio de Janeiro, Brasil.	Antonio C. Francesconi do Valle <i>et al.</i>	Emerging Infectious Diseases, 2017.	- Estudo relata o surto endêmico de PCM na zona urbana do Rio de Janeiro após construção da Rodovia Raphael de Almeida Magalhães. - O período da ocorrência de casos foi de 2015 a 2016 e afetou residentes locais devido à grande movimentação de terra e desmatamento da área, favorecendo a propagação do fungo pela região.
Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul.	Anamaria Mello Miranda Paniago <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2003.	Realiza um estudo de 422 casos de pacientes que desenvolveram a infecção no período de 1980 a 1999. Estes foram atendidos no HU-UFMS, com maioria originária do estado (90,5%) e quase metade eram trabalhadores rurais. Cerca de 84% desenvolveram a forma crônica.
Prevalência da Paracoccidioidomicose em pacientes diagnosticados no Hospital Araújo Jorge em Goiânia-Goiás, Brasil.	Sara de Paula Ferreira <i>et al.</i>	Revista da Universidade Vale do Rio Verde, 2012.	Estudo analisa, a partir de critérios clínicos e patológicos, 77 casos de pacientes diagnosticados no Hospital Araújo Jorge (Goiânia, GO) no período de 2000 a 2006,
Ocorrência de 102 casos de paracoccidioidomicose em 18 meses na região do Lago de Itaipu, Oeste do Paraná.	Eduardo Alexandre Loth <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2011.	Investiga a prevalência de infecções e óbitos decorrentes de infecções por PCM em 102 pacientes habitantes da região da Lagoa de Itaipu (Paraná) no período de 2008 a 2009.
Paracoccidioidomicose: perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados em Passo Fundo – RS.	Ana Paula Giolo Franz <i>et al.</i>	Revista de Medicina (USP), 2022.	Estudo observacional, quantitativo e epidemiológico com base em registros de 27 pacientes diagnosticados com PCM entre 2010 a 2019 no Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo (RS).

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/ Jornal e ano	Critério de relevância
Paracoccidioidomicose no estado do Maranhão, Brasil: aspectos geográficos e clínicos.	Wilma Batista de Matos <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2012.	Estudo em duas etapas: • Descritivo de levantamento de dados epidemiológicos do Instituto de Doenças Tropicais do Maranhão de 1997 a 2007. • Análise da descrição clínica de 29 casos diagnosticados no Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Maranhão (CREDIP), no intervalo de 2004 a 2010.
Paracoccidioidomicose em um estado da Amazônia Ocidental brasileira: perfil clínico-epidemiológico e distribuição espacial da doença.	Gabriel de Deus Vieira <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2014.	• Pesquisa clínica e epidemiológica que quantifica a incidência de pacientes com PCM atendidos no SUS no estado de Rondônia entre 1997 a 2012.
Aspectos clínicos e ecoepidemiológicos de uma nova área hiperendêmica de paracoccidioidomicose na Bacia Tocantins-Araguaia (Norte do Brasil), causada por <i>Paracoccidioides sp.</i>	Alessandra G. Krakhecke-Teixeira <i>et al.</i>	Journal Of Fungi, 2022.	• Estudo clínico e eco-epidemiológico da prevalência de casos de PCM na região da Bacia Tocantins-Araguaia, que se estende de Tocantins ao estado do Pará. • O período investigado foi estabelecido entre 2010 a 2012. Do total de 240 pacientes suspeitos de infecção pelo patógeno, foram diagnosticados e confirmados 106 casos pela microscopia direta com KOH 30%.
Proteínas e frações séricas, níveis de HDL-colesterol e IgG e IgE totais em casos de paracoccidioidomicose aguda e crônica	Audrey de Souza Marquez <i>et al.</i>	Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009.	• Pesquisa que avaliou laboratorialmente os níveis séricos de frações proteicas, imunoglobulinas e HDL-colesterol em pacientes com PCM aguda e crônica, sendo possível fazer um comparativo entre as alterações apresentadas nas duas formas clínicas. • O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Estadual De Londrina.

Continua

Continuação

Título do artigo	Autores	Revista/ Jornal e ano	Critério de relevância
Cistos pulmonares na paracoccidioidomicose crônica.	André Nathan Costa <i>et al.</i>	Jornal Brasileiro de Pneumologia, 2013.	- Análise de achados de tomografias de 50 pacientes diagnosticados com a PCM crônica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (USP). - A presença de cistos eram evidentes em 5 pacientes, de acordo com os achados tomográficos.
Paracoccidioidomicose: nível de sequelas pulmonares em imagens de tomografia computadorizada de alta resolução de pacientes de duas regiões endêmicas do Brasil.	Diana Rodrigues de Pina <i>et al.</i>	Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2017.	- O estudo tem como objetivo analisar o dano pulmonar causado pela PCM em duas regiões distintas, em Botucatu (SP) e Campo Grande (MS). - Foi realizada uma reavaliação de tomografias computadorizadas de 32 pacientes anteriormente tratados, investigando a ocorrência de enfisemas e fibrose no tecido pulmonar.
Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no Estado do Espírito Santo, Brasil	Werbena Aguiar dos Santos <i>et al.</i>	Cadernos de Saúde Pública, 2003.	- Estudo de caso e controle de grupos de pacientes que apresentavam PCM crônica e grupo controle composto por indivíduos saudáveis, sem comprometimento pulmonar prévio advindo da região rural do ES. - O estudo foi realizado na HUCAM-UFES, no período de 1999 a 2000. - Houve uma análise e correlação da influência do tabagismo e alcoolismo na manifestação da forma crônica da PCM.

Fonte: Autoria própria (2023)

4.1 INCIDÊNCIA DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE POR REGIÕES DO BRASIL

A incidência da PCM está relacionada a aspectos regionais e geográficos, apresentando focos endêmicos principalmente em regiões rurais, propícias para a proliferação fúngica. Assim, fatores climáticos e geográficos podem refletir na prevalência da PCM em determinado território (Ministério da Saúde, 2022).

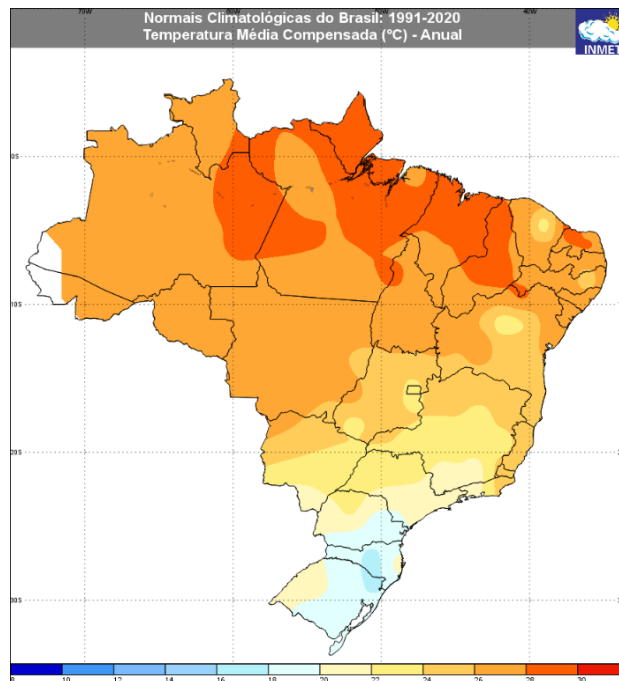
Regiões de clima subtropicais a tropicais, com presença de florestas, temperatura média em torno de 14 a 20°C e índices pluviométricos em média anual de 500 a 2.500 milímetros (mm) podem contribuir para a incidência da PCM. Ademais, estudos apontam que regiões com solo predominantemente do tipo Latossolo, com composição prevalente de argila, apresentam maior capacidade de retenção de água, contribuindo para a formação de um ambiente úmido e propício para a disseminação do *Paracoccidioides spp.* Por outro lado, períodos com baixa umidade, aliada a uma

atividade agrícola intensa podem facilitar a dispersão aérea de propágulos do fungo (Simões *et al.*, 2004; Bellíssimo-Rodrigues *et al.*, 2011; Góes *et al.*, 2014).

Embora o Brasil apresente distribuição geográfica e condições climáticas que favoreçam a propagação da PCM, as micoses sistêmicas não participam da lista de doenças de notificação compulsória divulgadas pelo Ministério da Saúde, tampouco há dados epidemiológicos de rotina em toda a extensão nacional. Assim, os índices epidemiológicos mais divulgados referem-se a estudos de regiões endêmicas, de maior ocorrência de casos, com extensa propagação na região Sudeste, Centro-Oeste e Sul do Brasil, além de potenciais endemias na região Norte e Nordeste do Brasil, em decorrência do desmatamento contínuo da floresta amazônica (Ministério da Saúde, 2022).

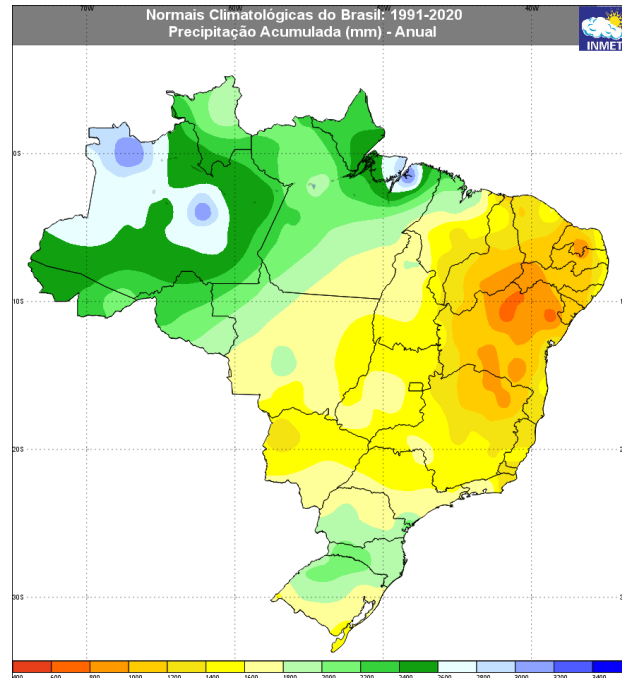
Tendo em vista que a incidência da PCM é influenciada por condições climáticas, tais como temperatura e pluviosidade, informações atualizadas sobre esses parâmetros estão identificadas abaixo, em mapas climáticos do território brasileiro (Mapa 1 e 2).

Mapa 1 – Temperatura média anual compensada do território brasileiro no período de 1991 a 2020



Fonte: Instituto Nacional de Meteorologia, 2023

Mapa 2 – Precipitação acumulada anual do território brasileiro no período de 1991 a 2020



De acordo com os mapas apresentados de temperatura e precipitação acumulada anual no Brasil, reuniu-se os seguintes valores para cada região:

Tabela 2 – Temperatura e pluviosidade média anual de cada região do Brasil

Região	Temperatura média anual	Precipitação média anual
Sudeste	Entre 20 a 24°C	Entre 800 a 2.000 mm
Sul	Entre 16 a 22°C	Entre 1.000 a 2.000 mm
Centro-Oeste	Entre 20 a 26°C	Entre 1.000 a 2.000 mm
Nordeste	Entre 22 a 28°C	Entre 600 a 2.000 mm
Norte	Entre 20 a 28°C	Entre 1.000 a 3.000 mm

Fonte: Dados retirados do Instituto Nacional de Meteorologia, 2023.

Dentre os resultados encontrados, recebe destaque um estudo de caso realizado na região sudeste, no estado do Espírito Santo (ES), que investigou 546 pacientes com PCM atendidos no Hospital da Universidade Federal do Espírito Santo (HUCAM-UFES), no intervalo de 1978 a 2012. Do total de pacientes, cerca de 80% eram originários da região rural do ES, 93% deles eram do sexo masculino e 71% exerciam atividades agrícolas (Peçanha *et al.*, 2017). Sabendo que o clima de predomínio no estado é tropical úmido litoral, com temperatura média de 22°C e 24°C e precipitação anual de 1.000 a 1.500 mm, esses fatores podem criar um ambiente favorável para a propagação da micose no território do ES.

Ainda na região sudeste, no interior de Minas Gerais, no município de Alfenas, um estudo realizou um teste de reação intradérmica de paracoccidiodina gp43 em 542 participantes originários dessa região, no período de maio a dezembro de 2009. O teste intradérmico revelou que cerca de 46% do total de 542 voluntários apresentaram resultado positivo à reação, dos indivíduos positivados, 59,3% eram do sexo masculino. Além disso, dentre o total de voluntários, 53,5% afirmaram exercer atividades corriqueiras na zona rural. O clima prevalente no município é o temperado, que apesar de não se enquadrar no clima tropical, de maior influência na propagação da micose, a cidade apresenta média de temperatura em torno de 21°C e pluviosidade anual de 1.350 mm que também contribuem para a alta de casos (Magalhães *et al.*, 2014; Climatempo, 2023).

Um estudo realizado em uma região hiperendêmica no estado de São Paulo, que obteve maioria dos casos de PCM predominantes na cidade de Ribeirão Preto, avaliou prontuários de 1.000 pacientes infectados pelo *Paracoccidioides spp.* atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC FMRP-USP) no ano de 1960 a 1999. A média de casos relatada por ano foi de 2,7 casos a cada 100.000 habitantes e um percentual de 93,5% dos pacientes infectados viviam ou trabalhavam em zonas rurais, além disso a maior parte dos pacientes eram do sexo masculino (85,8%). O município de Ribeirão Preto é caracterizado pela intensa atividade agrícola, além de possuir solos compostos prevalentemente pelo tipo Latossolo vermelho ou roxo, com maior capacidade de absorção de água. Ademais, a temperatura média anual é de 22°C e a pluviosidade anual é de 1.500 mm (Bellíssimo-Rodrigues *et al.*, 2011).

Uma construção de uma grande rodovia na região metropolitana do Rio de Janeiro gerou aumento no número de casos locais devido à grande movimentação de terra e desmatamento da vegetação nativa ocasionada pelas obras, no período de 2015 a 2016. Foram relatados 8 casos diagnosticados, no período de um ano, de residentes da Baixada Fluminense que possuíam suas residências em um raio de até 16 km das áreas de construção. Nesse período de surto, houve aumento nos níveis de precipitação, contribuindo para a umidade no solo da região e para a disseminação do fungo. Em condições normais, a temperatura média anual do município é em torno de 21 a 26°C e a pluviosidade anual de 1.340 mm (Valle *et al.*, 2017; Climatempo, 2023).

Por sua vez, na região Centro-Oeste um artigo analisou 422 casos de pacientes com PCM no Mato Grosso do Sul (MS), na cidade de Campo Grande, no intervalo de 1980 a 1999. Deste total de pacientes, a proporção entre masculino e feminino foi de 10:1. Cerca de 45% eram trabalhadores rurais no estado do MS. Em relação aos fatores climáticos e geográficos, a cidade de Campo Grande apresenta temperatura anual de cerca de 20 a 29°C, precipitação média anual de 1.520 mm. Além disso, os solos são compostos pelo tipo Latossolo em sua extensão, favorecendo maior exposição aos produtores rurais a infecções causadas pelo fungo (Paniago *et al.*, 2003; Climatempo, 2023).

Ainda na região Centro-Oeste, um estudo analisou a evolução clínica e o caráter patológico de 77 pacientes diagnosticados com PCM no Hospital Araújo Jorge em Goiânia, no estado de Goiás, entre os anos de 2000 a 2006. Embora a população rural de Goiás represente somente 9,71% da população total do estado, 95% dos

pacientes do estudo eram do sexo masculino, na faixa etária de 40 a 60 anos, mostrando que a prevalência de casos atinge principalmente homens adultos, possivelmente expostos ao trabalho laboral intenso. Ainda, o clima prevalente em Goiânia é tropical típico com temperaturas anual média entre 18 a 29°C e pluviosidade média anual de 1.320 mm, índices estes que favorecem a propagação da micose mesmo em regiões urbanas (Ferreira *et al.*, 2012; Universidade Federal de Goiás, 2010; Climatempo, 2023).

Na região Sul do Brasil, no estado do Paraná, Loth *et al.* (2011) apura a prevalência da PCM em moradores da Lagoa de Itaipu, na cidade de Foz do Iguaçu, onde o clima predominante é o subtropical, com temperatura média de 22°C e pluviosidade anual de 1.910 mm (Climatempo, 2023). Esse estudo revelou que houveram 102 novos casos de PCM no período de 2008 a 2009 e, da população investigada, os indivíduos com intervalo etário de 30 a 49 anos foram os mais afetados, sendo que 70,6% eram do sexo masculino. Contudo, a maior frequência de casos foi detectada na área urbana (52,9%) e não na rural (11,8%).

Na cidade de Passo Fundo, na região interiorana do estado do Rio Grande do Sul, um estudo observacional e quantitativo utiliza dados provenientes de arquivos médicos do hospital São Vicente de Paulo com diagnóstico definido de PCM no decorrer dos anos 2010 a 2019. Foram analisados clinicamente 27 pacientes, com maior incidência de infecções em homens (77,78%) e de origem urbana (62,96%), entretanto, a ocupação de trabalhador rural encontra-se como a segunda maior ocupação exercida pelos pacientes (40,74%). O clima predominante da região é o subtropical úmido, com temperatura média anual em torno de 18°C e pluviosidade média anual de 2.060 mm (Franz *et al.*, 2022; Climatempo, 2023).

Um estudo clínico epidemiológico foi realizado na região Norte do país, em Rondônia, a fim de quantificar e analisar clinicamente casos de pacientes infectados pelo *Paracoccidioides spp.* atendidos no Serviço Único de Saúde (SUS), no decorrer de 1997 a 2012. No total, 2.163 casos foram contabilizados nesse mesmo período com média de 135,1 casos notificados por ano. Os pacientes eram de sua maioria do sexo masculino (90,2%), com maior incidência de casos entre 40 a 59 anos. Ademais, 82,7% dos indivíduos exerciam atividades rurais e 46,4% residiam em áreas rurais. Rondônia possui clima tipo equatorial com médias anuais de 2.700mm e temperatura média em torno de 26°C (Vieira *et al.*, 2014; Superintendência da Zona Franca de Manaus, 2016).

Krakhecke-Teixeira *et al.* (2022) desenvolveu uma pesquisa baseada em dados clínicos, epidemiológicos e diagnóstico molecular e analisou amostras de 240 pacientes com suspeita clínica de PCM na região da Bacia hidrográfica Tocantins-Araguaia – que se estende do Centro-Oeste brasileiro, no estado de Goiás, até o Norte, nos estados de Tocantins e Pará. Os pacientes foram atendidos no Hospital Público da região entre o período de 2010 a 2012.

Do total de 240 pacientes, 106 casos foram confirmados e diagnosticados com PCM pela técnica de exame microscópico direto a 30% de KOH, dos enfermos diagnosticados, 77 eram homens. A maioria dos pacientes (83) era originária do estado de Tocantins, 87 indivíduos relataram exercer atividades ao ar livre e 71 são agricultores. Na região da Bacia Tocantins-Araguaia há o predomínio do clima tropical,

com grande incidência de atividade agrícola, pastagens e matas ciliares na região (Krakhecke-Teixeira *et al.*, 2022; Cardoso *et al.*, 2011).

Na região Nordeste, no estado do Maranhão, um estudo descritivo epidemiológico foi realizado a partir de registros de 216 pacientes com PCM no Maranhão, atendidos no Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela, Piauí (IDTNP), no período de 1997 a 2007. O estudo revelou que a maior incidência de casos ocorreu em pessoas do sexo masculino (89,3%) e 73,8% exerciam atividades em contato com o solo. O estado apresenta clima tropical do tipo equatorial, com médias anuais de temperatura de 26°C e pluviosidade entre 1.090 e 1.850mm/ano nas regiões Centro e Oeste do estado, regiões estas relatadas com maior prevalência de casos no estudo (Matos *et al.*, 2012; Governo do Maranhão, 2023).

A partir dos resultados alcançados percebe-se que a população rural possui maior predomínio de infecções por PCM se comparada aos habitantes das zonas urbanas, salvo estudos recentes em que a população urbana foi realmente mais afetada pela micose em decorrência de algum distúrbio ambiental. No entanto, a influência da prevalência de casos na zona rural está potencialmente relacionada pela atividade laboral exercida pela população local e do contato com solos argilosos, como o do tipo Latossolo, que retém umidade e facilita a sobrevivência e a propagação do fungo.

O clima favorável para a ocorrência de casos da PCM seria o tropical ou subtropical, contudo, algumas regiões analisadas possuíam outra climatologia predominante e apresentavam, em paralelo, um acréscimo no número de casos totais. Todavia, os índices de temperatura e pluviosidade encontrados nos artigos estavam dentro da faixa climática estabelecida pelo Ministério da Saúde e coincidiram com os parâmetros detectados no ClimaTempo e nos mapas disponibilizados pelo Instituto Nacional de Meteorologia para cada região estudada.

Na região sudeste, com as referências de temperatura entre 20°C a 24°C e pluviosidade de 800 a 2.000 mm estavam de acordo com os mesmos índices encontrados nos estudos realizados no estado do Espírito Santo, em Alfenas (MG), Ribeirão Preto (SP) e Rio de Janeiro (RJ). O mesmo foi observado nas regiões do Centro-Oeste em Mato Grosso do Sul e Goiânia (GO), com temperaturas em torno de 20°C a 26°C e pluviosidade anual de 1.000 a 2.000 mm; no Sul com Paraná e Passo Fundo (RS), com média de temperatura de 16°C a 22°C e precipitação média anual de 1.600 a 2.000mm e Nordeste no estado do Maranhão, com temperatura entre 22°C a 28°C e pluviosidade de 600 a 2.000mm.

As regiões do Norte, entretanto, possuem intervalo de pluviosidade muito variável (entre 1.000 a 3.000 mm), a depender da localização do estado. Em Tocantins, por exemplo – uma região mais a leste do país em relação a outros estados do Norte – possui pluviosidade menor que Rondônia, que fica mais a Oeste e Norte do país, com pluviosidade de até 1.800mm anuais, em média. Assim, pode-se deduzir que a incidência da micose tanto em regiões rurais como nas urbanas pode ser acentuada por temperaturas amenas, em torno de 20°C e pluviosidade acima de 500mm – como visto em todas as localidades estudadas – além de mudanças climáticas que modifiquem esses índices, como o aquecimento global ou até mesmo as mudanças de estações.

4.2 AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO PULMONAR DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Muitos estudos levantados mostram que a forma crônica da PCM tem por característica uma progressão lenta após o momento da instalação fúngica, podendo manifestar sintomatologia depois de anos desde o contato primário com o patógeno. Essa forma atinge 90% dos pacientes e pode se manifestar como multifocal, com prejuízo de diversos órgãos e tecidos, tal como pode ser de caráter unifocal, com formas clínicas recorrentes no tecido pulmonar ou cutâneo-mucosa, sendo a pulmonar responsável por 75% dos casos de pacientes que evoluíram para a fase crônica (Márquez *et al.*, 2009).

O comprometimento pulmonar adquirido por consequência da cronicidade da PCM é investigado, de preferência, por meio de exames de imagem, como a tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) a fim de observar alterações na morfologia e função do tecido pulmonar. Contudo, as análises laboratoriais de marcadores imunológicos e fisiológicos característicos do aparecimento da enfermidade podem ser úteis na determinação das sequelas da PCM (Márquez *et al.*, 2009).

Costa *et al.* (2013) reavaliou a ocorrência de cistos pulmonares, a partir da análise de TCAR de 50 pacientes diagnosticados com PCM crônica e tratados previamente por mais de seis meses, o estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Os cistos pulmonares eram parenquimatosos e estavam presentes em 10% dos pacientes e em alguns casos eram múltiplos. Os autores citam que uma das hipóteses para a incidência dos cistos se deve a presença de granulomas relacionados a micose que provocariam dilatação de uma pequena via aérea, favorecendo a formação cística. Além disso, dos cinco pacientes que apresentavam cistos pulmonares, todos possuíam histórico de tabagismo atual ou anterior ao estudo e três deles eram fumantes ativos, esse hábito também pode contribuir para o aparecimento dos cistos em decorrência de doenças secundárias relacionadas ao fumo, como a pneumonia intersticial descamativa.

Outro estudo investigou sequelas de fibrose ou enfisema pulmonar através de exames de TCAR de 32 pacientes que obtiveram eficácia no tratamento da forma crônica da PCM, no intervalo de 2010 a 2015. Foram investigadas duas regiões, denominadas como endêmicas para este estudo, sendo elas: Botucatu (SP), com 17 pacientes e Campo Grande (MS), com 15 pacientes. A TCAR indicou lesões intersticiais e/ou alveolares que sugeriam cronicidade da doença, a presença de fibrose teve maior incidência nos pacientes de Botucatu (11,3%) e maior ocorrência de enfisema nos pacientes de Campo Grande (40,2%). Nenhum dos pacientes apresentavam doenças pulmonares secundárias, todavia a ocorrência de enfisema pode estar tanto associada com o agravamento da PCM, como ao hábito do tabagismo, relatado por todos os pacientes do estudo (Pina *et al.*, 2017).

Uma outra abordagem de relevância, realizada por Márquez *et al.* (2009), verificou a diferença entre os títulos de frações de proteínas séricas, colesterol HDL e IgG e IgE totais em amostras de soro de pacientes com PCM na fase aguda (FA) e fase crônica (FC), a partir dos métodos de eletroforese, reação enzimática e ensaio

imunoenzimático. Totalizaram-se 30 amostras de soro de pacientes com PCM de FC, com doença unifocal ou multifocal atendidas do Hospital da Universidade Estadual de Londrina e 12 amostras de pacientes com PCM de FA, originários do Laboratório do Instituto Adolfo Lutz. Utilizaram como grupo controle (GC) amostras de soro de 44 indivíduos adultos saudáveis, com resultado negativo para PCM.

Muitos pacientes com PCM podem apresentar alterações nas frações proteicas, as quais se relacionam ao quadro clínico manifestado pelo paciente. Entre a proporção albumina/globulina, os valores de albumina estavam elevados em pacientes na FC em comparação com a FA e ao GC, esse aumento indicou resposta inflamatória mais intensa e sugere agravamento da doença. A fração de alfa-1 globulina estava aumentada na FA e o aumento de alfa-2 globulina era presente na FA e FC da PCM, assim, o estudo também comprovou que a fração da lipoproteína HDL não modifica os títulos da alfa-1 globulina, não demonstrando qualquer influência na alteração. Em relação as imunoglobulinas, os resultados indicaram que anormalidades nos níveis totais de IgG e IgE tornam-se marcadores imunológicos importantes para determinar o prognóstico e acompanhamento da terapêutica aplicada, sendo que o IgE pode ser um marcador mais eficaz para indicar gravidade na PCM (Márquez *et al.*, 2009).

Um caso-controle produzido por Santos *et al.* (2003) relacionou a influência do tabagismo sob o desenvolvimento da forma crônica pulmonar da PCM em 70 pacientes que procuraram atendimento na HUCAM-UFES, no período de 1999 a 2000. Um grupo controle foi composto por 180 habitantes da zona rural do ES que não possuíam história de doença crônica compatível com a PCM. Do total de 70 pacientes com PCM, quase 93% tinham o hábito de fumar até o surgimento da doença, 77,2% apresentarem lesões pulmonares identificadas na radiografia de tórax e 78% relatavam o consumo de bebidas alcoólicas. No que diz respeito ao grupo controle, cerca de 47% eram fumantes, 26% eram ex-fumantes e 26,7% não fumantes. Em torno de 68% afirmaram o consumo de bebidas alcólicas.

Em razão da baixa porcentagem de tabagistas e menor taxa de indivíduos alcólatras, os participantes do grupo controle apresentaram menor chance de evolução crônica da PCM se comparados ao grupo de doentes. O tabagismo relevou-se como um significativo fator para o desenvolvimento da PCM crônica – especialmente os indivíduos que fumavam a mais de 20 anos e que consumiam cigarros industriais– associado ao consumo concomitante de bebidas alcoólicas em doses maiores que 50g de álcool por dia (Santos *et al.*, 2003).

A partir da análise dos métodos de identificação da PCM crônica é possível reafirmar que as lesões pulmonares podem ser investigadas não somente pelos exames de imagem, mas também por critérios sorológicos e imunológicos, com o propósito de avaliar a progressão e/ou agravamento da doença, a partir quantificação de imunoglobulinas (especialmente a IgE) e proporção albumina/globulina alterada, por exemplo. Outrossim, é perceptível a influência do tabagismo no agravamento da PCM em três dos quatro estudos investigados, em que a maioria dos pacientes apresentavam histórico de consumo de cigarro. É provável que o tabagismo esteja associado a recidiva de pacientes com lesões pulmonares anteriormente tratadas e que a bebida alcóolica age como cofator, aliado ao hábito do fumo.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do levantamento de dados de incidência da PCM no Brasil, as investigações epidemiológicas realizadas nesse estudo possibilitaram concluir que a maior prevalência de infecções está presente em indivíduos do sexo masculino, com histórico de atividades agrícolas na zona rural e/ou eram habitantes dessas regiões. Os homens também estão mais propensos a desenvolver a PCM em relação às mulheres, principalmente após a puberdade, tendo em vista que o organismo feminino garante proteção hormonal que limita a transformação do fungo em levedura, cessando o desenvolvimento da patologia.

Também é perceptível a maior incidência de PCM em homens adultos, na faixa etária de 30 a 50 anos, relacionada a maior carga de trabalho em ambientes rurais ou que envolvam contato direto com o solo. Por outro lado, estudos atuais relatam a incidência da PCM em zonas urbanas, fato este associado as mudanças ambientais vigentes em determinadas localidades, como áreas desmatadas, obras que deturpem o solo ou alterações nos níveis de temperatura e pluviosidade da região. Nessa perspectiva, indivíduos podem ser afetados em proporções semelhantes, mesmo que em faixas etárias distintas, em decorrência da propagação do *Paracoccidioides spp* em áreas ambientais de convívio próximos as residências dessas comunidades.

Quanto ao envolvimento pulmonar da micose, nota-se a ocorrência de cronicidade nesse tecido em grande parte das manifestações crônicas da PCM e que diferentes metodologias para a identificação crônica podem auxiliar no diagnóstico precoce do acometimento pulmonar, como os métodos sorológicos e imunológicos, sem a utilização de exames por imagens. Ademais, dados epidemiológicos sobre a forma crônica tornam-se mascarados e de difícil mensuração endêmica por não apresentar sintomatologia imediata em casos crônicos, visto que se trata de indivíduos infectados que não desenvolveram a doença logo após o primeiro contato com o patógeno.

Em vista disso, ressaltamos que pesquisas epidemiológicas e notificações realizadas em regiões de surtos de casos são de grande importância. Contudo, estudos relativos às endemias da PCM devem ser atualizados, revelando o nível de propagação dessa micose sistêmica em território nacional, bem como demonstrando a importância do conhecimento acerca da disseminação e prevenção da doença.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por ter vencido os obstáculos e as dificuldades encontradas tanto no decorrer do curso quanto na realização desse trabalho. Aos professores, em especial à orientadora Fabiana, pela paciência e pelas correções dadas, as quais foram de grande ajuda no desenvolvimento do trabalho. E à minha família e amigos que compartilharam dessa experiência comigo, me guiando ao propósito de continuar lutando pela minha formação acadêmica e profissional.

REFERÊNCIAS

BELLISSIMO-RODRIGUES, Fernando; MARTINEZ, Roberto; MACHADO, Alcyone Artioli. Paracoccidioidomycosis Epidemiological Features of a 1,000-Cases Series from a Hyperendemic Area on the Southeast of Brazil. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 85, n. 3, p. 546-550, 1 set. 2011. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.2011.11-0084>.

CAPONE, Domenico; JANSEN, José Manoel; LOPES, Agnaldo José; SIQUEIRA, Helio de; COSTA, Alessandra da; CAPONE, Rafael. Micoses pulmonares. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 2, 2010. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9179/7064>.

CARDOSO, Murilo Raphael Dias; MARCUZZO, Francisco Fernando Noronha; PINTO FILHO, Ricardo de Faria. Caracterização física básica da bacia hidrográfica araguaia visando determinar susceptibilidade a enchentes. **Serviço Geológico do Brasil**. p. 1-10, 2011. Disponível em: https://rigeo.cprm.gov.br/bitstream/doc/17420/5/evento_caracterizacao_bacia_araguaia.pdf.

CECATTO, Vanessa. **Análise da evolução patológica da paracoccidioidomicose pulmonar experimental após inibição do receptor p2x7**. 2019. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestre em Ciências Aplicadas À Saúde, Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, 2019. Disponível em: https://tede.unioeste.br/bitstream/tede/4401/5/Vanessa_Cecatto_2019.pdf.

CLIMATEMPO. **Climatologia**. 2023. Disponível em: <https://www.climatempo.com.br/climatologia/361/passofundo-br>. Acesso em: 04 nov. 2023.

COSTA, Andre Nathan; MARCHIORI, Edson; BENARD, Gil; ARAUJO, Mariana Sponholz; BALDI, Bruno Guedes; KAIRALLA, Ronaldo Adib; CARVALHO, Carlos Roberto Ribeiro. Lung cysts in chronic paracoccidioidomycosis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 39, n. 3, p. 368-372, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132013000300015>.

COSTA, Moises João Ferreira da. A persistência da paracoccidioidomicose nas zonas rurais brasileiras. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, jun. 2021. Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/saude/paracoccidioidomicose>. Acesso em: 13 nov. 2023.

FERREIRA, Sara. Prevalência da Paracoccidioidomicose em pacientes diagnosticados no Hospital Araújo Jorge em Goiânia-Goiás, Brasil. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 167-177, 26 jul. 2012. Universidade Vale do Rio Verde (UninCor). <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrv.2012.101.167177>.

FONSECA, Fernanda Lopes. **Descortinando a negligência na micologia médica: panorama da contribuição brasileira na área**. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/35147/fernanda_fonseca_icict_esp_ec_2018.pdf;jsessionid=9025297271E279CC9A3A8AF1DF9EBA07?sequence=2. Acesso em: 08 jun. 2023.

FRANZ, Ana Paula Giolo; SILVA, Ana Flávia Missio da; ALBUQUERQUE, Antônio Benincá; ROVANI, André Luca Boeira; BONACINA, Patrick; BARBOSA, Gilberto da Luz; SCORTEGAGNA, Gabriela Trentin; TONIAL, Fabiana. Paracoccidioidomicose: perfil clínico e epidemiológico de pacientes internados em passo fundo - rs. **Revista de Medicina**, [S.L.], v. 101, n. 2, 25 mar. 2022. Universidade de Sao Paulo, Agencia USP de Gestao da Informacao Academica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v101i2e-194149>.

FREITAS FILHO, Matias de; GONÇALVES, Fabrício Guimarães; BASÍLIO, Marcello Antônio Rezende; MANÇANO, Alexandre Dias; CHERULLI, Bruno; BARREIROS, Márcia Rocha Carneiro. Paracoccidioidomicose pulmonar: relato de dois casos enfatizando o sinal do halo invertido. **Radiologia Brasileira**, [S.L.], v. 40, n. 5, p. 355-357, out. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-39842007000500015>.

GAETTI-JARDIM JÚNIOR, Elerson; MONTI, Lira Marcela; GAETTI-JARDIM, Ellen Cristina. Etiologia, epidemiologia e manifestações clínicas da paracoccidioidomicose. *Archives Of Health Investigation*, [S.L.], v. 5, n. 2, p. 98-105, 12 maio 2016. **Archives of Health Investigation**. <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v5i2.1309>. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/1309/pdf>. Acesso em: 28 mar. 2023.

GAVIRIA, Marcela; RIVERA, Vanessa; MUÑOZ-CADAVID, Cesar; CANO, Luz Elena; NARANJO, Tonny Williams. Validation and clinical application of a nested PCR for paracoccidioidomycosis diagnosis in clinical samples from Colombian patients. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 376-383, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.04.008>.

GÓES, Alfredo Miranda de; SILVA, Lílian da Silva Santos; ARAËJO, Stanley de Almeida; CRUZ, Samuel Gonçalves da; SIQUEIRA, Weverton César; PEDROSO, Enio Roberto Pietra. Paracoccidioidomycosis disease (Lutz-Splendore-Almeida): etiology, epidemiology, and pathogenesis. **Revista Médica de Minas Gerais**, [S.L.], v. 24, n. 1, fev. 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/2238->

3182.20140018. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/603>. Acesso em: 26 mar. 2023.

GOVERNO DO MARANHÃO. **As chuvas no maranhão**. 2023. Disponível em: <https://www.sema.ma.gov.br/noticias/as-chuvas-no-maranhao#:~:text=A%20Secretaria%20de%20Estado%20de,um%20chuvoso%20e%20outro%20seco>. Acesso em: 04 nov. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA. **Clima**. 2023. Disponível em: https://clima.inmet.gov.br/NormaisClimatologicas/1961-1990/precipitacao_acumulada_mensal_anual. Acesso em: 04 nov. 2023.

KAUARK, Fabiana da Silva. **Metodologia da pesquisa**: um guia prático. Itabuna (Bahia): Via Litterarum, 2010. 89 p. Disponível em: http://www.pgcl.uenf.br/arquivos/livrode metodologia da pesquisa2010_011120181549.pdf. Acesso em: 14 maio 2023.

KRAKHECKE-TEIXEIRA, Alessandra G.; YAMAUCHI, Danielle H.; ROSSI, Alessandra; SOUSA, Herdson R. de; GARCES, Hans G.; L. JÚNIOR, Joaquim; S. JÚNIOR, Antônio O.; FELIPE, Maria Sueli S.; BAGAGLI, Eduardo; ANDRADE, Heitor F. de. Clinical and Eco-Epidemiological Aspects of a Novel Hyperendemic Area of Paracoccidioidomycosis in the Tocantins-Araguaia Basin (Northern Brazil), Caused by Paracoccidioides sp. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 502, 12 maio 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jof8050502>.

LOTH, Eduardo Alexandre; CASTRO, Solange Venturini de; SILVA, Joseane Rodrigues da; GANDRA, Rinaldo Ferreira. Occurrence of 102 cases of paracoccidioidomycosis in 18 months in the Itaipu Lake region, Western Paraná. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 44, n. 5, p. 636-637, out. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822011000500023>.

MAGALHÃES, Evandro Monteiro de Sá; RIBEIRO, Carla de Fátima; DÂMASO, Carla Silva; COELHO, Luiz Felipe Leomil; SILVA, Roberta Ribeiro; FERREIRA, Eric Batista; RODRIGUES, Maria Rita; CAMARGO, Zoilo Pires de; VELLOSO, Tânia Regina Grão; MALAQUIAS, Luiz Cosme Cotta. PREVALENCE OF PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS INFECTION BY INTRADERMAL REACTION IN RURAL AREAS IN ALFENAS, MINAS GERAIS, BRAZIL. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, [S.L.], v. 56, n. 4, p. 281-285, jul. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0036-46652014000400002>.

MANÇANO, Alquiandra Stefani Ferreira; DELLA COLETTA, Amanda Manoel. **DIFICULDADE NO DIAGNÓSTICO DA PARACOCCIDIOIDOMICOSE**. 2021. Disponível em: <https://ensaios.usf.edu.br/ensaios/article/view/212/107>. Acesso em: 28 mar. 2023.

MARQUEZ, Audrey de Souza; MOREIRA, Adriana Pardini Vicentini; LEONELLO, Paula Cesar; NAKANISHI, Fernanda Akemi; ITANO, Eiko Nakagawa. Serum proteins and fractions, HDL-cholesterol and total IgG and IgE levels in cases of acute and chronic paracoccidioidomycosis. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 245-249, jun. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822009000300002>.

MATOS, Wilma Batista de; SANTOS, Gisele Maria Campelo dos; SILVA, Vitor Emmanuel Bouças da; GONÇALVES, Eloísa da Graça do Rosário; SILVA, Antonio Rafael da. Paracoccidioidomycosis in the state of Maranhão, Brazil: geographical and clinical aspects. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 385-389, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822012000300020>.

MENDES, Rinaldo Poncio; CAVALCANTE, Ricardo de Souza; MARQUES, Sílvio Alencar; MARQUES, Mariângela Esther Alencar; VENTURINI, James; SYLVESTRE, Tatiane Fernanda; PANIAGO, Anamaria Mello Miranda; PEREIRA, Ana Carla; SILVA, Julhiany de Fátima da; FABRO, Alexandre Todorovic. **Paracoccidioidomycosis: current perspectives from brazil**. The Open Microbiology Journal, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 224-282, 31 out. 2017. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1874285801711010224>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5695158/>. Acesso em: 27 mar. 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de Vigilância em Saúde (5ª edição)**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/publicacoes/guia-de-vigilancia-em-saude-5a-edicao.pdf/view>. Acesso em: 09 maio 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Situação epidemiológica**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pcm/situacao-epidemiologica>. Acesso em: 09 maio 2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Tratamento da Paracoccidioidomicose**. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/p/pcm/tratamento>. Acesso em: 07 maio 2022.

MOREIRA, Adriana Pardini Vicentini. **Paracoccidioidomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígeno**. 2008. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/38710/36453>. Acesso em: 25 mar. 2023.

MURRAY, Patrick R; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Microbiologia Médica**. 8ª edição. Rio de Janeiro: Grupo Editorial Nacional, 2020.

PANIAGO, Anamaria Mello Miranda; AGUIAR, José Ivan Albuquerque; AGUIAR, Eliana Setti; CUNHA, Rivaldo Venâncio da; PEREIRA, Gracy Regina de Oliveira Leite; LONDERO, Alberto Thomaz; WANKE, Bodo. Paracoccidioidomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no estado de mato grosso do sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 36, n. 4, p. 455-459, jul. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822003000400004>.

PEÇANHA, Paulo Mendes. **Aspectos epidemiológicos e clínicos da paracoccidioidomicose no estado do Espírito Santo**. 2012. 106 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, 2012.

PEÇANHA, Paulo Mendes; NUNES, Nilo Eduardo Delboni; SCHMIDT, Edilaine Brandão; PEÇANHA, Maria Angélica Massaroni; ZANOTTI, Raphael Lubiana; FERREIRA, Carlos Urbano Gonçalves; ARAÚJO, Mariceli Lamas de; POTRATZ, Felipe Fonseca; FERREIRA, Mayara Elisa Batista; DELMAESTRO, Délio. Paracoccidioidomycosis: epidemiological and clinical aspects in 546 cases studied in the state of espírito santo, brazil. **The American Journal Of Tropical Medicine And Hygiene**, [S.L.], v. 97, n. 3, p. 836-844, 7 set. 2017. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.16-0790>.

PINA, Diana Rodrigues de; ALVAREZ, Matheus; GIACOMINI, Guilherme; PAVAN, Ana Luiza Menegatti; GUEDES, Carlos Ivan Andrade; CAVALCANTE, Ricardo de Souza; MENDES, Rinaldo Poncio; PANIAGO, Anamaria Mello Miranda. Paracoccidioidomycosis: level of pulmonary sequelae in high resolution computed tomography images from patients of two endemic regions of brazil. **Quantitative Imaging In Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 318-325, jun. 2017. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/qims.2017.06.04>.

SANTOS, Werbena Aguiar dos; SILVA, Bethania Moraes da; PASSOS, Elane Dellacqua; ZANDONADE, Eliana; FALQUETO, Aloísio. Associação entre tabagismo e paracoccidioidomicose: um estudo de caso-controle no estado do espírito santo, brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 245-253, fev. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2003000100027>.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida; MENDES, Rinaldo Pôncio; COLOMBO, Arnaldo Lopes; TELLES, Flávio de Queiroz; KONO, Adriana; PANIAGO, Anamaria Mello Miranda; NATHAN, André; VALLE, Antonio Carlos Francisconi do; BAGAGLI, Eduardo; BENARD, Gil. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017*. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S.L.], v. 27, nov. 2018. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742018000500001>.

SIMÕES, Ligia Barrozo; MARQUES, Sílvio Alencar; BAGAGLI, Eduardo. Distribution of paracoccidioidomycosis: determination of ecologic correlates through spatial analyses. **Medical Mycology**, [S.L.], v. 42, n. 6, p. 517-523, jan. 2004. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1080/13693780310001656795>.

SOUSA, Joana A. B.; SÁ, Raísa S.; PEREIRA, Erika M.. Consequences of late diagnosis paracoccidioidomycosis: case report. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 57, 2021. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20210003>.

SOUZA, Camila Oliveira Silva e; SCORSIONI, Felipe Antonio Goes; AJALA, Rita de Cássia Buzinaro; RODRIGUES, Marcus Vinicius P; MORIS, Daniela Vanessa. PARACOCCIDIOIDOMICOSE, UMA ENDEMIAS BRASILEIRA: novas descobertas, novos desafios. **Colloquium Vitae**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 57-71, 10 ago. 2015. Associação Prudentina de Educação e Cultura (APEC). <http://dx.doi.org/10.5747/cv.2015.v07.n2.v138>. Disponível em: <https://revistas.unoeste.br/index.php/cv/article/view/1079/1597>. Acesso em: 25 mar. 2023.

SUPERINTENDÊNCIA DA ZONA FRANCA DE MANAUS. **Interiorizando o desenvolvimento no estado de Rondônia**. Rondônia, 2016. 214 p. Disponível em: <http://www.suframa.gov.br/publicacoes/interiorizando/rondonia.pdf>. Acesso em: 04 nov. 2023.

TABORDA, Carlos P; BERNARD, Gil. **Paracoccidioidomycosis**. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/paracoccidioides>. Acesso em: 28 maio 2023.

TRABULSI, Luiz Rachid; ALTERTHUM, Flavio; MARTINEZ, Marina Baquerizo; CAMPOS, Leila Carvalho; GOMPERTZ, Olga Fischman; RÁCZ, Maria Lucia. **Microbiologia**. 4ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2005.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Sobre Goiânia**. 2010. Disponível em: https://projetos.extras.ufg.br/confaeb20anos/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=59. Acesso em: 04 nov. 2023.

VALLE, Antonio C. Francesconi do; MACEDO, Priscila Marques de; ALMEIDA-PAES, Rodrigo; ROMÃO, Anselmo R.; LAZÉRA, Marcia dos Santos; WANKE, Bodo. Paracoccidioidomycosis after Highway Construction, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 23, n. 11, p. 1917-1919, nov. 2017. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid2311.170934>.

VIEIRA, Gabriel de Deus; ALVES, Thaianne da Cunha; LIMA, Sônia Maria Dias de; CAMARGO, Luís Marcelo Aranha; SOUSA, Camila Maciel de.

Paracoccidioidomycosis in a western Brazilian Amazon State: clinical-epidemiologic profile and spatial distribution of the disease. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [S.L.], v. 47, n. 1, p. 63-68, jan. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0225-2013>.

WANKE, Bodo; AIDÊ, Miguel Abidon. Capítulo 6 - Paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 35, n. 12, p. 1245-1249, dez. 2009.

FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1806-37132009001200013>.