

PARACOCCIDIOIDOMICOSE: REVISÃO

Tatiane Ferreira Petroni¹, Lais Anahí de Paula Souza¹, Deigilam Cestari Esteves¹, Érica Daniele de Oliveira²,
Mario Augusto Ono³

1. Docentes do curso de Biomedicina das Faculdades Integradas de Três Lagoas-AEMS
2. Discente de Biomedicina das Faculdades Integradas de Três Lagoas-AEMS
3. Docente e Pesquisador da Universidade Estadual de Londrina-PR

RESUMO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica, endêmica na América Latina, causada pelo fungo termodimórfico *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb). No Brasil, ela tem sido reportada nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste, e é considerada a oitava causa de mortes por doenças infecciosas e parasitárias. A infecção ocorre através da inalação de propágulos do fungo, presentes provavelmente no solo, que alcançam os pulmões e se disseminam por via hematogênica e/ou linfática para outros órgãos, como baço, fígado e linfonodos. Como o diagnóstico clínico não é conclusivo, o diagnóstico laboratorial faz-se necessário. A importância de um diagnóstico rápido e preciso desta micose é a possibilidade do início de terapia específica para evitar o aumento do dano ao pulmão e a disseminação deste fungo para outros órgãos. Para tanto, é necessário difundir o conhecimento existente acerca da PCM para os profissionais da saúde, para que estes possam contribuir para um diagnóstico correto, para obtenção de dados epidemiológicos reais, e para um melhor entendimento da doença.

Palavras-chave: *Paracoccidioides brasiliensis*, Paracoccidioidomicose, diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma micose sistêmica causada pelo fungo *Paracoccidioides brasiliensis*. Adolpho Lutz, em 1908, descreveu os primeiros casos de PCM em dois pacientes com lesões nasofaríngeas (LUTZ, 1908). A PCM recebeu denominações como Blastomicose Sul-Americana, moléstia de Lutz-Splendore-Almeida, entre outras (LACAZ, 1994).

O agente etiológico da PCM apresenta dimorfismo termo-dependente. O fungo cresce a 25°C na forma de micélio (forma M) que apresenta aspecto de hifas finas e septadas, com clamidoconídios terminais ou intercalados (Figura 1); enquanto que a 37°C e nos tecidos infectados e nas secreções do hospedeiro são encontradas na forma de leveduras arredondadas (forma L) mostrando-se isoladas ou em pequenos agrupamentos de células. Podem apresentar brotamentos únicos ou múltiplos que são os blastoconídios dispostos em torno da levedura-mãe, à qual se unem por estreitas pontes celulares. Sua imagem microscópica lembra a roda de leme de navio (Figura 1) (LACAZ, 1994).

No meio de cultura, as leveduras formam colônias de cor creme e aspecto cerebriforme. A parede celular é composta internamente por quitina e externamente por glicopeptídeos, glicolipídios e polissacarídeos. A forma de crescimento do fungo depende da proporção de polissacarídeo relativa de alfa-glucana (levedura) e da beta-glucana (micélio), além disso, o fungo produz enzimas, como a urease, proteases e fosfolipase. Ainda, liberam em meio de cultura exoantígenos, entre eles, uma glicoproteína de 43kDa (MARTINEZ, 2005).

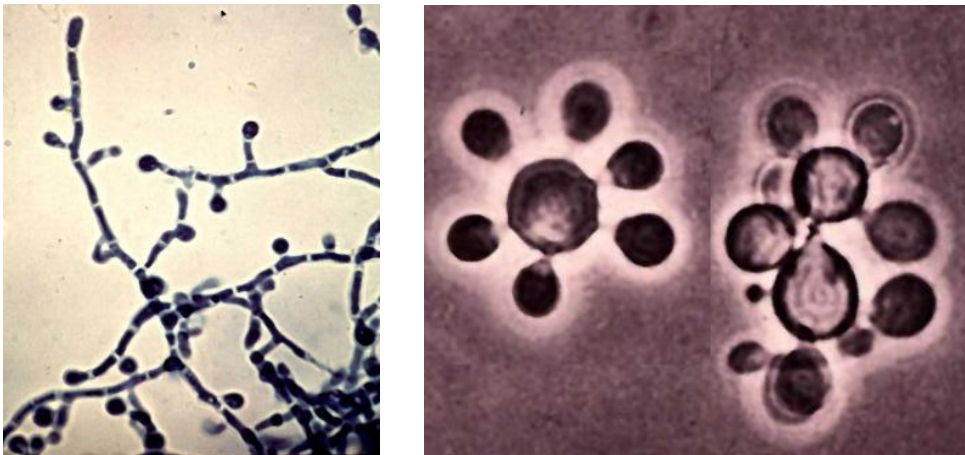


FIGURA 1 - *P. brasiliensis* na forma de micélio a 25°C e na forma leveduriforme com múltiplos brotamentos a 37°C. Fonte: (botit.botany.wisc.edu/toms_fungi/jan2005.html)

Entre as doenças infecciosas e parasitárias, a PCM é considerada a oitava causa de mortalidade no Brasil. No período de 1980 a 1995 foram registrados 3.181 casos de óbitos por PCM, resultando em uma taxa média anual de 1,45/milhões de habitantes, havendo registro de óbitos pela moléstia em um quarto dos municípios brasileiros (COUTINHO et al., 2002). No Paraná, onde é diagnosticada em quase todo o Estado, corresponde à quinta causa de óbitos por doenças dessa natureza e é onde está registrada a maior taxa de mortalidade do Sul (3,52) (COUTINHO et al., 2002). Além da região Sul, a PCM tem sido reportada nas regiões Sudeste e Centro-Oeste (BRUMMER et al., 1993; BLOTTA e CAMARGO, 1993).

Os casos autóctones de PCM estão restritos à América Latina, estendendo-se do México à Argentina (ALBORNOZ, 1971; SAN-BLAS e NINO-VEGA, 2001).

Há estimativa de que cerca de 10 milhões de pessoas podem estar infectados com *P. brasiliensis* e que 2% destas podem vir a desenvolver a doença (McEWEN, 1995).

Uma vez que a PCM não é doença de notificação compulsória, não se tem dados precisos sobre sua incidência no Brasil. Os cálculos de prevalência, incidência e morbidade da micose baseiam-se em relatos de inquéritos epidemiológicos e de séries de casos. Com base na experiência de serviços de referência no atendimento de pacientes com PCM, acredita-se que sua incidência em zonas endêmicas varie de 3 a 4 novos casos/milhão até 1 a 3 novos casos por 100 mil habitantes/ano.

O grande fator de risco para aquisição da infecção são as profissões ou atividades relacionadas ao manejo do solo contaminado com o fungo, como por exemplo, atividades agrícolas, terraplenagem, preparo de solo, práticas de jardinagens, transporte de produtos vegetais, entre outros. Em todas as casuísticas, observa-se que a grande maioria dos pacientes exerceu atividade agrícola nas duas primeiras décadas de vida, tendo nessa época provavelmente adquirida a infecção, embora as manifestações clínicas tenham surgido muitos anos depois. A maioria destes pacientes, quando procuram atenção médica, já saíram da área endêmica, residindo em centros urbanos onde exercem outras atividades, não ligadas ao trato do solo (SHIKANAI-YASSUDA et al., 2006). A infecção provavelmente é adquirida pelos seres humanos por meio da inalação de propágulos do fungo que no parênquima pulmonar, transformam-se em leveduras que podem permanecer confinadas localmente, causando

uma infecção crônica, ou disseminar para outros órgãos. O pulmão, fígado, linfonodos, baço, rim, adrenais, mucosas e pele são os órgãos mais frequentemente afetados (FRANCO e MONTENEGRO, 1982).

Segundo o *International Colloquium on Paracoccidioidomycosis* realizado em Medellín, Colômbia, 1986, a PCM foi classificada em PCM-infecção, PCM-doença de forma aguda ou subaguda (forma juvenil), forma crônica (tipo adulta) ou forma residual (sequelas). A PCM crônica pode ser classificada em PCM unifocal ou multifocal conforme o número de locais de lesões (FRANCO, 1986).

A PCM-infecção ocorre em indivíduos de ambos os sexos, aparentemente saudáveis, que residem ou residiram em zona endêmica e que têm reação intradérmica positiva para antígeno de *P. brasiliensis*, porém não há desenvolvimento da doença (FRANCO, 1986).

A PCM-doença afeta principalmente trabalhadores rurais do sexo masculino, com idade média de 40 anos. A doença progride lentamente e o período de incubação pode durar meses ou anos. A forma aguda ou juvenil é caracterizada por um período curto de incubação (semanas a meses) e por envolvimento do sistema reticuloendotelial (LONDERO e MELO, 1983). A PCM tem sido observada em pacientes de todas as faixas etárias a partir dos três anos de vida e com acentuada predominância entre 30 e 50 anos de idade. Até a puberdade, a incidência da moléstia é idêntica para ambos os sexos (WANKE E LONDERO, 1994). Contudo, na idade adulta, mais de 80% dos pacientes são do sexo masculino. Este fato se explica pela proteção conferida pelos estrógenos, que inibem a transformação de micélio e conídios em leveduras, além da mulher ter menor envolvimento com o trabalho em área rural (MARTINEZ, 2005).

A PCM pode comprometer qualquer órgão e revela tendência a disseminação, fazendo com que o quadro clínico seja bastante variado. O Quadro 1 apresenta a frequência de comprometimento dos diferentes órgãos em estudo necroscópico e em pacientes atendidos em clínicas de moléstias infecciosas e parasitárias (MENDES, 2005).

QUADRO 1. Órgãos comprometidos por *Paracoccidioides brasiliensis* em 25 necropsias realizadas no Departamento de Patologia e em 173 doentes atendidos na Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

ÓRGÃOS COMPROMETIDOS	CASOS OBSERVADOS			
	Em necropsias		Em doentes	
	N	%	n	%
Pulmões	24	96,0	128	74
Linfonodos	18	72,0	63	36,4
Mucosas das vias aerodigestivas superiores	15	60,0	83	48,0
Supra-renais	11	44,0	6	3,5
Sistema nervoso central	9	36,0	1	0,6
Fígado	8	32,0	0	0,0
Baço	7	28,0	0	0,0
Pele	6	24,0	22	12,7
Rins	4	16,0	0	0,0

Medula óssea	3	12,0	0	0,0
Coração	3	12,0	0	0,0
Aparelho digestivo	2	8,0	6	6,5
Testículo	2	8,0	1	0,6
Próstata	2	8,0	1	0,6
Olhos	0	0,0	2	1,2
Mamas	0	0,0	1	0,6

Fonte: MENDES, 2005

O contato inicial do hospedeiro com o fungo costuma evoluir para uma infecção subclínica ou assintomática (PCM infecção) detectada apenas por teste intradérmico com a paracoccidioidina ou por achado de necrópsia. Se há progressão da infecção, duas formas clínicas são descritas: a forma aguda ou tipo juvenil e a forma crônica. A primeira é menos frequente, representa menos de 10% da casuística geral desta micose. É observada em crianças de ambos os sexos ou em adultos abaixo de 30 anos, Seu desenvolvimento ocorre dentro de algumas semanas a meses, é mais grave, o que leva a uma taxa significativa de mortalidade devido à hipertrofia do sistema reticuloendotelial (WALMSLEY-BORGES, 2002). A adenopatia constitui a principal queixa do paciente, afetando as cadeias ganglionares do segmento cefálico, seguida pelas glândulas subclaviculares e axilares; hepatoesplenomegalia, disfunção de medula óssea, lesões de pele e múltiplas lesões osteolíticas podem também ser observadas. Febre e emagrecimento acompanham o quadro e em poucas semanas há sério comprometimento das condições gerais do paciente. Complicações decorrentes de adenomegalia em cavidades podem levar a icterícia obstrutiva ou até síndrome de compressão de veia cava superior. Diarréia e hipoproteinemia podem ocorrer por envolvimento de vasos linfáticos intestinais com prejuízo da drenagem de linfa e decorrente má absorção intestinal.

A PCM crônica do adulto é a forma de apresentação mais frequente, ocorre predominantemente no sexo masculino e caracteriza-se por uma evolução de vários meses onde predominam a adinamia, emagrecimento, lesões tegumentares e às vezes linfadenopatia. A presença de febre é irregular e em geral pouco intensa. Seu surgimento pode ser decorrente de co-infecções bacterianas como *Mycobacterium tuberculosis* ou outros germes comuns. O pulmão é o órgão mais frequentemente acometido, cerca de 80 a 90% dos casos (SHIKANAI-YASUDA, 2006), sua manifestação clínica é muito insidiosa, compreendendo tosse seca, posteriormente produtiva, e dispnéia aos esforços. Em muitos casos, é paradoxal a pobreza do quadro clínico respiratório quando comparado à exuberância das lesões pulmonares documentadas por imagens radiológicas de tórax (FIGURA 2). Por outro lado, em alguns pacientes a teleradiografia de tórax pode não detectar lesões pequenas ou de pouca densidade, já com a tomografia torácica de alta resolução, uma variedade de imagens tem sido revelada.

As lesões da mucosa oral, faringe e laringe são muito comuns e com frequência são as maiores causas de consulta ao dentista. Resultam de disseminação hematogênica do fungo a partir de um foco primário pulmonar e geralmente correlacionam-se com maior gravidade do processo infeccioso. Apresentam aspecto polimórfico e frequentemente são distribuídas em face e em torno de orifícios naturais do corpo, como boca, nariz e ânus. Na boca, nota-se a presença de ulcerações de aspecto moriforme (FIGURA 2), geralmente acompanhada de sialorréia, sangramento, abaulamento dentário e dor. Lesões de palato mole e faringe causam odinofagia que

levam a emagrecimento e à piora do estado geral do paciente. O acometimento da laringe e cordas vocais ocasiona diversos graus de disfonia, ou mesmo afonia.

Outros locais frequentemente envolvidos na infecção sistêmica incluem os linfonodos, glândulas supra-renais, intestinos e SNC. Com menor frequência o sistema ósteo-articular, fígado, baço, próstata e órgãos genitais, tireóide, globo ocular, aorta, pericárdio etc., podem ser acometidos. As sequelas mais limitantes desta micose incluem quadros de insuficiência pulmonar crônica, doença de Addison e linfangiectasia com má-absorção intestinal.

O polimorfismo da apresentação clínica da paracoccidioidomicose permite que esta doença seja incluída no diagnóstico diferencial de várias condições clínicas, de causa infecciosa ou não. Entre as doenças respiratórias, a diferenciação deve ser feita com a tuberculose, histoplasmose, coccidioidomicose e a sarcoidose. As lesões mucosas devem ser diferenciadas da leishmaniose tegumentar, das lesões mucosas da histoplasmose e de lesões neoplásicas.

As manifestações cutâneas da paracoccidioidomicose podem confundir-se com formas linfocutâneas e verruciformes da esporotricose, com lesões de cromoblastomicose, lobomicose (Doença de Jorge Lobo), hanseníase, treponematoses ou com neoplasias de pele. Na forma juvenil, os principais diagnósticos diferenciais são doença linfoproliferativa, histoplasmose, calazar, tuberculose e outras micobacterioses.



FIGURA 2 - Paracoccidioidomicose. Vegetações discretas no nariz (superior esquerda); vegetação exuberante no lábio inferior (superior direita); fistulização no pescoço e lesões na face (inferior esquerda) e RX de tórax com lesões infiltrativas bilaterais. Fonte: (www.dermato.med.br/.../artigos/2000micoses.htm).

DIAGNÓSTICO

A importância de um diagnóstico rápido e preciso desta micose é a possibilidade do início de terapia específica para evitar tanto o aumento do dano ao pulmão quanto à disseminação deste fungo para outros órgãos e o desenvolvimento de fibrose. Vários métodos têm sido utilizados para o diagnóstico da PCM; entre eles os microbiológicos, imunológicos, histopatológicos e moleculares.

O exame microscópico direto em amostra clínica caracteriza-se pela presença do agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, a partir de exame a fresco, biópsia ou pelo isolamento e identificação do fungo por meio do cultivo de material clínico. As células apresentam aspecto leveduriformes esféricas birrefringentes, com 10 a 30 µm de diâmetro, de parede grossa e com múltiplos brotamentos, unidos por hastes estreitas às células-mãe (Figura 1). Na amostra clínica, podem também ser encontradas as formas de micélio que são formadas por hifas finas e septadas, clamidósporos terminais ou intercalados (Figura 1) (NASCIMENTO, 2005).

Entretanto, muito embora o diagnóstico microbiológico possa ser considerado o padrão ouro para confirmação da hipótese diagnóstica, devido às dificuldades na obtenção de materiais clínicos, testes imunológicos baseados na detecção de anticorpos específicos tem sido utilizados, e incluem métodos tais como: Fixação do complemento, Imunodifusão e ELISA- ensaio imunoenzimático (CORREA, 2006).

Ensaio sorológicos têm sido amplamente utilizados no diagnóstico e no segmento do paciente. A quantificação de anticorpos fornece dados para a avaliação da terapia antifúngica e para o prognóstico dos casos. Entretanto, um dos principais problemas destes testes é a alta reatividade cruzada com outros fungos, como *Histoplasma capsulatum*; devido ao uso de antígenos brutos preparados a partir de microrganismos inteiros e seus produtos metabólicos. Além disso, a complexidade e demora da obtenção destes antígenos e uma alta variabilidade, faz com que haja uma grande dificuldade na padronização de técnicas para diagnóstico em diferentes laboratórios (CORREA, 2006). A frequência de resultados positivos na detecção de anticorpos em soros de pacientes com PCM é elevada, podendo chegar a 100% dos casos, dependendo do tipo de teste utilizado e o estágio da doença. A sensibilidade e especificidade dependem do método e dos antígenos empregados.

O desejável seria obter antígenos de *P. brasiliensis* que fossem específicos, purificados, não glicosilados, padronizados entre os laboratórios e que fossem produzidos em grande quantidade em um curto espaço de tempo. Embora não seja fácil obter este “antígeno perfeito”, alguns trabalhos já produziram proteínas para diagnóstico da PCM através da tecnologia do DNA recombinante com o objetivo de solucionar os problemas já relatados, e serão discutidos a seguir.

PROTEÍNAS DE DIAGNÓSTICO DA PCM

Gp43

O fungo *P. brasiliensis* tem uma estrutura antigênica complexa; entretanto, somente a glicoproteína de 43 kDa (gp43) é reconhecida por 100% dos pacientes com PCM (SOUZA et al. 1997). A identificação e purificação da gp43 (PUCCIA et al., 1986), antígeno idêntico ao E2 previamente descrito por Yarzabal et al. (1977), foi um grande passo na sorologia da PCM. A gp43 é um componente da superfície celular, liberada pelo fungo em sua fase exponencial de crescimento, com atividade de proteinase em meio ácido; pode ser processada e secretada através do retículo endoplasmático. Tem sido usada no imunodiagnóstico da PCM, mostrando alta especificidade e sensibilidade (PUCCIA et al., 1986; TRAVASSOS et al., 1995).

Gp43 foi o primeiro gene do fungo a ser clonado, inteiramente seqüenciado e expresso como uma proteína de fusão em uma bactéria (CISALPINO, 1996). As primeiras tentativas de clonar e expressar o gene que codifica a gp43 (TABA, 1989) tiveram como objetivo isolar uma molécula recombinante que pudesse ser utilizada no imunodiagnóstico, ser sequenciada para a identificação de epítomos peptídicos, e ser testada como um fator de virulência. O clone isolado, entretanto, era instável e não pôde ser utilizado em testes subsequentes.

Cisalpino et al. (1996) clonaram um fragmento genômico correspondente à porção carboxiterminal da proteína em um plasmídeo (pGEX), e o produto da expressão reagiu em imunoblots com anticorpos policlonais de coelho e de pacientes humanos anti-gp43. Entretanto, a proteína não apresentou solubilidade para ser utilizada no ensaio de ELISA.

Diniz et al. (2002) clonaram fragmentos e subfragmentos de cDNA de gp43 em plasmídeo pGEX em ligação com o gene da GST. A proteína foi expressa em *E. coli* DH5 α e a reatividade das proteínas recombinantes foi testada com anti-soro de coelho anti-gp43 e com soros de pacientes com PCM. Todos os soros de pacientes com PCM reconheceram a proteína madura fusionada à GST pelo *immunoblotting*, entretanto, esta proteína não foi obtida na forma solúvel a fim de ser utilizada em ensaios que utilizem o antígeno imobilizado, tal como o ELISA.

Devido a dificuldade de obtenção da gp43 solúvel, Carvalho et al. (2008) expressaram isoformas de gp43 recombinante em *Pichia pastoris*. A expressão extracelular de gp43 recombinante solúvel na levedura *Pichia pastoris* foi seguida de purificação e utilização em ensaios imunológicos tais como I.D. e *dot-blot* para avaliar a reatividade com soros de pacientes com PCM e outras micoses. Neste trabalho, altas porcentagens de reação cruzada com gp43 recombinante em *dot-blot* foram esperadas devido à natureza ubíqua de epítomos de manose entre fungos patogênicos. Na gp43 nativa, a principal fonte de reação cruzada parece ser uma única β -*Galf terminal*, pelo menos quando é considerado o ELISA (ALBUQUERQUE et al., 2005 e PUCCIA E TRAVASSOS, 1991).

Embora neste trabalho ocorra reação cruzada, os autores acreditam que a vantagem da proteína recombinante a partir de *P. pastoris* reside principalmente na reprodutibilidade para produção em grandes quantidades de uma sequência conhecida de gp43, que é expressa no sobrenadante da cultura em condições induzíveis em levedura de fácil crescimento e não-patogênica.

p27

McEwen et al. (1996) clonaram a proteína de 27kDa (p27) no plasmídeo pBluescript. A caracterização imunológica desta proteína recombinante mostrou que esta foi reconhecida por uma grande proporção dos soros de pacientes com PCM (ORTIZ et al., 1996). Ao ser avaliada em um ensaio de ELISA, esta proteína obteve valores de sensibilidade e especificidade de 73.4% e 87.5% respectivamente (ORTIZ et al., 1998). Entretanto, devido aos problemas encontrados quando as proteínas recombinantes de *P. brasiliensis* foram inicialmente produzidas, tais como a falta de solubilidade da proteína no caso da gp43, altos custos de produção e a complexidade do processo de produção da p27 fizeram com que fosse testado um novo ensaio que fosse fácil de desenvolver, com alta sensibilidade e especificidade, e que obtivesse resultados reprodutíveis em diferentes laboratórios (CORREA et al., 2006).

De fato, em 2006, Correa et al. subclonaram e expressaram a proteína p27, que foi utilizada como um antígeno no teste de *dot blot*. Neste trabalho, o gene do p27 foi subclonado no vetor pThio C e a proteína

expressa em células *E. coli* TOP10. A imunogenicidade da proteína produzida foi testada pela análise do *Western blot*; a proteína foi reconhecida pelos soros dos pacientes com PCM, enquanto nenhum sinal foi observado nas membranas tratadas com soros controle de pacientes com histoplasmose e tuberculose.

Devido à necessidade de métodos mais sensíveis e específicos e também da necessidade de testes com menos custos e menos demorados, a proteína p27 também foi utilizada no formato do *dot blot* (CORREA et al., 2006). Os resultados do *dot blot* mostraram que os anticorpos presentes no soro dos pacientes com PCM, quando utilizados como *pool* ou individualmente, reconhecem a proteína recombinante com nenhuma reação cruzada tendo sido observada com soros de pacientes com outras micoses ou tuberculose. Os resultados foram similares utilizando soros de pacientes com aspergilose, exceto em uma ocasião quando o soro de um destes pacientes apresentou um sinal positivo. A sensibilidade obtida utilizando p27 e *dot blot* foi 100% e a especificidade 98%. Esta reação cruzada é aceitável quando comparada com resultados de outros trabalhos em que antígenos complexos ou recombinantes são utilizados e diferentes metodologias para o ensaio são empregadas (CORREA et al., 2006).

Os resultados deste trabalho confirmam o valor do antígeno recombinante de 27 kDa no sorodiagnóstico da paracoccidioidomicose e que o formato do *dot blot* é uma alternativa para o ensaio imunoenzimático (CORREA, 2006).

Hsp60

A sequência completa de cDNA de HSP60 de *Paracoccidioides brasiliensis* foi superexpresso em *Escherichia coli* para produzir altos níveis de proteína recombinante. A proteína foi purificada por cromatografia de afinidade e 169 amostras de soro foram testadas para reatividade em análise de *Western blot* com proteína recombinante HSP60 purificado. *Immunoblots* indicaram que a proteína HSP60 recombinante de *P. brasiliensis* foi reconhecida por anticorpos em 72 de 75 amostras de pacientes com PCM. Nenhuma reatividade cruzada foi detectada com soros individuais de pacientes com aspergilose, esporotricose, criptococose e tuberculose. Reatividade para HSP60 foi observada em soros de 9,5% de indivíduos saudáveis controle e 11,5% de pacientes com histoplasmose. A alta sensibilidade e especificidade (97,3 e 92,5%, respectivamente) para HSP60 sugere que proteínas recombinantes podem ser utilizadas isoladamente ou em associação com outros antígenos recombinantes para detectar respostas de anticorpos específicos em pacientes infectados por *P. brasiliensis* (CUNHA et. al., 2002).

TRATAMENTO

O manejo terapêutico da PCM deve obrigatoriamente incluir medidas de suporte às complicações clínicas associadas ao envolvimento de diferentes órgãos pela micose além da terapêutica antifúngica específica. Diferente de outros fungos patogênicos, *P. brasiliensis* é sensível à maioria das drogas antifúngicas, inclusive aos sulfamídicos. Conseqüentemente, vários antifúngicos podem ser utilizados para o tratamento desses pacientes, tais como anfotericina B, sulfamídicos (sulfadiazina, associação sulfametoxazol/trimetoprim), azólicos (cetoconazol, fluconazol, itraconazol) (SHIKANAI-YASSUDA et al., 2006).

O itraconazol seria a opção terapêutica que permitiria o controle das formas leves e moderadas da doença em menor período de tempo. Entretanto, considerando que o medicamento não está disponível na rede pública da maioria dos Estados, a combinação sulfametoxazol-trimetoprim é a alternativa mais utilizada na terapêutica ambulatorial dos pacientes com PCM. Pacientes com formas graves, necessitando internação hospitalar, devem

receber anfotericina B ou associação sulfametoxazol/ trimetoprim por via intravenosa (SHIKANAI-YASSUDA et al., 2006).

Segundo Shikanai-Yassuda et al. (2006), o paciente deve permanecer em tratamento e acompanhamento até a obtenção dos critérios de cura, com base nos parâmetros clínicos, radiológicos e sorológicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante difundir o conhecimento acerca da Paracoccidioidomicose nas regiões consideradas endêmicas, como é o caso das regiões sul, sudeste e centro-oeste, para que estas informações contribuam para uma melhor formação de profissionais da saúde, os quais serão responsáveis pelo diagnóstico e tratamento adequados.

Os dados apresentados neste trabalho justificam a implantação de um protocolo para diagnóstico e tratamento da PCM na região Centro Sul e uma normatização para que a doença seja de notificação obrigatória.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALBORNOZ, M.B. Isolation of *Paracoccidioides brasiliensis* from rural soil in Venezuela. **Sabouraudia**, 9: 248-253, 1971.
- ALBUQUERQUE, C.F.; DA SILVA, S.H. e CAMARGO, Z.P. Improvement of the specificity of an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of paracoccidioidomycosis. **J Clin Microbiol**. 43 (4): 1944-6, 2005.
- BLOTTA, M.H.S.L. e CAMARGO Z.P. Immunological response to cell-free antigens of *Paracoccidioides brasiliensis*: relationship with clinical forms of paracoccidioidomycosis. **J. Clin. Microbiol**. 31: 671-676, 1993.
- BORGES-WALMSLEY, M. I., CHEN, D., SHU, X., WALMSLEY, A.R. The pathobiology of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Trends in Microbiology**. 10(2): 80-87, 2002.
- BRUMMER, E.; CASTANEDA, E. e RESTREPO, A. Paracoccidioidomycosis: An update. **Clin. Microbiol**. 6: 89-117, 1993.
- CARVALHO, K.C.; VALLEJO, M.C.; CAMARGO, Z.P. e PUCCIA, R. Use of recombinant gp43 isoforms expressed in *Pichia pastoris* for diagnosis of paracoccidioidomycosis. **Clin Vaccine Immunol**. (4): 622-9, 2008.
- CISALPINO, P.S.; PUCCIA, R.; YAMAUCHI, L.M.; CANO, M.I.; DA SILVEIRA, J.F.; TRAVASSOS, L.R. Cloning, characterization, and epitope expression of the major diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. **J Biol Chem**. 271(8): 4553-60, 1996.
- CORREA, M.M.; BEDOYA, A.M.; GUERRERO, M.P.; MENDEZ, J.; RESTREPO, A. e McEWEN, J.G. Diagnosis of paracoccidioidomycosis by a dot blot assay using a recombinant *Paracoccidioides brasiliensis* p27 protein. **Mycoses**. 50: 41-47, 2006.
- CORREA, M.M.; BEDOYA, A.M.; GUERRERO, M.P.; MENDEZ, J.; RESTREPO, A. e McEWEN, J.G. Diagnosis of paracoccidioidomycosis by a dot blot assay using a recombinant *Paracoccidioides brasiliensis* p27 protein. **Mycoses**. 50: 41-47, 2006.
- COUTINHO, Z.F.; SILVA, D.; LAZERA, M.; PETRI, V.; OLIVEIRA, R.M.O.; SABORZA, P.C. e WANKE, B. Paracoccidioidomycosis mortality in Brazil (1980-1995). **Cad Saúde Pública**, 18: 1441-54, 2002.

CUNHA, D.A.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.; SUELI, M.; FELIPE, S.; SALEM-IZACC, S.M.; DEEPE, G.S. Jr e SOARES, C.M. Heterologous expression, purification, and immunological reactivity of a recombinant HSP60 from *Paracoccidioides brasiliensis*. **Clin Diagn Lab Immunol.** 9(2): 374-7, 2002.

DINIZ, S.N.; CARVALHO, K.C.; CISALPINO, P.S.; SILVEIRA, J.F.; TRAVASSOS, L.R. e PUCCIA, R. Expression in bacteria of the gene encoding the gp43 antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*: immunological reactivity of the recombinant fusion proteins. **Clin Diagn Lab Immunol.**, 6: 1200-4, 2002.

FRANCO M. Host-parasite relationships in paracoccidioidomycosis. **J Med Vet Mycol.** 25: 5–18, 1986.

FRANCO, M.; MONTENEGRO, M.R.G. Anatomia patológica. In Paracoccidioidomicose: Blastomicose Sul-americana. Editado por G. del Negro, C. da S. Lacaz, A. M. Fiorillo. São Paulo, Sarvier, 97-117, 1982.

LACAZ, C. Historical evolution of the knowledge on paracoccidioidomycosis and its etiologic agent, *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Franco, M., Lacaz, C., Restrepo, A., Del Negro, G. (Eds.), Paracoccidioidomycosis. **CRC Press, Boca Ratón.** 1-11, 1994.

LACAZ, C. *Paracoccidioides brasiliensis*: Morphology; Evolutionary Cycle; Maintenance during Saprophytic Life; Biology, Virulence; Taxonomy. In: Franco, M., Lacaz, C., Restrepo, A., Del Negro, G. (Eds.), Paracoccidioidomycosis. **CRC Press, Boca Ratón,** 1-11, 1994

LONDERO, A.T. e MELLO, I.S. Paracoccidioidomycosis in childhood. A critical review. **Mycopathologia.** 82: 49-55, 1983.

LUTZ, A. Uma micose pseudo-coccidica localizada na boca e observada no Brasil: contribuição ao conhecimento das hypho-blastomycoses americanas. **Bras. Med.** 22: 141-144, 1908.

MARTINEZ, R. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-americana). In: FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. 3a. ed, São Paulo: Editora Atheneu, cap. 84.1, 1371-1373, 2005.

McEWEN, J.G.; GARCIA, A.M.; ORTIZ, B.L.; BOTERO, S. e RESTREPO, A. In search of the natural habitat of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Arch. Med. Res.** 26: 305-306, 1995.

McEWEN, J.G.; ORTIZ, B.L.; GARCIA, A.M.; FLOREZ, A.M.; BOTERO, S.; RESTREPO, A. Molecular cloning, nucleotide sequencing, and characterization of a 27-kDa antigenic protein from *Paracoccidioides brasiliensis*. **Fungal Genet Biol.** 20: 125–31, 1996.

MENDES, R. P. Paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul-americana) – Quadro clínico. In: FOCACCIA, R. Tratado de Infectologia. 3. ed, São Paulo: Editora Atheneu, cap. 84.4, 1381-1388, 2005.

NASCIMENTO, E. Isolamento e caracterização de microssatélites no fungo patogênico humano *Paracoccidioides brasiliensis*. Dissertação de Mestrado, 2005.

ORTIZ, B.L.; DÍEZ, S.; URÁN, M.E. et al. Use of the 27-kilodalton recombinant protein from *Paracoccidioides brasiliensis* in serodiagnosis of paracoccidioidomycosis. **Clin Diagn Lab Immunol.** 5: 826–30, 1998.

ORTIZ, B.L.; GARCIA, A.M.; RESTREPO, A. e McEWEN, J.G. Immunological characterization of a recombinant 27-kilodalton antigenic protein from *Paracoccidioides brasiliensis*. **Clin Diagn Lab Immunol.** 3: 239–41, 1996.

PUCCIA, R. e TRAVASSOS, L.R. 43 kDa glycoprotein from *Paracoccidioides brasiliensis*: immunochemical reactions with sera from patients with paracoccidioidomycosis, histoplasmosis, or Jorge Lobo's disease. **J. Clin. Microbiol.** 29: 1610-1615, 1991.

PUCCIA, R.; SCHENKMAN, S.; GORIN, P.A.J. e TRAVASSOS, L.R. Exocellular components of *Paracoccidioides brasiliensis*: identification of a specific antigen. **Infect. Immunol.** 53: 199-206, 1986.

SAN-BLAS, G. e NIÑO-VEGA, G. *Paracoccidioides brasiliensis*: virulence and host response. In R.L. Cihlar and R.A. Calderone (eds.), *Fungal pathogenesis: principles and clinical applications*, Marcel Dekker, Inc. New York, N.Y. p. 205-266, 2001.

SHIKANAI-YASUDA, M.A.; TELLES FILHO, F. de Q.; MENDES, R.P.; COLOMBO, A.L. e MORETTI, M.L. Guidelines in paracoccidioidomycosis. **Rev Soc Bras Med Trop.** 39(3): 297-310, 2006.

SOUZA, M. C.; GESZTESI, J.L.; SOUZA, A.R.; MORAES, J.Z.; LOPES, J.D. e CAMARGO, Z.P. Differences in reactivity of paracoccidioidomycosis sera with gp43 isoforms. **J. Med. Vet. Mycol.** 35: 13-18, 1997.

TABA, M.R.M.; SILVEIRA, J.F.; TRAVASSOS, L.R. e SCHENKMAN, S. Expression in *Escherichia coli* of a gene coding for epitopes of a diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Experimental Mycology**. 13: 223-230, 1989.

TRAVASSOS, L.R.; PUCCIA, R.; CISALPINO, P.; TABORDA, C.; RODRIGUES, E.G.; RODRIGUES, M.; SILVEIRA, J.F. e ALMEIDA, I.C. Biochemistry and molecular biology of the main diagnostic antigen of *Paracoccidioides brasiliensis*. **Arch Med Res**. 26: 297-304, 1995.

WANKE, B. e LONDERO, A. Epidemiology and paracoccidioidomycosis infection. In: Franco, M., Lacaz, C.S., Restrepo-Moreno, A., Del Negro, G. eds. *Paracoccidioidomycosis*. Boca Raton, Florida, CRC Press, 109-120, 1994.

YARZABAL, L.A.; BOUT, D.; NAQUIRA, F.; FRUIT, J. e ANDRIEU, S. Identification and purification of the specific antigen of *Paracoccidioides brasiliensis* responsible for immunoelectrophoretic band E. **Sabouraudia**. 15: 79- 85, ed. 1, 1977.