



# Concurso Público Fiocruz 2023

## Pesquisador em Saúde Pública

### Prova Discursiva

#### PE82

### Micologia aplicada à saúde

#### Espelho de Resposta

**Pontuação de cada Questão Discursiva conforme Anexo II do Edital nº 3, de acordo com a Unidade detentora da vaga.**

Espera-se que o candidato, no desenvolvimento do tema, tenha feito considerações técnicas adequadas sobre os seguintes pontos:

#### Questão 01

- Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. americana*, *P. restrepiensis* e *P. venezuelensis*. (Importante que gênero e espécie devam estar em itálico no caso de digitação ou sublinhado no caso de escrita manual).
- A paracoccidioidomicose é presente desde o sul do México até o norte da Argentina sendo que, 80% dos pacientes diagnosticados estão no Brasil; Colômbia, Venezuela, Argentina e Uruguai completam as principais regiões endêmicas. *P. brasiliensis* é amplamente distribuído nas Américas podendo ser encontrado desde o México até o norte da Argentina. *P. lutzii* é encontrado principalmente nas regiões norte e centro-oeste do Brasil podendo ocorrer, esporadicamente, em outras regiões do Brasil e da América do Sul. *P. americana* é prevalente em diferentes regiões da América do Sul. *P. venezuelensis* é prevalente na Venezuela e *P. restrepiensis* é prevalente na Colômbia.
- No exame direto a fresco observa-se a presença de leveduras com parede espessa e birrefringente, assim como o aspecto típico de leveduras com multibrotamentos na célula mãe. A 37° C observa-se as mesmas estruturas relatadas no exame direto a fresco, enquanto a temperatura ambiente é observada hifas hialinas septadas com formação de conídios sem características específica que possam diferenciar de outras espécies.
- A sorologia é uma importante ferramenta que auxilia no diagnóstico da paracoccidioidomicose e fundamental no acompanhamento clínico por ser um teste semiquantitativo (titulação por diluição) que auxilia o médico durante o tratamento medicamentoso. Os principais testes utilizados são imunodifusão dupla e a contraímunoeletroforese. Testes sorológicos imunoquímicos como ELISA e Western blot são utilizados em menor escala. Não há testes sorológicos disponíveis no mercado, os ensaios são realizados dentro dos centros de referência e pode haver variações de uma instituição para outra. A principal limitação ocorre com a produção de antígenos majoritariamente provenientes de espécies de *P. brasiliensis* e podem ocorrer resultados falso-negativos com pacientes infectados por *P. lutzii*.
- Não: Os testes moleculares, apesar de padronizados para esta atividade, não são utilizados rotineiramente para o diagnóstico de pacientes suspeitos de infecção por *Paracoccidioides*. A utilização de testes moleculares esbarra na infraestrutura dos laboratórios de micologia, custos, necessidade de pessoal treinado e principalmente na padronização de uma técnica capaz de identificar todas as espécies. O principal emprego é na identificação das cinco espécies descritas no gênero: *P. brasiliensis*, *P. lutzii*, *P. restrepiensis*, *P. venezuelensis* e *P. americana*.

## Questão 02

- a) Antifúngicos –
- Polienos** - Anfotericina B – duas formulações: convencional (desoxicolato) e formulações lipídicas. Anfotericina B, um antibiótico isolado de *Streptomyces nodosus*. Nistatina, um antibiótico isolado de *Streptomyces noursei*, é utilizada apenas topicamente, pois é muito tóxica. São moléculas anfipáticas com alta afinidade química por esteróis 24-substituídos, interagindo com o ergosterol, ocasionando a formação de poros aquosos na membrana das células.
  - Azólicos** – grupo de antifúngicos sintéticos (i) *imidazólicos*: clotrimazol, miconazol, econazol, cetoconazol etc. (ii) *triazólicos*: fluconazol, voriconazol, posaconazol, itraconazol, ravuconazol etc. Atuam principalmente inibindo 14-alfa-demetilação da molécula de lanosterol, interrompendo a síntese de ergosterol.
  - Alilaminas** – representados principalmente pela terbinafina e pela butenafina. Agem inibindo a enzima esqualeno epoxidase, passo inicial da biossíntese de ergosterol; resultando na depleção de ergosterol na membrana e excesso de esqualeno acumulado no citoplasma.
  - Morfolínicos** – representado principalmente pela amorolfina. Inibe D14 redutase e D7 D8-isomerase, que esgota o ergosterol e faz com que o ergosterol se acumule nas membranas das células fúngicas citoplasmáticas.
  - Equinocandinas** – representado principalmente por caspofungina, micafungina e anidulafungina. São lipopeptídeos solúveis em água que inibem a síntese de glicana. Inibem a síntese de  $\beta$ -glucano na parede celular do fungo por meio da inibição não competitiva da enzima 1,3-beta-glucano sintase. Equinocandinas são lipopetídios semissintéticos derivados de metabólito secundário de *Glarea lozoyensis*.
  - Fluorocitosina**- 5-fluorocitosina é um antimetabólico análogo à pirimidina. No interior da célula a citosina deaminase converte a 5-fluorocitosina em 5-fluorouracil, um análogo de nucleotídeo, sendo incorporado durante o processo de transcrição do RNAm, em substituição do uracil, inibindo a síntese de proteínas.
  - Griseofulvina** – atua na organização dos microtúbulos, interferindo na polimerização da tubulina durante a formação do fuso mitótico.
- b) **Fungistático** refere-se à capacidade de inibir o crescimento e a reprodução de fungos sem matá-los, enquanto **fungicida** refere-se à capacidade de matar fungos.
- c) A resistência e a sensibilidade são determinadas por método denominado de antifungigrama. Existem vários testes e critérios de interpretação para avaliar se um determinado isolado fúngico é resistente ou susceptível ao antifúngico. Os testes mais utilizados são: diluição em caldo (macrodiluição e microdiluição) e difusão em ágar. Alguns sistemas comerciais têm sido aprovados e comercializados como: E-test (bioMerieux), Sensititre YeastOne (TREK diagnostic), VITEK 2 (bioMerieux).
- O primeiro comitê internacional “National Committee for Clinical of Laboratory Standards (NCCLS)”, atualmente “Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI)”, organizou um subcomitê para padronização do teste de suscetibilidade a antifúngicos inicialmente para leveduras e posteriormente para bolores, pelo método de **microdiluição em caldo**. A técnica de diluição em caldo está descrita no documento M27 para levedura, e o documento M38 para fungo na forma filamentosa. Tanto para leveduras quanto para fungos filamentosos, o documento M60 contém os critérios de interpretação e os valores de pontos de corte para definir resistência/sensibilidade. A Europa, posteriormente, criou o EUCAST “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”, também utilizando método de microdiluição para leveduras e fungos filamentosos; os valores de pontos de corte foram definidos para algumas espécies fúngicas. Atualmente, estudos indicam existir correlação nos pontos de corte do CLSI e EUCAST. O Brasil participa dentro de um subcomitê do EUCAST, BrCAST “Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing”. Além destes centros internacionais, no mundo existem ainda comitês semelhantes como no Canadá e China.

