

**A RELAÇÃO PATÓGENO-HOSPEDEIRO
DO PARACOCIDIOIDES BRASILIENSIS***The relationship of host-pathogen paracoccidioidesbrasiliensis***Wagner Gonçalves Macena¹
Clesya Vieira da Silva²
Juliana Alves da Silva Vieira³***Artigo recebido e aprovado em abril de 2015***Resumo:**

O Paracoccidioides brasiliensis é um fungo dimórfico dependente de temperatura, para promover a interconversão de morfologia miceliana para leveduriforme. Este fungo é agente etiológico da paracoccidioidomicose, uma micose sistêmica e endêmica, com alta prevalência no Brasil e com exclusividade na América Latina. Objetivou-se compreender os mecanismos de interação que levam o fungo a ter a capacidade de colonizar e estabelecer formas clínicas de infecção ou doença no hospedeiro, bem como compreender os fatores de virulência associados ao P. brasiliensis, que promovem mecanismos de escape frente às defesas do hospedeiro, assim como correlacionar a participação da resposta imune do hospedeiro diante da patogenicidade do fungo. A metodologia empregada caracteriza-se, por ser uma pesquisa de caráter bibliográfico, isto é, com base em materiais já elaborados.

Palavras-chave: Paracoccidioides brasiliensis, paracoccidioidomicose, Imunopatogenia.

Abstract:

Paracoccidioides brasiliensis is a dimorphic fungus temperature dependent, for promoting the interconversion of mycelial morphology in yeast. This fungus is the etiological agent of paracoccidioidomycosis, a systemic and endemic mycosis, with high prevalence in Brazil and exclusively in Latin America. The objective was to understand the of interaction mechanisms that cause the yeast to have the ability to colonize and establish clinical forms of disease or infection in the host, as well as understanding the virulence factors associated with P. brasiliensis exhaust promoting the defense mechanisms against the host, as well as to correlate the participation of the host immune response front the pathogenic fungus. The methodology applied is characterized by being a bibliographic research, i.e. based on material already elaborated.

Keywords: Paracoccidioides brasiliensis, paracoccidioidomycosis, Immunopathogeny.

¹Mestre em Genética e Biologia Molecular, Bacharel em Biomedicina, Licenciado em Biologia, Professor de imunologia e hematologia da Fasb. Professor substituto da Uneb.
E-mail: wagner.macena@ffassis.edu.br

² Graduanda em Biomedicina na Faculdade do Sul da Bahia
E-mail: clesyav@gmail.com

³ Graduanda em Biomedicina na Faculdade do Sul da Bahia.
E-mail: ju_alvesvieira@hotmail.com

Introdução

Micoses Sistêmicas são infecções causadas por fungos patogênicos primários, estes tem como foco inicial o trato respiratório, podendo se disseminar para todo o organismo, através de via linfo-hematogênica. Este tipo de micose possui uma série de características comuns. Tem distribuição geográfica limitada, ocorrem principalmente nas Américas e os agentes etiológicos são encontrados no solo e em dejetos de animais (GOMPERTZ et al., 2005, p.487). Nestas micoses, todos os órgãos vitais podem ser afetados e as lesões podem ser extensas (SEVERO; OLIVEIRA, 2010, p. 1416). Ao entrar em contato com o organismo humano, o fungo estimula o sistema imunológico do hospedeiro, onde poderá ocorrer a defesa contra o patógeno, que é a infecção sem doença, ou não, caso este seja um paciente imunocomprometido, permitindo o estabelecimento da doença (ROMERA, 2012).

Segundo Camargo (2004) os cientistas tem dado maior atenção às questões da interação patógeno-hospedeiro nas micoses sistêmicas, mostrando a existência de uma ativa relação entre as defesas do hospedeiro e a capacidade de evasão dos fungos. Estes microrganismos possuem fatores de virulência que lhes permitem romper ativamente as defesas do hospedeiro e que habitualmente restringem o crescimento invasivo de outros microrganismos.

Romera (2012) também enfatiza o aumento considerável dos estudos relacionados aos agentes etiológicos dessas micoses, entretanto ressalta que o enfoque destes trabalhos privilegiam os fungos considerados de importância mundial, e esse fator é contribuinte para que fungos endêmicos, como é o caso do *Paracoccidioides brasiliensis*, tenha recebido menos atenção.

Na América Latina e no Brasil a principal micose sistêmica e endêmica encontrada é a paracoccidioidomicose (PCM), e, por esse motivo vários grupos estão se dedicando à melhor compreensão da interação patógeno-hospedeiro, desenvolvendo pesquisas em diversas áreas, principalmente na área de biologia molecular. O intuito dessas pesquisas é elucidar os mecanismos de virulência de seu agente etiológico, o *Paracoccidioides brasiliensis*, além de favorecer melhores condições de diagnóstico e tratamento (CAMARGO, 2004, p.302).

Quanto as características apresentadas por este fungo e que são consideradas fatores de virulência segundo Murray et al. (2009), incluem a resposta a fatores hormonais, a expressão de α -1,3 glicana na parede celular, as respostas imunes contra os antígenos gp43 kDa e gp70 kDa. E dentre os fatores do hospedeiro, idade e sexo guardam importante relação com a evolução da infecção paracoccidióica (MARTINEZ, 2004, p.208).

O *P. brasiliensis* é considerado um fungo difícil de ser isolado do ambiente, e a doença causada por este, é considerada uma enfermidade de

alta prevalência no Brasil e incidência variável entre regiões. A PCM também é considerada problema de saúde pública, devido à taxa de mortalidade e por apresentar uma prevalência significativamente maior do que a de outras infecções fúngicas sistêmicas e endêmicas (MARTINEZ, 2004).

Diante do exposto o objetivo dessa pesquisa foi compreender a interação patógeno-hospedeiro do *Paracoccidioides brasiliensis*, através do conhecimento acerca do ciclo biológico do patógeno, dos estudos dos fatores de virulência e dos mecanismos de defesa envolvidos.

O patógeno em questão é causador de uma micose sistêmica, a paracoccidioidomicose que apresenta certas peculiaridades, por ter caráter endêmico entre as populações da zona rural, acometer com maior frequência indivíduos do sexo masculino, principalmente aqueles que desempenham atividades laborais relacionadas às atividades agrícolas. Segundo Shikanai-Yasuda et al. (2006) os indivíduos acometidos pela PCM, usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, correspondendo a faixa etária entre 30 a 50 anos de idade, gerando um impacto social e econômico. Isso implica importante repercussão econômica para pacientes e dependentes. E segundo Wanke e Aidê (2009) a PCM representa um importante problema de saúde pública devido ao seu alto potencial incapacitante, além de provocar mortes prematuras. Outro fator importante que sustenta as ocorrências da paracoccidioidomicose no país se deve a carências de informações precisas e por não dispor de instrumento de prevenção, essa doença não é objeto de vigilância epidemiológica rotineiramente.

Para tanto, o estudo da relação íntima entre patógeno-hospedeiro é essencial para o conhecimento de como se estabelece as infecções e o seu progresso, bem como a terapêutica que melhor se adequa ao tratamento.

Revisão de Literatura

Histórico

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica que foi descrita pela primeira vez no Brasil por Adolfo Lutz em 1908. Tendo este, relatado a doença nas formas cunhano-mucosas e linfonodais; somente mais tarde foram descritas as formas viscerais (AZEVEDO; LISBOA, 1980). Adolfo Lutz descreveu a PCM como uma nova entidade mórbida em dois pacientes internados na Santa Casa de Misericórdia na cidade de São Paulo (Estado de São Paulo, Brasil) (LACAZ, 1983). Em relação ao patógeno *P. brasiliensis*, relatou a natureza fúngica do agente, salientou suas diferenças morfológicas em cultivo à temperatura ambiente em relação àquelas observadas em tecidos infectados (MARQUES, 2010).

Alguns anos depois Alfonso Splendore realizou experimentos a cerca do agente etiológico da PCM, enquadrando-o em um gênero

já conhecido em Micologia, *Zymonema brasiliensis* (LACAZ, 1983). Apenas em 1930 é que a denominação de *Paracoccidioides brasiliensis* foi instituída por Floriano Paulo de Almeida, revalidando o nome da espécie, criada por Splendore em 1912 (LACAZ, 1983).

Antes de ser consagrada paracoccidioidomicose, esta recebera diversas denominações: “blastomicose brasileira; blastomicose sul-americana; doença de LUTZ; doença de LUTZ-SPLENDORE-ALMEIDA, entre outras (LACAZ, 1983; PALMEIRO et al., 2005). Portanto essa denominação somente foi atribuída em 1971, em Medellín (Colômbia), após reunião de micologistas das Américas, como sendo uma micose profunda, de grande interesse para os países da América Latina (LACAZ, 1983).

Agente etiológico

O *Paracoccidioides brasiliensis* é agente etiológico da paracoccidioidomicose, que dentre as micoses sistêmicas e endêmicas ocupa lugar de destaque. É um fungo dependente de temperatura para promover variação da composição de sua parede celular, e interconversão de morfologia, apresentando forma micelar ou leveduriforme (MARTINEZ, 2004).

Quanto á classificação evolutiva do *P. brasiliensis*, por algum tempo foi considerado um fungo imperfeito por sua fase sexual não ter sido detectada (ARANTES, 2012). Entretanto, com uso das técnicas moleculares, atualmente é descrito como um fungo mitospórico pertencente à ordem *Onygenales*, família *Onygenaceae*, classe *Eurotiomycetes*, filo *Ascomycota* (MARTINEZ, 2010).

Ofungo cresce como micélio (M) a temperatura de 25°C e como célula leveduriforme (L) no tecido hospedeiro e in vitro a 37°C (MARQUES, 2010; CALVET, 2010). Apresenta dimorfismo termo dependente segundo Moreira (2008) crescendo à temperatura ambiente sob a forma de colônias brancas, aderentes ao meio a temperatura de 25°C. Sua forma miceliana, segundo Murray et al. (2009) ou filamentosa segundo Marques (2010) cresce lentamente a 25°C em vários tipos de meios de cultura, principalmente em Agar Sabouraud dextrose (ASD) produzindo macroscopicamente colônias de cor branca a creme, elevada com pregas e dobras e aspecto de “pipoca estourada”. Microscopicamente, é composta de hifas finas e septadas (BRUMMER et al., 1993).

A forma de levedura característica é vista em tecidos e em cultura a 37°C (MURRAY et al., 2009, p. 724). De acordo com Moreira (2008) quando cultivado a 35°C-37°C, em meios enriquecidos desenvolve colônias de coloração creme, chamadas cerebriformes ou leveduriforme. O meio de cultura mais apropriado para cultivo da fase L é o Agar-cérebro-coração (BHI) ou Agar sangue adicionando glicose e cisteína, através da transferência de amostras de cultura miceliana para o meio.

Microscopicamente mostra células leveduriformes, multinucleadas coroadas por gemulações múltiplas, que são as células-filhas (MARQUES, 2010, p.298).

Conforme Santos et al. (2011), o dimorfismo térmico apresentado pelo fungo *P. brasilienses* é um aspecto importante como mecanismo de virulência e patogenicidade.

Epidemiologia

O Brasil, a Venezuela, a Colômbia e a Argentina lideram os países onde a paracoccidiodomicose vem sendo registrada com maior frequência (LACAZ, 1983, p.46). A PCM se mantém com exclusividade na América Latina e apresentando alta prevalência no Brasil (PANIAGO et al., 2003; DA SILVA et al., 2005).

Sendo o Brasil o centro da endemia, este apresenta distribuição heterogênea, havendo áreas de alta e baixa endemicidade com ocorrência maior nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste do país (MALUF et al., 2003). É responsável ainda por 80% dos casos reportados mundialmente (FAGUNDES-PEREYRA et al., 2006). De acordo com Martinez (2010) os estados brasileiros que detêm o maior número de casos correspondem aos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul, Espírito Santo, Goiás e Mato Grosso do Sul. Entretanto o estado que apresenta o maior número de casuística é o estado de São Paulo. Havendo menor frequência de casos no Nordeste do país, devido ao clima mais árido (MARTINEZ, 2010).

Embora a estimativa de incidência da PCM, nas áreas endêmicas, seja de 1 a 3 casos por 100 mil habitantes ao ano, a mesma não é tida como doença de notificação compulsória, portanto, sua real prevalência não pode ser calculada (LACAZ, 1983; PANIAGO et al., 2003; MARTINEZ, 2004; MOREIRA, 2008; WANKE; AIDÊ, 2009). Segundo Shikanai-Yasuda et al. (2006) os dados sobre prevalência, incidência e morbidade, são baseados em casuísticas e inquéritos epidemiológicos. As informações sobre a evolução das alterações laboratoriais de pacientes em tratamento ainda são escassas, sendo também resultantes de casuísticas pequenas e de tempo de acompanhamento inferior ao tempo de tratamento (NOGUEIRA et al., 2006).

Segundo Shikanai-Yasuda (2006) e Martinez (2010) a faixa etária que apresenta acentuada predominância situa-se entre 30 e 50 anos de idade e aproximadamente mais de 90% dos casos são do sexo masculino. A razão de acometimento da PCM em adultos varia entre 10 a 15 homens para 1 mulher, enquanto na infância a doença se distribui de forma uniforme entre ambos os sexos. O impacto da doença é demonstrada por Coutinho et al. (2002) que relataram que 3.181 casos letais da PCM ocorreram no período de 1980 a 1995 no Brasil, tendo gerado uma taxa de mortalidade média anual de 1,45/milhão de habitantes. Não existem relatos

comprovando a transmissão de *P.brasiliensis*, provocando doença de um indivíduo para outro (MARTINEZ, 2004). A PCM pode ser considerada a oitava maior causa de mortalidade entre as doenças infecciosas crônicas, estando acima da leishmaniose (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Estima-se que cerca de 90 milhões de indivíduos habitam áreas endêmicas de paracoccidioidomicose e que destes, aproximadamente 10 milhões estejam infectados (FERREIRA; QUEIROZ-TELLES, 2010, p.1520).

Os indivíduos acometidos pela PCM, usualmente encontram-se na fase mais produtiva da vida, sendo que a doença leva a impacto social e econômico (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Martinez (2010) atribui que entre os fatores comportamentais, o trabalho com o solo e vegetais em área rural e na periferia das cidades, a exemplo dos lavradores e operadores de máquinas agrícolas, é fator predisponente para a PCM, podendo ser considerada doença ocupacional. Parise-Fortes et al. (2011) sugere que trabalhadores rurais, geralmente, estão inseridos em estratos sociais de menor nível socioeconômico, apresentam higiene menos cuidadosa e maior grau de desnutrição, sendo estes fatores que contribuem para a incidência nesta classe.

Interação patógeno-hospedeiro

A primeira interação patógeno-hospedeiro se dá através da inalação de conídios e fragmentos micelianos deste fungo, sendo esta a forma de contato que ocorre com maior frequência. O processo infeccioso pode ser destruído ou persistir no organismo (GÓES et al., 2014). O processo da doença é marcado pela mudança de morfologia, onde o fungo transita de uma forma infecciosa não patogênica, presente no ambiente, para uma forma patogênica, encontrado no tecido hospedeiro (ASSUNÇÃO et al., 2013, p.2819). As células leveduriformes produzem infecção que podem disseminar por vários tecidos através da via linfática e hematogênica, provavelmente devido á resposta de defesa ineficaz (PARISE-FORTES et al., 2011; GÓES et al., 2014).

Grandes avanços são esperados desde o isolamento do *P. brasiliensis* a partir de vísceras do tatu *Dasyurus novemcinctus* (MARQUES, 2003). De acordo com Fisher e Cook (2001) o *P. brasiliensis* é encontrado primariamente em solos ácidos nas áreas úmidas em que é endêmico. Pouco se conhece em relação ao reservatório do *Paracoccidioides brasiliensis*, ou seja, seu habitat natural, área em que o fungo está presente como saprobíótico e em número capaz de produzir infecção (MARQUES, 2003, p. 136). Segundo Parise-Fortes et al. (2011) a relação entre o *P. brasiliensis* e o meio ambiente ainda não está totalmente esclarecida, mas acredita-se que o micélio seja a forma macrobiótica do fungo na natureza que, sob certas condições, produziria conídios, estruturas de reprodução assexuada e de propagação da espécie.

Segundo Marques (2010), há evidências de condições ecológicas que favoreçam a sobrevivência do *Paracoccidioides brasiliensis* na natureza. Essas condições seriam: temperatura entre 17-24°C com invernos relativamente curtos e não muito rigorosos; além da pluviosidade entre 500-2.500mm/ano; altitude entre o nível do mar e os 1500 m; solos férteis, mais frequentemente ácidos e com cobertura vegetal. Além dos estudos sobre o nicho ecológico do *P. brasiliensis*, outro assunto que desperta interesse dos pesquisadores esta relacionado com a composição química e fatores de virulência do fungo. Pois muitos fatores associados ao fungo e ao hospedeiro estão envolvidos no estabelecimento da infecção ou doença causada pelo *P. brasiliensis*. Entre os principais fatores, destacam-se os constituintes da parede celular α e β -1,3-glicana, fatores hormonais e as glicoproteínas gp43 kDa e gp70 kDa.

Fatores de virulência

Constituição da parede celular

Morfológicamente, o *P. brasiliensis* apresenta parede celular composta principalmente de polissacarídeos como quitina, polímeros de glicose, proteínas e lipídios, podendo esta composição variar de acordo com sua fase morfológica (RESENDE, 2003).

A síntese da parede celular do *P. brasiliensis* indica que polissacarídeos, α e β -1,3-glicana exercem papel fundamental na morfologia da célula e no dimorfismo do fungo (MARQUES, 2010). Enquanto o β - glicana se faz presente unicamente na fase miceliana e em pequenas quantidades na fase leveduriforme, o α -1,3- glicana é exclusivo da célula leveduriforme (CALVET, 2010). Acredita-se que a presença de α -(1,3)-glicana na camada mais externa da parede celular da levedura seja essencial para a sobrevivência do fungo *in vivo* (MURRAY et al., 2009, p.667). A β -1,3- glicana funciona como o principal constituinte estrutural contribuinte, para que outros componentes da parede celular se liguem covalentemente (BAILÃO, 2010). Assim, quando o fungo encontra temperatura adequada variando entre 36 a 37°C no organismo do hospedeiro, ocorre uma modulação de polissacarídeos que constituem a parede celular do patógeno. A respeito do assunto, Martinez (2010) e Marques (2010) relatam que a presença e transformação de β - 1,3-glicana em α -1,3-glicana constitui-se de um mecanismo de escape às defesas do hospedeiro, se correlacionando com a virulência do fungo onde este, evita que componentes antigênicos de β - 1,3-glicana desencadeiem a resposta inflamatória causando sua destruição.

Glicoproteínas gp43kDa e gp70 kDa

O *P. brasiliensis* sintetiza um complexo de substâncias antigênicas (polissacarídeos, peptídeos e lipídeos) que interagem com o sistema

imune do hospedeiro (MARTINS, 2007). Vários desses componentes estão localizados na parede do fungo (antígenos de superfície), enquanto outros são sintetizados e liberados pelo fungo no meio (exoantígenos).

Puccia e Travassos (1991) e Camargo e Franco (2000) relatam um antígeno importante na *P.brasiliensis* denominada glicoproteína gp43. Uma glicoproteína exocelular que foi isolada de filtrado de cultura de leveduras. Dentre os antígenos de *P. brasiliensis*, a gp43 é considerada a de maior valor diagnóstico, uma vez que 100% dos pacientes com PCM apresentam sorologia positiva para este antígeno (RESENDE, 2003). De acordo com Mendes-Giannini et al. (1990) e Shikanai-Yasuda et al. (2010), agp43 pode ter um papel importante na ação proteolítica sobre proteínas como a caseína, colágeno e elastina, sugerindo ser este, um importante fator que esta interligado com a virulência do fungo e aderências de células fúngicas aos tecidos do hospedeiro.

Outro antígeno específico identificado para *P.brasiliensis* é a glicoproteína denominada gp70, reconhecida em 96% dos soros de pacientes não tratados com a PCM (GROSSO et al., 2003; MARICATO, 2009). Desse modo, ensaios de detecção de antígenos tem contribuído com a melhoria da metodologia do diagnóstico e tratamento da doença (CAMARGO, 2008). Entretanto, em reações intradérmicas, a gp43 não demonstra reatividade, para detectar a resposta celular e a infecção por *P. brasiliensis*. Sendo assim, utiliza-se o antígeno paracoccidioidina, para o diagnóstico, que é constituída por um preparado antigênico procedente de filtrado de cultura de diversas cepas do *P. brasiliensis* cultivadas em temperatura ambiente por 3 meses (RESENDE, 2003).

Influências hormonais

As transformações da fase miceliana em leveduriforme também tem sido estudada sob o aspecto da influência de hormônios femininos (SHIKANAI-YASUDA et al., 2010). De acordo com Marques (2010), Ferreira e Queiroz-Telles (2010), o mecanismo pelo qual o hormônio feminino 17- β -estradiol atua no *P.brasiliensis* seria no bloqueio da síntese de proteínas que se expressam durante a transformação da fase M em L e que o fungo apresenta receptores estrogênicos em sua membrana citoplasmática.

Desse modo, as mulheres teriam menor chance de desenvolvimento da forma crônica da doença crônica, pois haveria maior dificuldade para a transformação dimórfica do fungo após a infecção (SHIKANAI-YASUDA et al., 2010). Sendo este um fator que confere susceptibilidade diferente em homens e mulheres (MURRAY et al., 2009). Ferreira e Queiroz-Telles (2010) explicam que a diferença de susceptibilidade entre homens e mulheres deve-se a fatores hormonais e não a maior exposição do homem as fontes de infecção, pois comprovadamente não há diferença de incidência em crianças pré-púberes, passando a ser marcante com a maturidade endócrina da mulher.

Imunopatogenia

Embora a patogênese da PCM ainda não seja totalmente esclarecida, devido não saber exatamente como o *P. brasiliensis* sobrevive na natureza, sabe-se que a transformação dimórfica é fundamental para que o fungo sobreviva ao ambiente hostil dentro do organismo do hospedeiro. No entanto, a infecção e a sobrevivência do fungo no organismo do hospedeiro vai depender do sistema imunológico do indivíduo. Segundo Ferreira e Queiroz-Telles (2010) estudos em humanos e em modelos experimentais sugerem que os principais mecanismos de defesa frente ao *P. brasiliensis* são a imunidade mediada por células e a fagocitose por neutrófilos ou por células do sistema fagocítico mononuclear. Sendo assim, Góes et al. (2014) descrevem que a resposta imunológica do hospedeiro determinará a evolução do complexo primário, desde assintomático até com sintomatologia intensa e grave, acometendo órgãos de porta de entrada ou tornando-se sistematizada, na dependência da extensão e intensidade da reação inflamatória, da carga de partículas infectantes inaladas, e da virulência da cepa de *P. brasiliensis*.

Vale salientar que a interação entre o *Paracoccidioides brasiliensis* e o homem, pode resultar em simples infecção ou em doença. A infecção paracoccidióica caracteriza apenas contágio do indivíduo pelo fungo, sem a presença de manifestações clínicas ou alterações patológicas (SARTI, 2009, f.17). Enquanto a paracoccidioidomicose doença apresenta manifestações clínicas relacionadas a um ou mais órgãos, dependentes das lesões fúngicas em atividade ou de suas sequelas (BRASIL, 2010). A evolução da PCM pode ser para cura, seqüela ou óbito (GÓES et al., 2014). Desse modo a resposta imune do hospedeiro desempenha um papel fundamental na progressão da PCM, já que direciona a evolução da doença para uma das formas clínicas (FRAGA, 2008).

A classificação desta micose relaciona-se com os dados clínicos e a história natural da doença, que pode evoluir de duas formas principais. Na forma aguda ou subaguda, descrita como “tipo juvenil” e na forma crônica, descrita como “tipo adulto” (SHIKANAI-YSAUDA et al., 2006; BRASIL, 2010). A forma aguda/subaguda (tipo juvenil) é a forma clínica da PCM da infância, do adolescente e do adulto até 30-35 anos de idade. Representa 3-5% dos casos de paracoccidioidomicose, evidenciando a presença de linfadenomegalia, manifestações digestivas, hepatoesplenomegalia, envolvimento ósteo-articular e lesões cutâneas como as principais formas de apresentação desta forma da micose (SHYKANAI-YASUDA et al., 2006).

A forma crônica do adulto: unifocal e multifocal e forma residual ou sequelar é a forma mais frequente (90% dos casos), com predomínio no sexo masculino (BRASIL, 2010). As manifestações mais comuns são sintomas de fraqueza, emagrecimento, febre, tosse, dispnéia, infiltrado

reticulonodular, restrito somente a um órgão: essa é a forma unifocal. Enquanto que a forma multifocal 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 (SHYKANAI-YASUDA et al., 2006; WANKE; AIDÊ, 2009). Já a forma disseminada é rara e, quando ocorre, compromete o sistema fagocítico-mononuclear, que leva a disfunção da medula óssea (BRASIL, 2010). As formas severas da doença com intenso envolvimento de vários órgãos com lesões progressivas conduzem à morte, podendo ser acompanhadas por perda gradual de respostas imunes celulares específicas e títulos altos de anticorpos específicos (BOMFIM, 2005).

As complicações podem ser decorrentes de co-morbidades, como no caso de co-infecção com HIV e tuberculose. De acordo com Marques (2010) e Muñoz (2012) casos de PCM em pacientes imunossuprimidos não são maioria, já que o *P. brasiliensis* não é um fungo “oportunista”, entretanto alguns casos associado à imunossupressão tem sido relatados, como por exemplo em indivíduos imunossuprimidos pela infecção pelo HIV/Aids, ou iatrogenicamente, que o fungo adquire comportamento de agente oportunista, com evolução e aspectos clínicos distintos. Fatores relacionados ao uso de álcool e tabaco tem sido descrito também como hábitos comumente observados na população acometida pela PCM (MARTINEZ; MOYA, 1992; MARTINEZ, 2004; MARQUES et al., 2007).

Desse modo, estes fatores são considerados condições de risco pré-existentes e exercem papel importante na transformação do estado de infecção para doença, ou seja, capazes de interferir na relação patógeno-hospedeiro, devido interferir nos mecanismos de defesa imunológico favorecendo a progressão da infecção (PARISE-FORTES et al., 2011). O período de estabelecimento inicial do *P. brasiliensis* é assintomático, embora haja desenvolvimento de resposta imunitária humoral e celular (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006; PARISE-FORTES et al., 2011; GÓES et al., 2014)

Imunidade celular

A atuação de células do sistema imune frente às micoses sistêmicas podem agir de forma independente ou sinérgica estimulando outras células e outras moléculas, ou antagônica inibindo as funções de outras células ou moléculas. Assim todas essas possíveis interações fazem com que os mecanismos envolvidos, direta ou indiretamente, no controle da doença no hospedeiro humano sejam extremamente complexos e de difícil interpretação (CAMARGO, 2004).

O *P. brasiliensis* sintetiza antígenos metabólicos que interagem com o sistema imune do hospedeiro, provocando uma resposta imunológica altamente complexa e multifatorial (BERNARD, 2008). A presen-

ça do fungo em nível pulmonar gera o aparecimento de um processo de alveolite, inicialmente caracterizada por resposta inflamatória neutrofílica que posteriormente é substituída por infiltrado linfomononuclear compostos por células linfomononucleares e macrófagos (FERREIRA; QUEIROZ-TELLES, 2010). Aparentemente os macrófagos e neutrófilos são elementos fundamentais para a resposta inata contra a infecção por *P. brasiliensis* (MURRAY et al., 2009; SHIKANAI-YASUDA et al., 2010). Do mesmo modo Parise-Fortes et al. (2011) associa o desencadeamento inicial de reação inflamatória congestivo-exudativa com fluxo predominante de neutrófilos ao contato do *P. brasiliensis* com o tecido do hospedeiro, e progressivamente, estas células são substituídas por macrófagos, que se dispõem em nódulos frouxos e células gigantes multinucleadas.

Assim o controle da infecção depende de resposta imune celular efetiva, geralmente associada ao padrão tipo 1 da resposta imunológica, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+, resultando na formação de granulomas compactos (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). A formação de granuloma é uma tentativa de bloquear e restringir o fungo, impedindo sua multiplicação e disseminação, constituindo em uma resposta do tecido do hospedeiro. A organização desta resposta imune celular permite o controle da replicação do fungo, entretanto formas quiescentes podem persistir no interior do granuloma (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006; GÓES et al., 2014).

O estabelecimento da doença, sua disseminação e gravidade dependem de fatores inerentes ao próprio fungo, como sua virulência, composição antigênica, das condições ambientais e, principalmente, dos fatores ligados ao hospedeiro de desenvolver uma resposta imune eficaz (PARISE-FORTES et al., 2011).

A participação do sistema complemento, no processo de interação patógeno-hospedeiro, pode ocorrer através da ativação da via alternativa, através da indução do próprio *P. brasiliensis*, potencializando a ação de macrófagos, devido à atuação de componentes do complemento na opsonização do patógeno (FERREIRA; QUEIROZ-TELLES, 2010). Os mesmos autores descrevem ainda a participação de neutrófilos na ação fungistática, apresentando elevada resposta, devido à presença de Interferon-gama (INF- γ) e Fator Estimulador do Crescimento de Macrófagos e Granulócitos (GM-CSF), entretanto, enfatizam a depressão de células T em pacientes coma forma disseminada da micose, bem como, salientam a queda de linfócitos T-*helper* circulantes, a diminuição de linfocinas e na produção de ativadores de macrófagos como o INF- γ . Já no processo inicial de interação patógeno-hospedeiro, estudos recentes sugerem que a produção de óxido nítrico, por macrófagos/monócitos estimulados por INF- γ , pode tanto inibir a mudança de fase conídio-levedura, quanto causar a imunodepressão na PCM (NISHIKAKU et al., 2009; FERREIRA; QUEIROZ-TELLES, 2010). Parise-Fortes et al.

(2011) enfatizam que a atividade microbicida das células *Natural Killer* (NK), neutrófilos, monócitos e macrófagos constituem forma significativa no combate aos fungos patogênicos. Quanto às células NK, estas apresentam atividade citotóxica diminuída quando de paracoccidiodomycose doença, sugerindo distúrbio imunológico associado à depressão da imunidade celular tanto em pacientes quanto no modelo experimental (PERAÇOLI et al., 1995).

Para sua defesa o *P. brasiliensis* após implantação no tecido do hospedeiro, este induz precocemente a síntese de citocinas com ação supressora ou anti-inflamatória, como o Fator de Transformação do Crescimento-beta (TGF- β) e interleucina, causando suspensão de ação macrofágica e assim disseminando por vários sítios no tecido do hospedeiro (BERNARD, 2008). No entanto, é fundamental que haja equilíbrio entre os sinais pró e anti-inflamatórios para o sucesso e equilíbrio das interações entre o hospedeiro e o fungo (PARISE-FORTES et al., 2011).

Imunidade humoral

Segundo Parise-Fortes et al. (2011) a resposta imune humoral contra o fungo não é efetiva, embora seja observados altos títulos de anticorpos das classes (IgG, IgA, IgE), associados ao predomínio de citocinas supressoras do granuloma como IL4, IL5 e TGF- β , a gravidade e disseminação da doença. Pacientes infectados que evoluem para doença apresentam depressão da resposta tipo 1. Esta alteração se correlaciona com a gravidade da doença, sendo assim neste contexto, formas mais graves evoluem com predomínio de resposta imunológica tipo 2, onde há maior ativação de linfócitos B, hipergamaglobulinemia e altos títulos de anticorpos específicos (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Desse modo observa-se o aumento dessas imunoglobulinas atuando na opsonização do agente infeccioso em conjunto com o sistema do complemento (FERREIRA; QUEIROZ-TELLES, 2010).

Entretanto não se demonstrou o papel protetor em relação aos altos níveis séricos de anticorpos específicos das classes IgG, IgA, e IgE em pacientes com formas mais disseminadas (SHIKANAI-YASUDA et al., 2006). Góes et al. (2014), justificam essa controvérsia do papel protetor mediado pela imunidade humoral, associando a elevação de altos títulos séricos de imunoglobulinas G, A e E, devido ao predomínio de estimulação de LTh2, pois os LTh1, que produzem IL2, FNT- α e INF- γ , favorecem a ativação de macrófagos; Os LTh2 liberam IL4, IL5, IL6 e IL10, que inibem a imunidade celular, podendo inibir a atividade de LTh1, por intermédio de citocinas supressoras IL4 e IL10, e favorecer a síntese de anticorpos.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica é desenvolvida com base em materiais já elaborados, constituído principalmente de livros e artigos científicos

(GIL, 2002, p.44). Permitindo assim, uma fundamentação teórica consistente, além de permitir um gama de fenômenos muito mais ampla do aquela que poderia pesquisar diretamente. Deste modo, esse estudo estará diretamente consistido, de informações adquiridas em livros, artigos, revistas, nas bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library Online) e BDTD (Biblioteca Digital de Teses e Dissertações) e abrange o intervalo de tempo de 1980 a 2014.

Conclusão

Com base nas literaturas apresentas, a temperatura parece ser o único fator que desencadeia o dimorfismo do *P. brasiliensis*, tendo assim características morfológicas de micélio a 25°C no solo ou levedura a 37°C no hospedeiro ou *in vitro*. Quanto à interação do fungo com o hospedeiro, a capacidade de colonização e desenvolvimento de formas clínicas da doença no organismo humano, dependerá da efetividade da respoustaimunológica do indivíduo, além do conhecimento exato do nicho ecológico do *P. brasiliensis* e seus mecanismos de escape.

A resposta imunológica do hospedeiro evidenciao aparecimento de resposta celular com participação de linfócitos T, migração de células fagocíticas, participação de polimorfonucleares, liberação de citocinas e linfocinas, que atuam na resposta inflamatória inicial, estimulados pelos antígenos do *P. brasiliensis*. A resposta humoral também faz parte da defesa do hospedeiro, entretanto, os estudos abordados apontam que a mesma é menos eficaz do que a resposta celular.

E apesar dos mecanismos de patogenicidade ainda não estarem completamente elucidados, há evidências de que a composição da parede celular e a produção de glicoproteínas, principalmente a gp43e fatores hormonais, constituamfatores que contribuem para que o *P. brasiliensis* possaaderir e invadir tecidos profundamente do hospedeiro, causando, portanto, lesões em tecidos conjuntivos ou mesmo em vísceras.

Referências

- ARANTES, Thales Domingos. **Detecção de Paracoccidioides sp. em amostras ambientais aerossóis**. 2012. 65 f. Dissertação de Mestrado - Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho". Instituto de Biociências de Botucatu, São Paulo, 2012.
- ASSUNÇÃO, Leandro do Prado et al. Análise metalômica do fungo *Paracoccidioides brasiliensis* durante a infecção. In: CONGRESSO DE PESQUISA, ENSINO E EXTENSÃO- CONPEEX, 10., 2013, Goiânia. **Anais do Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão- CONPEEX**, 2013. p. 2819-2837.
- AZEVEDO José Félix de; LISBOA Cláudia Di Sabatino Guimarães. Paracoccidioidomicose- estudo de 106 casos. **Jornal de Pneumologia**, v.6, n.1, p. 30-33, mar. 1980.

- BAILÃO, Elisa Flávia Luiz Cardoso. **Análises *in vivo* e *in vitro* de interações intermoleculares da Beta-1,3-glicanosiltransferases de *Paracoccidioides brasiliensis***. 2010. 107f. Dissertação de Mestrado- Programa de pós-graduação em Biologia- Universidade Federal de Goiás. Instituto de ciências biológicas, Goiânia, 2010.
- BERNARD, Gil. An overview of the immunopathology of human paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, v.165, p.209-221, 2008. DOI 10.1007/s11046-007-9065-0.
- BONFIM, Sheyla Maria Rondin Caixeta. **Quitinase de *Paracoccidioides brasiliensis*: Clonagem molecular e análise estrutural, filogenética, expressão e atividade**. 2005. 119f. Dissertação de Mestrado- Programa de pós-graduação em Biologia- Universidade Federal de Goiás. Instituto de ciências biológicas, Goiânia, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso – 8.ed.** - Brasília: Ministério da Saúde, p. 328-330, 2010.
- BRUMMER, Elmer et al. Paracoccidioidomycosis: an Update. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 6, n.2, p.89-117, 1993.
- CALVET, Clélea de Oliveira. **Estudo do *Paracoccidioides brasiliensis* no Município de Buriticupu, Amazônia Maranhense**. 2010. 128 f. Tese de Doutorado - Universidade Federal do Pará. Centro de Ciências Biológicas- programa de Pós-graduação em Biologia de agentes infecciosos e parasitários, Belém, 2010.
- CAMARGO, Zoilo Pires de. Diagnóstico Imunológico das Infecções Fúngicas. In: SIDRIM, José J. Costa; ROCHA, Marcos Fabio Galha (Eds). **Micologia Médica a Luz de Autores Contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 302-317.
- CAMARGO, Zoilo Pires de. Serology of paracoccidioidomycosis. *Mycopathologia*, São Paulo, 2008. v.165, p. 289-302. DOI 10.1007/s11046-007-9060-5
- CAMARGO, Zoilo Pires de; FRANCO, Marcelo de Franco. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **Revista Iberoamericana de Micología**, São Paulo, 2000. 17, p. 41-48.
- COUTINHO, Ziadir Francisco et al. Mortalidade por paracoccidioidomicose no Brasil (1980-1995). **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.18, n.5, p.1441-1454, 2002.
- DA SILVA, Juliana L.M da Silva et al. Interação de *Paracoccidioides brasiliensis* com células endoteliais. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicadas**, v.26, n.2, p. 149-156, 2005, ISSN 1808-4532.
- FAGUNDES-PEREYRA, Walter José et al. Paracoccidioidomicose do sistema nervoso central: análise de 13 casos. **Arquivo de Neuro-Psiquiatria**, v. 64, p. 269-276, 2006.
- FERREIRA, Marcelo Simão; QUEIROZ-TELLES, Flávio. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-Americana):

- Imunopotogênese e Patologia. In: FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2010.p.1518-1523.
- FISHER, Fran; COOK, Norma B. Fungos Sistêmicos. In: _____. **Micologia: Fundamentos e diagnóstico**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.227-247.
- FRAGA, Cecília Lívia Falcomer. **Análise comparativa das variações morfológicas entre dois diferentes isolados (Pb 01 e Pb18) do fungo *Paracoccidioides brasiliensis* e da sua interação com o sistema imune do hospedeiro**.2008. 82f. Dissertação de Mestrado- Programa de pós-graduação em Patologia Molecular- Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
- GIL, Antônio Carlos. **Como elaborar projeto de pesquisa**. 4.ed. São Paulo: Atlas, 2002. p. 44.
- GÓES, Alfredo Miranda de et al. Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splenore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v.24, n.1, p. 61-66, fev. 2014. DOI: 10.5935/2238-3182.20140018.
- GOMPERTZ, Olga Fischman, et al. Micose Sistêmicas. In: TRABULSI, Luiz Rachid; ALRERTHUM, Flavio. **Microbiologia**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2005. p.487- 493.
- GROSSO, Daniela de Mattos et al. Characterization of gp70 and Anti-gp70 Monoclonal Antibodies in *Paracoccidioides brasiliensis* Pathogenesis. **American Society for Microbiology**, São Paulo, v.11, p. 6534-6542, nov. 2003.
- LACAZ, Carlos da Silva. Passado, presente e futuro da paracoccidioidomicose. **Revista de Patologia Tropical**, v.12, n.1, p. 37-52, jan./abr.1983.
- MALUF, Márcia Luzia Ferrareziet al. Prevalência de paracoccidioidomicose-infecção determinada através de testes sorológicos em doadores de sangue na região noroeste do Paraná, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Maringá, v.36, n.1, p.11-16, jan./fev, 2003.
- MARICATO, Juliana Terzi. **Clonagem e caracterização do gene que codifica a glicoproteína de 70 kDa (gp70) de *Paracoccidioides brasiliensis***. 2009. 141f. Tese de Doutorado- Escola Paulista de Medicina. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2009.
- MARQUES, Silvio Alencar et al. Paracoccidioidomicose: Atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v.78, n.2, p.135-150, mar./abr. 2003.
- MARQUES, Silvio Alencar et al. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.82, n.4, p.411-417, Jun. 2007.
- MARQUES, Silvio Alencar. Paracoccidioidomicose. In: ZAITZ, Clarisse et al. **Compêndio de micologia médica**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 294-312.
- MARTINEZ, Roberto. Paracoccidioidomicose. In: SIDRIM, José J. Costa; ROCHA, Marcos Fabio Galha (Eds). **Micologia médica a luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004.

- MARTINEZ, Roberto. Paracoccidiodomicose (Blastomicose Sul-Americana): Etiopidemiologia e Ecologia. In: FOCACCIA, Roberto. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2010. p.1515-1518.
- MARTINEZ, Roberto; MOYA, Maria Janete. Associação entre paracoccidiodomicose e alcoolismo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.26, n.1, p. 12-16, jan. 1992.
- MARTINS, Estefânia Mara do nascimento. **Avaliação da proteção induzida pela imunização com leveduras atenuadas de *Paracoccidioides brasiliensis* em modelo animal**. Centro de Desenvolvimento da Energia Nuclear. 2007. 147 f. Dissertação de Mestrado – Programa de pós-graduação em ciências e tecnologia das radiações, minerais e materiais. 2007.
- MENDES-GIANNINI, Maria José Soares et al. Proteolytic Activity of the 43,000 molecular weight antigens secreted *Paracoccidioides brasiliensis*. **Revistado Instituto de medicina tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 5, p. 384-385, set./out. 1990.
- MOREIRA, Adriana Pardini Vicentini. Paracoccidiodomicose: histórico, etiologia, epidemiologia, patogênese, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e antígenos. **Boletim Epidemiológico Paulista**, v.5, n.51, mar 2008. ISSN 1806-427.2
- MUÑOZ, Julián Esteban Henao. **Avaliação do Peptídeo Sintético (P10): associado ao tratamento quimioterápico em camundongos BALB/c anérgicos infectados com *Paracoccidioides brasiliensis***. São Paulo: USP, 2012. 231 f. Tese de Doutorado em Microbiologia- Programa de pós-graduação do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.
- MURRAY, Patrick R. et al. Patogênese das Doenças Fúngicas. In: _____. **Microbiologia Médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. Cap.68 p.661-692. Cap.73, p.13-726.
- NISHIKAKU, Angela Sati et al. Nitric oxide participation in granulomatous response induced by *Paracoccidioides brasiliensis* infection in mice. **Medical Microbiology and Immunology**, v.198, p. 123-135. 2009.
- NOGUEIRA, Maria Gorete dos Santos et al. Aspectos laboratoriais evolutivos de crianças em tratamento da paracoccidiodomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de medicina tropical**, vol.39, n.5, pp. 478-483, set/out. 2006. ISSN 0037-8682.
- PALMEIRO, Mariana et al. Paracoccidiodomicose- Revisão da literatura. **Scientia Medica**, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 4, p. 274-278, out./dez. 2005.
- PANIAGO, Anamaria Mello Miranda et al. Paracoccidiodomicose: estudo clínico e epidemiológico de 422 casos observados no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Campo Grande, v. 4, p. 455-459, Jul./Ago. 2003.
- PARISE-FORTES, Maria Rita et al. Imunologia da paracoccidiodomicose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Botucatu, v.86, n.3, p.516-524, jun 2011. ISSN 0365-0596.

- PERAÇOLI, Maria Terezinha Serrão et al. Natural killer cell activity in experimental paracoccidioidomycosis of the Syrian hamster. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, vol.37, n.2, p. 129-136, mar/abr. 1995. ISSN 0036-4665.
- PUCCIA, Rosana; TRAVASSOS, Luiz R. 43-Kilodalton Glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: Immunochemical Reactions with Sera from Patients with Paracoccidioidomycosis, Histoplasmosis, or Jorge Lobo's Disease. **American Society for Microbiology**, São Paulo, v.8, p. 1610-1615, aug.1991.
- RESENDE, Luciana Batista Leite. **Dinâmica da infecção do fungo *Paracoccidioides Brasiliensis* em linhagem celular HeLa: Modificações morfológicas celulares e expressão de antígenos**. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2003. 79.f. Dissertação de Mestrado - Programa de pós-graduação em Genética e Biologia Molecular na Área de Microbiologia, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.
- ROMERA, Lavinia Maria Dal'Mas. **Análise da interação entre *Paracoccidioides brasiliensis* e macrófagos através de receptores do tipo Notch**. São Paulo, Universidade de São Paulo, 2012. 100 f. Dissertação de Mestrado - Programade Pós-graduação em Farmácia- Área de Análises Clínicas, Universidade de São Paulo, 2012.
- SANTOS, Rodrigo da Silva et al. O patógeno humano *Paracoccidioides brasiliensis* e a paracoccidioidomicose: Uma abordagem médica e molecular. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, Três Corações, v. 9, n. 2, p. 281-295, ago./dez. 2011.
- SARTI, Elaine Cristina Fernandes Baez. **Prevalência de infecção por *Paracoccidioides brasiliensis* em pacientes com hiv/aids do Hospital-dia Profª Esterina Corsini**. 2009. 64 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2009.
- SEVERO, Luiz Carlos; OLIVEIRA, Flávio de Matos. Micose. In: FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2010, p. 1416-1437.
- SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Consenso em paracoccidioidomicose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, São Paulo, v.39, n. 3, p. 297-310, mai./jun, 2006.
- SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. Imunologia das Micose. In: FOCACCIA, Roberto. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2010, p.1461-1479.
- WANKE, Bodo; AIDÊ, Miguel Abidon. Curso de Atualização. Micose. Capítulo 6-Paracoccidioidomicose. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Rio de Janeiro, v.35, n.12, p. 1245-1249, 2009.