

OS MECANISMOS DE INIBIÇÃO FEMININO CONTRA A INFECÇÃO PELO *PARACOCIDIROIDES BRASILIENSIS*: REVISÃO DE LITERATURA

Eduarda Russi Castro¹
Larissa Silva do Amaral Pena¹
Max Luan de Sousa¹
Letícia Borges da Silva Heinen²

RESUMO

A Paracoccidioidomicose é uma micose sistêmica ocasionada pela infecção do *Paracoccidioides brasiliensis*, o desenvolvimento da doença acomete principalmente os homens adultos, que trabalham com manejo do solo habitado pelo fungo e que possuem uma queda de eficiência em seu sistema imunológico. Jovens até 20 anos podem adquirir a infecção sem distinção de gênero sexual, no entanto, as mulheres possuem o estradiol, um hormônio que inibe o desenvolvimento da doença em seu organismo. Este artigo visa relatar, brevemente, alguns casos de acometimento feminino desta patologia, já que estas possuem um nível elevado de estradiol se comparado aos homens. Tem-se como objetivo explicar os mecanismos de inibição desse hormônio contra infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. Para isso, foi realizada uma revisão literária de artigos que continham estudos sobre como o estradiol atua na patogenicidade do fungo, obtendo como resultado que o fungo possui uma proteína de ligação citoplasmática denominada EBP (Estradiol Binding Protein) que interagindo com o estradiol em quantidades elevadas, promove uma interação hormonal, na qual o hormônio liga-se ao sítio da proteína presente no fungo, impedindo a transformação da forma infectante (filamentosa) para a forma patogênica (leveduriforme). Também realizamos levantamento de dados de quatro relatos de caso em pacientes do sexo feminino acometidas pela doença. Conclui-se que a interação entre o sítio de ligação do fungo e o 17- β estradiol, na quantidade suficiente, promove resistência contra a manifestação da PCM (paracoccidioidomicose) em mulheres assim como fatores imunológicos que em conjunto com a ação do hormônio, promovem a eliminação completa do fungo.

Palavras-chave: **Paracoccidioidomicose; PCM; Estradiol; Mecanismo de Inibição.**

¹Alunos(as) do curso de Biomedicina no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

²Professor(a) do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

INTRODUÇÃO

A paracoccidiodomicose (PCM) é uma micose sistêmica endêmica, causada por fungos termodimórficos de duas espécies: *Paracoccidioides brasiliensis*, que é a mais comum e complexa; e o *Paracoccidioides lutzii*, uma espécie descoberta recentemente que no Brasil tem alcançado níveis epidêmicos (SHIKANAI-YASUDA et al, 2017). Devido ao longo período de latência da doença, é dificultada a determinação precisa do local de onde o fungo foi adquirido, além da dificuldade de reconhecimento da doença e acesso as formas de diagnósticos e tratamento (ALMEIDA, 2014).

Por se tratar de um fungo dimórfico, quando se encontra a temperatura de 20 a 25 graus encontra-se na forma filamentosa, e a temperatura de 35 a 37 graus se desenvolve em sua forma leveduriforme (PINTO, 2018).

A infecção ocorre, na maioria dos casos, pela inalação de esporos do fungo, provenientes do solo através das vias aéreas, que se diferenciam em forma leveduriforme patogênica (SHIKANAI-YASUDA et al, 2017). A PCM está classificada em fase de infecção, aguda/subaguda e crônica. Na forma aguda é apresentado com predomínio de um importante comprometimento fagocítico-monocitário, sendo manifestado por linfadenomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia. Já a fase crônica é marcada com o comprometimento pulmonar e lesões em orofaringe (RICCI et al, 2018).

O diagnóstico da PCM pode ser realizado por análises sorológicas, exame micológico direto e histopatológico, além de raios-X para avaliação pulmonar, sendo este um exame complementar. A PCM se caracteriza por apresentar em seus cortes histopatológicos, múltiplos brotamentos-filhos interligados a célula mãe, leva a semelhança de “orelhas de Mickey Mouse” (RICCI et al, 2018).

Esta doença se restringe ao continente Americano, e no Brasil a endemicidade do fungo apresenta-se no Sudeste (estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo e Minas Gerais), Sul (do Paraná ao norte do Rio Grande do Sul), além dos estados do Maranhão, Tocantins e, alarmantemente, o *Paracoccidioides lutzii* alcançou níveis epidêmicos em Rondônia, Pará e na região

Centro-Oeste (MARTINEZ, 2015). A PCM incide predominantemente em áreas rurais devido ao meio necessário para sua sobrevivência, meio úmido e rico em matérias orgânicas. Atividades e profissões que adquirem seu desenvolvimento, por base, o manejo de solo tais como terraplanagem, preparo de solo, práticas de jardinagens, constituem os maiores fatores de risco para a contaminação; ocorre principalmente em homens com fatores de risco como tabagismo e etilismo, os quais interferem na relação agente-hospedeiro, favorecendo a instalação da doença (ALMEIDA et al, 2014). Em mulheres os níveis adequados de estradiol podem inibir a transformação de micélio a levedura deste fungo (SHIKANAI-YASUDA et al, 2017).

No presente artigo, serão abordados esses mecanismos de inibição hormonal feminino em relação à paracoccidioidomicose e relatos de casos em mulheres, visto sua peculiaridade. Foi esperado compreender a resistência feminina contra a infecção pela PCM, com o objetivo de explicar como esse hormônio age diante ao fungo, e se realmente é o único fator de defesa entre mulheres em fase adulta. Após este entendimento pode-se conscientizar a população e comunidade científica sobre a mudança no comportamento hormonal dos hospedeiros ou do próprio fungo, servindo assim como uma base para a criação de políticas públicas de manejo, e até mesmo condutas médicas diferentes.

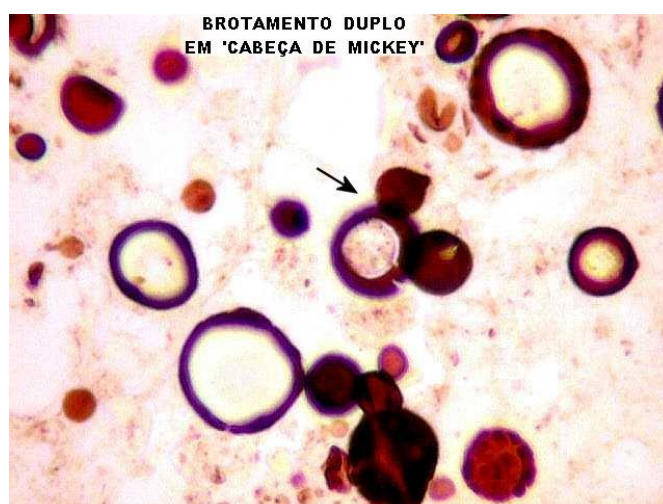


Figura 1 Fonte <<http://anatpat.unicamp.br/Dscn26005++.jpg>>

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo de casos obtidos por uma revisão de literatura, onde são abordados os mecanismos de inibição hormonal das mulheres sobre o *Paracoccidioides brasiliensis* e relatos de casos a respeito de mulheres acometidas pela paracoccidioidomicose. Foram utilizadas bases de dados oriundas principalmente, do SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO e PLOSONE. A pesquisa teve como base uma busca sistematizada, na qual foram selecionados estudos de 1986 até agosto de 2019, que continham informações sobre como o organismo feminino funciona e reage diante desta patologia.

Os artigos incluídos foram selecionados em revistas científicas, referências de artigos completos selecionados ou *sites* com reconhecida vinculação institucional e acadêmica. As publicações incluídas são da língua portuguesa ou inglesa, estudos publicados entre os anos de 1986 a agosto de 2019 e que obtinham como tema central casos de paracoccidioidomicose em mulheres e seu mecanismo de inibição. Não fizeram parte do estudo artigos científicos que não tenham como tema central a PCM, publicações escritas em qualquer outra língua que não seja o português ou o inglês ou *sites* que não possuem artigo liberado ao público.

Para a busca de artigos selecionados, foram utilizados vários termos, uma vez que diversos parâmetros foram analisados, como: <Manifestação clínica da paracoccidioidomicose em mulheres>; <fisiopatologia do *Paracoccidioides brasiliensis*>; <paracoccidioidomicose e mulheres>; <paracoccidioidomicose e hormônio estradiol>; <proteína EBP>; <17-β estradiol>; <mulheres acometidas por PCM>.

Quadro 1 - Descritores utilizados como estratégia de busca

Língua Inglesa	Língua Portuguesa
Clinical manifestation of paracoccidioidomycosis in women	Manifestação clínica da paracoccidioidomicose em mulheres
Pathophysiology of <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Fisiopatologia do <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>
Paracoccidioidomycosis and women	Paracoccidioidomicose e mulheres
Paracoccidioidomycosis and Estradiol hormone	Paracoccidioidomicose e hormônio estradiol
EBP Protein	Proteína EBP
17- β estradiol	17- β estradiol
Women affected by PCM	Mulheres acometidas por PCM

As etapas a serem seguidas para seleção de artigos foi inicialmente a seleção de base de dados específica do tema a ser estudado; em seguida o arquivamento da publicação selecionada, principalmente quando estava dentro dos critérios de inclusão e por fim a leitura completa do artigo. Os artigos selecionados como base de pesquisa, foram analisados e revisados com o intuito de entender o processo em que ocorre a inibição da transformação do *P. brasiliensis* para sua forma patogênica nas mulheres, além de promover conscientização sobre o grave problema de saúde pública.

Para este tipo de estudo não se faz necessário análise e aprovação por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), estando estabelecido na Resolução CNS-MS nº 466 de 2012.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O hormônio estradiol e a proteína fúngica EBP (Estradiol Binding Protein) estão diretamente ligados ao mecanismo de defesa feminino. O citosol do *Paracoccidioides brasiliensis* possui uma proteína de ligação denominada EBP, que apresenta uma alta afinidade para a 17- β estradiol, hormônio que bloqueia a transição de micelar para leveduriforme (MORAIS et al, 2018). Além de reduzir notavelmente o crescimento de células de leveduriformes do *P. brasiliensis* impedindo assim sua proliferação (PINZAM et al, 2010).

O fungo possui um sítio de ligação citoplasmática denominada EBP que ao entrar em contato com o estradiol em quantidades mais elevadas, promove uma comunicação hormonal, tal interação influencia o fungo a não se transformarem levedura, impedindo a manifestação da doença. Este mecanismo permite ao organismo feminino uma forma eficaz de inibir a patogenicidade do fungo, facilitando sua eliminação, pois sem a transformação para levedura o fungo fica vulnerável ao sistema imunológico do hospedeiro sendo destruído facilmente pelos macrófagos, a interação hormonal do estradiol com a EBP não destrói a levedura, apenas inibe sua transformação, dessa forma os macrófagos conseguem eliminar os filamentos presentes no organismo feminino, pois a resistência ao fungo não se dá apenas pela ação do hormônio, mas sim pela mútua cooperação entre o sistema imunológico e a interação do hormônio com o sítio de ligação do fungo. Existem relatos na literatura, em que o organismo feminino torna-se mais susceptível quando se tem alterações hormonais como na menopausa ou em gestantes que ao entrar em contato com o fungo estimula a endosporulação e liberam endósporos pelo organismo (SHANKAR et al, 2011).

Segundo SHANKAR e colaboradores (2011), além do bloqueio hormonal de transição da fase infectante para patogênica do fungo, existe um fator imunológico desencadeado por cada gênero que também está relacionado ao mecanismo de resistência à manifestação da PCM. Há na literatura um estudo realizado com fêmeas e machos de ratos, onde é feita uma comparação às respostas imunológicas de cada um a infecção por leveduras de *Paracoccidioides*. Observou-se que as

células Th1 do sistema imune inata das fêmeas foram mais ativadas pela paracoccidiodina, antígeno do *Paracoccidioides brasiliensis*. Foi constatado que os macrófagos, de ambos os sexos, quando foram estimulados pelo antígeno, responderam sendo ativados para fagocitar o agente invasor, porém as atividades fungicidas dos macrófagos foram duas vezes de maior eficiência nas fêmeas, obtendo assim uma maior depuração do fungo. Através de uma análise de qPCR quantitativo específica para mRNA de *Paracoccidioides brasiliensis*, foi demonstrado que a carga fúngica em células do pulmão e fígado dos machos era extremamente maior do que nas fêmeas. Por essa resposta imunológica acontecer nas fases iniciais da infecção, esses mecanismos podem ser os maiores responsáveis pela resistência das fêmeas à paracoccidiodomicose (PINZAM et al, 2010).

- Relatos de Paracoccidiodomicose no sexo feminino

Foram descritos na literatura, quatro relatos de caso da doença acometendo pacientes do sexo feminino, sendo esta situação incomum devido ao mecanismo hormonal de inibição da forma patogênica do fungo. A faixa etária foi de 23 a 57 anos, todas as pacientes moravam em zona urbana na época do diagnóstico, sendo que uma delas quando mais jovem residia em zona rural. Em três dos relatos o principal sintoma foi perda de peso rápida, em dois surgiram úlceras dolorosas com aspecto muriforme e pontos hemáticos na gengiva, sintoma comum nessa patologia. Outros sintomas relatados em casos isolados foram sialorréia, dor abdominal crônica, calafrio, sudorese, cólica periumbilical intensa, linfadenomegalia cervical, supraclavicular e axilar (CAMPOS et al, 1986; FERREIRA, 2011; PEREIRA et al, 2012; TRISTÃO et al, 2019).

O exame que detecta concentração de estradiol no organismo foi abaixo do valor de referência para uma das pacientes. Havia duas pacientes gestantes e uma paciente que já havia entrado na menopausa, situações essas que diminuem a concentração de hormônio favorecendo a instalação da doença. Em dois dos relatos o tratamento realizado foi com anfotericina B, em um deles a duração foi de um mês devido paciente gestante que entrou em trabalho de parto com oito meses e morreu logo após, a outra teve o tratamento por quatro dias, evoluiu com hipocalemia, que é

um efeito adverso da medicação, e retornou o tratamento após o quadro ficar estável sendo realizada a reposição de potássio (CAMPOS et al, 1986; FERREIRA, 2011; PEREIRA et al, 2012; TRISTÃO et al, 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que de fato as mulheres tem um mecanismo de defesa relacionado à interação do 17- β estradiol, hormônio presente no hospedeiro feminino com a EBP (Estradiol Binding Protein), que inibe a patogenicidade em seu organismo.

Até o momento, acreditava-se que as mulheres eram mais resistentes a infecção pela PCM devido exclusivamente aos seus altos níveis de concentração do estradiol se comparado aos homens, porém, através da pesquisa bibliográfica realizada, vimos que os fatores imunológicos também são de grande influência em sua resistência, a ênfase está nos macrófagos, quando a imunidade está apta a defender o organismo de forma eficaz, eliminam a forma infectante as fagocitando, no entanto, quando a imunidade está comprometida, os macrófagos isolam regiões cronicamente inflamadas pelo fungo criando granulomas para conter sua propagação e apesar de muito raros, pois a paracoccidiodomicose não está na lista das doenças de notificação compulsória, há relatos existentes em mulheres, de idades variadas, e de forma agressiva.

A susceptibilidade feminina pode estar relacionada à queda hormonal ou a fatores imunitários, porém supõe-se ainda a mudança no estilo de vida feminino como fator de susceptibilidade, visto que existe um aumento de consumo de álcool e tabaco pelas mulheres, que são um dos fatores de susceptibilidade masculino diante dessa patologia.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, Hugo Luciano de. Paracoccidiodomicose: perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes diagnosticados nos serviços de referência do Estado de Mato Grosso (2006-2013). 2014. 75 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Medicina, Cuiabá, 2014.**

CAMPOS, E. P. et al. Paracoccidiodomicose genital feminina: descrição de um caso clínico. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 28, n. 1, p. 56-60, 1986.

FERREIRA, Alana Carolina dos Santos. Paracoccidiodomicose em paciente feminino. 22 f. **Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Odontologia) - Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2011.**

MARTINEZ, Roberto. Epidemiologia da paracoccidiodomicose. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 19, p. 11-20, 2015.

MORAIS, Camila Oliveira Barbosa de, et al. Expressão heteróloga e caracterização funcional da proteína Atx1 em Paracoccidiodoides spp. **Sistema de bibliotecas da UFG. Goiânia, 2018.**

PEREIRA, C.M. et al. Paracoccidiodomicose na gravidez: relato de caso atípico. **Revista Brasileira de Doenças Infecciosas**, v. 16, n. 5, 2012.

PINTO, Maria Inêz do Prado. Paracoccidiodomicose: desafios do diagnóstico e cura. **Trabalho de Conclusão de Curso (bacharelado- biomedicina) Centro Universitário São Lucas, Faculdade de Biomedicina de Porto Velho, 2018.**

PINZAN, Camila Figueiredo et al. Immunological basis for the gender differences in murine Paracoccidiodoides brasiliensis infection. **PLoSone**, v. 5, n. 5, p. e10757, 2010.

RICCI, Carolina Daniela et al. Paracoccidiodomicose: forma crônica cutânea. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 20, n. 1, p. 51-54, 2018.

SHANKAR, Jata et al. Hormônios e resistência das mulheres à paracoccidiodomicose. **Clinicalmicrobiologyreviews**, 24.2: 296-313. 2011.

SHIKANAI-YASUDA, Maria Aparecida et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidiodomicose-2017. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, p. e0500001, 2018.

TRISTÃO, Larissa Silva et al. Paracoccidiodomicose na gestação: relato de caso. **HU Revista**, v. 45, n. 1, p. 93-97, 2019.