

ESTUDOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDSON DA SILVA
(ORGANIZADOR)



ESTUDOS EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EDSON DA SILVA
(ORGANIZADOR)



2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Geraldo Alves

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
 Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
 Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
 Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
 Prof^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
 Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
 Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^a Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Prof^a Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Prof^a Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
E82	<p>Estudos em ciências da saúde 1 [recurso eletrônico] / Organizador Edson da Silva. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-86002-25-6 DOI 10.22533/at.ed.256200603</p> <p>1. Ciências da saúde – Pesquisa – Brasil. 2. Saúde – Brasil. I.Silva, Edson da.</p> <p style="text-align: right;">CDD 362.1</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

É com grande satisfação que celebro, com os demais autores e colaboradores, o lançamento da coletânea “Estudos em ciências da saúde”, objetivando acompanhar as atualizações no conhecimento acadêmico da área. É essencial lembrarmos que as ciências da saúde estudam todos os aspectos relacionados ao processo saúde-doença. Este campo de estudo tem como objetivo desenvolver conhecimentos, intervenções e tecnologias para uso em saúde com a finalidade de aprimorar o tratamento e a assistência de pacientes.

A obra foi organizada em dois volumes. O volume 1 contém 14 capítulos, frutos do dedicado trabalho de pesquisadores que se empenham em prol do desenvolvimento científico e da formação de qualidade no ensino superior e na pós-graduação. Os estudos deste volume avaliam temas relacionados à assistência ao paciente, ao desenvolvimento científico e tecnológico e aos fatores relacionados a determinadas doenças ou condições de saúde.

Espero que todos os acadêmicos e profissionais da área aproveitem o conhecimento compartilhado pelos autores neste e-book. Na certeza de que esta obra muito contribuirá para todos aqueles que se deparam com os temas abordados, desejo-lhe uma ótima leitura.

Edson da Silva

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ABORDAGENS BIOTECNOLÓGICAS: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE	
Franciele Abigail Vilugron Rodrigues-Vendramini Bruna Lauton Simões Karina Mayumi Sakita Daniella Renata Faria Isis Regina Grenier Capoci Glaucia Sayuri Arita Pollyanna Cristina Vincenzi Conrado Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça Terezinha Inez Estivalet Svidzinski Flávio Augusto Vicente Seixas Erika Seki Kioshima	
DOI 10.22533/at.ed.2562006031	
CAPÍTULO 2	15
CRISTAIS NAS HORTALIÇAS: UM INGREDIENTE DESCONHECIDO NA ALIMENTAÇÃO DIÁRIA	
Aliny Férras Peçanha Vanessa dos Santos Barbosa Kevin da Silva Daniel Brena da Silva Alves Pereira	
DOI 10.22533/at.ed.2562006032	
CAPÍTULO 3	23
RELAÇÃO ENTRE HABILIDADES FUNCIONAIS E AMPLITUDE DO MOVIMENTO DE FLEXÃO DE JOELHO EM IDOSOS COM OSTEOARTRITE DE JOELHO: ESTUDO TRANSVERSAL	
Thamires Marques Ruivo Geovane Sawczuk Marcelo Taglietti Jefferson Rosa Cardoso Ligia Maria Facci	
DOI 10.22533/at.ed.2562006033	
CAPÍTULO 4	36
ANÁLISE QUANTITATIVA DOS TEORES DE CLORIDRATO DE SERTRALINA EM MEDICAMENTOS MANIPULADOS E INDUSTRIALIZADOS, COMERCIALIZADOS NA CIDADE DE RIO VERDE-GO	
Amanda Ferreira França Beatriz Nascimento Vieira Ely de Paula Oliveira Sâmara Huang Bastos Nayara Ferreira França Jeová David Ferreira Vicente Guerra Filho Jair Pereira de Melo Junior	
DOI 10.22533/at.ed.2562006034	

CAPÍTULO 5 46

FEBRE MACULOSA NO ESTADO DE SÃO PAULO: ANÁLISE TEMPORAL DE CASOS ENTRE 2001 E 2017

Lucas Mariscal Alves De Martin
Luiza Magalhães Kassar
Paola Napolitano Pereira
Lucimara Cristina da Silveira
Marcela Cristina Apolari Cabrini
Raíssa Corrêa Torres
Thatianne Pereira da Costa Neves
André Ricardo Ribas Freitas

DOI 10.22533/at.ed.2562006035

CAPÍTULO 6 52

INTOXICAÇÕES EXÓGENAS AGUDAS POR AGROTÓXICOS EM UNIDADES DE EMERGÊNCIA HOSPITALAR

Douglas Acosta Lemos
Isabel Cristina Hilgert Genz
Kelen Zanin
Patricia Aline Ferri Vivian
Júlio César Stobbe
Jairo José Caovilla
Ivana Loraine Lindemann
Larissa Acosta Lemos

DOI 10.22533/at.ed.2562006036

CAPÍTULO 7 57

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS NASCIDOS VIVOS COM MALFORMAÇÕES DO SISTEMA CIRCULATÓRIO NO ESTADO DE SANTA CATARINA NO PERÍODO DE 2013 A 2016

Bruna Ventura Lapazini
Raquel Tatielli Daneluz Rintzel
Junir Antonio Lutinski

DOI 10.22533/at.ed.2562006037

CAPÍTULO 8 67

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE NA REGIÃO DOS CAMPOS GERAIS

Lorena de Freitas Calixto
José Carlos Rebuglio Velloso
Elisângela Gueiber Montes
Marcelo Derbli Schafranski
Rômulo Lopes da Costa
Rodrigo Luiz Staichak
Juliane de Lara Berso
Crislaine Freitas
Fabiana Postiglione Mansani
Alceu de Oliveira Toledo Junior
Bruno Queiroz Zardo

DOI 10.22533/at.ed.2562006038

CAPÍTULO 9	73
REDUÇÃO DE DANOS: O QUE DIZ A CLIENTELA SUBMETIDA A ESSA POLÍTICA	
<p>Marcus Túlio Caldas Amanda França Cruz Ximenes Maria Eduarda Calado Macêdo Vivian Letícia Rudnick Ueta</p>	
DOI 10.22533/at.ed.2562006039	
CAPÍTULO 10	88
AVALIAÇÃO DOS DADOS EPIDEMIOLÓGICOS DE DOENÇAS TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS NA REGIÃO NORDESTE EM 2018	
<p>Kelly Lima Teixeira Michelle Santana de Almeida Rosiane da Conceição Gomes Meneses Isabela Silva Santos Mayara Cordeiro Oliveira Fernandes</p>	
DOI 10.22533/at.ed.25620060310	
CAPÍTULO 11	98
INOVAÇÃO EM SABONETE ÍNTIMO LÍQUIDO CONTENDO A MISTURA DE MÉIS DE ABELHAS INDÍGENAS SEM FERRÃO	
<p>Briani Gisele Bigotto Vanessa Dala Pola Milena Yumi Silvério Matsumoto Gerson Nakazato Renata Katsuko Takayama Kobayashi Luciano Aparecido Panagio Edson Aparecido Proni Audrey Alesandra Stingham Garcia Lonni</p>	
DOI 10.22533/at.ed.25620060311	
CAPÍTULO 12	111
AVALIAÇÃO DA RAZÃO NEUTRÓFILOS/LINFÓCITOS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA EM HEMODIÁLISE	
<p>Nathalia Rodrigues Bulka José Carlos Rebuglio Velloso Cristiane Rickli Barbosa Danielle Cristyane Kalva Borato</p>	
DOI 10.22533/at.ed.25620060312	
CAPÍTULO 13	116
ANÁLISE DE CARTÃO COMERCIAL PARA A DETECÇÃO DE DNA DE LEISHMANIA POR PCR EM TEMPO REAL EM AMOSTRAS CANINAS	
<p>Fernanda dos Santos Rolim Gessilí Santana Maria Lucia Rosa Rossetti</p>	
DOI 10.22533/at.ed.25620060313	
CAPÍTULO 14	121
PROFISSIONAIS DE SAÚDE E PARTICIPAÇÃO POPULAR: POLÍTICAS PÚBLICAS	

E TOMADAS DE DECISÕES EM SAÚDE

Jefferson Nunes dos Santos
Nadja Maria Flerêncio Gouveia dos Santos
Dária Catarina Silva Santos
Cláudia Fabiane Gomes Gonçalves
Kleber Fernando Rodrigues
Ana Karine Laranjeira de Sá
Raimundo Valmir de Oliveira
Valdirene Pereira da Silva Carvalho
Wendell Soares Carneiro
Marcelo Flávio Batista da Silva

DOI 10.22533/at.ed.25620060314

SOBRE O ORGANIZADOR..... 133

ÍNDICE REMISSIVO 134

ABORDAGENS BIOTECNOLÓGICAS: PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE PARACOCCIDIOIDOMICOSE

Data de aceite: 20/02/2020

Data de submissão: 03/12/2019

Franciele Abigail Vilugron Rodrigues-Vendramini

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/7388726985544585>

Bruna Lauton Simões

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/1197123799371099>

Karina Mayumi Sakita

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5443207840649185>

Daniella Renata Faria

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/8149284013968289>

Isis Regina Grenier Capoci

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/7635023163367086>

Glauca Sayuri Arita

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/2715032846624354>

Pollyanna Cristina Vincenzi Conrado

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/1228159995451401>

Patrícia de Souza Bonfim-Mendonça

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/0811966706767297>

Terezinha Inez Estivalet Svidzinski

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina
Maringá, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/9325751411452030>

Flávio Augusto Vicente Seixas

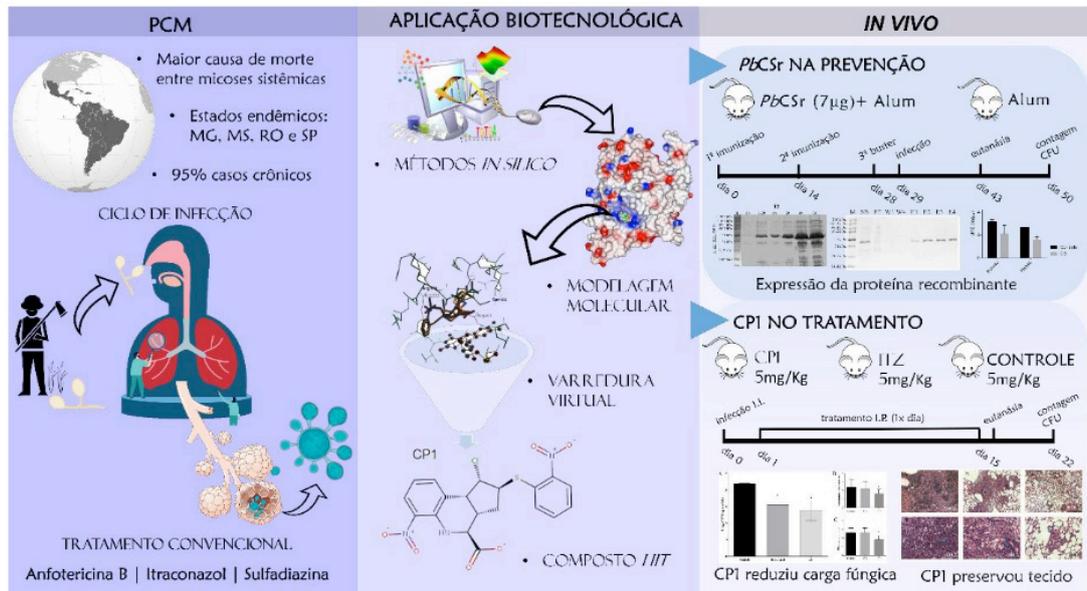
Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Tecnologia
Umuarama, Paraná

<http://lattes.cnpq.br/5957012058055684>

Erika Seki Kioshima

Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Análises Clínicas e Biomedicina

<http://lattes.cnpq.br/6634514282279519>



Visual Abstract

PALAVRAS-CHAVE: paracoccidioidomicose, antifúngicos, prevenção, corismato sintase

KEYWORDS: paracoccidioidomycosis, antifungals, prevention, corismate sintase

1 | INTRODUÇÃO

1.1 Paracoccidioidomicose

A paracoccidioidomicose (PCM) é uma infecção fúngica restrita à América Latina, cuja taxa de mortalidade é mais elevada entre as micoses sistêmicas (COUTINHO; SILVA; LAZERDA, 2002). No Brasil, as regiões sul, sudeste e centro-oeste apresentam a maior prevalência (COSTA; SILVA, 2014). O gênero *Paracoccidioides* é o responsável pela PCM, sendo *P. brasiliensis* e *P. lutzii* as espécies mais estudadas. Os custos sociais e econômicos desta doença são elevados, pois acomete indivíduos na idade produtiva, cujas sequelas podem gerar incapacidade laboral (TRAVASSOS; TABORDA; COLOMBO, 2008). Apesar do problema social, não é uma doença de notificação obrigatória no Sistema Único de Saúde (SUS) (MARTINEZ, 2015). Felizmente, em alguns estados brasileiros, como Minas Gerais, Mato Grosso do Sul e Rondônia, esta visão tem mudado, sendo a PCM uma doença de notificação compulsória. Em São Paulo tem sido recomendado que os casos confirmados sejam comunicadas ao SUS (COSTA; SILVA, 2014).

A infecção ocorre pela inalação de propágulos infecciosos presentes em solo contaminado, portanto profissionais rurais e indivíduos que fazem manejo de solo fazem parte do grupo de risco. As manifestações clínicas da PCM podem ser divididas em duas formas: aguda e crônica (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018). A forma aguda/subaguda, que acomete crianças e adolescentes, é responsável por

3 a 5% dos casos com evolução rápida. Os indivíduos apresentam febre alta e comprometimento do sistema linforeticular, adenomegalia e hepatoesplenomegalia. Já a forma crônica acomete >90% dos pacientes, principalmente adultos do sexo masculino, entre 30 e 60 anos. A doença progride lentamente, podendo levar anos até que seja diagnosticada. As manifestações pulmonares estão presentes em 90% dos casos, e o comprometimento da mucosa oral em até 50%.

É trivial que seja realizado um diagnóstico diferencial entre PCM e tuberculose pulmonar, pois são doenças muito semelhantes principalmente em relação às alterações radiográficas e às manifestações clínicas. O diagnóstico “padrão ouro” é o achado do fungo em espécimes clínicos. Curiosamente, a literatura relata que tuberculose e PCM podem comprometer um mesmo indivíduo, e essa associação ocorre em 5,5-19% dos casos, tornando mais difícil o diagnóstico de ambas as doenças (WANKE; AIDÊ, 2009). A cultura é o indicativo de doença ativa, porém apresenta baixa sensibilidade (MARTINEZ, 2004). As provas sorológicas têm grande importância no auxílio diagnóstico, como também avaliam a resposta ao tratamento e as recaídas da doença. A imunodifusão (ID) em duplo gel de ágar é o exame mais disponível na prática clínica, com sensibilidade e especificidade superiores a 80% e 90%, respectivamente (SILVA et al., 2008).

1.2 Opções terapêuticas

O tratamento da PCM consiste em duas fases: ataque e manutenção. O ataque corresponde ao controle imediato dos sinais e sintomas da doença, como também à redução da carga fúngica e recuperação da imunidade celular do hospedeiro, passo fundamental para o êxito do tratamento. A droga utilizada nessa fase, costumam ser mais potente, porém mais tóxica. A terapêutica de manutenção é realizada geralmente com medicamentos de administração oral e regime de tratamento mais longo (até 2 anos). O tratamento costuma continuar até que se obtenham critérios de cura, buscando reduzir o risco de recorrência da doença (SHIKANAI-YASUDA, 2015).

Apesar de muitos avanços no desenvolvimento de drogas antifúngicas durante a última década, o arsenal terapêutico é restrito à três grupos: poliênicos (anfotericina B); sulfas (sulfadiazina) e azólico (itraconazol) (MARTINEZ, 2004). A anfotericina B é recomendada para casos graves de PCM desde 1958, sendo o antifúngico de escolha na fase de ataque. No entanto, este fármaco possui importantes limitações, como administração endovenosa e alta nefrotoxicidade (DE CAMPOS et al., 1984). As formas lipossomais da Anfotericina B contribuíram pouco, pois apresentam custos elevados e vários efeitos adversos de infusão foram mantidos (ERIKSSON; SEIFERT; SCHAFFNER, 2001). Na fase de manutenção, o itraconazol (ITZ) continua sendo

a melhor opção terapêutica em pacientes não hospitalizados. O sulfametoxazol-trimetoprim também é frequentemente utilizado nesta fase (BORGES et al., 2014). No entanto, falha terapêutica já foi observada em 5% dos pacientes (SHIKANAI-YASUDA, 2015).

Diante deste contexto busca por fármacos mais específicos têm crescido, especialmente para diminuir o tempo de tratamento e minimizar os efeitos colaterais, que continuam sendo grandes desafios no tratamento da PCM. Atualmente, estima-se que o tempo necessário para o desenvolvimento de uma nova droga, desde as pesquisas laboratoriais até a sua chegada ao mercado, leva em torno de 14 anos e requer um investimento de 1.8 bilhões de dólares (PAUL et al., 2010). No entanto, o custo do desenvolvimento vem aumentando ao longo dos anos. Embora não haja um consenso sobre a causa, assume-se que as exigências legais para licenciamento de um novo fármaco sejam as principais causas (MARINHO; SEID; PIRRÓ, 2008).

1.3 Novas alternativas no tratamento e prevenção

A biotecnologia tem causado impacto significativo na área da saúde. Os avanços nas áreas da genômica vêm abrindo caminhos para que proteínas recombinantes (proteínas produzidas artificialmente) tenham aplicações no desenvolvimento de novas terapias, vacinas e diagnóstico. No Brasil, a biotecnologia é uma das principais linhas de ação em pesquisa e inovação (FREITAS; ANDRADE; LOPES, 2013). Neste sentido, o planejamento baseado na estrutura e no mecanismo de ação tem se mostrado uma estratégia eficiente e menos dispendiosa (BERNARDO; TONG, 2012).

A principal vantagem dos estudos *in silico* é que eles permitem a rápida varredura de grandes bibliotecas de moléculas, que podem ser compradas e/ou sintetizadas para avaliação experimental. Essas bibliotecas geralmente contêm grande número de compostos com propriedades *drug-like* (KAIRYS; FERNANDES; GILSON, 2006). Como tal, é desejável para minimizar a redundância ou para maximizar o número de moléculas líderes verdadeiras, as quais foram descobertas por otimização da diversidade da biblioteca ou, da similaridade com o alvo (BERNARDO; TONG, 2012).

As técnicas biotecnológicas também contribuem para obtenção de estrutura biológica nativa de alvos terapêuticos. Em 2019, três importantes estudos revelam proteínas recombinantes como alvos relevantes para desenvolvimento de vacinas preventivas e terapêuticas contra espécies causadoras de esporotricose, criptococose e candidemia (HESTER et al., 2019; PORTUONDO et al., 2019; SINGH et al., 2019). No entanto, para prevenir a infecção causada pelo *Paracoccidioides* spp. ainda não há vacinas disponíveis (SHIKANAI-YASUDA et al., 2018). Vale ressaltar que resultados promissores com alvos específicos do *P. brasiliensis* têm sido encontrados

em animais de laboratório (TABORDA et al., 2015).

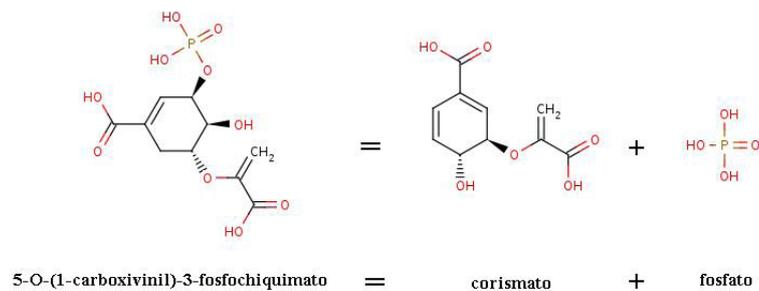
O alvo do antígeno mais estudado para desenvolvimento de vacinas profiláticas ou terapêuticas contra a PCM é a gp43. Esta proteína contém um peptídeo de 15 aminoácidos (QTLIAIHTLAIRYAN), conhecido como P10 caracterizado por ser reconhecido pelos linfócitos T. Estudos comprovam seu efeito protetor em diversas linhagens de camundongos contra a PCM (MARQUES et al., 2008). Outro alvo, cuja proteína recombinante induziu um efeito protetor em contra PCM, é a proteína de 27kDa presente na superfície e no citosol do *P. brasiliensis* (FERNANDES et al., 2011). Tanto p10 como rPb27 diminuíram carga fúngica e dano pulmonar na PCM experimental.

1.4 Corismato sintase (CS)

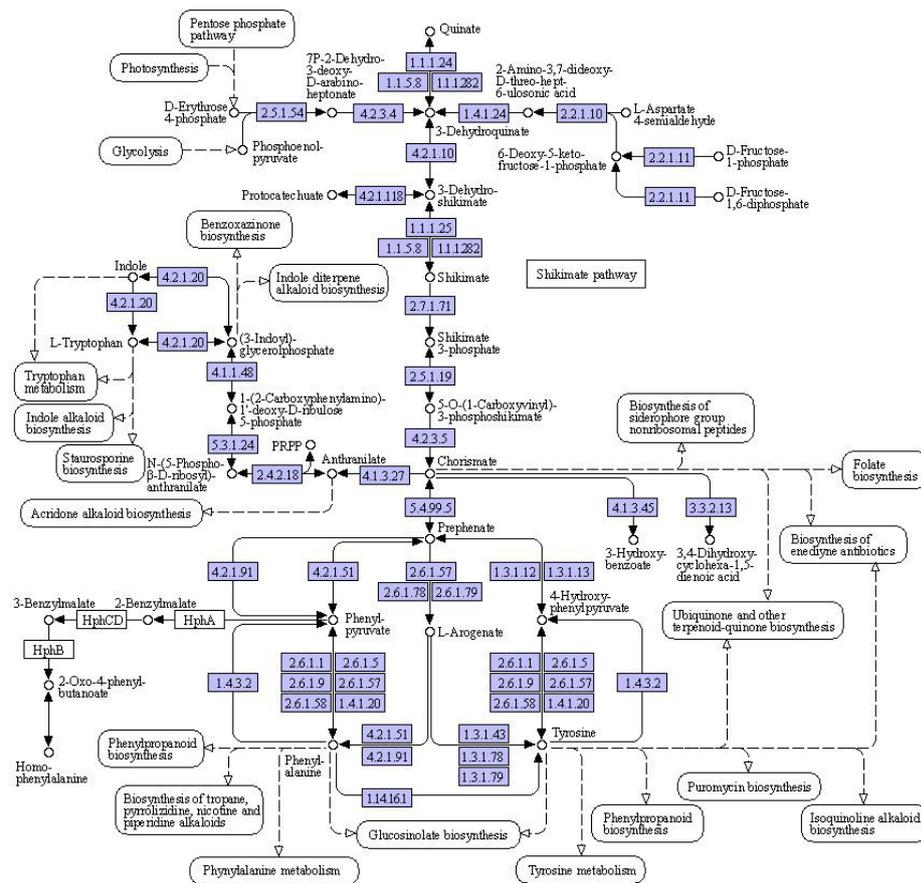
A corismato sintase (E.C. 4.2.3.5.) de *P. brasiliensis* (PbCS) é a enzima alvo deste estudo, a qual participa da sétima etapa da via do chiquimato (Fig. 1B) e catalisa o último passo da rota, convertendo o substrato 5-enolpiruvilchiquimato-3-fosfato (EPSP) em corismato na presença da flavina mononucleotídeo reduzida (FMNH₂ ou FMN_{red}) que não é consumida durante a reação (Fig.1A). Esta via está relacionada a biossíntese de aminoácidos aromáticos, como tirosina, triptofano e fenilalanina, e outros compostos de metabólitos secundários como, ubiquinona, vitamina K, PABA (ácido p-aminobenzóico), ácido p-hidroxibenzóico (precursor da coenzima-Q) e folato, produtos essenciais para sobrevivência (Fig.1B). Adicionalmente, esta importante via está ausente nos humanos, tornando as enzimas envolvidas nesta rota um atrativo para o desenvolvimento de novos fármacos (ZHI et al., 2014). A via do chiquimato está presente em fungos, bactérias, plantas superiores e também em parasitas do grupo apicomplexa (COGGINS et al., 2003).

A corismato sintase tem se mostrado um alvo promissor para diversos patógenos. Estudos recentes realizados *in silico* permitiram modelagem desta enzima para *Mycobacterium tuberculosis* (MtCS) e *Listeria monocytogenes* (LmCS). Os estudos de *docking* possibilitaram a seleção de possíveis inibidores da enzima LmCS (FERNANDES, 2007; HOSSAIN et al., 2015). Com a mesma estratégia de bioinformática, é possível usar o modelo de CS de *Plasmodium falciparum* para desenvolvimento de drogas anti-malária (TAPAS et al., 2011). Em bactérias como *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Streptococcus pneumoniae*, há uma lista de possíveis inibidores descritos para CS (PITCHANDI; HOPPER; RAO, 2013).

A



B PHENYLALANINE, TYROSINE AND TRYPTOPHAN BIOSYNTHESIS



00400 2/14/17
(c) Kanehisa Laboratories

Figura 1. Corismato sintase. (A) Reação catalisada pela enzima corismato sintase tendo como resultado o corismato. (B) Metabólitos resultantes da via do chiquimato. Retirados de Brenda e Kegg: <http://www.brenda-enzymes.org/structure.php?show=reaction&id=4.2.3.5&type=R&displayType=marvin> http://www.genome.jp/kegg-bin/show_pathway?scale=1.0&query=&map=ec00400&scale=1.5&auto_image=&show_description=hide&multi_query=

Embora a estrutura tridimensional de *PbCS* ainda não tenha sido determinada por método experimental (Difração de raios-X ou ressonância magnética), sua sequência de aminoácidos já possui *status* confirmado na base de dados Uniprot, e possui 66% de identidade com a enzima homóloga de *Saccharomyces cerevisiae* (uniprot: P28777), a qual possui estruturas cristalográficas determinadas (QUEVILLON-CHERUEL et al., 2004). Portanto, por meio de modelagem molecular e varredura virtual, foi selecionado um composto que interage com a *PbCS*, com maior avidez

que os inibidores já descritos na literatura. Adicionalmente, a proteína recombinante foi produzida a fim de conhecer sua capacidade imunogênica protetiva contra PCM.

2 | METODOLOGIA

2.1 Técnicas *in silico*

A metodologia computacional descrita a seguir está detalhada em RODRIGUES-VENDRAMINI et al. (2018). Resumidamente, as estruturas cristalográficas da CS de *Saccharomyces cerevisiae* (15) (PDBid: 1r53 e 1r52), *Streptococcus pneumoniae* (PDBid: 1QXO) e *Helicobacter pylori* (22) (PDBid: 1UM0) foram utilizadas para modelagem da PbCS. As simulações de dinâmica molecular (MD) foram realizada para minimizar a energia livre. Nas simulações de varredura virtual, uma quimioteca de 206.955 moléculas foram analisadas, apenas aquelas que apresentam escores melhores do que o substrato (5-EPSP) foram testadas *in vitro*.

2.2 Aplicação biotecnológica para o tratamento da PCM

Para avaliar a atividade antifúngica *in vitro* de CP1, a concentração inibitória mínima e a fungicida mínima (CIM e CFM) sobre dois isolados de *P. brasiliensis* (Mg14 e Pb18) e três de *P. lutzii* (Pb01, 8334 e ROSC) foi determinada por microdiluição em caldo. A concentração do composto variou de 0,2 a 128 µg/mL. A determinação da CFM foi realizada por subcultivo em meio BHI ágar (RODRIGUES-VENDRAMINI et al. 2018). Alterações ultraestruturais induzidas pelo CP1 (64 µg/mL, por 72h) no *P. brasiliensis* foram analisadas por Microscopia Eletrônica de Varredura.

Previamente aos estudos *in vivo* foi realizada a avaliação da citotoxicidade do CP1 em três linhagens celulares (HeLa, J774 e HUVEC) por meio da redução de MTS. Ao cumprir os requisitos de atividade *in vitro*, CP1 foi usado no modelo da PCM experimental. Os animais foram manipulados de acordo com as diretrizes do Comitê de Ética Institucional para Experimentação Animal conforme aprovação (nº CEP 053/2014) e legislação do CONCEA vigente. Após 48h da infecção intratraqueal (1x10⁶ leveduras) os animais foram tratados diariamente com CP1 (5 mg/kg), itraconazol ITZ (5 mg/kg) ou veículo por 14 dias. Após eutanásia, a determinação da carga fúngica (UFC/g) pulmonar (KIOSHIMA et al., 2011) foi realizada. Adicionalmente, os parâmetros histopatológicos fibrose e infiltrados inflamatórios foram avaliados.

2.3 Aplicação biotecnológica na prevenção da PCM

Para a expressão da proteína recombinante corismato sintase de *P. brasiliensis* (PbCSr), o gene PbCS foi sintetizado quimicamente usando códons preferenciais de *Escherichia coli* e clonado no vetor pET21a (Novagen). *E. coli* (BL21 λDE3) foi

utilizada como hospedeira para produção da *PbCsr* por meio de indução com IPTG (1,5 mM) a 37°C. Após a purificação em coluna de níquel, a proteína foi quantificada pelo método de Bradford (Bradford, 1976) e analisada em SDS-PAGE. Para avaliar o efeito protetor da *PbCsr*, um grupo de camundongos recebeu duas doses de *PbCsr* (7,5 µg), com intervalos de 15 dias. O outro grupo recebeu apenas o veículo (alum), no mesmo esquema terapêutico. No dia anterior ao desafio com *P. brasiliensis* (Pb18, 1x10⁶ levedura), mais uma dose foi administrada. Após 15 dias da infecção, os camundongos foram eutanasiados e a carga fúngica foi determinada.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Corismato sintase para novas terapias *in silico*

A modelagem tridimensional da proteína revela sua característica homotetramérica (Fig. 2). O modelo apresentou 63,9% de homologia com *S. cerevisiae*, exibiu excelente qualidade estereoquímica. A varredura virtual indicou que CP1 apresenta encaixe quase perfeito ao ser sobreposto com substrato no sítio catalítico (Fig. 2D). Adicionalmente, em todas as repetições, CP1 foi sempre classificado entre os 5 melhores.

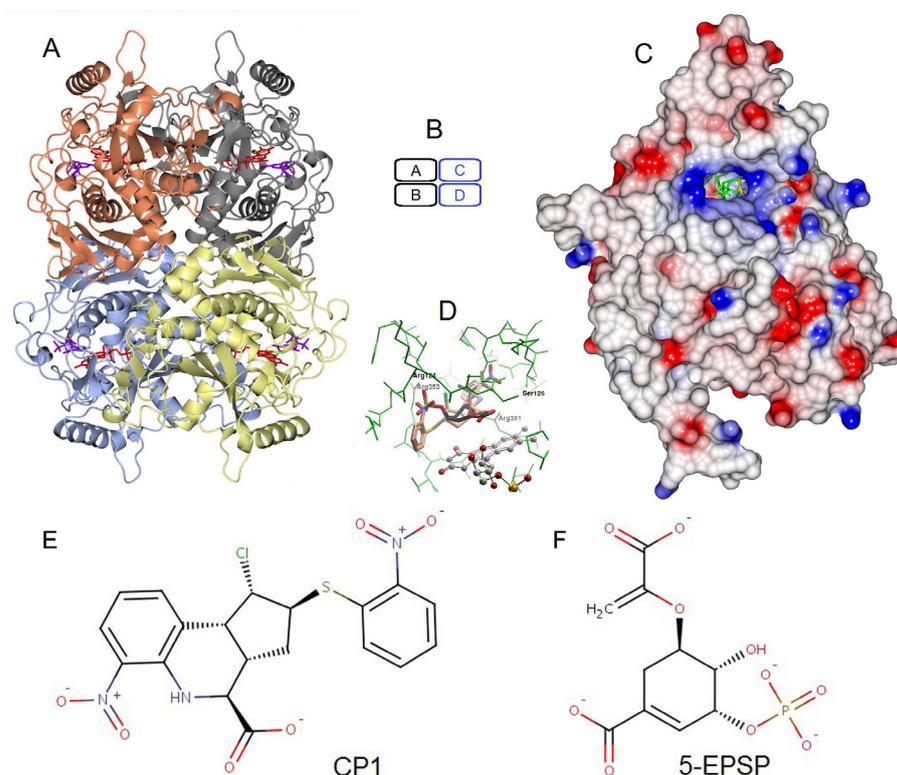


Figura 2. **Corismato sintase de *P. brasiliensis* e ligantes.** (A) Modelo tridimensional em fita da unidade biológica da *PbCS* ligada a FMNH2 (vermelho) e EPSP (roxo). (B) Cadeias protéicas homotetraméricas. (C) Estrutura monomérica colorida pelo potencial eletrostático, destacando os locais de FMNH2 e EPSP com potencial eletropositivo (azul). (D) Sítio catalítico. Os resíduos mais importantes no acoplamento tanto do CP1 (marrom) quanto do EPSP (preto), FMNH2 é representado por esferas e barras. (E) Estrutura química do composto selecionado por varredura virtual - CP1. (F) Estrutura química do ligante de referência (5-EPSP).

3.2 Corismato sintase para novas terapias *in vitro*

O novo composto CP1 deve apresentar 3 requisitos mínimos para ser considerado um promissor antifúngico: alta seletividade, atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo*. A CIM variou de 2 a 16 $\mu\text{g/mL}$ (*P. brasiliensis*) e entre 16 a 32 $\mu\text{g/mL}$ (*P. lutzii*). Estudos recentes descrevem outros candidatos selecionados por métodos *in silico* com atividade antifúngica semelhante (BUENO et al., 2019; CAPOCI et al., 2019; Rodrigues-Vendramini et al., 2019; SILVA et al., 2018). Apesar da CIM ser diferente da concentração fungicida mínima foi possível determinar a concentração capaz de erradicar o crescimento fúngico, que variou de 4 a 128 $\mu\text{g/mL}$.

Os danos celulares ocasionados pelo tratamento com CP1 são observados na Fig. 3. É possível observar que as leveduras expostas ao CP1 apresenta extravasamento de conteúdo intracelular e depressões na parede, que podem ter contribuído para morte fúngica. Mais estudos precisam ser realizados para compreender melhor a via de ação deste composto.

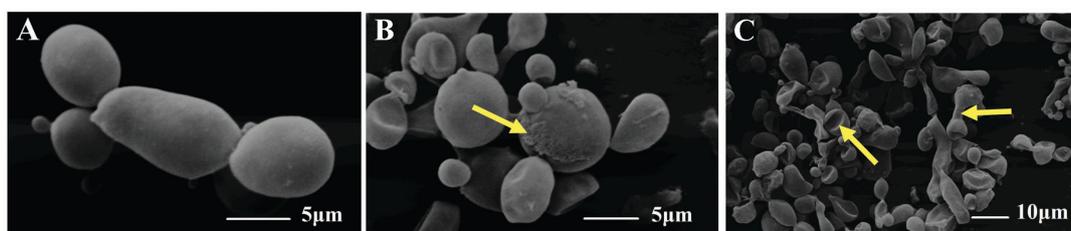


Figura 3. **Microscopia eletrônica de varredura (MEV) de Pb18.** (A) Controle constituído por *P. brasiliensis* sem tratamento evidencia superfícies celulares preservadas e multi-brotamentos. (B e C) Células tratadas com CP1 a 64 $\mu\text{g/mL}$ nota-se o extravasamento do conteúdo celular e depressão na superfície (setas). As amostras foram observados em ampliações de 3.000 e 1.000 vezes.

Outro importante parâmetro para um novo antifúngico é sua capacidade de morte seletiva, ou seja, causar morte celular fúngica sem efeitos danosos para células de mamíferos. Concentrações de CP1 que chegaram até seis vezes a concentração da CIM foram testadas em linhagens celulares de mamíferos. Os estudos *in vitro* revelam ausência de toxicidade celular até 128 $\mu\text{g/mL}$. Este perfil foi confirmado pelos estudos *in vivo*.

3.3 Corismato sintase para novas terapias *in vivo*

O terceiro passo para comprovar que a ação antifúngica é promissora são os experimentos *in vivo*. Desta forma, o tratamento com CP1 foi capaz de reduzir a carga fúngica de maneira semelhante ao itraconazol (Fig.4A), o antifúngico convencional mais utilizado na PCM. Surpreendentemente, CP1 apresentou uma maior capacidade de reduzir a fibrose pulmonar (Fig.4C) e concentração de infiltrados inflamatórios (Fig.3B), quando comparado aos grupos controle e tratado com itraconazol.

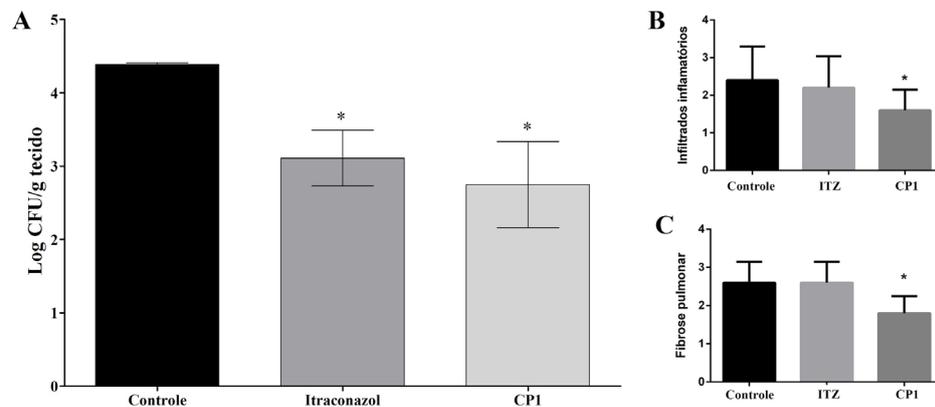


Figura 4. **Atividade antifúngica de CP1 no tratamento da PCM.** (A) São mostradas as UFC do tecido pulmonar infectado com *P. brasiliensis*. (B) Escore histopatológico para fibrose pulmonar. (C) Escore histopatológico para recrutamento de infiltrados inflamatórios no pulmão. O grupo controle consistiu em animais tratados com um veículo. Todos os tratamentos foram realizados por 14 dias. As experiências foram realizadas em triplicata, e as barras indicam SDS*, $P < 0,05$ (estatisticamente significativo comparado ao controle).

Sabe-se que um dos maiores desafios no tratamento da PCM são as sequelas devido a agressiva resposta inflamatória, podendo levar a perda de função de áreas afetadas pela infecção. Resultados recentes revelam que alterações hepatobiliares durante o tratamento com ITZ em pacientes com PCM são irreversíveis, mesmo que não sejam tão frequentes em comparação à anfotericina B (LEVORATO et al., 2018).

O grupo tratado com CP1 mostrou grandes áreas de tecido pulmonar com a estrutura preservada (Fig. 5C). Por outro lado, o itraconazol foi menos eficaz na redução dos danos teciduais causados pela infecção por *P. brasiliensis* (Fig. 5B), com áreas fibróticas onde possivelmente há necrose pulmonar. O grupo controle não tratado apresentou múltiplos focos pulmonares de inflamação epitelióide com fibrose precoce (Fig. 4A). Portanto, o tratamento com CP1 demonstrou ser mais eficiente na proteção contra as sequelas pulmonares, do que o ITZ no modelo experimental de PCM murina.

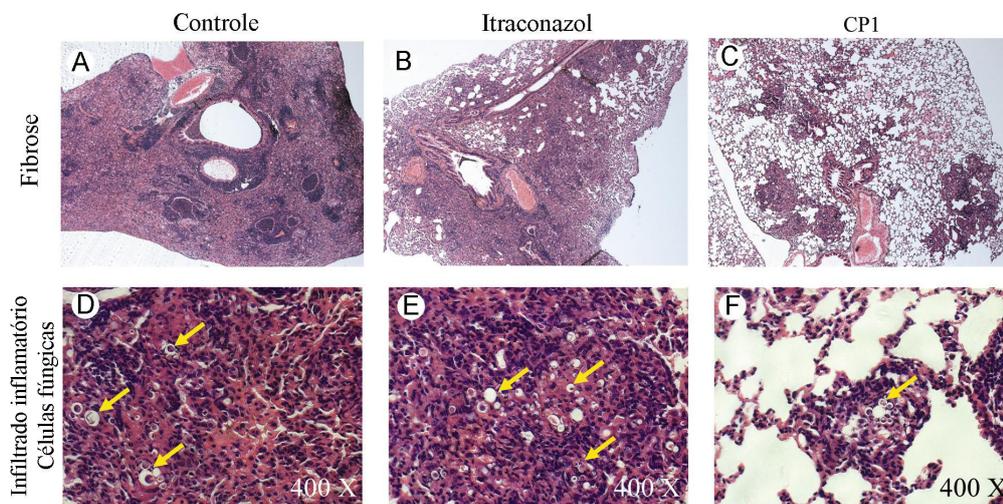


Figura 5. **Histopatológico.** Fotomicrografias dos pulmões de camundongos infectados seguidos de tratamento e coloração dos cortes pulmonares com hematoxilina-eosina. São dadas imagens representativas de cada grupo de tratamento (CP1, itraconazol e controle).

3.4 Corismato sintase na prevenção da pcm *in vivo*

Para avaliar o potencial da proteína *PbCSr* na prevenção da PCM, foi testada sua capacidade de desencadear uma resposta imune protetora *in vivo*. A expressão da *PbCSr* foi um sucesso em meio TB. Há um aumento gradual da expressão ao longo dos tempos analisados, atingindo os maiores valores após 4 horas de indução (Fig.6A). A Fig.6B apresenta a proteína pura na fração de eluição (E1, E2, E3 e E4).

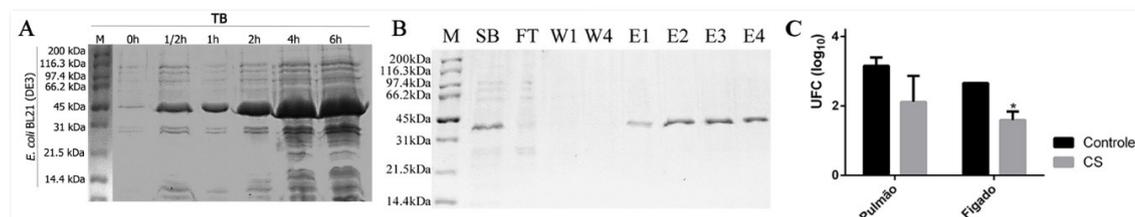


Figura 6. ***PbCSr* para prevenção da PCM.** (A) Expressão de *PbCSr* por SDS-PAGE em entre 0 e 6 horas em TB (IPTG 1,5 mM). (B) Purificação da *PbCSr* (~ 45 kDa) (SB: sobrenadante; FT: proteínas inespecíficas; W1 e W4: lavagens; E1-E4: *PbCSr* purificado). (C) Efeito protetor após 3 imunizações com *PbCSr*. Redução significativa nas UFC no fígado. Controle: Alum; CS: grupo imunizado com *PbCSr* (7,5 ug/mL).

Na figura 6C, a carga fúngica hepática apresentou redução significativa ($p < 0,05$), enquanto nos pulmões é observada uma tendência em reduzir as UFC/g, sugerindo um efeito protetor. Mais estudos estão em desenvolvimento para comprovar que *PbCSr* poderá ser utilizada em vacina contra PCM. Outros antígenos recombinantes já tem apresentado efeito protetor contra PCM (FERNANDES et al., 2011; MARQUES et al., 2008).

4 | CONCLUSÃO

Abordagens biotecnológicas podem contribuir em diversas áreas da saúde, especialmente para desenvolvimento de novos métodos de prevenção e tratamento de várias patologias. Nosso grupo demonstrou que varredura virtual permitiu a seleção de um composto com atividade antifúngica promissora contra *Paracoccidioides* spp., abrindo novas perspectivas para tratamento da PCM. Os resultados *in vitro* e *in vivo* indicaram que CP1 pode ser usado como composto *hit* para desenvolvimento de compostos antifúngicos, capazes de controlar o dano tecidual causado pela infecção fúngica. Outra aplicação biotecnológica da corismato sintase foi a produção da proteína recombinante que apresentou resultados animadores *in vivo*, abrindo caminho para prevenção da PCM. Este trabalho mostrou que a corismato sintase é um excelente alvo no desenvolvimento de terapias contra PCM, tanto para tratamento quanto para prevenção.

REFERÊNCIAS

- BERNARDO, P. H.; TONG, J. C. ***In silico* design of small molecules**. Methods in Molecular Biology, v. 800, p. 25-31, 2012.
- BORGES, S. R. et al. **Itraconazole vs. trimethoprim-sulfamethoxazole: a comparative cohort study of 200 patients with paracoccidioidomycosis**. Medical Mycology, v. 3, n. 52, p. 303-310, 2014.
- BUENO, P. S. A. et al. **New inhibitors of homoserine dehydrogenase from *Paracoccidioides brasiliensis* presenting antifungal activity**. Journal of Molecular Modeling, v. 25, n. 11, p. 325, 2019.
- CAPOCI, I. R. G. et al. **Two new 1,3,4-oxadiazoles with effective antifungal activity against *Candida albicans***. Frontiers in Microbiology, v. 10, 2019.
- COGGINS, J. R. et al. **Experiences with the shikimate-pathway enzymes as targets for rational drug design**. Biochemical Society transactions, v. 31, n. 3, p. 548-552, 2003.
- DE CAMPOS, E. P. et al. **Clinical and serologic features of 47 patients with paracoccidioidomycosis treated by amphotericin B**. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 26, n. 4, p. 212-217, 1984.
- ERIKSSON, U.; SEIFERT, B.; SCHAFFNER, A. **Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial**. British Medical Journal, v. 522, n. 7286, p. 579-582, 2001.
- FERNANDES, C. L. **A structural model for chorismate synthase from *Mycobacterium tuberculosis* in complex with coenzyme and substrate**. Computers in Biology and Medicine, v. 37, n. 2, p. 149-158, 2007.
- FERNANDES, V. C. et al. **Additive effect of rPb27 immunization and chemotherapy in experimental paracoccidioidomycosis**. PloS one, v. 6, n. 3, 2011.
- FREITAS, R. E.; ANDRADE, I. O.; LOPES, G. O. **Fundo setorial de biotecnologia: uma análise de contexto, operação e resultados**. Brasília: Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada - Ipea, 2013.
- HESTER, M. M. et al. **Protection of mice against experimental cryptococcosis using glucan particle-based vaccines containing novel recombinant antigens**. Vaccine, 2019. pii: S0264-410X(19)31431-8.
- HOSSAIN, M. M. et al. **Structural analysis and molecular docking of potential ligands with chorismate synthase of *Listeria monocytogenes*: a novel antibacterial drug target**. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics, v. 52, n. 1, p. 45-59, 2015.
- HRYCYK, M. F. et al. **Ecology of *Paracoccidioides brasiliensis*, *P. lutzii* and related species: infection in armadillos, soil occurrence and mycological aspect**. Medical Mycology, v. 56, n. 8, p. 950– 962, 2018.
- KAIRYS, V.; FERNANDES, M. X.; GILSON, M. K. **Screening drug-like compounds by docking to homology models: a systematic study**. Journal of Chemical Information and Modeling, v. 46, n. 1, p. 365-379, 2006.
- KIOSHIMA, E. S. et al. **A synthetic peptide selectively kills only virulent *Paracoccidioides brasiliensis* yeasts**. Microbes and Infection, v. 13, n.3, p. 251-260, 2011.
- LEVORATO, A. D. et al. **Evaluation of the hepatobiliary system in patients with**

paracoccidioidomycosis treated with cotrimoxazole or itraconazole. Medical Mycology, v. 56, n. 5, p. 531–540, 2018.

LINDEN, P. K. **Amphotericin B lipid complex for the treatment of invasive fungal infections.** Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 4, n. 11, p. 2099-2110, 2003.

MARINHO, V. M. C.; SEID, P. R.; PIRRÓ, W. **A diversidade biológica – uma potencial fonte de vantagem competitiva para a indústria farmacêutica brasileira.** Espacios, v. 29, n. 1, p. 9, 2008.

MARQUES, A. F. et al. **Additive effect of P10 immunization and chemotherapy in anergic mice challenged intratracheally with virulent yeasts of *Paracoccidioides brasiliensis*.** Microbes and Infection, v. 10, n. 12-13, p. 1251-1258, 2008.

MARTINEZ, R. **Paracoccidioidomicose.** In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 2004-2021.

MARTINEZ, R. **Epidemiology of paracoccidioidomycosis.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 57, n. 19, Sup. 19, p.11-20, 2015.

PAUL, S. M. et al. **How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge.** Nature reviews. Drug discovery, v. 9, n. 3, p. 203-214, 2010.

PITCHANDI, P.; HOPPER, W.; RAO, R. **Comprehensive database of Chorismate synthase enzyme from shikimate pathway in pathogenic bacteria.** BMC Pharmacology and Toxicology, v. 14, n. 1, 2013.

PORTUONDO, D. L. et al. **Immunization with recombinant enolase of *Sporothrix* spp. (rSsEno) confers effective protection against sporotrichosis in mice.** Scientific Reports, v. 9, n. 1, 2019.

QUEVILLON-CHERUEL, S. et al. **Crystal structure of the bifunctional chorismate synthase from *Saccharomyces cerevisiae*.** The Journal of Biological Chemistry, v. 279, n. 1, p. 619-625, 2004.

RODRIGUES-VENDRAMINI, F. A. V. et al. **Promising new antifungal treatment targeting chorismate synthase from *Paracoccidioides brasiliensis*.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy, v. 63, n. 1, p. 1-14, 2018.

RODRIGUES-VENDRAMINI, F. A. V. et al. **Antifungal activity of two oxadiazole compounds for the paracoccidioidomycosis treatment.** PLoS Neglected Tropical Diseases, v. 13, n. 6, 2019.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. **Paracoccidioidomycosis treatment.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 57, n. 19, p. 31-37, 2015.

SHIKANAI-YASUDA, M. A. et al. **Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis.** Epidemiologia e serviços de saúde: revista do Sistema Unico de Saude do Brasil, v. 27. 2018.

SILVA, L. C. et al. **Computer-aided identification of novel anti-paracoccidioidomycosis compounds.** Future Microbiology, v. 13, n. 13, 2018.

SILVA, S. H. M. et al. **Detection of circulating gp43 antigen in serum, cerebrospinal fluid, and bronchoalveolar lavage fluid of patients with paracoccidioidomycosis.** Journal of clinical microbiology, v. 41, n. 8, p. 3675-3680, 2008.

SINGH, S. et al. **The NDV-3A vaccine protects mice from multidrug resistant *Candida auris* infection.** PLoS Pathogens, v. 15, n. 8, 2019.

TABORDA, C. P. et al. **Paracoccidioidomycosis: challenges in the development of a vaccine against an endemic mycosis in the Americas.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 57, supl. 19, p. 21-24, 2015.

TAPAS, S. et al. **Structural analysis of chorismate synthase from *Plasmodium falciparum*: a novel target for antimalaria drug discovery.** International Journal of Biological Macromolecules, v. 49, n. 4, p. 767-77, 2011.

TRAVASSOS L. R.; TABORDA C. P.; COLOMBO A. L. **Treatment options for paracoccidioidomycosis and new strategies investigated.** Expert Review Anti-infective Therapy, v. 6, n. 2, p 251-262, 2008.

WANKE, B.; AIDÊ, M. A. **Capítulo 6 - Paracoccidioidomicose.** Jornal Brasileiro de Pneumologia, vol. 35, no. 12, São Paulo Dec. 2009.

ZHI, X. Y. et al. **Genome-wide identification, domain architectures and phylogenetic analysis provide new insights into the early evolution of shikimate pathway in prokaryotes.** Molecular Phylogenetics and Evolution, v. 75, p. 154-164, 2014.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Abelhas-indígenas 98, 99, 100, 101, 102, 108, 109
Agrotóxicos 52, 53, 54, 55, 56, 61, 63, 65
Alimentos 16, 17, 20, 22, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97
Amblioma 47
Amplitude de movimento 23, 24, 25, 28, 29, 33
Anomalias 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65
Antifúngicos 2, 11
Artrite reumatoide 67, 68, 69, 70, 72

B

Biomarcador inflamatório 111

C

Candidíase 98, 99, 110
Cardiopatia 57, 59, 64, 65
Compostos antinutricionais 15, 16
Comunidade escolar 15, 16, 17, 18, 20, 22
Corismato sintase 2, 5, 6, 7, 8, 9, 11

D

Danos 9, 10, 15, 22, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 123
Doença cardiovascular 111, 112
Doença renal crônica 111, 112, 114
Doenças transmitidas por alimentos 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97

E

Emergência 52, 53, 54, 70
Epidemiologia 13, 55, 57, 65, 66, 68
Estudo transversal 23, 26, 52, 54, 71

F

Febre maculosa 46, 47, 49, 50, 51

H

Habilidades funcionais 23, 24, 26, 30, 31, 33
Hemodiálise 111, 112, 113, 115
Hortaliças 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 94, 95, 97

I

Inibidor seletivo da receptação de serotonina 37

Inovação 4, 98, 99, 108, 133
Intoxicação 17, 52, 53, 54, 55, 56, 90

J

Joelho 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34

L

Leishmania 116, 117, 118, 119, 120
Leishmanioses 116, 117
Linfócito 111, 114

M

Malformações 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66
Manipulação 37, 39, 40, 41, 43, 44
Mel 99, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109

N

Nascidos vivos 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66
Neutrófilo 111, 114
Nordeste 61, 65, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 133

O

Oxalato de cálcio 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22

P

Paracoccidioidomicose 1, 2, 13, 14
Participação popular 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 129, 130
PCR em tempo real 116, 118, 120
Política 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 82, 83, 84, 85, 86, 121, 122, 130, 131, 132
Políticas públicas 57, 64, 75, 77, 85, 86, 121, 123, 127, 128, 129
Princípio ativo 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44
Profissionais de saúde 77, 85, 121, 124, 130

R

Rickettsia 46, 47, 51

S

Sabonete íntimo 98, 99, 102, 104, 109
Sistema circulatório 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64

U

Urgência 52, 53, 54

 **Atena**
Editora

2 0 2 0