



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

INFEÇÕES FÚNGICAS DE ORIGEM TROPICAL

Trabalho submetido por
Ana Rafaela Mendes Balau
para a obtenção do grau de Mestre em Análises Clínicas

julho de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

INFEÇÕES FÚGICAS DE ORIGEM TROPICAL

Trabalho submetido por
Ana Rafaela Mendes Balau
para a obtenção do grau de **Mestre** em Análises Clínicas

Trabalho orientado por
Dra. Maria da Luz Martins

e coorientado por
Dra. Manuela Caniça

julho de 2019

RESUMO

A presente monografia representa um estudo bibliográfico efetuado sobre o tema "Infeções Fungicas Tropicais" onde os principais objetivos passam por identificar e descrever as características das infecções estritamente superficiais, cutâneas, subcutâneas, sistêmicas ou oportunistas, mencionando sobretudo a sua epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico.

As infecções estritamente superficiais são limitadas à superfície da pele e cabelos; as infecções cutâneas são não só limitadas às camadas queratinizadas da pele como aos folículos pilosos, unhas e membranas mucosas; as infecções subcutâneas são causadas por diversos fungos saprófitas ambientais do solo, madeira ou vegetação em decomposição; e as infecções sistêmicas/oporunistas são de emergência médica, apresentando altas taxas de mortalidade, mesmo que aplicada a terapia apropriada mais tardiamente.

As infecções causadas por fungos são bastante comuns e apesar de apresentarem, geralmente, uma expressão clínica benigna, causam elevada morbidade.

ABSTRACT

This monograph represents a bibliographical study on the topic "Tropical Fungal Infections", where the main goals are to identify and describe the characteristics of strictly superficial, cutaneous, subcutaneous, systemic or opportunistic infections, especially mentioning its epidemiology, clinical manifestations and diagnosis.

Strictly superficial infections are limited to the surface of the skin and hair; skin infections are not only limited to the keratinized layers of the skin but also to the hair follicles, nails and mucous membranes; the subcutaneous infections are caused by several environmental saprophytic fungus of the soil, wood or decaying vegetation; and systemic/opportunistic infections are of medical emergency, presenting high mortality rates, even if applied to appropriate therapy later.

Infections caused by fungus are quite common and although they generally present a benign clinical expression, they cause high morbidity.

ÍNDICE:

INTRODUÇÃO	9
1. Infecções Estritamente Superficiais	11
1.1. Pitiríase Versicolor	12
1.2. Tínea Negra	17
1.3. Piedra Negra	19
2. Infecções Cutâneas	21
2.1. Dermatofitoses	22
2.2. Candidoses Cutâneas	34
3. Infecções Subcutâneas	40
3.1. Esporotricose	41
3.2. Micetomas	45
3.3. Cromoblastomicose	50
3.4. Feohifomicose	56
4. Infecções Sistêmicas/Oportunistas	60
4.1. Candidoses Oportunistas	61
4.2. Blastomicose	64
4.3. Histoplasmose	69
4.4. Coccidioidomicose	74
4.5. Paracoccidioidomicose	79
CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ÍNDICE DE IMAGENS:

Imagem 1:	Manchas hiperpigmentadas acastanhadas no tórax e ombros.	12
Imagem 2 e 3:	Manchas hiper (esquerda) e hipopigmentadas (direita) causadas por Pitiríase Versicolor.	13
Imagem 4:	Lesões de Pitiríase Versicolor, provocadas por <i>M. furfur</i> , à luz de Wood com observação de fluorescência nas lesões ativas.	14
Imagem 5:	Preparação com KOH a 10% em meio de Parker onde se observam células fúngicas esféricas e pseudo-hifas típicas do fungo.	15
Imagem 6 e 7:	Máculas escuras com limites irregulares e descamação fina na mão (esquerda) e pé (direita) causadas por Tinea Negra.	18
Imagem 8, 9 e 10:	À esquerda, cultura com colónias pretas, enrugadas e brilhantes em meio de Sabouraud; ao centro, hifas demáceas de <i>H. werneckii</i> ; à direita, a colónia que, microscopicamente, apresenta filamentos septados acastanhados, blastosporos e artrosporos.	18
Imagem 11 e 12:	Pequenos nódulos micóticos enegrecidos de Piedra Negra aderidos aos cabelos.	19
Imagem 13 e 14:	Colónia negra e cerebriforme de <i>P. hortae</i> em meio de Sabourad (esquerda) e ascósporos provenientes do nódulo (direita).	20
Imagem 15 e 16:	À esquerda, Tinea capitis, com formação de quérion de Celso; À direita, quérion de Celso com placa edematosa exsudativa e dolorosa.	26
Imagem 17:	Esquema de infecção ectotrix (A), infecção endotrix (B) e infecção flávica (C).	27
Imagem 18:	Tinea coporis – lesões circinadas, pruriginosas, com borda eritematosa e descamativa.	28
Imagem 19:	Tinea cruris – lesão circinada com bordos eritematosos.	29
Imagem 20:	Tinea pedis interdigital.	29
Imagem 21:	Onicomucose.	31
Imagem 22 e 23:	À esquerda, exame direto (400x) de Tinea capitis com parasitismo endotrix (artroconídios dentro do pêlo), à direita, exame esquerda (200x) de Tinea capitis com parasitismo ectotrix (artroconídios fora do pêlo).	32
Imagem 24:	Candidose oral.	35
Imagem 25:	Endoscopia digestiva evidenciando um esófago com colónias brancas aderidas à mucosa.	36
Imagem 26:	Candidiase ungueal observada na unha (com distrofia) do polegar. A prega da unha tornou-se avermelhada, inchada e dolorosa.	37
Imagem 27 e 28:	Candidose cutânea na axila (esquerda) e pregas submamárias (direita).	38

Imagem 29 e 30:	À esquerda, lesão de esporotricose crostosa no nariz e nódulo; à direita, esporotricose no membro superior com múltiplos nódulos subcutâneos ao longo do canal linfático.	43
Imagem 31 e 32:	À esquerda, cultura de <i>S. schenckii</i> em meio de Sabouraud a 26°C; à direita, microscopia das colónias de <i>S. schenckii</i> (400x).	44
Imagem 33:	Distribuição mundial dos Micetomas.	46
Imagem 34e 35:	Micetoma no pé com deformação notável e numerosas aberturas de fístulas (esquerda); Radiografia onde se observa a destruição total dos ossos do pé (direita).	47
Imagem 36, 37, 38 e 39:	Grânulos de vários agentes de micetoma corados com HE. 1: <i>Streptomyces somaliensis</i> 100x; 2: <i>N. brasiliensis</i> 240x; 3: <i>A. madurae</i> 100x; 4: <i>A. pelletierii</i> 100x.	48
Imagem 40 e 41:	Colónias de <i>A. pelletierii</i> (acima) e <i>Madurella mycetomatis</i> (abaixo) com 10 dias.	48
Imagem 42 e 43:	Forma clínica em placa (esquerda) e verrucóide (direita).	52
Imagem 44, 45 e 46:	Lesão de cromoblastomicose com a presença de nódulos e placas extensas com áreas ulcerativas e de queratose.	52
Imagem 47:	Exame direto da cromoblastomicose com observação de formas arredondadas acastanhas: corpos escleróticos ou células muriformes (400x).	54
Imagem 48:	Aspeto macroscópico da cultura do fungo <i>F. pedrosoi</i> que apresenta coloração negra e aspeto algodinoso.	54
Imagem 49:	Exame histopatológico corado com HE apresentando células muriformes com pigmentação acastanhada na camada córnea da pele (250x).	55
Imagem 50:	Exame direto com presença de elementos leveduriformes acastanhados.	57
Imagem 51:	Cultura em Sabouraud com colónias mucóides, globosas e pretas.	58
Imagem 52:	Exame histopatológico de Feohifomicose com apresentação de células leveduriformes dematiáceas e hifas septadas com coloração HE e ampliado 250x.	58
Imagem 53:	Distribuição mundial das principais infeções fungicas sistemas endémicas.	60
Imagem 54:	Ciclo natural da infeção por <i>B. dermatitidis</i> na fase filamentosa (saprofita) e de levedura (parasita).	64
Imagem 55 e 56:	Fase de fungo filamentoso de <i>Blastomyces dermatitidis</i> .	67
Imagem 57 e 58:	Fase de levedura do <i>B. dermatitidis</i> em exame a fresco (esquerda) e em coloração de Giemsa com brotamento de base alargada (direita).	68
Imagem 59 e 60:	Distribuição geográfica da histoplasmosse no continente Americano (esquerda) e Africano (direita).	70
Imagem 61:	Ciclo natural da infeção por <i>H. capsulatum</i> na fase filamentosa (saprofítica) e de levedura (parasitária).	71
Imagem 62 e 63:	À esquerda, preparação em Giemsa que mostra as estruturas leveduriformes intracelulares de <i>H. capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> ; À esquerda, tecido corado com HE	72

que mostra as estruturas leveduriformes intracelulares de *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Imagem 64:	Fase filamentosa de <i>H. capsulatum</i> mostrando macroconídios tuberculados.	73
Imagem 65:	Ciclo natural da infecção por <i>C. immitis</i> na fase filamentosa (saprofítica) e de esférula (parasitária).	74
Imagem 66:	Esférula de <i>C. immitis</i> .	77
Imagem 67:	Fase filamentosa de <i>C. immitis</i> .	77
Imagem 68:	Distribuição geográfica de Paracoccidioidomicose.	80
Imagem 69:	Ciclo natural da infecção por <i>P. brasiliensis</i> na fase filamentosa (saprofítica) e de levedura (parasitária).	81
Imagem 70 e 71:	Células leveduriformes de <i>P. brasiliensis</i> sob forma de gemulação em "roda de leme".	82

INTRODUÇÃO

A micologia é a ciência que estuda os fungos e tem ganho uma crescente importância especialmente na área da medicina. (Silva, 2013)

A relação entre fungos e o Homem remonta desde a antiguidade em que os fungos estavam presentes na nossa vida, como por exemplo, nos tempos egípcios para a produção de pão e bebidas fermentadas (vinho e cerveja). Ao longo do tempo foram ganhando importância no nosso dia a dia, no entanto, nem sempre a presença de fungos é benéfica, sendo, por vezes, prejudicial para o Homem. (Silva, 2013)

Os fungos são organismos eucariotas e cosmopolitas, classificados taxonomicamente no reino *Mycota*, composto por mais de 50 000 espécies das quais 300 têm-se revelado patogénicas para o Homem. Os fungos não realizam a fotossíntese dado que são desprovidos de clorofila, mas têm a capacidade de utilizar moléculas orgânicas já existentes para a obtenção de energia, denominando-se assim de heterotróficos. A reprodução é feita através da dispersão de esporos sexuados ou assexuados. (CDC, s.d.; Carvalho, 2017; Silva, 2013)

É de realçar que a maioria das espécies fúngicas não é perigosa, contudo, algumas podem ser prejudiciais à saúde. Em geral, vivem como saprófitas na matéria orgânica em decomposição, podendo viver ainda como comensais em hospedeiros animais, vegetais, ou como parasitas que dependem dos animais e plantas para sobreviver, causando, frequentemente, infeções que originam lesões de ligeiras a graves, podendo ser fatais. (CDC, s.d.; Silva, 2013)

Os fungos podem apresentar-se em duas formas distintas: leveduriformes e filamentosos. Ambas as formas têm interesse clínico diferindo entre si apenas no aspeto morfológico e dimensões. Um fungo pode assumir apenas uma ou ambas as formas sob diferentes condições de crescimento. É o caso dos fungos dimórficos. Estes fungos a temperaturas de 25° a 30°C (temperatura ambiente) apresentam-se como filamentos. Estes são constituídos por hifas que, no seu conjunto, formam o micélio que penetra no substrato e lhes fornece os nutrientes necessários para o seu crescimento. Já temperaturas de 35° a 37°C o fungo apresenta-se na forma de levedura. O principal reservatório dos fungos dimórficos patogénicos é o solo. Vários fungos dimórficos encontram-se maioritariamente nas zonas tropicais e subtropicais do globo, provavelmente devido ao clima quente e húmido (mais propício ao crescimento e disseminação de fungos), mas também devido a fatores biológicos (virulência do agente e resistência

imunológico do hospedeiro), ecológicos (relações entre o agente e o meio ambiente e/ou seres vivos) e sociológicos (hábitos de higiene, práticas desportivas, migração, habitação, vestuário, alimentação e distribuição dos agregados populacionais). Mais raramente, mas possível, estas infeções podem surgir em outras partes do mundo devido à crescente migração e viagens humanas. As infeções por fungos estão invariavelmente entre as causas mais comuns de infeções fúngicas, desde dermatológicas a sistémicas, em viajantes. (Hsu, Wijaya, Shu-Ting & Gotuzzo, 2012; Silva, 2013)

As infeções causadas por fungos são bastante comuns e apesar de, geralmente, apresentarem uma expressão clínica benigna, causam elevada morbidade. De forma a facilitar o diagnóstico e tratamento, as infeções fúngicas podem dividir-se em: estritamente superficiais, cutâneas, subcutâneas e sistémicas. Cada um destes grupos pode conter espécies que também são consideradas oportunistas, na medida em que provocam infeção no seguimento do aparecimento de outra doença que, conseqüentemente, tenha levado à diminuição da eficiência do sistema imunitário. (Silva, 2013; Carvalho, 2017)

Os principais objetivos desta monografia passam pela caracterização de várias infeções fúngicas tropicais mencionando sobretudo a sua epidemiologia, manifestações clínicas e diagnóstico. As infeções fúngicas são muitas vezes desvalorizadas apesar de algumas revelarem taxas de mortalidade semelhantes às da tuberculose ou malária (Brunke & Hube, 2013). Atualmente, o tratamento das infeções fúngicas representa um grande desafio na prática clínica, pelo que a instituição atempada de uma terapêutica apropriada contribui para um bom prognóstico destas infeções. (Vieira, 2016)

1. INFEÇÕES ESTRITAMENTE SUPERFICIAIS

As infecções fúngicas estritamente superficiais são infecções limitadas à superfície da pele e cabelos. As infecções causadas por estes organismos induzem pouca ou nenhuma resposta imunitária do hospedeiro, não invadem os tecidos vivos, não são transmissíveis e não provocam qualquer desconforto físico. São, em geral, assintomáticas, somente de interesse estético e fáceis de diagnosticar ou tratar. No entanto, apesar do facto de que estas infecções raramente serem perigosas ou uma ameaça à vida, são importantes devido à sua distribuição mundial, frequência e morbidade. Estima-se que 20 a 25% da população mundial é afetada e que a sua incidência continue a aumentar constantemente, tornando-se uma das formas mais frequentes de infeção. Representam desta forma um problema de saúde pública em todo o mundo. Este tipo de infeções é representado pela Pitiríase Versicolor, Tínea Negra e Piedra Negra. (Murray, Rosenthal & Michael, 2010; Mendes, 2014)

1.1.PITIRÍASE VERSICOLOR

A Pitiríase Versicolor, também conhecida por Tínea versicolor, é uma infecção fúngica superficial causada por fungos leveduriformes, dimórficos e lipofílicos do género *Malassezia*, sendo a maioria dos casos causados pela espécie *Malassezia furfur*. Este fungo faz parte da flora normal da pele humana. Reside dentro do estrato córneo e de folículos pilosos, e desenvolve-se nas zonas do corpo onde há maior produção de sebo. (Oliveira, Mazocco & Steiner, 2002; Morais, Cunha & Frota 2010)

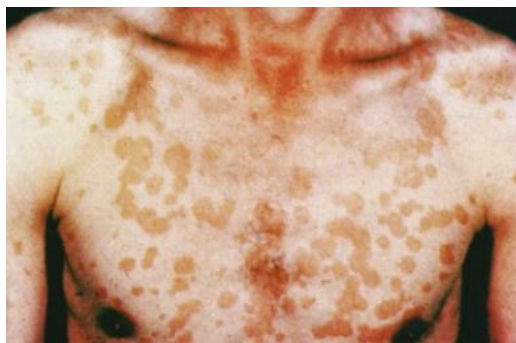


Imagem 1: Manchas hiperpigmentadas acastanhadas no tórax e ombros (Murray et al., 2010)

A Pitiríase Versicolor surge em resultado da passagem das leveduras na situação de comensalismo para a de parasitismo devido a certos fatores predisponentes que podem desencadear o crescimento exagerado do fungo e contribuir para o desenvolvimento da doença. Estes fatores são classificados em exógenos (altas temperaturas, exposição ao sol, humidade e pele obstruída por roupas ou cosméticos) ou endógenos (pele oleosa, transpiração excessiva, desnutrição, alterações hormonais e sistema imunológico enfraquecido). (Oliveira et al., 2002)

EPIDEMIOLOGIA

A Pitiríase Versicolor, embora ocorra a nível mundial, é mais prevalente em regiões tropicais e subtropicais devido à elevada humidade e temperatura. Atinge ambos os sexos, todas as raças e apresenta um aumento significativo em adultos jovens com peles mais seborreicas, devido às alterações hormonais que aumentam a produção de óleo na pele e permitem um ambiente rico em lípidos, que favorecem o crescimento do fungo. Os extremos etários são os menos atingidos pela doença uma vez que há diminuição da atividade sebácea. Os fatores como a exposição solar, sudorese excessiva, prática de atividades físicas, uso de óleos ou hidratantes e

uso de roupas oclusivas, apresentam-se como um fator predisponente da doença. (Barroso, Meliço-Silvestro & Taveira, 2014; Morais et al., 2010; Murray et al., 2010; Oliveira et al., 2002; Renati, Cukras & Bigby, 2015)

A Pitiríase Versicolor não é uma doença contagiosa e onde os hábitos de falta de higiene ou contacto com locais públicos não representam um fator desencadeante da infeção. A transmissão está relacionada com a transferência direta ou indireta de material queratinizado de uma pessoa para outra e com condições predisponentes à infeção. (Oliveira et al., 2002; Murray et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As lesões cutâneas da Pitiríase Versicolor são clinicamente caracterizadas por manchas arredondadas, bem delimitadas e isoladas. Em casos graves as manchas podem coalescer e unir, cobrindo grandes áreas do corpo de manchas maiores e irregulares. (Gupta & Lyons, 2014; Lima et al., 2002; Morais et al., 2010)

Uma característica relacionada com a doença é a hipo ou hiperpigmentação das lesões. Como a *M. furfur* interfere com a produção de melanina, as lesões são hipopigmentadas em pessoas de pele escura, e rosadas a acastanhadas em pessoas de pele clara, tornando-se mais evidentes por não adquirirem bronzeamento após a exposição solar. Quando a pele afetada é esticada ou raspada torna-se mais evidente a descamação fina, denominada furfurácea. (Morais et al., 2010; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Renati et al., 2015)



Imagem 2 e 3: Manchas hiper (esquerda) e hipopigmentadas (direita) causadas por Pitiríase Versicolor (Renati et al., 2015)

A distribuição das lesões ocorre de forma paralela à das glândulas sebáceas, dada a natureza lipofílica do fungo e a sua preferência pela pele rica em sebo. As zonas mais

frequentemente envolvidas são o tronco, extremidade dos membros superiores, couro cabeludo, pescoço e face, esta última é mais comum em crianças do que em adultos. Raramente as lesões ficam limitadas aos membros inferiores, antebraço ou zona genital, mas qualquer parte do corpo pode ser afetada. (Gupta & Lyons, 2014; Lima, et al., 2002; Murray et al., 2010; Oliveira et al., 2002; Renati et al., 2015)

A Pitiríase Versicolor é uma infecção inofensiva da pele onde as lesões são assintomáticas ou causam um leve prurido. Pouca ou nenhuma reação ocorre no hospedeiro e, na maioria dos casos, há uma boa resposta ao tratamento. Apesar de não comprometer qualquer função ou da vida, o aspeto clínico das lesões e a hipocromia residual que a doença provoca acabam por determinar um grande estigma social, mais do que qualquer outro sintoma. A evolução da doença é crónica, persistente ou recidivante. Pode ocorrer em pacientes com SIDA e adquirir uma apresentação mais extensa, no entanto, não difere clinicamente da infecção em imunocompetentes. (Gupta & Lyons, 2014; Morais et al., 2010; Murray et al., 2010; Oliveira et al., 2002; Renati et al., 2015)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico é essencialmente clínico, baseando-se na avaliação do aspeto clínico das lesões, e a biópsia de pele raramente é necessária para confirmar o diagnóstico. O exame pode ser complementado com a utilização da luz de Wood (lâmpada de mercúrio). Ao incidir a luz nas lesões, num determinado comprimento de onda (320-400nm), estas apresentam fluorescência dourada brilhante devido à produção de metabolitos fluorescentes (pitirialactona) pelo fungo. Em caso de dúvida, e de forma a confirmar o diagnóstico, pode ser feita uma colheita do material por meio raspagem das lesões, e enviar para laboratório. (Gupta & Lyons, 2014; Lima, et al., 2002; Murray et al., 2010; Oliveira et al., 2002; Renati et al., 2015; Veasey, Miguel & Bedrikow, 2017)



Imagem 4: Lesões de Pitiríase Versicolor, provocadas por *M. furfur*, à luz de Wood com observação de fluorescência nas lesões ativas. (Maghoub, 1989)

O diagnóstico laboratorial é realizado pela observação e identificação das estruturas fúngicas no exame direto e cultural, a partir de amostras de pele recolhida das extremidades das lesões onde existe maior quantidade do microrganismo. O exame direto consiste na observação microscópica da amostra previamente preparada com uma solução de hidróxido de potássio (KOH) a 20% acrescido com Azul de Metileno a 1% ou tinta de Parker Superquink. Este exame vai resultar na observação de numerosas células leveduriformes e hifas com esporos. O exame cultural raramente é feito dado que o fungo requer a sua inoculação em meios de cultura específicos, diminuindo assim o seu interesse diagnóstico. Quando feito, os meios são colocados a 37°C e desenvolvem-se culturas brancas após 3-4 dias. Microscopicamente o fungo apresenta grupos de células leveduriformes de parede grossa. (Barroso et al., 2014; Carvalho, 2017; Gupta & Lyons, 2014; Lima, et al., 2002; Morais et al., 2010; Renati et al., 2015)

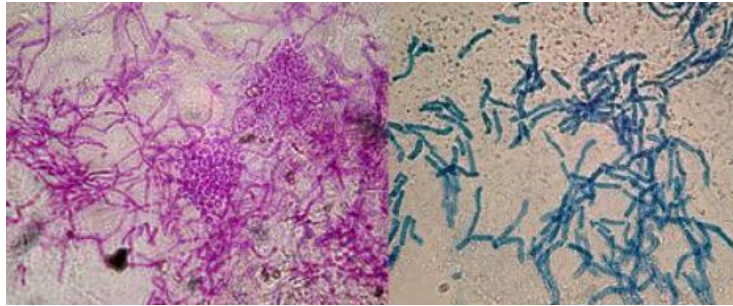


Imagem 5: Preparação com KOH a 10% em meio de Parker onde se observam células fúngicas esféricas e pseudo-hifas típicas do fungo (Carvalho, 2017)

O diagnóstico diferencial inclui outras condições que levam à despigmentação cutânea, como o vitiligo, dermatite seborreica e a pitiríase alba. Estes podem ser facilmente despistados pela luz de Wood pois nenhuma delas apresenta escamas furfurácea ou fluorescentes como a caracteristicamente emitida pela *M. furfur*. (Gupta & Lyons, 2014; Oliveira et al., 2002)

TERAPÊUTICA

No tratamento da Pitiríase Versicolor os agentes tópicos são a primeira linha de tratamento da infeção, seguidos dos agentes sistémicos em casos recidivos ou mais graves. Pela reduzida taxa de efeitos adversos privilegiam-se os antifúngicos de aplicação tópica em forma de solutos ou champôs que devem ser aplicados nas áreas afetadas. A aplicação deve ser feita uma vez por dia, durante um período até 7 ou 14 dias. Os medicamentos mais eficazes são os derivados dos imidazóis (particularmente o cetoconazol), o piritona de zinco e o sulfureto de selénio. Se as

lesões não forem resolvidas após o primeiro tratamento e houver uma falha contínua de resposta a um segundo tratamento tópico é aconselhável o tratamento sistêmico. Geralmente, os tratamentos tópicos são bem tolerados, no entanto podem apresentar algumas desvantagens como alergia ou irritação da pele, alguns serem cosmeticamente desagradáveis, requererem aplicação regular ou estarem associados a recidivas da infecção. A terapêutica com agentes sistêmicos é indicada para lesões mais extensas, para quando o tratamento tópico foi ineficaz ou contraindicado e nas recidivas. O tratamento oral é feito com cetoconazol, fluconazol ou itraconazol. Sem tratamento a doença torna-se crônica e recidivante, com tendência a ocorrer novamente em 60 a 80% dos casos dentro de 2 anos. No geral, o tratamento é eficaz. (Barroso et al., 2014; Gupta & Lyons, 2014; Lima, et al., 2002; Morais et al., 2010; Oliveira et al., 2002; Renati et al., 2015)

1.2. TINEA NEGRA

A Tinea Negra é uma infecção fúngica superficial rara do estrato córneo causada pelo fungo dematiáceo *Hortaea werneckii*, anteriormente classificado nos gêneros *Cladosporium*, *Cryptococcus*, *Exophiala* e *Phaeonellomyces*. Trata-se de um fungo saprófita presente nos solos, plantas e madeiras de ambientes húmidos e com altas concentrações salinas (comportamento halofílico), tais como areias de praia. Este fungo infeta provocando uma única mancha assintomática de cor acastanhada localizada, em geral, na região palmar. (Bonifaz et al., 2008; Rossetto & Cruz, 2011, 2012; Guarenti, Almeida Jr, Leitão, Rocha & Silva, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A Tinea Negra é uma doença cosmopolita onde a maioria dos casos ocorre em áreas tropicais e subtropicais, mais concretamente na América Central e do Sul, Ásia e África. Afeta principalmente crianças e jovens adultos do sexo feminino, abaixo dos 20 anos. Pode ser contraída através da inoculação traumática do fungo nas camadas superficiais da pele. (Murray et al., 2010; Rossetto, Cruz & Junior, 2013; Oliveira, 2014)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Tinea Negra é uma infecção assintomática que se manifesta pelo aparecimento de manchas isoladas, com limites bem definidos, irregulares e de coloração castanha a negra. Esta pigmentação das manchas ocorre devido à produção de melanina pela *H. werneckii*, dando ao microrganismo uma cor negra. As manchas não descamam nem invadem os folículos pilosos, localizam-se, maioritariamente, na palma das mãos ou na planta dos pés, são unilaterais e com crescimento centrífugo. Em casos mais raros podem ser bilaterais, localizando-se também na planta do pé ou outras áreas atípicas. Devido à sua localização superficial há pouco ou nenhum desconforto para o hospedeiro. Não é uma infecção contagiosa. (Murray et al., 2010; Rossetto et al., 2013; Guarenti et al., 2014)

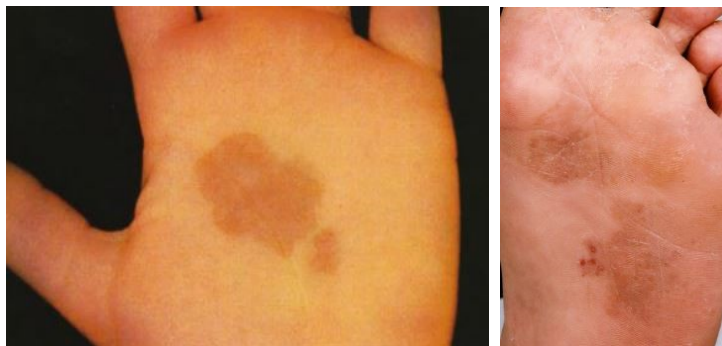


Imagem 6 e 7: Máculas escuras com limites irregulares e descamação fina na mão (esquerda) e pé (direita) causadas por Tinea Negra (Murray et al., 2010; Rossetto et al., 2013)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da Tinea Negra é essencialmente clínico e deve ser confirmado por exame direto do raspado das lesões em KOH a 20%. Este exame revela elementos levaduriformes e hifas septadas e pigmentadas acastanhadas, devido à presença de melanina na parede celular do fungo. Uma vez detetados os elementos fúngicos, as descamações de pele devem ser inoculadas em meio de Sabouraud onde, lentamente, vão crescer colónias pretas brilhantes. O exame microscópico das colónias revela hifas septadas escuras com conídeos. O correto diagnóstico é importante de forma a diferenciar a Tinea Negra de outras infeções melanocíticas e não levar à realização de biópsias desnecessárias. (Murray et al., 2010; Guarenti et al., 2014; Oliveira, 2014)

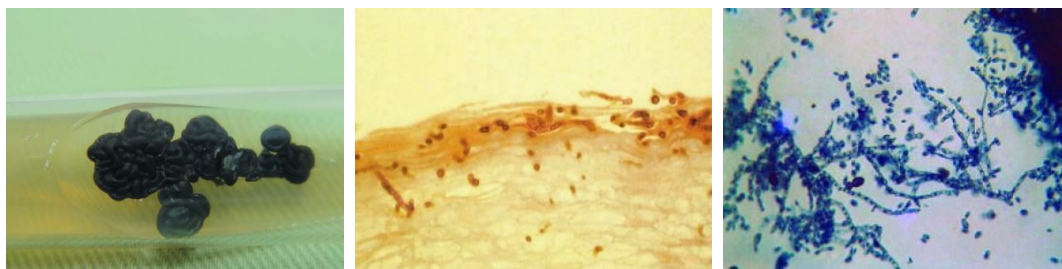


Imagem 8, 9 e 10: À esquerda, cultura com colónias pretas, enrugadas e brilhantes em meio de Sabouraud (Rossetto & Cruz, 2012); ao centro, hifas demáceas de *H. werneckii* (Murray et al., 2010); à direita, a colónia que, microscopicamente, apresenta filamentos septados acastanhados, blastosporos e artrosporos (Diniz, 2004)

TERAPÊUTICA

O tratamento é feito com terapia tópica e agentes queratolíticos, incluindo pomada de Whitfield (ácido salicílico e ácido bencóico), cremes com azóis e terbinafina. Estes vão interferir com a camada córnea da pele eliminando a lesão. A aplicação deve ser feita 2 vezes ao dia durante 2 a 4 semanas. (Bonifaz et al., 2008; Bologna, Jorizzo & Schaffer, 2009; Murray et al., 2010)

1.3. PIEDRA NEGRA

A Piedra Negra é uma infecção fúngica superficial assintomática e pouco frequente, causada pelo fungo filamentosso *Piedraia hortae*. O organismo cresce como fungo filamentosso pigmentado (castanho) firmemente aderido ao longo da haste dos pêlos. (Bolognia et al., 2009; Barroso et al., 2010; Bonifaz, Gómez-Daza, Paredes & Ponce, 2010)

EPIDEMIOLOGIA

A infecção ocorre em regiões tropicais e subtropicais, tendo sido reportada no Sudeste Asiático, América Central e do Sul. Afeta ambos os sexos e pode ser observada em todas as idades. A infecção está relacionada com a falta de higiene e ambientes quentes, onde o crescimento do fungo é favorecido. (Boras Hospital, 1994; Barroso et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Piedra Negra é uma infecção assintomática e manifesta-se sob a forma de nódulos negros, pequenos, irregulares, de consistência endurecida, bem aderentes ao redor da haste do pelo e geralmente visíveis a olho nu. A infecção inicia-se pela implementação do fungo sob a cutícula da haste dos cabelos e, com o seu crescimento, estende-se para fora rompendo a bainha do cabelo. Como resultado pode levar à quebra dos cabelos no local dos nódulos. A Piedra Negra ocorre mais comumente no couro cabeludo e pelos da face, como a barba e o bigode. Mais dificilmente acomete os pelos da região púbica e axilas. (Bolognia et al., 2009; Araujo et al., 2010; Barroso et al., 2010)

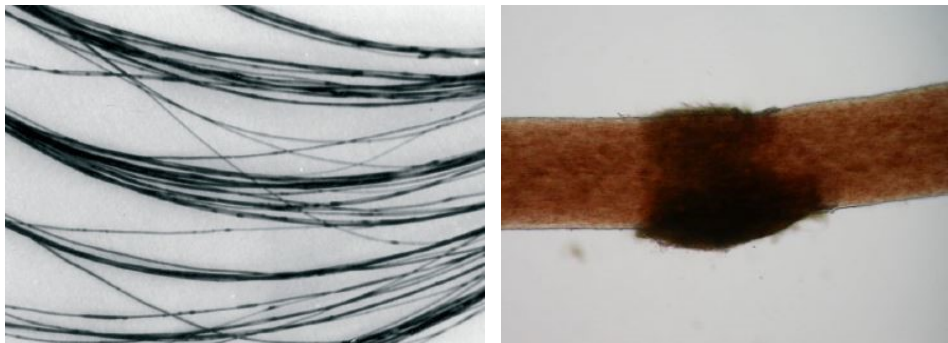


Imagem 11 e 12: Pequenos nódulos micóticos enegrecidos de Piedra Negra aderidos aos cabelos (Bonifaz et al., 2008; Oliveira, 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico é realizado através exame micológico direto do fungo. Os cabelos infetados são tratados com KOH a 20% e examinados ao microscópio, onde se observam os nódulos castanhos escuros. Este exame aos nódulos revela hifas ramificadas e pigmentadas, presas por massas formadas de tecido pseudoparenquimatoso, constituído por células de parede espessa, os ascos. (Murray et al., 2010; Bonifaz et al., 2010)

Na cultura, a *P. hortae* pode ser inoculada em meio de Sabouraud a 25°C. O crescimento é muito lento e pode iniciar-se como uma colónia leveduriforme, tornando-se mais tarde aveludada enquanto as hifas se desenvolvem. As colónias apresentam cor preto-esverdeado a castanho. Os ascos são observados microscopicamente, em geral atingindo 4 a 30µm e contendo 2 a 8 ascosporos. (Murray et al., 2010; Bonifaz et al., 2010)

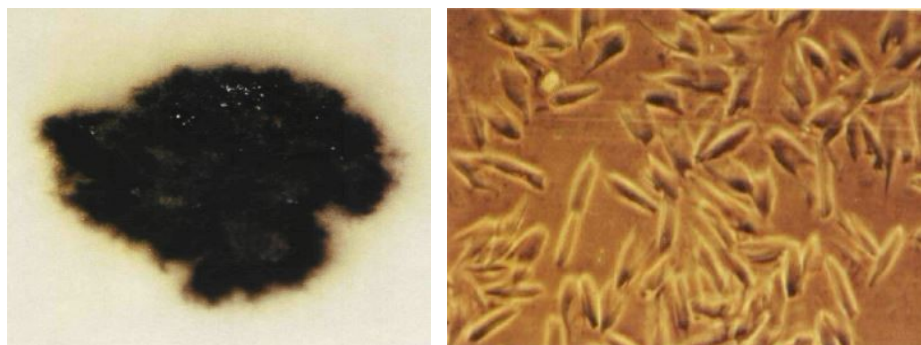


Imagem 13 e 14: Colónia negra e cerebriforme de *P. hortae* em meio de Sabourad (esquerda) e ascósporos provenientes do nódulo (direita) (Boras Hospital, 1994)

TERAPÊUTICA

O tratamento é facilmente realizado com o corte e lavagens regulares dos cabelos afetados com champô antifúngico. Apesar da Piedra Negra ser inofensiva e causar pouco desconforto, o não tratamento da infecção pode ter um curso crónico. A infecção pode durar vários anos e pode espalhar-se pelo uso compartilhado de pentes e escovas de cabelo. (Boras Hospital, 1994; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010)

2. INFEÇÕES CUTÂNEAS

As infecções fúngicas cutâneas são infecções superficiais não só limitadas às camadas queratinizadas da pele como aos folículos pilosos, unhas e membranas mucosas. As principais infecções deste grupo são as dermatofitoses e as candidoses cutâneas. (Simão, 2011; Kaushik, Pujalte & Reese, 2015)

Grande parte dos organismos responsáveis por estas infecções são incapazes de viver como saprófitas, dependendo do hospedeiro para a sua sobrevivência. Em geral, adaptam-se bem ao homem desencadeando pouca ou nenhuma resposta inflamatória por parte do hospedeiro, ou seja, criam uma relação comensal com o hospedeiro e não causam doença a não ser que haja alguma mudança nas barreiras naturais e defesas imunitárias do hospedeiro. (Simão, 2011)

Estas infecções afetam milhões de pessoas em todo o mundo e podem estimular uma resposta imunológica celular, causando alterações patológicas no hospedeiro, no entanto, se devidamente diagnosticadas, geralmente respondem bem ao tratamento. (Simão, 2011)

2.1. DERMATOFIToses

As dermatofitoses, vulgarmente conhecidas por "tinhas", são infeções fúngicas cutâneas causadas por um grupo de fungos queratinofílicos denominados dermatófitos, apresentado entre eles fisiologia, morfologia e patogenicidade semelhantes. Têm em comum a habilidade de invadir e se multiplicar somente nos tecidos queratinizados (pele, cabelo e unhas). São seres multicelulares, filamentosos, com formação de hifas septadas ramificadas (micélio) e reproduzem-se assexuadamente por artrósporos a partir dos septos. Estes fungos digerem enzimaticamente a queratina para o seu crescimento, infetando áreas corporais onde a sua presença é abundante. Os dermatófitos atingem quase exclusivamente as zonas cutâneas pois muito raramente têm a capacidade de invadir os tecidos vivos, de se instalarem nas mucosas, invadirem tecido subcutâneo ou órgãos internos. (Mahgoub, 1989; Bolognia et al., 2009; Barroso et al., 2014; Murray et al., 2010).

De acordo com a sua morfologia e características de formação de conídios podem ser classificados em três géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. Fora estes géneros, as espécies que não invadem os tecidos queratinizados de animais ou humanos não são considerados fungos dermatófitos. (Mahgoub, 1989; Bolognia et al. 2009; Barroso et al., 2014; Silveira-Gomes et al., 2013)

O mesmo dermatófito tanto pode provocar infeções em diferentes locais como uma infeção num local específico pode ser provocada por diferentes dermatófitos. Nesse sentido, as dermatofitoses são classificadas de acordo com o local anatómico ou estrutura afetada, como por exemplo, tinha capitis do couro cabeludo; tinha corporis; tinha pedis do pé; tinha unguium das unhas. (Barroso et al., 2014; Murray et al., 2010)

EPIDEMIOLOGIA

Os dermatófitos, com base nas potenciais fontes de infeção e habitat, podem ser classificados em três categorias: antropofílicos, zoofílicos e geofílicos. Os dermatófitos antropofílicos infetam o Homem provocando lesões cutâneas pouco inflamatórias e com tendência para a cronicidade, podendo ser transmitidos direta ou indiretamente de pessoa para pessoa. Por este motivo são os principais causadores de dermatofitoses no Homem. Em contraste, os dermatófitos zoofílicos e geofílicos colonizam preferencialmente os animais e o

solo, respetivamente, tendem a provocar uma reação intensa no hospedeiro, causando lesões cutâneas altamente inflamatórias e puriginosas com pústulas e bolhas. Estas respondem bem à terapêutica e, em alguns casos, curam-se espontaneamente. A classificação dos dermatófitos em antropofílicos, zoofílicos e geofílicos tem muita importância na orientação da terapêutica e prognóstico, enfatizando a importância da identificação do agente etiológico da doença. Quanto mais adaptado estiver o agente etiológico ao parasitismo humano, mais resistente se mostra à terapêutica tópica local. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010; Silveira-Gomes et al., 2013; Barroso et al., 2014).

Apesar dos dermatófitos zoofílicos e geofílicos parasitarem preferencialmente os animais e o solo, podem também ser transmitidos aos humanos por contacto direto ou com objetos contaminados por esporos fúngicos. A contaminação ambiental por dermatófitos em areias de praias é bastante baixa, provavelmente devido à falta de condições para a sua sobrevivência. Pelo contrário, constitui uma importante fonte de contágio os pavimentos, estrados de madeira ou outros suportes húmidos infetados de balneários, ginásios, escolas e ambiente familiar, nomeadamente de tina dos pés. É mais frequente o aparecimento de dermatofitoses em crianças a partir de pequenos animais, ou em adultos em ambiente rurais, do que a partir do solo. (Mahgoub, 1989; Barroso et al., 2014; Kaushik, Pujalte & Reese, 2015)

As dermatofitoses estão distribuídas mundialmente, no entanto, são mais frequentes em regiões tropicais e subtropicais, onde o calor e a humidade favorecem o crescimento dos fungos. Por exemplo, o *Trichophyton rubrum* é um dermatófito mais comum a nível mundial, enquanto o *Trichophyton concentricum* é endémico em certas zonas do Pacífico Sul e América do Sul. Segundo Pires et al. (2014), está estimado que as dermatofitoses afetam 20 a 25% da população mundial, e destes casos 80 a 90% são causados pelo *T. rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*. O aumento das viagens e migrações, associado aos avanços na terapia antifúngica, trouxe mudanças a nível da distribuição geográficas dos dermatófitos. Estão também associados outros fatores epidemiológicos importantes como a pobreza, contacto prolongado com animais e a higiene inadequada, particularmente entre crianças e famílias numerosas. Esta predominância existe tanto em áreas urbanas como rurais. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Barroso et al., 2014; Murray et al., 2010)

No geral, as dermatofitoses são doenças comuns e afetam milhões de pessoas em todo o mundo, sendo responsáveis por uma considerável morbidade. Atingem ambos os sexos e em

todas as idades, contudo, a tinea do couro cabeludo é mais frequente em crianças de idade escolar, podendo ocorrer de forma epidémica. Acredita-se que o aumento das secreções de sebo após a puberdade faz com que o couro cabeludo se torne mais resistente aos dermatófitos. As tinas da pele e unhas afetam principalmente os adultos, sendo o sexo masculino afetado com mais frequência do que o sexo feminino numa proporção de 3:1. A distribuição dos agentes não é homogénea e difere entre continentes. Os fatores que mais contribuem são o clima, geografia, pobreza, padrões de higiene baixos, estado imunitário diminuído e um leve trauma também pode predispor à infeção. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010; Simão, 2011)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

As dermatofitoses manifestam-se numa ampla variedade de formas clínicas, onde a gravidade da doença é influenciada por fatores como a espécie, a quantidade de inóculo, o local da infeção e a condição imunitária do hospedeiro. A forma mais frequente de contração da infeção é pela inoculação direta do fungo através de um trauma na pele. Se a invasão for bem sucedida a doença ocorrerá. Após a sua entrada na pele o fungo germina, cresce e invade a camada superficial da pele à medida que vai consumindo a queratina em diferentes direções. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010; Simão, 2011; Pires et al., 2014)

O padrão clássico das dermatofitoses de pele é o padrão "ringworm" que se expande num padrão centrífugo com clareamento central, ou seja, um anel de escamação inflamatória onde o dermatófito cresce de dentro para fora, produzindo uma lesão anular, e com diminuição da inflamação em direção ao centro da lesão à medida que ela envelhece (os organismos no centro da lesão morrem). A atividade do dermatófito na periferia no anel é indicada por uma margem eritematosa e levantada devido à inflamação em baixo. É deste local que devem ser colhidas as espécies para o diagnóstico laboratorial (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010).

Em áreas cobertas por pêlos a infeção começa no estrato córneo e posteriormente invade os folículos capilares totalmente queratinizados. A infeção apresenta-se como manchas circulares elevadas de alopecia com eritema e escamação ou como pápulas, pústulas e vesículas. Nas dermatofitoses das mãos e pés o fungo invade e destrói a unha. Afeta mais frequentemente as unhas dos pés, no qual estas se apresentam grossas, descoloradas, elevadas, friáveis e deformadas (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010).

Os sintomas ao desenvolvimento da doença são uma consequência da reação do hospedeiro

aos produtos metabólicos do fungo que possuem um efeito imunoinibitório, reduzindo assim a probabilidade de o fungo ser fagocitado antes da invasão no estrato córneo, e desta forma, contribuir para a cronicidade das infeções. No entanto, o hospedeiro também dispõe de fatores inibitórios nos dermatófitos que limitam a extensão da invasão, tais como a produção de sebo, transpiração, fatores séricos (ex. transferrina insaturada, β -globuninas, ferritina) e o sistema imunitário do hospedeiro. (Bolognia et al., 2009; Silveira-Gomes et al., 2013; Simão, 2011)

Os dermatófitos podem permanecer viáveis nas descamações da pele ou em pêlos durante meses ou anos, e as infeções podem ser assintomáticas ou manifestar-se apenas como prurido. Como mencionado anteriormente, os termos clínicos utilizados para descrever a infeção dependem do local anatómico afetado, incluindo: lesões no couro cabeludo (*tinea capitis*), lesões generalizadas (*tinea corporis*), lesões na virilha (*tinea cruris*) lesões nas pregas interdigitais (*tinea pedis*) lesões nas unhas (*tinea unguium*). (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010; Simão, 2011; Pires et al., 2014)

Tinea capitis

A *Tinea capitis* é uma infeção fúngica comum do couro cabeludo. É a dermatofitose pediátrica mais comum em todo o mundo, afetando com mais frequência crianças entre os 3 e 7 anos. É normalmente causada por espécies dos géneros *Trichophyton* e *Microsporum*. Nos trópicos os agentes mais comuns são o *Trichophyton violaceum*, *Microsporum audouinii*, *Microsporum ferrugineum*, *Trichophyton soudanense*, *Trichophyton tonsurans* e *Microsporum canis*; em Portugal são o *M. audouinii* (importado) e o *M. canis*. (Mahgoub, 1989; Barroso et al., 2014; Simão, 2011).

As apresentações clínicas diferem em virtude da interação entre o hospedeiro e os microrganismos causais, podendo variar desde dermatofitose descamativa não inflamatória (semelhante à dermatite seborreica), a uma doença inflamatória com lesões eritematosas e descamativas com alopecia. A alopecia com ou sem descamação é a apresentação mais comum desta infeção, podendo ocorrer em placas discretas ou envolver todo o couro cabeludo. (Bolognia et al., 2009; Simão, 2011; Pujalte & Reese, 2015)

A infeção começa com a transmissão dos esporos por contacto direto ou indireto, através de pessoas ou animais infetados, cabelos caídos, roupas, escovas, pentes, chapéus e gorros, que permanecem viáveis por um longo periodo de tempo. Começa por surgir um pequeno eritema

papuloso em torno da haste capilar e, em poucos dias, a pápula torna-se pálida e descamativa, deixando os cabelos descolorados, sem brilho e quebradiços (partindo-se a poucos milímetros da superfície do couro cabeludo). A lesão dissemina-se formando numerosas pápulas num anel típico e, por norma, o prurido é mínimo e a alopecia comum nas áreas infetadas. A inflamação pode ser ligeira ou severa, ocorrendo a formação de pústulas (quérion de Celso). Estas formas inflamatórias são geralmente causadas por estirpes menos adaptadas ao Homem. O quérion de Celso resulta da evolução da micose associada à resposta exagerada do hospedeiro e é caracterizado por fenómenos inflamatórios que surgem nas áreas pilosas, com lesões solitárias, tumefactas, pustulosas e perda de cabelos. Produzem-se nódulos com tendência supurativa que, quando acentuada, promove a formação de abscessos e a expulsão de cabelos e pêlos, onde ficam cicatrizes que originam alopecia definitiva. Este tipo de evolução da infeção coloca problemas de diagnóstico diferencial com infeções bacterianas, e, caso seja diagnosticado e tratado erradamente, a infeção pode piorar e aumentar a possibilidade de alopecia definitiva. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Simão, 2011; Barroso et al., 2014; Pujalte & Reese, 2015)



Imagem 15 e 16: À esquerda, Tinea capitis, com formação de quérion de Celso (Pires et. al, 2014); À direita, quérion de Celso com placa edematosa exsudativa e dolorosa (Oliveira, 2014)

Quando o pêlo é infetado, e dependendo da espécie fúngica, a invasão de dermatófitos pode apresentar três padrões de infeção: ectotrix, endotrix ou flávico. O padrão de parasitismo ectotrix ocorre quando os artroconídeos são formados por hifas fragmentadas fora da haste do pêlo, seguindo-se a destruição da cutícula. As manifestações clínicas variam de alopecia descamativa com pequena inflamação, até à formação do quérion de Celso. O padrão de parasitismo endotrix é caracterizado por artroconídeos dentro da haste do pêlo, normalmente causado pelas espécies *T. tonsurans* e *T. violaceum*. As manifestações clínicas variam de descamação a "pontos negros" com alopecia, levando à queda progressiva de cabelo até à

formação do quérion. O padrão de parasitismo flávico é a forma mais severa infecção e é causado pelo *Trichophyton schoenleinii*. Os artroconídeos são formados dentro do pêlo envolvidos por hifas e espaços de vazios, como as bolhas de ar (padrão "favo de mel"). As lesões são caracterizadas pela presença de crostas espessas, amarelas, compostas por hifas e debris de pele denominado "escutulas fávicas", que se encontram em torno dos folículos dos cabelos infetados, podendo desenvolver-se alopecia cicatricial nas infecções crônicas. (Bolognia et al., 2009; Simão, 2011; Mahgoub 1989; Murray et al., 2010)

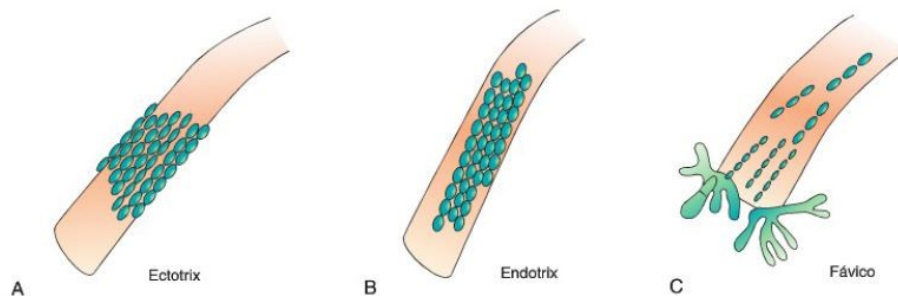


Imagem 17: Esquema de infecção ectotrix (A), infecção endotrix (B) e infecção flávica (C) (Murray et al., 2010)

Há muitas desordens do couro cabeludo que provocam descamação ou alopecia (cicatricial ou não) que não ocorrem por infecções fúngicas, no entanto, deve-se sempre considerar e excluir a infecção fúngica, sobretudo em crianças, tanto que o tratamento costuma ser bastante simples e eficaz. (Mahgoub, 1989; Bolognia et al., 2009)

Tinea corporis

A *Tinea corporis* é uma infecção fúngica da pele do tronco e extremidades, à exceção dos pêlos, unhas, mãos, pés e virilhas. Geralmente é restrita ao estrato córneo e ocorre na pele mais exposta, porém pode desenvolver-se em qualquer parte do corpo. É causada por qualquer espécie de dermatófito, porém, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum* e *M. canis* são as espécies mais comuns. A infecção pode resultar do contacto entre pessoas (incluindo autoinoculação, por exemplo tinea capitis e tinea pedis), animais infetados, solo, ou outros fatores que predispõem a infecção como a exposição em ginásios, balneários, roupas contaminadas, etc. (Bolognia et al., 2009)



Imagem 18: Tinea corporis – lesões circinadas, pruriginosas, com borda eritematosa e descamativa. (Oliveira, 2014)

As manifestações clínicas apresentam uma ampla gama de lesões que variam em tamanho, grau de inflamação e profundidade de envolvimento, que ocorre devido às diferenças na imunidade do hospedeiro e da espécie fúngica. O período de incubação da infecção é entre uma a três semanas. As lesões leves não inflamatórias apresentam-se redondas (em forma de anel) com os bordos levantados, bem definidos, eritematosos, descamativos e estendem-se em todas as direções; enquanto a área central torna-se hiper ou hipopigmentada e menos descamativa à medida que o bordo evolui para fora. Pode haver apenas um anel ou várias lesões anulares que aumentam para cobrir grandes áreas da superfície do corpo. As lesões inflamatórias graves podem ser assintomáticas ou com leve prurido e persistir por anos sem resolução. Apresentam um centro hipopigmentado amarelado, seco, descamativo, bordos irregulares, com pápulas foliculares ou vesiculares avermelhadas. Em casos extensivos que envolva o couro cabeludo, a infecção pode estender-se à parte de trás do pescoço ou rosto. Isto vai causar alopecia temporária, no qual o cabelo normal cresce após a cura. (Mahgoub, 1989; Pujalte & Reese, 2015)

Tinea cruris

A Tinea cruris é uma infecção fúngica pruriginosa da virilha e pele adjacente (púbis, abdómen, região glútea e interior das coxas). É causada pelas espécies *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*. Manifesta-se clinicamente por lesões anulares, eritematosas com bordos elevados inflamatórios e descamativos que podem desenvolver pápulas. (Oliveira, 2014; Pujalte & Reese, 2015)



Imagem 19: Tinea cruris – lesão circinada com bordos eritematosos (Oliveira, 2014)

A Tinea cruris é das infecções dermatofíticas mais comuns nos países tropicais e em geral ocorre nos meses mais quentes, afetando com mais frequência o homem adulto, com uso de roupas justas molhadas após transpiração excessiva. O hospedeiro sente uma irritação severa que induz um prurido intenso no local. Os fatores que contribuem para este processo inflamatório são a obesidade e humidade, podendo ainda ser agravado com uma infecção secundária provocada por uma flora mista de bactérias, fungos e leveduras. (Oliveira, 2014; Pujalte & Reese, 2015)

Tinea pedis

A Tinea pedis é uma infecção fúngica das regiões plantares e espaços interdigitais dos pés, genericamente conhecida como "pé de atleta". Habitualmente, a infecção inicia-se na terceira e quarta prega interdigital, disseminando-se para as restantes pregas interdigitais, superfície plantar dos dedos, região plantar e faces laterais dos pés, embora possa ter origem em qualquer um desses pontos. A infecção da região dorsal dos pés é considerada tinea corporis. Existem quatro tipos de Tinea pedis: mocassim, interdigital, inflamatória e ulcerativa que apresentam diferentes morbidades e complicações associadas, e podem afetar o diagnóstico e escolhas terapêuticas. (Mahgoub, 1989; Bologna et al. 2009; Oliveira, 2014; Pujalte & Reese, 2015)



Imagem 20: Tinea pedis interdigital (Oliveira, 2014)

A Tinea pedis é a dermatofitose mais frequente, afeta mais comumente os adultos do sexo masculino e doentes imunossuprimidos, não tendo preferência por grupos raciais ou étnicos. Embora se manifeste a nível mundial ocorre com mais frequência nos trópicos. Os fatores mais importantes no desenvolvimento da infecção são o calor e a humidade. A ausência de glândulas sebáceas nas superfícies plantares e o ambiente húmido criado pelo uso de sapatos fechados proporciona um meio ecológico pobre em lípidos, que facilita a sobrevivência e proliferação dos dermatófitos. (Bologna et al. 2009; Simão, 2011)

Pela sua elevada prevalência e morbilidade, tem em Portugal um relevante significado médico-social e uma elevada importância em saúde pública. Os agentes quase sempre responsáveis por provocar tinea pedis são *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*. A infecção pode ser aguda, afetando os dedos, e caracterizada pelo mau cheiro e prurido intenso; ou pode ocorrer de forma crónica caracterizada com a descamação seca dos pés e fissuras interdigitais. Todas estas manifestações clínicas acentuam-se com o tempo quente e húmido, sobretudo favorecido por calçado pouco arejado. Se a infecção bacteriana se instalar esta deve ser tratada primeiramente, uma vez que o crescimento excessivo da população bacteriana é o que determina a gravidade da infecção na linha interdigital. Por último, os dermatófitos podem infetar os pés sem causarem manifestações clínicas, dando origem a portadores assintomáticos com capacidade de transmitir a infecção. (Mahgoub, 1989; Bologna et al. 2009; Barroso et al., 2014; Pujalte & Reese, 2015)

Tinea unguium

A Tinea unguium, ou onicomicose, é uma infecção fúngica causada por fungos dermatófitos (*T. rubrum*, agente etiológico mais comum, *T. mentagrophytes* e *E. floccosum*) ou fungos não dermatófitos (*Candida spp.*, *Fusarium spp.* e *Scopulariopsis spp.*). Afeta 3% da população, maioritariamente homens adultos, sendo mais comum afetar as unhas dos pés do que as das mãos. A infecção das unhas dos pés é normalmente crónica e frequentemente associada a Tinea pedis crónica. Os dermatófitos atacam a unha pela extremidade distal, que se torna irregular, e consomem a queratina até à matriz ungueal, deixando as unhas quebradiças, descoloradas, opacas, amareladas, elevadas, grossas com aspeto rugoso à medida que vão crescendo e deformadas. Estas manifestações clínicas são indolores a menos que seja secundariamente infetada com bactérias. (Mahgoub, 1989; Bologna et al. 2009; Murray et al. 2010)



Imagem 21: Onicomicose (Pires et. al, 2014)

A infecção é dividida em quatro padrões baseados nos pontos de entrada dos fungos na unha: subsungueal distal e lateral (mais comum), subsungueal proximal, subsungueal leitosa e distrofia total. No tipo subsungueal distal e lateral as manchas começam a aparecer perto da parte branca da unha e nas laterais (região hipoquínia) progredindo até ao leito subsungueal. Com a posterior progressão da infecção a unha torna-se opaca, grossa, quebradiça e frágil, afetando a pele em redor e chegando a levantar. O tipo subsungueal proximal é mais raro e ocorre em pacientes imunocomprometidos. A invasão é direta sob a prega ungueal proximal no qual a unha apresenta-se com manchas brancas que se expandem. O tipo subsungueal leitoso ocorre em 10% dos casos em que a penetração é direta na superfície dorsal da placa ungueal, muitas vezes devido a *T. mentagrophytes*, e é comum em diabéticos ou pessoas de idade avançada com o sistema imunitário mais debilitado. A unha apresenta-se com pequenas manchas brancas e calcáricas, quebradiça, corroída e a esfarelar. A distrofia ungueal pode ser o resultado de várias injúrias e condições (por exemplo, traumas, psoríase e desordens hereditárias), ocorrendo em 50% ou mais casos de onicomicose. A onicomicose é considerada por muitos um inconveniente estético, contudo, alguns pacientes queixam-se de desconforto e dor associados ao corte das unhas, corridas e outras atividades, podendo ser difícil de lidar em razão dos longos períodos de tratamento. (Bologna et al. 2009)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico das dermatofitoses inicia-se na recolha de dados da anamnese (modo de início, localização, características clínicas das lesões, sintomas, perfil evolutivo, circunstâncias de reativação e outras alterações) e observação dos aspetos clínicos. Posteriormente deve proceder-

se à colheita das amostras de pele, pêlos ou unhas para visualização dos esporos e hifas dos dermatófitos através de microscopia direta e isolamento dos organismos em cultura. (Barroso et al., 2014)

A colheita deve ser feita antes da terapêutica e ser enviada o mais rapidamente possível de forma a evitar perdas ou contaminações e o material colhido colocado entre duas lâminas de vidro embrulhado em papel não poroso. As amostras são colhidas de forma diferente consoante o tipo de material: a pele é recolhida raspando o bordo das lesões, no caso de haver vesículas deve ser recolhido do topo da lesão onde existe maior número de agentes patogénicos; no couro cabeludo os cotos de cabelo extraem-se um uma pinça além de se recolher descamação; nas unhas recolhe-se o material entre a lâmina ungueal e o seu leito. (Barroso et al., 2014)

O exame direto é realizado pela observação microscópica de uma porção do material recolhido. Para o efeito a amostra é colocada entre uma lâmina e lamela, e adicionada uma gota de KOH a 20% que permite a desagregação das células da pele por dissolução da queratina, e desta forma possibilita a visualização dos fragmentos micelares ramificados ou não, de diâmetro constante e septos próximos.

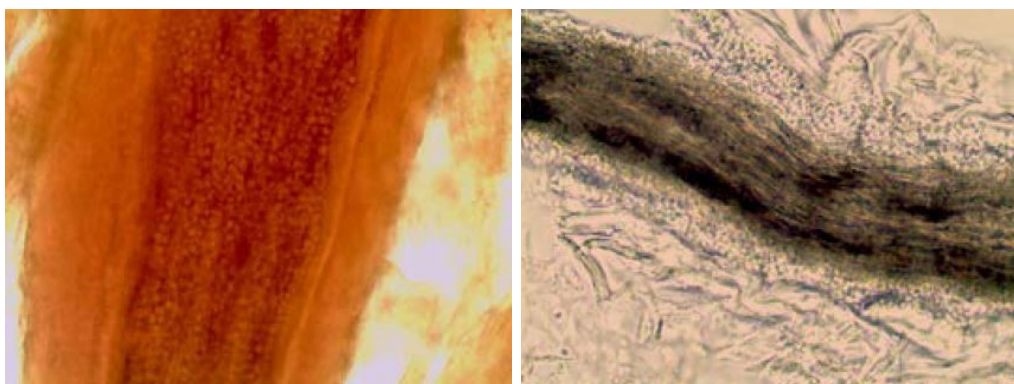


Imagem 22 e 23: À esquerda, exame direto (400x) de *Tinea capitis* com parasitismo endotrix (artroconídios dentro do pêlo), à direita, exame esquerda (200x) de *Tinea capitis* com parasitismo ectotrix (artroconídios fora do pêlo) (Oliveira, 2014)

O restante material é utilizado no exame cultural para isolamento em meio de Sabouraud (com ou sem antibióticos antibacterianos) e identificação das espécies através da morfologia da cultura. As colónias desenvolvem-se entre 5 a 21 dias, dependendo da espécie fúngica, no qual, as suas aparências macro e microscópicas podem ser utilizados na identificação. É sempre necessário a presença do exame direto para confirmar que se trata de um dermatófito, no entanto,

tanto o exame direto como o cultural são métodos que se complementam. O primeiro revela a presença do agente enquanto o segundo evidencia a viabilidade e características micro e macroscópicas que permitem a sua identificação. (Barroso et al., 2014)

TERAPÊUTICA

O tratamento das infecções dermatofíticas é normalmente prolongado, variando de semanas a meses, no qual os fármacos mais usados são o griseofulvina, itraconazol, fluconazol e terbinafina. As infecções localizadas que não afetam pêlos ou unhas, em geral, podem ser tratadas com agentes tópicos e todas as outras requerem terapia oral. (Murray et al., 2010)

Os agentes tópicos são utilizados para aplicação tópica e incluem os derivados imidazólicos (clotrimazol, econazol, miconazol, cetoconazol, sertaconazol, tioconazol), terbinafina e ciclopirox olamina. Nos imunocompetentes o tratamento deve ser mantido entre 2 a 4 semanas com 1 a 2 aplicações por dia; nos doentes imunodeprimidos o tratamento não é tão eficaz, pelo que devem manter o tratamento entre 6 a 8 semanas associado a tratamentos sistêmicos. (Barroso et al., 2014)

Os agentes orais têm a mesma eficácia que os tópicos no tratamento das dermatofitoses não complicadas, contudo, o tratamento sistêmico deve ser adotado quando a infecção é extensa ou está disseminada por várias regiões do tegumento cutâneo, quando a terapêutica tópica não é eficaz, quando a infecção é recorrente ou crônica, na presença de lesões hiperqueratósicas ou em doentes diabéticos, imunossuprimidos, com doenças vasculares, etc. Os mais utilizados no tratamento são griseofulvina, itraconazol, fluconazol e terbinafina. (Barroso et al., 2014)

2.2. CANDIDOSES CUTÂNEAS

A candidose ou candidíase é uma infecção fúngica da pele e mucosas causada por leveduras do género *Candida*. Estas podem ocasionalmente alcançar a corrente sanguínea e atingir tecidos profundos provocando candidoses oportunistas, contudo, este tema será falado mais à frente no capítulo de Infeções Fúngicas Oportunistas/Sistémicas. (Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Vieira & Nascimento, 2017)

Embora existam diversas espécies, a mais prevalente é a *Candida albicans*. Esta espécie é comensal do organismo humano encontrando-se na cavidade oral, tubo digestivo e, na mulher, na vagina. São, portanto, agentes patogénicos oportunistas que se aproveitam das debilidades do hospedeiro para causar infeções numa variedade de tecidos. Entre fatores do hospedeiro destacam-se afeções gerais como a diabetes, doenças associadas a imunossupressão, estados de carência (como o défice de ferro e zinco), antibioterapia antibacteriana por modificar a flora das mucosas e favorecendo a proliferação de leveduras. (Mahgoub, 1989; Barroso et al., 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A candidose tem uma distribuição mundial, mas a frequência e a gravidade aumentam com o clima quente, o que induz a transpiração excessiva. Em regiões tropicais com alta humidade e clima quente, a candidose é consistentemente um dos problemas mais comuns, contribuindo ainda para essa prevalência a má higiene e a utilização de roupas justas. (Mahgoub, 1989)

Existem mais de 200 espécies de *Candida* descritas, mas apenas cerca de 10% são conhecidas por causarem infeções em humanos. Os locais onde é mais frequente o isolamento de *Candida* correspondem à cavidade oral e trato genitourinário, sendo diagnosticadas infeções em cerca de 31-35% de indivíduos saudáveis. A colonização da cavidade orofaríngea atinge cerca de 30-55% dos jovens adultos saudáveis (Eggimann et al., 2003). A candidose é atualmente a segunda causa de infeções vaginais e estima-se que 75% das mulheres em idade fértil sofram de candidoses vaginais pelo menos uma vez ao longo da sua vida. A principal fonte de infeção na candidose neo-natal é a vagina materna, os seios infetados e a pele da enfermeira e das mães. (Mahgoub, 1989; Barroso et al., 2014)

Como mencionado anteriormente, o principal agente é *C. albicans*, causando 80-90% dos casos, contudo, 10-20% dos restantes casos são causados por *Candida não-albicans* (CNA) e

atribuídos a espécies de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii*. A distribuição das diferentes espécies varia consoante a população em estudo, idades e respetiva região geográfica, bem como doenças subjacentes ao hospedeiro e terapêuticas instituídas. (Mahgoub, 1989)

CARATERÍSTICAS CLÍNICAS

As candidoses cutâneas diferem na localização e têm em comum a inflamação, o exsudado esbranquiçado pastoso e o prurido. Consoante a localização podem ser sistematizadas em candidose oral, esofagite, candidose genital feminina, candidose genital masculina, candidose anal, candidose ungueal e candidose cutânea. (Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

Candidose Oral

Vulgarmente conhecido por "sapinhos" dos recém-nascidos, é a sua expressão mais característica e também a mais frequente. Caracteriza-se pelo aparecimento de pontos avermelhados que logo se tornam esbranquiçados, aumentam tomando forma de placas ou nódulos e, ao serem destacadas, mostram a mucosa hiperedemiada com fundo vermelho brilhante. As lesões podem ser assintomáticas ou haver uma queixa de dor ou ardor. A fonte de infeção dos recém-nascidos é a própria mãe no momento do parto. Depois das crianças, os idosos são os mais atingidos, principalmente os que padecem de doenças crónicas. Atinge a mucosa oral, palato, língua, cantos da boca, amígdalas ou faringe. (Oliveira, 2014; Vieira, 2016; Manguiera & Manguiera, 2010)



Imagem 24: Candidose oral (disponível em: <https://www.mdsaude.com/2013/03/boqueira-queilite-angular.html>)

Esofagite por Candida sp.

Atinge o esófago e é geralmente assintomática, mas pode causar náuseas e vômitos. É

caracterizada pelo aparecimento das placas brancas eritematosas, disfagia, odinofagia, hematemese e dor epigástrica. Ocorre normalmente em doentes imunossuprimidos. (Oliveira, 2014; Vieira, 2016)



Imagem 25: Endoscopia digestiva evidenciando um esôfago com colônias brancas aderidas à mucosa. (Cezar et al., 2016)

Candidose Genital Feminina

Trata-se de uma infecção da vulva e vagina causada por leveduras comensais que habitam a mucosa vaginal. Podem tornar-se patogênicas quando o sítio de colonização do hospedeiro passa a ser favorável ao seu desenvolvimento. É caracterizada pelo aparecimento de eritema vulvar, prurido intenso, ardor, corrimento vaginal (branco, cremoso, espesso e inodoro), disúria e dispareunia. Em casos típicos, nas paredes vaginais e no colo uterino aparecem pequenos pontos branco-amarelados. Os sintomas intensificam-se no período pré-menstrual quando o pH vaginal diminui. A transmissão pode ser feita sexualmente. (Vieira, 2016; Álvares, Svidzinski & Consolaro 2007)

Candidose Genital Masculina

Manifesta-se como uma balanite, ou seja, uma infecção da pele que reveste a base do pênis, embora os microrganismos também se possam disseminar e afetar o prepúcio, a glândula e a pele que reveste os testículos (escroto), podendo estender-se também às virilhas e zona perianal. Constitui frequentemente o primeiro sinal de diabetes e é caracterizada por eritema pruriginoso pustular e placas pseudomembranosas. Os tratamentos inadequados, por exemplo com corticosteroides, e fontes de infecção, como a mulher, são fatores importantes que determinam a ocorrência e/ou manutenção da infecção. (Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014; Vieira, 2016)

Candidose Anal

Tanto pode afetar as mulheres como os homens, manifesta-se através de eritema pruriginoso pustular, ardor da mucosa anal e posteriormente o aparecimento de placas pseudomembranosas e uma eventual formação de fendas ou fissuras anais. Esta localização sugere os mais diversos diagnósticos: psoríase, infecção bacteriana, virose, dermatite de contato e, principalmente, dermatofitose. Caso não seja devidamente tratado, o problema tem tendência para se tornar crônico. (Oliveira, 2014; Vieira, 2016)

Candidose Ungueal

Ocorre frequentemente nas profissões sujeitas à constante imersão das mãos em água (cozinha, lavanderia). É classificada em dois tipos: paroníquia e oníquia. A paroníquia por *Candida* é uma constante fonte de infecção para outras zonas do organismo. Atinge apenas as regiões periungueais (pele na periferia da unha) causando lesões inflamatórias, eritematosas e dolorosas. Contudo, as lesões podem estender-se à matriz ungueal e o processo passa a ser de oníquia. Esta é caracterizada pela alteração da coloração das unhas e há libertação de pús. (Oliveira, 2014; Vieira, 2016)



Imagem 26: Candidiase ungueal observada na unha (com distrofia) do polegar. A prega da unha tornou-se avermelhada, inchada e dolorosa. (disponível em: http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5851/infeccoes_cutaneas_fungicas_bacterianas_e_virais.htm)

Candidose Cutânea

As espécies de *Candida* raramente são isoladas da pele normal, no entanto, foge um pouco à regra o espaço interdigital entre o terceiro e quarto dedo das mãos e pés, pregas sub-mamárias, pregas supra-púbica, virilhas e axilas. Fatores como a diabetes mellitus, fricção, traumatismos,

humidade, falta de higiene e natureza das profissões são causas da candidíase cutânea, também denominada de intertrigo. O intertrigo candidiásico é caracterizado por manchas eritematosas purulentas com maceração, descamação, com bordos bem definidos, rodeados por pequenas vesículas ou pústulas. O prurido é, geralmente, intenso. Nas pregas salientam-se as submamárias das mulheres obesas e as virilhas. Nas pequenas pregas salienta-se o intertrigo interdigital das mãos, mas frequentemente entre o terceiro e quarto dedos (ocasionalmente, associado à candidose periungueal). Posteriormente podem evoluir para as regiões contíguas não intertriginosas. As lesões que cronificam são húmidas com indútos esbranquiçados de detritos celulares de descamação misturados com as leveduras, podem mostrar pápulas, vesículas que podem evoluir para bolhas, que rompem e mostram superfície erosada, com cor avermelhada e ardência. Pode-se estender a todo o tegumento cutâneo: candidose cutânea generalizada. (Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014; Vieira, 2016)



Imagem 27 e 28: Candidose cutânea na axila (esquerda) e pregas submamárias (direita) (disponível em <http://www.forumsaude24.com/fotos-de-candidiase/> e <https://jfclipping.com.br/2018/04/24/coco-kefir-e-alecrim-ajudam-a-combater-o-fungo-causador-da-candidiase/>)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de candidoses cutâneas é essencialmente clínico. Pode ser auxiliado pelo exame direto a fresco, com KOH a 20% no exsudado das lesões, que permite a visualização de *Candida*, nas quais a gemulação e a formação de pseudo micélios são características. O exame direto deve mostrar as formas parasitárias, caso contrário, a cultura, mesmo positiva, não terá valor. (Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

A cultura revela colónias esbranquiçadas cujo número deve ser valorizado dependendo do quadro clínico e atendendo ao facto de se tratar de uma levedura comensal das mucosas. (Barroso et al., 2014)

TERAPÊUTICA

Nas formas agudas de candidose cutânea com inflamação e exsudado intenso, privilegiam-se os tratamentos orais de curta duração com itraconazol ou fluconazol. O tratamento local executa-se com nistatina ou com derivados imidazólicos. A nistatina, disponível em forma de gotas para utilização oral, não é absorvida pelo tubo digestivo, o que minimiza os seus efeitos adversos. (Barroso et al., 2014)

As dificuldades no diagnóstico levam muitas vezes a atrasos na implementação da terapêutica. A agravar a situação anterior, surgem as resistências de *Candida* aos antifúngicos pelo seu uso inadequado. (Vieira, 2016)

3. INFEÇÕES SUBCUTÂNEAS

As infecções fúngicas subcutâneas são infecções causadas por diversos fungos saprófitas ambientais do solo, madeira ou vegetação em decomposição. Estes agentes entram no organismo através de traumatismos na pele afetando as áreas mais expostas como os pés, pernas, braços e mãos. (Bologna et al., 2009; Barroso et al., 2014)

As infecções manifestam-se como uma tumefação ou lesão supurada da pele, uma vez que o fungo se dissemina pela via linfática, e com propensão para envolver as camadas mais profundas da derme, tecido subcutâneo e osso. Estas lesões podem crescer ao ponto de deformar o osso ou articulações, mas raramente se disseminam para órgãos distantes. As principais infecções fúngicas subcutâneas são os micetomas, esporotricoses, cromoblastomicoses, feohifomicoses e blastomicoses. (Murray et al., 2010)

A exposição a estes fungos recai sobretudo nas zonas tropicais e subtropicais, entre os homens jovens que ocupam o tempo com a agricultura, jardinagem ou trabalho com madeira. Os doentes infetados geralmente não apresentam problemas imunes adjacentes e a identificação do agente fúngico é fundamental para a escolha do tratamento, que pode ser difícil e prolongado. (Barroso et al., 2014)

3.1. ESPOROTRICOSE

A esporotricose é uma infecção fúngica subcutânea causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*. À temperatura ambiente (25°C) o *S. schenckii* cresce como um fungo filamentoso e nos tecidos (37°C) cresce sob a forma de levedura pleomórfica. Este fungo é ubiqüitário do solo e vegetação, associado a matéria orgânica das plantas em decomposição (folhas secas e madeira). (Lopes-Bezerra, Schubach & Costa, 2006; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010)

A esporotricose é vulgarmente conhecida como a doença dos jardineiros de rosas por se adquirir comumente ao espetar um espinho contaminado de rosa na pele. A infecção é iniciada pela inoculação traumática do organismo na pele que se espalha ao longo dos vasos linfáticos que drenam esse local, mas raramente se dissemina para outros locais como ossos subjacentes, olhos, pulmões, músculos e sistema nervoso central (SNC) (menos de 1% dos casos). A disseminação na corrente sanguínea também é rara e por vezes afeta locais isolados, como as articulações, simulando bursite ou gota. A infecção torna-se crônica e é caracterizada por lesões pápulo-nodulares numa fase pré-clínica avançada, e ulcerativas numa fase tardia. (Mahgoub, 1989; Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010; Larsson, 2011)

EPIDEMIOLOGIA

A Esporotricose tem uma distribuição mundial, no entanto, é mais frequente em zonas climáticas tropicais e temperadas. As principais áreas endêmicas são o Japão, África do Sul, América Central e do Sul, especialmente o México, Brasil, Uruguai, Perú e Colômbia. Poucos casos foram relatados no Sudão. O calor e a humidade constituem um ambiente ótimo para o desenvolvimento do fungo no seu estado saprófita. (Mahgoub, 1989; Lopes-Bezerra et al., 2006; Murray et al., 2010; Larsson, 2011)

O número de casos de Esporotricose varia de região para região e pelo tipo de exposição ao fungo. Pode afetar todas as idades, qualquer sexo ou etnia, contudo, é mais frequente em adultos com menos de 30 anos e crianças com menos de 10 anos. Fatores como a desnutrição, alcoolismo e imunossupressão podem predispor alguns indivíduos à infecção. No reino animal, tanto os animais domésticos como selvagens são suscetíveis à infecção, tendo sido assinalada em cães, gatos, cavalos e aves. (Mahgoub, 1989; Lopes-Bezerra et al., 2006)

A infecção está relacionada ao trabalho florestal, jardinagem e mineração, sendo assim mais frequente em pessoas que estão em contacto com madeira, plantas e solos contaminados com o fungo. Profissionais de laboratório também podem ser infetados acidentalmente na manipulação das culturas de *S. schenckii*. As epidemias são raras, ocorrendo em casos isolados ou em pequenos surtos familiares/profissionais, e têm sido relacionadas a uma única fonte de infecção. A maior epidemia relatada ocorreu na África do Sul com cerca de 3000 mineiros infetados pelo fungo presente nas vigas de madeira da estrutura da mina. (Lopes-Bezerra et al., 2006; Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A apresentação e a evolução da Esporotricose depende sobretudo da resposta imunitária do hospedeiro e da virulência do inóculo. Em hospedeiros não previamente inoculados, surge o envolvimento dos vasos linfáticos. Naqueles com histórico de exposição prévia ao *S. schenckii*, não ocorre disseminação linfática, mas surge uma úlcera fixa ou placa granulomatosa no local da inoculação. A doença cutânea extensa, com ou sem envolvimento sistémico, também é possível, sobretudo em hospedeiros imunocomprometidos. (Bologna et al., 2009)

A Esporotricose manifesta-se como uma infecção benigna limitada à pele e ao tecido subcutâneo, com o aparecimento de um pequeno nódulo no local do trauma (normalmente nas extremidades corporais). Secundariamente, e duas semanas após o aparecimento da primeira lesão, observa-se uma cadeia linear de nódulos subcutâneos indolores que se estendem ao longo da drenagem linfática. Com o tempo estes nódulos podem ulcerar e libertar pus. As lesões primárias podem permanecer "fixas" sem disseminação, ou, semanas mais tarde, surgir lesões adicionais ao longo do trajeto linfático. Clinicamente as lesões são nodulares, verrucóides e ulcerativas (lembrando um carcinoma de células escamosas) e os vasos linfáticos tornam-se fibrosos. O diagnóstico diferencial impõe-se ainda com infeções que cursam com lesões ulcerativas e linfangite, como infeções por *Mycobacterium* e *Nocardia*. (Bologna et al., 2009; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014).

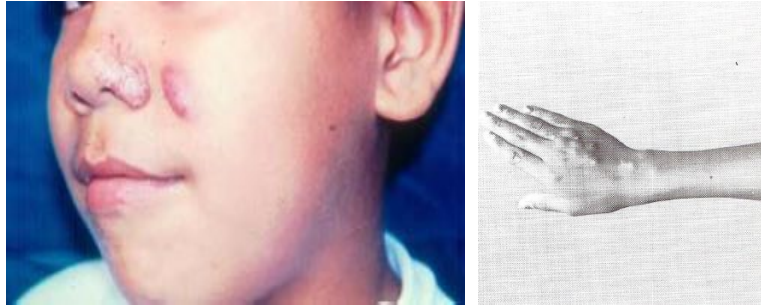


Imagem 29 e 30: À esquerda, lesão de esporotricose crostosa no nariz e nódulo (Oliveira, 2014); à direita, esporotricose no membro superior com múltiplos nódulos subcutâneos ao longo do canal linfático (Mahgoub, 1989)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

As amostras clínicas podem incluir pus, aspirado de uma lesão, expetoração ou biópsia. Ao contrário das outras infeções o exame direto tem pouco valor. Não é comum a sua realização uma vez que o microrganismo se encontra em baixas quantidades, o que dificulta a sua visualização, tanto no exame a fresco como nas preparações com coloração. No entanto, se presentes, podem ser células de levedura redondas, ovais ou em forma de charuto, algumas das quais podem mostrar gemulação e são envolvidas por um halo. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

O diagnóstico definitivo requer a cultura do material exsudado ou do tecido infetado em meio de Sabouraud, com adição de antibióticos para reduzir a contaminação bacteriana. A amostra deve ser inoculada em meio sólido dentro de tubos de ensaio e com movimentos de estrias no ângulo formado pela superfície do meio de cultura. Isto facilitará o reconhecimento do fungo. (Mahgoub, 1989; Hugo, Rocha & Ferreira, s.d.; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

Quando inoculado a 25°C desenvolve a forma miceliana que é visível após 3 a 5 dias. Inicialmente as colónias são discretas, pequenas e brancas, parecidas com colónias de leveduras. Posteriormente aumentam, as superfícies tornam-se enrugadas, secas e coriáceas com diferentes tons de cores variando de branco, creme, castanho a preto (dependendo de vários fatores como o meio, estirpe do fungo e quantidade de conídios de paredes escuras produzidos). A 37°C desenvolve a forma parasitária com colónias semelhantes à de bactérias: húmidas, cremosas e de coloração amarelada. Pela observação microscópica a primeira forma é caracterizada por hifas septadas hialinas ramificadas contendo conidióforos com extremidades com conídios que se arranjam na forma de uma margarida. A forma leveduriforme é pleomórfica, apresentando células fusiformes, ovais e alongadas, lembrando um charuto. (Mahgoub, 1989; Hugo et al., s.d.)

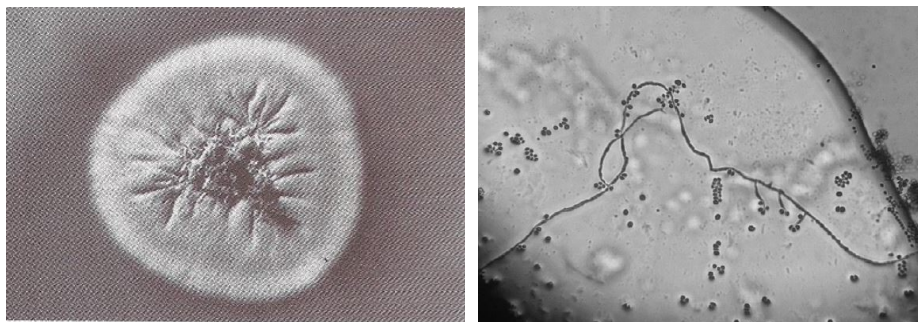


Imagem 31 e 32: À esquerda, cultura de *S. schenckii* em meio de Sabouraud a 26°C (Mahgoub, 1989); à direita, microscopia das colônias de *S. schenckii* (400x) (Hugo et al., s.d.)

Apesar da presença confirmada do fungo nos tecidos ou amostras por exame direto já ser um indicativo da esporotricose, o diagnóstico definitivo só se dá após o isolamento do *S. schenckii* na cultura incubada a 25°C e a conversão do micélio na forma leveduriforme a 37°C (Hugo et al., s.d.; Barroso et al., 2014). O diagnóstico imunológico pode ser feito pela pesquisa do exoantigénio específico em amostras patológicas, através do método de imunofluorescência direta. Este tem maior valor diagnóstico ao contrário de outros testes serológicos como imunodifusão ou aglutinação em látex. Em áreas endêmicas muitas pessoas apresentam uma infecção latente que resulta num estado de hipersensibilidade ao fungo. Isso geralmente é detetado pelo teste de esporotricina intradérmica, usando esporos mortos por calor ou quimicamente em suspensão de células semelhantes a leveduras. O teste é lido após 48 horas e, sendo altamente específico, continua a ser um método rápido e confiável para o diagnóstico da esporotricose. (Mahgoub, 1989; Barroso et al., 2014)

TERAPÊUTICA

O tratamento da esporotricose é realizado com iodeto de potássio, que, embora bastante eficaz e tratando-se do medicamento de eleição para o tratamento da infecção, acarreta alguns efeitos colaterais (náuseas, hipertrofia das glândulas salivares). É administrada a dose de 1g (20 gotas), 3 vezes ao dia. Outros medicamentos podem ser utilizados como itraconazol, terbinafina, fluconazol e anfotericina B. As formas mais graves da doença podem necessitar de tratamento com antimicóticos por via endovenosa, de longa duração (semanas a meses), mantendo-o durante no mínimo 1 mês após a cura clínica completa. A escolha do medicamento é baseada na clínica do paciente, nas extensões e tipo das lesões, acesso ao medicamento e possíveis contra indicações. (Hugo et al., s.d.; Barroso et al., 2014)

3.2. MICETOMAS

O micetoma é uma infecção fúngica crônica localizada, granulomatosa e progressiva da pele. A infecção atinge o tecido subcutâneo, e muitas vezes, invade destrutivamente outras estruturas como tecidos moles, ossos e articulações. Estes microrganismos são considerados saprófitas do solo, principalmente em áreas tropicais. A porta de entrada faz-se através de traumas na pele e pode infetar indivíduos de áreas rurais, que não utilizam calçado em decorrência da situação sociocultural. (Mahgoub, 1989; Negroni, Daneri, Arechavala, Bianchi & Robles, 2006; Barry, 2009)

Os micetomas podem ser colocados em dois grupos: os actinomicetomas, causados por bactérias actinomicetas; e os eumicetomas, causados por fungos. O diagnóstico diferencial entre micetoma eumicótico e actinomicótico é estabelecido com base em todos os aspectos da doença, mas é sobretudo útil na abordagem do tratamento em que os medicamentos usados são bastante diferentes. Os agentes etiológicos fúngicos pertencem principalmente aos gêneros *Acremonium*, *Fusarium*, *Madurella*, *Exophiala* e *Scedosporium*. (Barroso et al., 2014)

EPIDEMIOLOGIA

Os agentes etiológicos do micetoma estão distribuídos por todo o mundo, mas ocorrem principalmente em áreas tropicais e subtropicais com baixos índices pluviométricos, mais especificamente no "cinturão de micetoma" que se estende 15° sul e 30° norte do equador ao redor do globo. A infecção verifica-se com maior incidência no Brasil, Venezuela, Argentina, México, Médio Oriente, Índia e África. Casos esporádicos são também observados nos EUA e Europa. Dentro destas zonas tropicais há uma maior incidência em regiões de savana do que no deserto ou floresta, concluindo, através de estudos das áreas endêmicas, que a chuva interfere na distribuição dos agentes etiológicos mais que qualquer outro fator geográfico ou meteorológico. (Mahgoub, 1989; Barry, 2009; Murray et al., 2010; WHO, 2018)

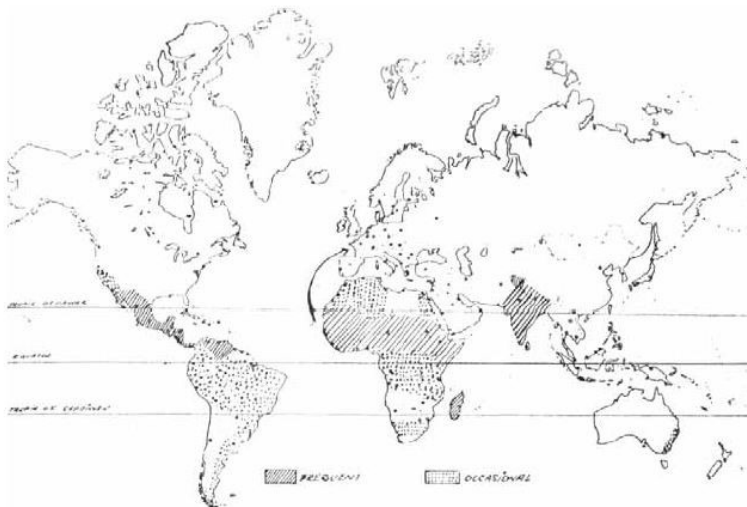


Imagem 33: Distribuição mundial dos Micetomas (Barry, 2009)

A doença geralmente afeta populações de áreas endêmicas e trabalhadores rurais que têm o hábito de andar descalços ou com alguma área do corpo desprotegida. Os homens são mais afetados que as mulheres, sendo a razão aproximada de 3:1 (Barry, 2009). Esta relação parece refletir uma diferença sexual de homens a trabalhar ao ar livre, contudo, as proporções mantêm-se nos trópicos onde homens e mulheres estão igualmente envolvidos em atividades ao ar livre. Embora nenhuma faixa etária está isenta, os adultos entre os 20 e os 40 anos de idade são os mais afetados, coincidindo com o estágio de maior atividade de trabalho na vida. Este fator é economicamente significativo porque os adultos são os assalariados e apoiadores da família. (Mahgoub, 1989; Barry, 2009; Murray et al., 2010)

As lesões de micetoma não são contagiosas e os fungos responsáveis pela infecção sofrem variações geográficas entre países distintos, ou seja, os agentes mais comuns de uma região são raramente reportados noutras. (Mahgoub, 1989; Barry, 2009; Barroso et al. 2014)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Os micetomas apresentam-se como uma lesão indolor que aumenta de volume, assemelhando-se a um abscesso. À medida que a lesão se desenvolve esta torna-se gradualmente desfigurada como resultado da fistulização de múltiplas áreas, causando uma induração de consistência lenhosa, e secreção por compressão de conteúdo purulento ou serosanguinolento com grãos (compostos por hifas fúngicas) de cores e dimensões variáveis. Estes grãos/grânulos correspondem às microcolônias do agente causador, sendo este o elemento fundamental para o

diagnóstico da infecção. Os casos sem a presença de grânulos são definidos como pseudomicetomas, tendo um espectro diferente em termos de etiologia e evolução. (Mahgoub, 1989; Negroni et al., 2006; Barry, 2009; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)



Imagem 34 e 35: Micetoma no pé com deformação notável e numerosas aberturas-de fistulas (esquerda); Radiografia onde se observa a destruição total dos ossos do pé (direita) (Barry, 2009)

A infecção é sempre originada a partir de fontes da natureza através da implantação percutânea traumática (traumas menores ou ferimentos por perfuração) do organismo em partes expostas do corpo. As zonas mais comumente afetadas são as extremidades como os pés (70 a 80% dos casos) e as mãos (2% dos casos), contudo, também são vistas infecções nas pernas, dorso, ombros e torax. A ocorrência de disseminação de um foco primário é extremamente rara. Infecções bacterianas secundárias são comuns e podem causar dor, incapacidade e sepsis com risco de vida se não forem tratadas. (Mahgoub, 1989; Barry, 2009; Barroso et al., 2014; WHO, 2018)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

No geral, o micetoma é facilmente reconhecido pelas suas características clínicas. A maior dificuldade ocorre na fase inicial da doença ou quando ela está localizada em locais não característicos. A chave para o diagnóstico é a identificação dos microrganismos causadores dos grânulos exsudados pelas fistulas ou obtidos através de aspiração ou biópsia profunda. Os grânulos podem ser observados microscopicamente por montagem em KOH 20%. As hifas são claramente visíveis com presença ou ausência de pigmentação. Embora a cor, forma, tamanho, consistência e morfologia microscópica sejam características de um agente causal específico, a cultura e o corte histopatológico são, por norma, necessários para a identificação definitiva e confiável do microrganismo. (Mahgoub, 1989; Barry, 2009; Murray et al., 2010; WHO, 2018)

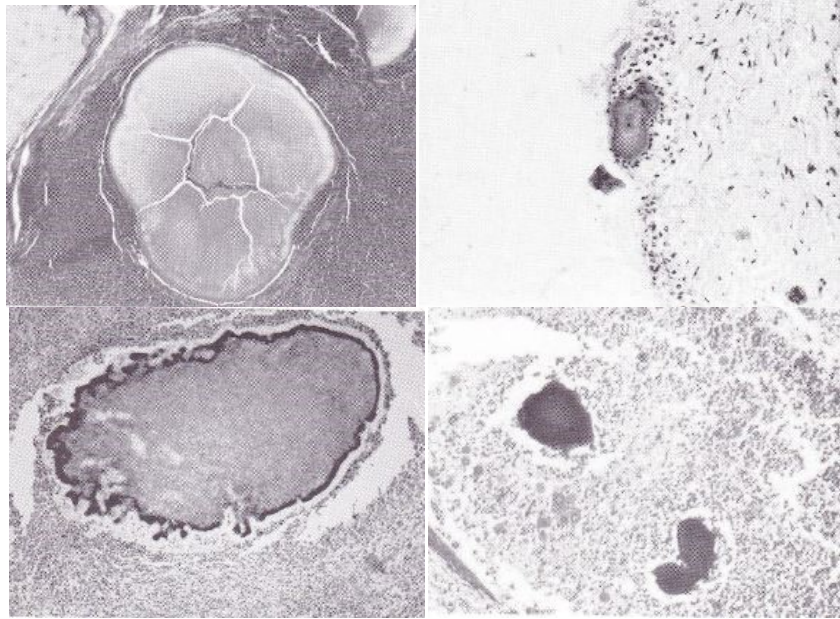


Imagem 36, 37, 38, e 39: Grânulos de vários agentes de micetoma corados com HE. 1: *Streptomyces somaliensis* 100x; 2: *N. brasiliensis* 240x; 3: *A. madurae* 100x; 4: *A. pelletierii* 100x (Mahgoub, 1989)

No laboratório, a amostra é dividida em duas partes: uma é usada para cultura; e outra é colocada em solução salina de formol a 10% para o estudo histológico. Para uma cultura bem sucedida é preferível uma amostra de biópsia profundamente enraizada ao invés dos grânulos libertados, uma vez que estes podem estar mortos ou contaminados com bactérias. Todas as culturas são incubadas a 37°C em que a maioria dos microrganismos cresce em meio micológico padrão; contudo, a inclusão de um antibiótico, como a penicilina, cloranfenicol e gentamicina, pode ser útil para inibir bactérias contaminantes. Consoante o agente causal as colônias apresentam-se de determinada forma, cor ou consistência. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

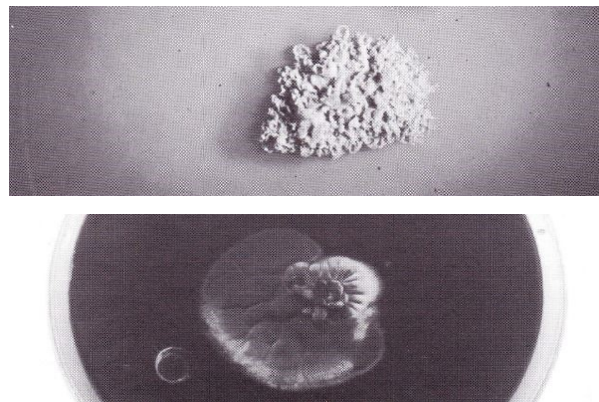


Imagem 40 e 41: Colônias de *A. pelletierii* (acima) e *Madurella mycetomatis* (abaixo) com 10 dias (Mahgoub, 1989)

O método atualmente mais confiável é a identificação por PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e não há testes diagnósticos serológicos. Na prática, não há testes diagnósticos que possam ser usados no local de atendimento nas aldeias onde o micetoma é endêmico. (WHO, 2018)

TERAPÊUTICA

O tratamento depende dos microrganismos causadores das lesões (ou fungos ou bactérias). Quando se trata de bactérias o tratamento consiste na administração prolongada de combinações antibióticas, que, normalmente é eficaz. Quando são fungos o tratamento consiste na administração de combinações antifúngicas e cirurgia, contudo, o tratamento é caro e insatisfatório ou sem sucesso, tem muitos efeitos colaterais e não está disponível em áreas endêmicas. (Murray et al., 2010; WHO, 2018)

A resposta dos vários agentes etiológicos à anfotericina B, cetoconazol ou itraconazol é variável e, muitas vezes, fraca, embora tais terapias possam diminuir o curso da infecção. Respostas promissoras de tratamento têm sido atualmente reportadas para terbinafina, voriconazol e posaconazol. (Murray et al., 2010)

Dada a lenta progressão da doença e sua natureza indolor, bem como a falta geral de educação em saúde e a escassez de centros de saúde em áreas endêmicas, muitos pacientes procuram atendimento tardiamente, quando a infecção é avançada e o único tratamento disponível pode ser a amputação (único tratamento definitivo). Como estas infecções são, em geral, lentamente progressivas e podem ser reduzidas por uma terapia antifúngica específica, a decisão de amputação deve levar em consideração a rapidez da progressão, a sintomatologia, a disponibilidade de prótese adequada, e as circunstâncias individuais do paciente. (Murray et al., 2010; WHO, 2018)

3.3. CROMOBLASTOMICOSE

A cromoblastomicose ou cromomicose é uma infecção fúngica crônica, granulomatosa e supurativa, que afeta a pele e tecidos subcutâneos. Uma vez que foi estudada por vários autores a infecção recebeu várias denominações como Doença de Carrion, Doença de Fonseca, Micose de Pedroso, Blastomicose Negra, Pé Musgoso, entre muitos outros. (Mahgoub, 1989; Purim, 1991; Silva et al., 1992; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010; Almeida, Gomes, Almeida & Almeida, 2014; Oliveira, 2014)

A infecção é causada por diversos agentes etiológicos fúngicos filamentosos, dimórficos e demaciáceos dos géneros *Fonsecaea* (*Fonsecaea pedrosoi* com maior frequência, e *Fonsecaea compacta*), *Cladophialophora* (*Cladophialophora carrionii* com maior frequência), *Exophiala* (*Exophiala jeanselmei*), *Rhinocladiella* (*Rhinocladiella aquaspersa*) e *Phialophora* (*Phialophora verrucosa*). Estas espécies fúngicas caracterizam-se por apresentarem pigmentação escura (variável de verde escuro a castanho e negro) na parede celular, comumente detetada pela presença de melanina, sendo assim denominados de fungos escuros ou dematiáceos. O pigmento negro presente na parede celular favorece a capacidade fotoprotetora, permitindo ao fungo desenvolver-se em ambientes ensolarados atuando como um dos fatores de virulência e, desta forma, reduz a sua suscetibilidade aos mecanismos de defesa do hospedeiro. (Mahgoub, 1989; Purim, 1991; Silva et al., 1992; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010; Almeida et al., 2014; Barroso et al., 2014)

As lesões da infecção são resultantes da implantação traumática do fungo e atingem principalmente aos membros inferiores, ou áreas desprotegidas de vestuário, da população agrícola. Caracterizam-se pelo desenvolvimento de nódulos ou pápulas verrucosas de crescimento lento, que podem ulcerar. As lesões de cromoblastomicose infetam-se com facilidade (infecção secundária), podendo desencadear erisipela, lefedema, elefantíase e, ocasionalmente, carcinoma espinocelular. Em raros casos é observada disseminação linfática e hematogénica. (Mahgoub, 1989; Purim, 1991; Correia, Valente, Criado & Martins, 2010; Murray et al., 2010; Almeida et al., 2014; Oliveira, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A cromoblastomicose, embora seja encontrada mundialmente, ocorre com predominância nas zonas rurais de países tropicais e subtropicais. O calor e a humidade, associados à falta de calçado e roupas das pessoas envolvidas na agricultura, predispõem-se à inoculação direta (através de ferimentos penetrantes nos membros inferiores) dos agentes etiológicos que crescem como saprófitas no solo ou na vegetação em decomposição e madeira apodrecida. (Mahgoub, 1989; Silva et al., 1992; Murray et al., 2010; Almeida et al., 2014; Oliveira, 2014)

A distribuição mundial ocorre sob a forma de casos esporádicos nos vários continentes, como: América do Norte (EUA e Canadá), Central (México e Cuba) e do Sul (Antilhas e Equador), Ásia (Sri Lanka, Japão, China, Índia e Indonésia), Europa, Oceania (Austrália) e África (Moçambique). A maioria dos casos é reportada no Brasil, Madagascar, África do Sul, Costa Rica, Venezuela, Colômbia e República Dominicana. (Purim, 1991; Silva et al., 1992; Siqueira, 2006; Almeida et al., 2014; Oliveira, 2014)

Quanto às espécies é possível afirmar que *F. pedrosoi* é a causa mais comum de cromoblastomicose com distribuição mundial, mas com maior predominância nas Américas (lesões que envolvem geralmente as extremidades inferiores) e zonas de Madagascar com elevada pluviosidade. *F. compacta* é mais rara verificando-se nas Américas e África, contudo é a responsável pela maioria de casos do Japão. *C. carrionii* é responsável pelos casos reportados na Austrália (zonas secas ou semi-desérticas) com lesões mais frequentemente nos membros superiores, especialmente nas mãos, ocorre também em Madagascar (áreas de pouca precipitação pluviométrica), Venezuela e Sul de África. A *P. verrucosa* verifica-se principalmente nos EUA e Canadá. A *R. aquaspersa* é a mais rara. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

A doença manifesta-se maioritariamente em trabalhadores rurais do sexo masculino, caucasianos, e em idades compreendidas entre os 30 e 50 anos de idade, a qual interfere de maneira considerável na atividade ocupacional e capacidade de produção laboraldos doentes. Afeta predominantemente os membros inferiores, contudo, pode também afetar outras partes do corpo como membros superiores, ombro, pescoço, tronco, nádegas, face e orelhas. Não há relatos de transmissão direta entre pessoas. Embora relatada em sapos, a cromomicose permanece, principalmente, uma doença humana. (Mahgoub, 1989; Purim, 1991; Silva et al., 1992; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010)

CARATERÍSTICAS CLÍNICAS

A cromoblastomicose é uma infecção que tende a ser crônica, pruriginosa, progressiva, indolor e resistente ao tratamento. Como a infecção progride lentamente e causa pouco sofrimento, os pacientes não se apresentam no hospital até a infecção estar bem estabelecida. Assim, a identificação do agente etiológico pode ser perdida por muitos anos, no entanto, a maioria dos casos é diagnosticada nos primeiros 5 anos. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)



Imagem 42 e 43: Forma clínica em placa (esquerda) e verrucóide (direita). (Oliveira, 2014)

Após a inoculação bem-sucedida do fungo na pele surge uma pequena lesão papular ou verruciforme, eritematosa, descamativa ou encrostada. As lesões iniciais evoluem lentamente ao longo dos anos, para lesões de aspeto papilomatoso, verrucoso semelhantes a uma “couve-flor” com ponteados negros, nodular, ulceroso, tuberculoide, psoriásico e eczematóide, o que pode confundir com muitas outras doenças de pele, inclusive outras micoses. As lesões podem também formar quistos e ulcerar, causando uma infecção secundária bacteriana, exalando um odor desagradável, e pode contribuir para uma linfadenite regional, linfoestase e eventual elefantíase. Contudo, o desenvolvimento subsequente da infecção e a aparência clínica das lesões dependem da patogenicidade do fungo e do estado imunitário do hospedeiro. (Mahgoub, 1989; Purim, 1991; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)



Imagem 44, 45 e 46: Lesão de cromoblastomicose com a presença de nódulos e placas extensas com áreas ulcerativas e de queratose (Murray et al., 2010; Siqueira, 2016)

A sintomatologia de dor (discreta) e prurido podem estar presentes, e outras complicações como erisipela, linfedema, impotência funcional são comuns. Nestas lesões pode facilmente ocorrer supuração e hemorragias, devido ao aumento dos vasos sanguíneos nas lesões. Durante a fase inicial da doença é comum ocorrer a eliminação transepitelial ou dermoepitelial espontânea do fungo, em que o tecido conectivo lesado, pela inoculação de lascas de madeira ou espinhos, pode expelir o fungo através da epiderme, resultando em pontos negros na superfície da lesão. Tais pontos negros representam uma forma de resistência do fungo, que é capaz de sobreviver por longos períodos e recidivar a lesão, e estão relacionados não só com a autoinoculação bem como o retorno do fungo à natureza. (Purim, 1991; Siqueira, 2006; Oliveira, 2014)

As lesões cutâneas geralmente permanecem localizadas, no entanto, o reaparecimento da doença e a sua disseminação podem ocorrer pela autoinoculação do fungo. O foco primário pode ser outro além do cutâneo e os focos secundários, como as mucosas, podem sofrer lesões bem como acompanhar-se de linfangite e abscessos subcutâneos, atingindo o osso e o cérebro. Contudo, estes respondem melhor e mais rapidamente à terapêutica que o foco primário. A disseminação pode ocorrer através da corrente circulatória ou dos vasos linfáticos e, em raras ocasiões, disseminação hematogénica levando à doença cerebral. A fibrose é uma alteração tardia frequente que pode envolver os vasos linfáticos para produzir linfedema das pernas. A doença metastática e morte são incomuns. (Mahgoub, 1989; Oliveira, 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da cromoblastomicose é confirmado através de exame micológico direto e cultural da lesão. Associados a estes, está também a apresentação clínica e exames histopatológicos de fragmentos de tecido, com a observação de células muriformes castanhas, que podem ser utilizados de forma suplementar ao diagnóstico, bem como na avaliação do curso da doença. (Purim, 1991; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010)

O exame direto é feito pela observação das raspagens dos "pontos negros" da superfície das lesões, por montagem em KOH 20%. A preparação revela os corpos escleróticos, dermatoscíticos e característicos do microrganismo. Mais especificamente, o fungo apresenta-se de forma arredondada, com diâmetro de 10 µm, coloração acastanhada e não apresenta formas gemulantes. (Purim, 1991; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010)

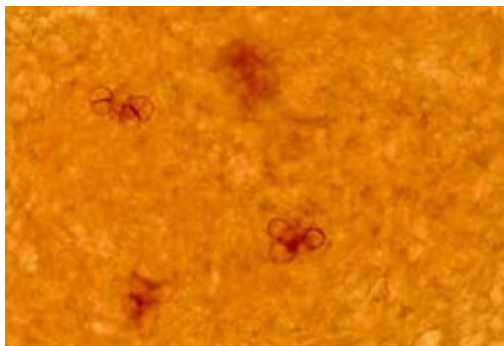


Imagem 47: Exame direto da cromoblastomicose com observação de formas arredondadas acastanhas: corpos escleróticos ou células muriformes (400x) (Oliveira, 2014)

A cultura é realizada utilizando o mesmo material do exame direto, crostas, exsudados ou biópsias, com inoculação em meio de Sabouraud simples ou em Sabouraud com adição de cicloheximida e cloranfenicol (para material que pareça estar contaminado). No geral, os organismos são facilmente cultivados, embora sua identificação possa ser difícil. As placas de cultura são colocadas a incubar entre 25° a 30°C (até um máximo de 37°C) e devem durar 4 semanas antes de serem descartadas como negativas. Quando positivas, as colônias visíveis apareceram geralmente dentro de duas semanas. Apresentam-se inicialmente verdes escuras na superfície que lhe é dada por uma camada de hifas que a recobrem, e tornam-se negras com o passar do tempo. (Mahgoub, 1989; Siqueira, 2006; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)



Imagem 48: Aspeto macroscópico da cultura do fungo *F. pedrosoi* que apresenta coloração negra e aspeto algodonooso (Siqueira, 2016)

Os cortes histopatológicos, corados com hematoxilina-eosina (HE), mostram o fungo presente na epiderme ou em microabcessos contendo macrófagos e, as células gigantes melanizadas são facilmente identificadas, não sendo necessário colorações especiais. A visualização das células muriformes nos microabcessos é imprescindível para a confirmação da infecção. Estas possuem estruturas globosas ou poliédricas de paredes espessas e acastanhadas,

medindo 4 a 12µm de diâmetro, multiplicando-se por septação em dois planos distintos. Tais estruturas fúngicas aparecem envoltas por células do hospedeiro, muitas vezes, no citoplasma de células gigantes. (Siqueira, 2006; Murray et al., 2010)

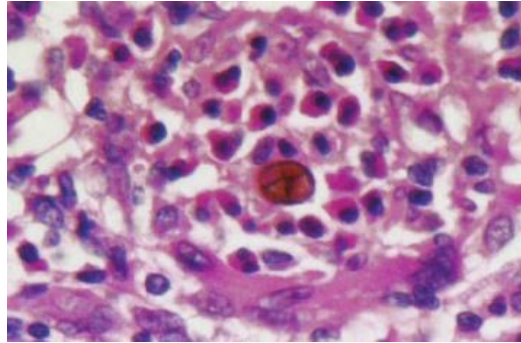


Imagem 49: Exame histopatológico corado com HE apresentando células muriformes com pigmentação acastanhada na camada córnea da pele (250x) (Murray et al., 2010)

Embora se saiba da existência de anticorpos circulantes, não há testes serológicos disponíveis, nem entrou em prática uma pesquisa sorológica deste tipo. O diagnóstico diferencial deve ser feito com as patologias: Feohifomicose, Esporotricose, Tuberculose Verrucosa, Leishmaniose, Paracoccidioidomicose, Hanseníase, Carcinoma Espinocelular, Sífilis, Psoríase, Sarcoidose e Lupus Eritematoso Discóide. (Purim, 1991; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

TERAPÊUTICA

O tratamento com terapia antifúngica específica é, muitas vezes, ineficaz, devido ao estado avançado da infecção no momento da apresentação. Dependendo da situação clínica e da extensão da lesão, os procedimentos terapêuticos podem variar. As lesões iniciais devem, quando possível, ser tratadas por excisão cirúrgica. Para as lesões irrissecáveis a terapêutica é efetuada com a administração de fármacos antifúngicos (frequentemente ineficazes), cujo sucesso depende principalmente da gravidade das manifestações clínicas. A terapia é longa e podem ocorrer recidivas em alguns casos. Os fármacos que parecem ser mais eficazes são o intraconazol e a terbinafina, muitas vezes combinados com a flucitosina em casos refratários. Num esforço para aumentar a resposta ao tratamento, são feitas várias tentativas de aplicação, nas lesões maiores, de calor ou crioterapia local antes da administração dos agentes antifúngicos. Devido ao risco de desenvolvimento recorrente dentro da cicatriz, as cirurgias não são indicadas. (Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014)

3.4. FEOHIFOMICOSE

A Feohifomicose é um termo utilizado para denominar um conjunto heterogénio de infeções fúngicas pouco frequentes e causadas por várias espécies de fungos pigmentados ou dematiáceos que se desenvolvem nos tecidos como células semelhantes a leveduras, elementos semelhantes a pseudo-hifas ou hifas irregulares. Estes fungos filamentosos existem na natureza como saprófitas do solo, da madeira e vegetação em decomposição e possuem melanina na parede celular de suas estruturas, que é considerada como principal fator de patogenicidade. A etiologia é composta por uma gama variada de fungos (mais de 20 espécies diferentes), principalmente dos géneros *Wangiella*, *Alternaria* e *Exophiala*. (Mahgoub, 1989; Ferreiro et al., 2007; Murray et al., 2010; Rossetto, Pérsio, Cruz, Dellatorre & Romeiro, 2010)

A Feohifomicose mostra uma entidade histopatológica distinta e a ausência de corpos escleróticos, diferenciando-se da cromomicose. Um micetoma causado por fungos dematiáceos não é considerado Feohifomicose porque o organismo forma grânulos nos tecidos e as lesões desenvolvem-se como um tumor. (Mahgoub, 1989)

EPIDEMIOLOGIA

A Feohifomicose é um infeção cosmopolita que afeta, com maior incidência, as populações rurais das regiões tropicais da América Central, América do Sul e África, e mais raramente em outros países como EUA, Canadá, França, Grã-Bretanha, Japão e Austrália. Nenhuma raça ou sexo parece ser mais propícia a adquirir a infeção. (Mahgoub, 1989; Ferreiro et al., 2007; Murray et al., 2010; Rossetto et al., 2010; Oliveira, 2014)

Uma vez que estes fungos têm crescido a partir de madeira, solo e vegetação, a rota de infeção parece ser secundária à implantação traumática do fungo. De facto, fragmentos de madeira têm sido encontrados em material histopatológico, sugerindo o modo de inoculação e, possivelmente, que a formação do quisto feohifomicótico característico é uma reação à implantação. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Feohifomicose resulta da implantação traumática do fungo com a formação de um quisto/abcesso inflamatório localizado (quisto feomomicótico). Este encontra-se próximo de uma

articulação, podendo ser confundido com um quisto sinovial. As lesões não são dolorosas e ocorrem, geralmente, nos pés e nas pernas, embora as mãos e outros locais do corpo possam ser envolvidos. As lesões permanecem razoavelmente localizadas aumentando lentamente de tamanho e expandindo-se ao longo de meses ou anos, tornando-se grandes o suficiente para interferirem com os movimentos. Outras manifestações incluem a formação de lesões pigmentadas em pápulas endurecidas e indolores. Nenhuma disseminação linfática foi descrita. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

Os dois agentes causadores mais comuns, *E. jeanselmei* e *Wangiella dermatitidis*, produzem dois quadros clínicos diferentes: *E. jeanselmei* produz um nódulo subcutâneo solitário com um centro líquido, discreto, assintomático e bem encapsulado; as lesões de *W. dermatitidis* são pápulas avermelhadas a castanhas com pústulas circundantes ou com superfícies verrucosas granulares. (Mahgoub, 1989)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

De forma a efetuar o diagnóstico é realizado o exame micológico direto das amostras de raspagens das lesões, aspirados purulentos ou material de biópsia. Estas são clarificadas em KOH a 20% e colocadas numa lâmina microscópica, suavemente aquecida, e examinada microscopicamente sob ampliação de alta potência. O fungo aparece com hifas acastanhadas com 4 a 25µm de diâmetro. (Mahgoub, 1989; Ferreira et al., 2007)

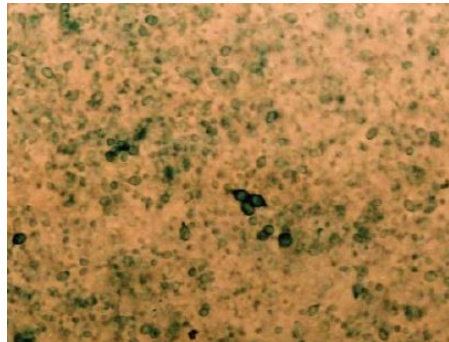


Imagem 50: Exame direto com presença de elementos leveduriformes acastanhados (Rossetto et al., 2010)

O exame cultural é realizado utilizando as mesmas amostras do exame direto. Estas são inoculadas em Sabouraud com cicloheximida e cloranfenicol, incubadas de 25° a 30° C e mantidas durante 4 semanas. A maioria das colónias surge em 2 semanas. Para os dois agentes etiológicos mais comuns, *E. jeanselmei* e *W. dermatitidis*, a aparência das colónias é diferente.

As colónias de *E. jeanselmei* crescem lentamente, a cor é preta e, inicialmente, aparenta ser leveduriforme, mas depois desenvolve hifas aéreas aveludadas de cor preto acinzentado. As colónias de *W. dermatitidis* também se desenvolvem lentamente com uma cor preta inicial. À medida que envelhecem desenvolvem-se hifas aéreas aveludadas curtas de cor preto-acinzentada. (Mahgoub, 1989)



Imagem 51: Cultura em Sabouraud com colónias mucóides, globosas e pretas (Rossetto et al., 2010)

O exame histopatológico é também importante para a confirmação do diagnóstico que se baseia na excisão cirúrgica do quisto. Este apresenta-se com uma aparência de quisto inflamatório com uma cápsula fibrosa, reação granulomatosa e necrose central. Os elementos fúngicos demáceos individuais ou agrupados são vistos dentro de células gigantes e extracelularmente no meio dos detritos necróticos. Geralmente, a pigmentação é facilmente observada no exame de tecido corado por HE. (Ferreiro et al., 2007; Murray et al., 2010)

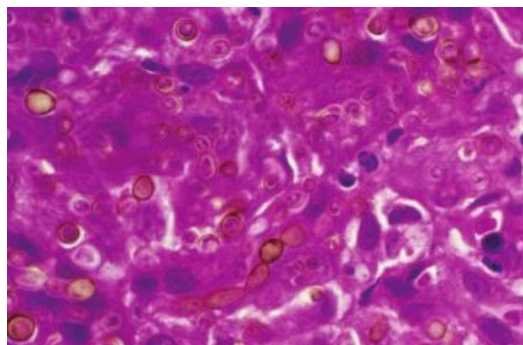


Imagem 52: Exame histopatológico de Feohifomicose com apresentação de células leveduriformes dematiáceas e hifas septadas com coloração HE e ampliado 250x (Murray et al., 2010)

TERAPÊUTICA

Existem muitos aspectos que dificultam a cura da feohifomicose, tais como a ausência de resultados confiáveis com a aplicação dos antifúngicos atualmente disponíveis, indefinição de esquemas terapêuticos, terapia de longa duração (mínimo de 3 a 6 meses). O principal tratamento é feito através da excisão cirúrgica, associado à terapia antifúngica de forma a aumentar a possibilidade de sucesso terapêutico. É necessário um acompanhamento constante da evolução do quadro para prevenir recidivas e observar possíveis efeitos tóxicos colaterais, no entanto, continua a ser muito frequente o aparecimento de múltiplas recidivas. O tratamento antifúngico é efetuado com a administração de derivados azólicos como o cetoconazol, itraconazol e fluconazol, com associação à flucitosina, voriconazol ou terbinafina. (Ferreiro et al., 2007; Murray et al., 2010)

4. INFEÇÕES SISTÊMICAS/OPORTUNISTAS

São infecções causadas em hospedeiros, com a imunidade comprometida, por fungos pouco patogênicos que invadem os tecidos e causam reações supurativas necróticas. Em indivíduos imunocompetentes os agentes etiológicos são eliminados do organismo sem causar doença. Estas infecções geralmente originam-se nos pulmões, pela inalação dos esporos da natureza, ou pela disseminação para outros órgãos da flora endógena do organismo. Muitos dos agentes etiológicos destas infecções são endêmicos de zonas tropicais. (Murray et al., 2010; Rautemaa-Richardson & Richardson, 2017)

As infecções fúngicas sistêmicas são emergências médicas e apresentam altas taxas de mortalidade, mesmo que aplicada a terapia apropriada mais tardiamente. Em hospedeiros imunocomprometidos, a terapia antifúngica é apenas parcialmente bem-sucedida, e terapias adjuvantes imunoterapêuticas são necessárias para melhorar os resultados. O reconhecimento destas micoses endêmicas pode ser dificultado por se manifestarem somente após o hospedeiro ter deixado a área endêmica. Muitas vezes, a infecção pode ser quiescente e reativar, somente quando o paciente se tornar imunossuprimido mesmo passados muitos anos ou habitar numa área onde o fungo não é endêmico. (Murray et al., 2010; Rautemaa-Richardson & Richardson, 2017)

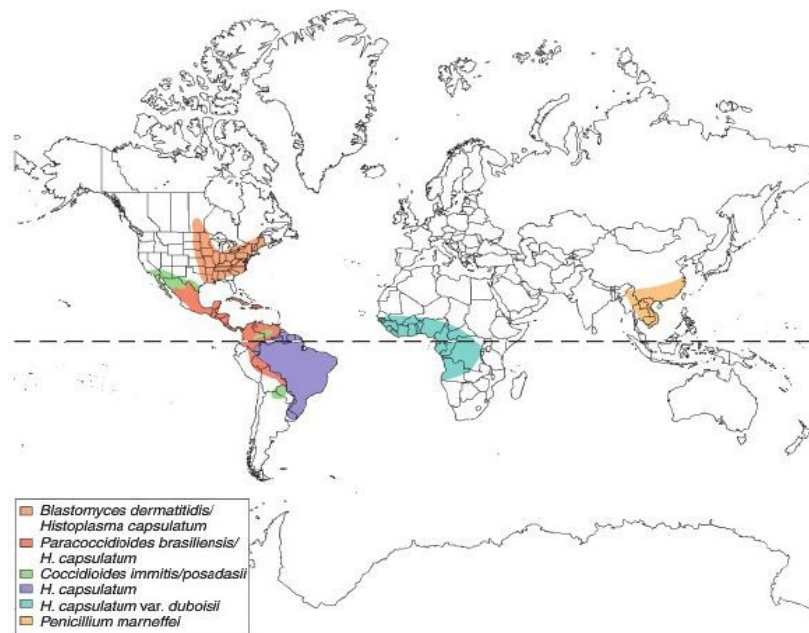


Imagem 53: Distribuição mundial das principais infecções fúngicas sistêmicas endêmicas (Murray et al., 2010)

4.1. CANDIDOSES OPORTUNISTAS

As candidoses sistêmicas são infecções fúngicas graves oportunistas causadas por fungos do género *Candida*. Estes fungos, para além de causarem candidoses cutâneas, podem alcançar a corrente sanguínea (candidémia) e/ou atingir tecidos profundos (candidose invasiva). Fungos do género *Candida* vivem normalmente na pele e no trato gastrointestinal sem causar problemas, no entanto, por inoculação direta ou em pacientes imunocomprometidos a infeção pode desenvolver-se e disseminar através da corrente sanguínea, sendo esta a forma mais comum de candidíase invasiva. Afetam mais frequentemente os pós-transplantados, portadores de próteses de válvulas cardíacas, leucémicos e pacientes submetidos a nutrição parental prolongada. A mortalidade entre pacientes com candidíase invasiva é alta mesmo com a administração de terapia antifúngica. Apesar de a *C. albicans* ser considerada a espécie mais patogénica do género, assiste-se também à emergência de espécies de CNA como causa de infeção, tais como: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* e *C. krusei*. (CDC, s.d.; Álvares et al., 2007; Zarrin &, 2009; Kullberg & Arendrup, 2015; Rautemaa-Richardson & Richardson, 2017)

EPIDEMIOLOGIA

A candidíase invasiva afeta todos os anos mais de 250 000 pessoas em todo o mundo e é a causa de mais de 50 000 mortes. A candidémia é considerada uma das infeções mais comuns na corrente sanguínea (Kullberg & Arendrup, 2015). Num hospital do Porto, foi feito um estudo sobre candidíase invasiva que revelou uma incidência de 2 casos por cada 1000 admissões hospitalares, associadas a uma mortalidade elevada (39,3%) (Silva, 2013). As taxas de incidência estão estáveis na maioria das regiões e, em áreas de alta incidência, têm decrescido após a introdução de melhorias na higiene e tratamento da doença. A candidíase invasiva afeta tanto pacientes de idades mais jovens como mais velhas. (Topa, 2014; Kullberg & Arendrup, 2015)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Na candidíase invasiva, geralmente, as pessoas que desenvolvem a infeção, muitas das vezes, já estão doentes de outras condições médicas, o que pode dificultar perceber quais os sintomas que estão relacionados com uma infeção por *Candida*. No entanto, os sintomas mais comuns são febre e calafrios que não melhoram após o tratamento com antibióticos por suspeita

de infecções bacterianas. Outros sintomas podem-se desenvolver se a infecção se disseminar para outras partes do corpo, como coração, cérebro, olhos, ossos ou articulações. (CDC, s.d.)

As manifestações clínicas são extremamente variáveis, podendo ser leves e oligossintomáticas, e em alguns casos com uma rápida evolução com sepsis grave ou choque séptico. A presença de cateteres vasculares, cirurgia recente e a administração de antibioterapia de amplo espectro constituem os principais fatores de risco para candidíase invasiva. A presença de lesões cutâneas, abscessos musculares e endoftalmite (candidíase ocular de lesões características) são pistas para o diagnóstico da candidose invasa. A forma de apresentação clínica dos doentes com doença invasiva por *C. albicans* e por espécies de CNA é indistinguível. (Serracarbassa & Dotto, 2003; Topa, 2014; Kullberg & Arendrup, 2015)

Embora a candidemia tenha sido descrita como a manifestação mais comum de candidoses invasivas, as formas negativas da cultura de sangue incluem síndromes como a candidíase crónica disseminada (hepatoesplénica) em pacientes com cancro hematológico e infecção profunda de outros órgãos, como os ossos, músculos, articulações, olhos ou SNC. Por outro lado, a introdução direta de *Candida* pode ocorrer em um local estéril, resultando em candidíase renal ascendente ou peritonite por *Candida* após cirurgia intestinal. Infeções profundas podem permanecer localizadas ou levar a disseminação pela corrente sanguínea causando uma candidemia secundária, associada a um pior prognóstico. (Topa, 2014; Kullberg & Arendrup, 2015)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de candidose invasiva é feito em amostras de sangue ou tecido dos locais afetados pela deteção do agente no exame direto e cultural. O diagnóstico pode ser complementado pela realização de testes serológicos ou PCR. Nenhum teste é perfeito, sendo necessário realizar vários testes para obter a máxima precisão. (Kullberg & Arendrup, 2015)

O exame direto consiste na observação microscópica de células leveduriformes em gemulação e células filamentosas (pseudo-hifas) Gram positivas. A base do exame cultural para diagnóstico da candidose invasiva, sobretudo da candidemia, é através da realização de hemoculturas. Culturas de outros locais poderiam ser úteis para profilaxia candidose invasiva, mas as culturas de tecidos superficiais, feridas cirúrgicas ou de material de drenagem são muitas vezes polimicrobianas com bactérias e leveduras presentes, o que torna difícil a sua interpretação e prejudica seu uso rotineiro. Infeções profundas frequentemente produzem resultados negativos

nas hemoculturas se o fungo já foi eliminado da corrente sanguínea no momento em que a amostra de sangue é colhida. As hemoculturas são ainda limitadas pelos tempos de resposta mais lentos e pelo facto de um resultado positivo poder ser revelado apenas no final da doença. As hemoculturas positivas devem induzir o início imediato da terapia e uma busca por focos metastáticos. Em combinação com as hemoculturas, a PCR melhora a detecção do agente em doentes com febre persistente apesar da antibioticoterapia. (Kullberg & Arendrup, 2015)

Para os testes serológicos de candidoses invasivas poderá ser feita a pesquisa de antigénios e anticorpos de *Candida* spp. Os dois principais antigénios são o manano (antigénio polissacárido altamente imunogénico da parede celular) e β -D-glucano (componente da parede celular utilizado como marcador serológico). O desempenho relatado dos testes para esses marcadores varia um pouco de acordo com a combinação de casos, a frequência de amostragem e a escolha do comparador. O principal benefício diagnóstico do β -D-glucano é o seu valor preditivo negativo para ambientes em que a prevalência da infeção é de baixa a moderada. (Topa, 2014; Kullberg & Arendrup, 2015)

TERAPÊUTICA

Atualmente, o tratamento representa um grande desafio pelo que a instituição atempada de uma terapêutica apropriada contribui para um bom prognóstico destas infeções. Porém, a complexidade do diagnóstico conduz muitas vezes a atrasos na implementação da terapêutica e, a agravar a situação, surgem as resistências aos antifúngicos pelo seu uso inadequado, fator este responsável pela emergência de espécies de CNA. (Rautemaa-Richardson & Richardson, 2017)

Os tratamentos das candidoses invasivas são feitos com a administração de antifúngicos (azólicos, polienicos e equinocandinas), e prolongados com antibióticos de largo espectro, corticóides e imunossupressores. O tipo e dose de medicação usada depende da idade do paciente, do estado imunológico, da localização e gravidade da infeção. Para a maioria dos adultos, o tratamento antifúngico inicial recomendado é uma equinocandina administrada através da veia. Fluconazol, anfotericina B e outros medicamentos antifúngicos também podem ser apropriados em determinadas situações. O tratamento deve continuar por 2 semanas após a resolução dos sinais e sintomas. Outras formas de candidose invasiva, como infeções nos ossos, articulações, coração ou SNC, geralmente precisam ser tratadas por um período de tempo mais longo. (CDC, s.d.)

4.2. BLASTOMICOSE

A Blastomicose, ou Doença de Gilchrist, é uma infecção fúngica sistêmica granulomatosa causada pelo fungo dimórfico *Blastomyces dermatitidis*. O fungo vive no solo húmido e matéria orgânica em decomposição (madeira e folhas). É endêmico do sudeste dos Estados Unidos da América (EUA), em torno dos vales do rio Mississipi, rio Ohio, rio São Lourenço e Grandes Lagos, e também no Canadá. Menos frequentemente é verificado em outras zonas como a Europa e Médio Oriente. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010)

A Blastomicose é adquirida através da inalação de esporos fúngicos presentes no solo que, após a sua perturbação, se dispersam no ar. A maioria das infecções agudas são assintomáticas ou, algumas pessoas, podem apresentar sintomas semelhantes aos da gripe. Em pessoas com o sistema imunológico enfraquecido a infecção pode-se tornar grave, especialmente se se disseminar dos pulmões, levando à doença pulmonar, ou extrapulmonar, se atingir outras regiões do organismo como pele, ossos e órgãos internos. (CDC, s.d.; Bradsher Jr, 2008; Oliveira, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

O nicho ecológico mais adequado para o crescimento da *B. dermatitidis* aparenta ser a matéria orgânica em decomposição e o solo húmido, no qual a probabilidade de exposição ao fungo é maior em pessoas que estejam mais tempo em contato com o solo, como pescadores, caçadores etc. *B. dermatitidis* entra no organismo humano ou animal após a inalação de conídios aerossolizados (atinge 10x os animais mais que o Homem) e não é transmitida de pessoa para pessoa. (CDC, s.d.; Bradsher Jr, 2008; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

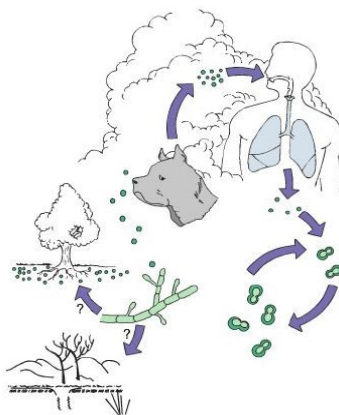


Imagem 54: Ciclo natural da infecção por *B. dermatitidis* na fase filamentosa (saprofita) e de levedura (parasita) (Murray e al., 2010)

A Blastomicose sintomática continua a ser uma doença rara, com incidência global de 0,3 a 1,5% casos em cada 100 000 habitantes por ano em áreas endêmicas (CDC). Os indivíduos infetados incluem todas as idades, contudo, raramente ocorre em crianças e é nos adultos que se verifica uma maior incidência, mas atingido ambos os sexos. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010)

O maior número de casos é reportado nos EUA, mais concretamente nos estados do sudeste e centro-sul que abrangem a bacia do rio Mississippi e rio Ohio; nos estados meio-oeste e províncias canadianas que agrangem os Grandes Lagos; em Nova Iorque e Canadá junto ao rio São Lourenço. África também é considerada uma zona endémica com casos reportados na Tunísia, Marrocos, Moçambique, Congo, Uganda, África do Sul e Tanzânia. Menos frequentemente são reportados na Europa, Índia e América do Sul. Sempre que se verificam infeções fora da sua área endémica são consideradas três possíveis situações que possam explicar a presença do agente patogénico: a primeira consiste num erro de diagnóstico, pois os médicos podem não ter muita informação acerca desta doença; a segunda situação está relacionada com a transferência do fungo da área endémica para outras áreas; e por fim a doença pode dever-se a uma reativação endógena, que pode ocorrer depois da pessoa se ter deslocado de um local endémico para um não endémico. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Blastomicose apresenta várias manifestações clínicas, uma vez que pode afetar vários órgãos, onde a gravidade dos sintomas e o curso da doença são dependentes da extensão da exposição e do grau de imunidade do hospedeiro. A doença sintomática ocorre em casos esporádicos ou surtos da infeção. A Blastomicose é relativamente incomum entre pessoas com SIDA ou outras condições imunodepressoras, no entanto, quando ocorre nestes indivíduos, tende a ser aguda, envolvendo o SNC, e tem um prognóstico muito mais grave. (Murray et al., 2010; Palmeira, 2014);

A infeção causada pelo *B. dermatitidis* pode manifestar-se a nível pulmonar ou extrapulmonar (doença disseminada). Após a inalação de esporos provenientes do solo infetado com algum tipo de vegetação em decomposição a infeção instala-se nos pulmões e a partir daí, por via hematogénica, pode maioritariamente disseminar-se para o tegumento cutâneo ou ossos. Outros locais podem ser atingidos, como a próstata, fígado, baço, rim e SNC, contudo, os intestinos raramente são afetados, o que não deixa de ser uma estranha exceção, exatamente o

contrário do que ocorre com a paracoccidiodomicose (micose de Lutz), mencionada mais à frente. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

A Blastomicose pulmonar pode ser assintomática ou apresentar-se como uma doença semelhante à gripe com sintomas de tosse seca, rouquidão e febre moderada. A infecção pode evoluir para blastomicose crônica, manifestando sintomas semelhantes à pneumonia bacteriana crônica, e conduzir a um agravamento dos sintomas como febre alta, infiltrados lombares, perda de peso, suores noturnos e expectoração mais abundante e purulenta, causando insuficiênci respiratória. Estas manifestações clínicas são diagnosticadas em 60 a 90% dos casos com a doença confirmada (Palmeira, 2014). O exame radiográfico pode revelar aglomerados de lesões pulmonares ou infiltrados fibrinodulares muito semelhante em outras patologias como tuberculose ou cancro do pulmão. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

A Blastomicose cutânea surge como resultado da disseminação pulmonar do fungo por via hematogénica. Em muitos casos não surgem lesões pulmonares evidentes ou sintomas sistémicos, não sendo raro a forma cutânea ser diagnosticada antes da pulmonar. As lesões manifestam-se por pápulas verrucosas, com crosta na superfície, bordas elevadas e granulomatosas, com posterior ulceração. Em geral, as lesões são indolores e localizam-se em áreas expostas como a face, couro cabeludo, pescoço e mãos. Deste modo, podem ser confundidas com carcinoma de células epiteliais descamativas. As formas cutâneas são muito mais benignas, mas não se curam espontaneamente. Na ausência de tratamento, a Blastomicose cutânea tem um curso crónico com remissões, exacerbações e aumento gradual no tamanho das lesões. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

Decorrente da disseminação a Blastomicose pode igualmente apresentar-se na forma óssea, com dores e perda de função sob a forma de osteomielite, periostite e artrite séptica (pior nas costelas e vértebras); na forma urogenital, afetando os rins, próstata, bexiga e testículos com a sintomatologia própria de cada localização; e outros locais já mencionados como fígado, baço e SNC. Sem tratamento, a micose evolui progressivamente para a morte, sendo, naturalmente, muito mais graves as formas disseminadas. (Oliviera, 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da Blastomicose é feito pela identificação microscópica do fungo em esfregaços e nas culturas. As amostras mais adequadas para o diagnóstico de blastomicose

pulmonar são a expetoração, lavado broncoalveolar ou biópsia do pulmão. (Bradsher Jr, 2008; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

O exame direto é feito pela observação do fungo nas amostras (preparação em KOH20%) o que permite o diagnóstico definitivo. *B. dermatitidis* é relativamente fácil de detetar pelo aspeto de levedura muito típico (células leveduriformes com 8 a 15µm de diâmetro, parede espessa e gemulação de base alargada, semelhante ao algarismo oito) o que fornece um diagnóstico firme e confiável. As amostras podem ser coradas por HE, no entanto, as colorações Gomori ou periodic acid-Schiff permitem uma melhor definição da morfologia característica. (Bradsher Jr, 2008; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

O exame cultural é feito pela inoculação do mesmo material clínico em meio seletivo e não seletivo. A forma miceliar do fungo é inoculada entre 25° a 30°C em meio de Sabouraud. O crescimento é lento, podendo levar 4 a 5 semanas, não se devendo rejeitar as culturas com menos de 1 mês. Estas apresentam hifas ramificadas com 2 a 3µm de diâmetro e conidióforos com um único conídio terminal. São os conídios (que se tornam facilmente aéreos quando os micélios são perturbados) que causam a infeção nos pulmões quando inalados. A forma miceliana não serve de diagnóstico uma vez que não possui características morfológicas únicas que permitam a identificação definitiva, no entanto, o isolamento primário fornece um posterior diagnóstico mais confiável. A identificação é confirmada pela cultura da fase leveduriforme em gelose de sangue e meio de BHI incubados a 37°C (Bradsher Jr, 2008; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

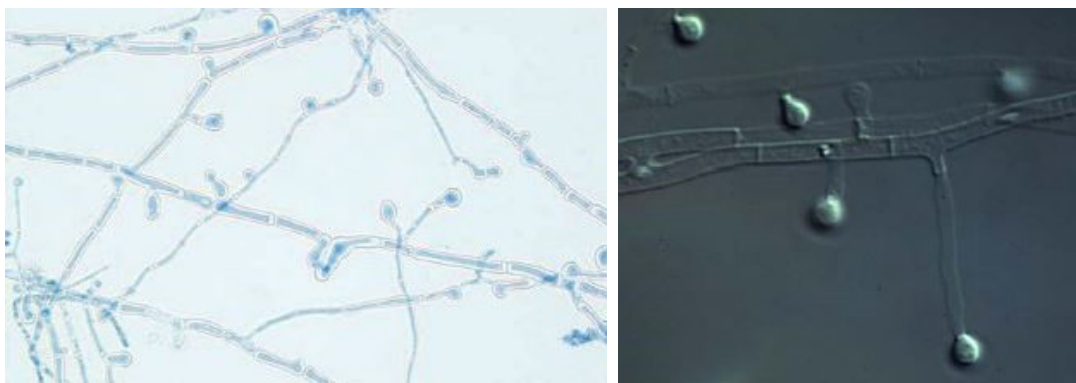


Imagem 55 e 56: Fase de fungo filamentoso de *B. dermatitidis* (Murray et al., 2010; Palmeira, 2014)

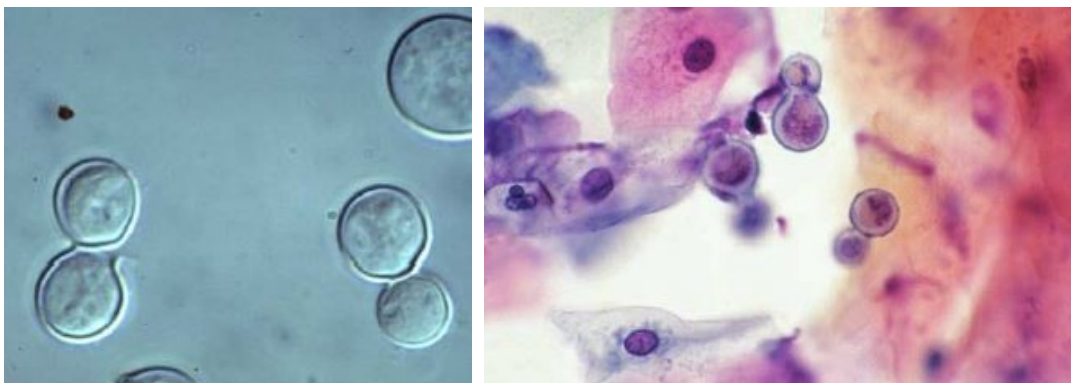


Imagem 57 e 58: Fase de levedura do *B. dermatitidis* em exame a fresco (esquerda) e em coloração de Giemsa com brotamento de base alargada (direita) (Murray et al., 2010; Palmeira, 2014)

Posteriormente pode também ser aplicado o exame imunológico pelo teste do exoantigénio (deteção imunológica do antígeno A libertado pelas células) ou por hibridação com sonda de ácidos nucleicos. Ainda que os testes para deteção do antígeno no soro e na urina estejam comercialmente disponíveis, os mesmos não são sensíveis nem específicos (reatividade cruzada com *Histoplasma capsulatum* e outras micoses), necessitando de um estudo mais aprofundado, o que faz com que sejam pouco utilizados no diagnóstico. Estes ensaios têm sido úteis como ferramenta no controlo da gravidade da doença, prognóstico e eficiência da terapêutica. (Bradsher Jr, 2008; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

TERAPÊUTICA

O tratamento da Blastomicose deve ter em consideração fatores como a forma clínica, gravidade da doença, estado imunológico do doente e a toxicidade dos agentes antifúngicos. Perante um quadro de doença pulmonar ou de disseminação hematogénica extrapulmonar em doentes imunocomprometidos deve ser iniciado o tratamento. A anfotericina B é administrada por via intravenosa para formas mais graves de infeções pulmonares ou extrapulmonares disseminadas, enquanto que o itraconazol oral é recomendado para tratar infeções leves a moderadas. Dependendo da gravidade da infeção e do estado imunológico do doente, o curso do tratamento pode variar de seis meses a um ano. Os doentes, especialmente imunocomprometidos, requerem uma terapêutica prolongada numa tentativa de evitar a reindicação da infeção. Os índices de sucesso terapêutico variam de 70 a 95%. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010).

4.3. HISTOPLASMOSE

A Histoplasmose é uma infecção fúngica sistêmica, endêmica de regiões tropicais e subtropicais, causada por duas variedades de *H. capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum* e *H. capsulatum* var. *duboisii*. No entanto, a fase miceliana saprofítica e o estado sexual são o mesmo em ambos os agentes. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

H. capsulatum caracteriza-se pelo desenvolvimento intracelular de pequenas leveduras de 1 a 3µm, que causa infecções pulmonares disseminadas (tecido linfático, fígado, rim, glândulas supra-renais, pele e outros órgãos do organismo) na zona oriental dos EUA e da maioria da América Latina. *Histoplasma duboisii* é endêmico das áreas tropicais de África e caracteriza-se pelo desenvolvimento de grandes leveduras com 8-15 µm de diâmetro dentro de células gigantes, causando manifestações clínicas subcutâneas e ósseas que predominam sobre as localizações pulmonar e visceral. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

Histoplasma vive no meio ambiente, normalmente associado a algumas aves como pombos ou morcego. A infecção pulmonar ocorre após a inalação dos esporos do fungo, em que os sintomas são semelhantes à pneumonia e a infecção pode tornar-se grave e fatal, se não for tratada. (Palmeira, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A Histoplasmose causada por *H. capsulatum* está amplamente distribuída pelo continente americano, sendo altamente prevalente em determinadas áreas dos EUA (centro e sul do país ao longo dos vales dos rios Mississipi e Ohio), México, Honduras, Guatemala, Nicarágua, Panamá, em várias ilhas das Caraíbas e em diversos países sul-americanos, principalmente Venezuela, Colômbia, Peru, Brasil, Argentina e Uruguai. A Histoplasmose causada pelo *H. duboisii* está confinada às áreas tropicais de África (Nigéria, Uganda, Quênia, Zimbábue, Costa do Marfim, Guiné, Angola, Senegal, Zaire e Gabão), no entanto, ambas as variedades de *Histoplasma* coexistem. Alguns casos de Histoplasmose foram relatados no Sudeste Asiático, em particular na Tailândia, Malásia, Indonésia, Índia, Vietname e Japão. (Mahgoub, 1989; Ferreira & Borges, 2009; Murray et al., 2010)

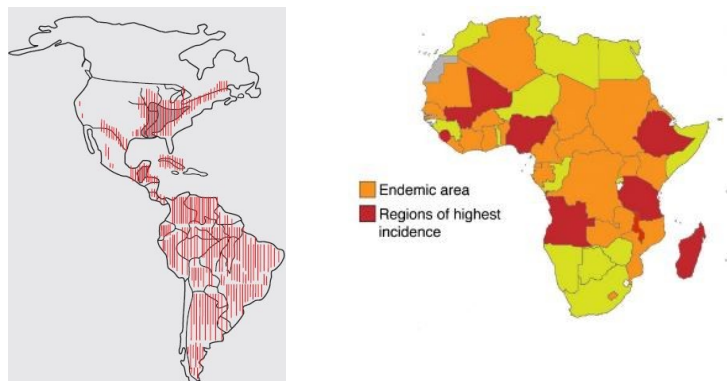


Imagem 59 e 60: Distribuição geográfica da histoplasmose no continente Americano (esquerda) e Africano (direita) (Ferreira & Borges, 2009; <http://www.life-worldwide.org/fungal-diseases/histoplasmosis>)

O habitat da forma filamentosa de ambas as variedades de *Histoplasma* é o solo com alto teor de azoto, como o de áreas contaminadas com dejetos de pássaros e morcegos, particularmente cavernas, galinheiros e telhados de casas abandonadas. A temperatura, humidade e precipitação elevadas também são fatores que influenciam na sua distribuição. Os microconídios da fase miceliana e fragmentos de hifas do fungo são inalados do solo contaminado e desencadeiam surtos de infeções respiratórias. Ainda que a proporção da infeção possa alcançar 100% em algumas exposições, cerca de 80% dos casos permanecem assintomáticos e são detetados somente pelo teste cutâneo (reações cutâneas de hipersensibilidade à histoplasmina positivas). (Mahgoub, 1989; Ferreira & Borges, 2009; Murray et al., 2010)

A Histoplasmose ocorre em todas as idades, mas a forma disseminada é mais frequente nas crianças. Os adultos do sexo masculino estão entre a maioria dos casos de doença progressiva benigna e crónica. Nenhuma suscetibilidade racial foi observada. A reativação da doença e a disseminação são comuns entre pessoas imunossuprimidas, especialmente com SIDA. (Mahgoub, 1989; Murray et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O Homem adquire a infeção, de ambas as variedades, através da inalação de microconídeos presentes na natureza. Assim que chegam aos alvéolos pulmonares germinam e permanecem localizados ou se disseminam sistemicamente por via linfática ou hematogénica. Isto estimula uma resposta inflamatória do hospedeiro, composta de neutrófilos e macrófagos, que

rapidamente fagocitam os microconídeos. É nesta fase que se dá a conversão para a forma de levedura. (Ferreira & Borges, 2009; Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

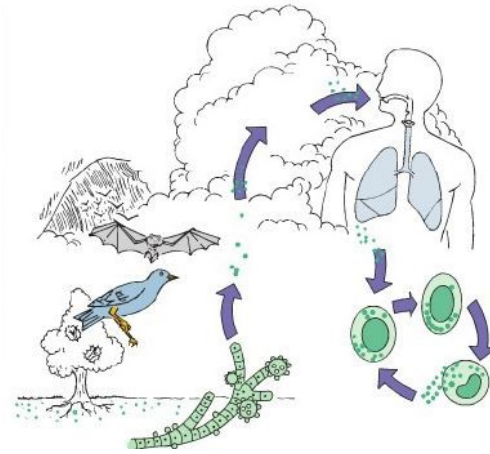


Imagem 61: Ciclo natural da infecção por *H. capsulatum* na fase filamentososa (saprofítica) e de levedura (parasitária) (Murray et al., 2010)

Na infecção por *H. capsulatum* as manifestações clínicas dependem fortemente da intensidade da exposição e do sistema imunológico do hospedeiro. A maioria das infecções é de pequena intensidade em que 90% das pessoas apresentam uma infecção assintomática ou pequenas lesões calcificadas contendo os fungos nos pulmões e nódulos linfáticos mediastinais. O fungo multiplica-se no interior das células do sistema macrofágico-linfóide, causando sintomas respiratórios semelhantes a uma constipação, gripe ou tuberculose pulmonar. Por exame radiográfico pode observar-se alargamento hilar, aumento dos gânglios mediastínicos e infiltrados pulmonares irregulares. A disseminação hematogénica do pulmão para outros tecidos ocorre durante as primeiras duas semanas de infecção. Nos casos de infecção leve em imunocompetentes desenvolve-se uma resposta celular do tipo Th1 que promove a formação de granulomas epitelióides com células gigantes e necrose caseosa, que posteriormente fibrosam e calcificam. São produzidos anticorpos específicos no soro, o que leva à cura da infecção primária e conferindo resistência a reinfeções. No entanto, a imunodepressão é um fator preponderante em desencadear a reativação de uma infecção prévia. Pacientes com linfomas, transplantados renais, cardíacos e hepáticos, pacientes com uso de elevadas doses de corticosteróides, doentes com SIDA e crianças podem desenvolver quadros graves de histoplasmose disseminada, resultantes da recrudescência de infecções latentes e, menos frequentemente, de reexposições ao microrganismo em áreas hiperendémicas. Estes doentes apresentam uma resposta imunológica

do tipo Th2, que produzem citocinas do tipo IL4, IL5 e IL10 que são inibidoras da resposta protetora Th1. Nesse caso, os granulomas são mal formados (ou não se formam) ocorrendo grande proliferação de macrófagos, nos tecidos. A prova cutânea da histoplasmina é negativa, os títulos de anticorpos são elevados e o curso da doença é agudo e grave, sendo rapidamente fatal se não tratado. (Ferreira & Borges, 2009; Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

A Histoplasmose africana, causada por *H. duboisii*, é caracterizada não por lesões pulmonares (sendo raro), mas sim pela presença de lesões papulonodulares na pele (abcessos ou úlceras) e nos ossos, causando osteomielite mais frequentemente nas costelas e vértebras, acompanhadas de linfadenopatia regional. A forma disseminada verifica-se com maior incidência nos imunodeprimidos e atinge vários órgãos, podendo ser fatal. (Ferreira & Borges, 2009; Barroso et al., 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da Histoplasmose pode ser feito pelo exame direto e cultural de amostras de sangue, medula óssea, expectoração, lavado broncoalveolar, biópsias cutâneas de lesões, pus e por serologia, envolvendo a detecção antigénica no sangue e urina. (Barroso et al., 2014)

O exame direto é feito pela observação de células leveduriformes de *Histoplasma* a fresco ou nas amostras coradas pelos métodos tradicionais (como o Gram). As células de *H. capsulatum* têm forma de leveduras, hialinas, esféricas-ovais, com 2 a 4µm de diâmetro, são uninucleadas e com gémulas únicas ligados por base estreita. A maioria destas células é intracelular e encontram-se agrupadas. As células de *H. duboisii* são extra ou intracelulares, leveduriformes, uninucleadas, com um diâmetro maior (8 a 15µm) e têm paredes espessas. Podem-se encontrar isoladas ou em macrófagos e células de elevado diâmetro. (Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

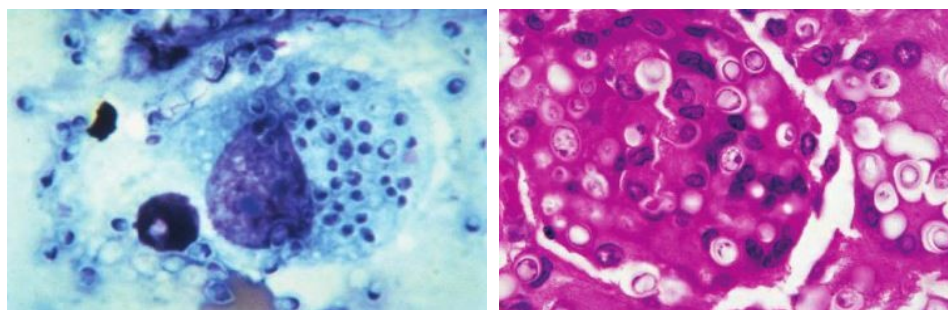


Imagem 62 e 63: À esquerda, preparação em Giemsa que mostra as estruturas leveduriformes intracelulares de *H. capsulatum* var. *capsulatum*; À direita, tecido corado com HE que mostra as estruturas leveduriformes intracelulares de *H. capsulatum* var. *duboisii* (Murray et al., 2010)

O exame cultural é importante no caso de doença disseminada. A forma miceliana apresenta um crescimento lento (10 a 15 dias), sendo possível observar hifas finas e septadas, macro e microconídios com morfologia muito sugestiva, formados a partir de conidióforos curtos. A identificação deve ser complementada através da conversão para a forma de levedura ou pelo teste de detecção do antígeno ou hibridação de ácidos nucleicos. (Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

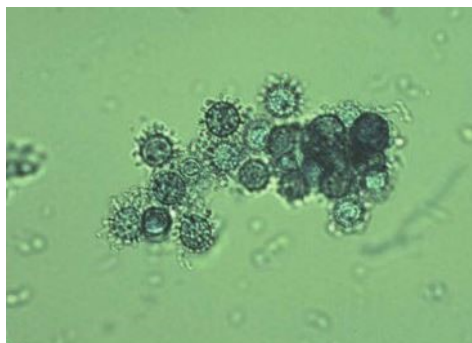


Imagem 64: Fase filamentosa de *H. capsulatum* mostrando macroconídios tuberculados (Murray et al., 2010)

O diagnóstico serológico é realizado por testes de detecção do anticorpo (ensaios de fixação do complemento e teste de imunodifusão) e antígeno (ensaios imunoenzimáticos), que são úteis na fase aguda da infecção e, apresentam frequentemente resultados negativos em doentes imunocomprometidos com infecção disseminada. A detecção do antígeno no soro e na urina tem sido muito útil no diagnóstico da doença disseminada (apresenta maior sensibilidade quando realizada na urina, em relação ao sangue) e, deste modo, pode ser usada para avaliar a resposta à terapêutica e observar a regressão da doença. (Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

TERAPÊUTICA

A terapêutica da Histoplasmose varia de acordo com a síndrome clínica e o estado imunitário do hospedeiro, não sendo específico da variedade de *Histoplasma*. A maioria dos doentes recupera sem tratamento antifúngico específico. O tratamento consiste na administração inicial de anfotericina B, seguida da administração de itraconazol durante 12 semanas no caso de doença pulmonar grave, 12 a 24 meses no caso de doença pulmonar crónica, 6 a 18 meses no caso das formas disseminadas e dependendo do órgão afetado. Os doentes com SIDA devem manter a terapêutica indefinidamente para prevenir recidivas. (Ferreira & Borges, 2009; Barroso et al., 2014)

4.4. COCCIDIOIDOMICOSE

A Coccidioidomicose é uma infecção fúngica sistêmica causada pelas espécies fúngicas indistintas *Coccidioides immitis* e *C. Coccidioides posadaii*. Trata-se de um fungo dimórfico presente no solo na forma filamentosa e que produz esférulas nos tecidos, cuja ruptura das mesmas resulta na libertação de endósporos que vão originar a formação de novas esférulas no tecido adjacente. As duas espécies diferem na distribuição geográfica e no genótipo: *C. immitis* encontra-se na Califórnia, e o *C. posadaii* é responsável pelas infecções fora da Califórnia, principalmente partes do México, América Central e do Sul. Exceptuando estas diferenças, não parece haver quaisquer diferenças adicionais no fenótipo ou na patogenicidade. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014)

A infecção é causada pela inalação de artroconídios infecciosos podendo variar de uma infecção geralmente assintomática, na sua forma pulmonar (maioria dos casos), para uma infecção progressiva disseminada grave levando à morte. Nos casos sintomáticos, geralmente, as pessoas acabam por melhorar espontaneamente dentro de semanas ou meses, no entanto, certos grupos de pessoas com maior risco de desenvolver as formas graves de infecção precisam de tratamento antifúngico. (CDC, s.d.; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Oliveira, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A Coccidioidomicose é endêmica do sudoeste dos EUA (Texas, Utah, Califórnia, Arizona e Nevada), seguido do norte de México e áreas endêmicas da América Central (Guatemala e Honduras) e do Sul (Venezuela, Paraguai e Bolívia). Somente no estado da Califórnia ocorrem 35 000 casos anuais. O fungo tem como fonte de infecção o solo e no ambiente é intensificado pelos dejetos de morcegos e roedores. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

As condições ideais requerem um clima árido, solo alcalino, geadas ausentes, verão quente e seco (26° a 32°C) seguido por um inverno moderado (4 a 12°C) com algumas chuvas. Os períodos de chuva intensa facilitam o seu crescimento no solo devido aos resíduos azotados, enquanto que os períodos secos sem chuva e ventosos favorecem a formação e aerossolização dos artroconídeos. No verão, até cerca de 2cm abaixo da superfície do solo, a temperatura atinge 60° a 70°C, durante quase 100 dias, eliminando o fungo e outros microrganismos. Mas o *Coccidioides* é capaz de sobreviver cerca de 10 a 20 cm abaixo do solo, em túneis e tocas de

roedores do deserto. Outro fator importante a considerar é a presença de cálcio, magnésio, cloreto de sódio e sulfatos, que favorecem o crescimento do fungo e inibem outros microrganismos. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

A infecção atinge, após a inalação dos artroconídios, cerca de 16 a 42% das pessoas no início da fase adulta ou com idades superiores a 65 anos em áreas endêmicas. A incidência da Coccidioidomicose tem aumentado ao longo dos anos e tanto pode atingir imunocompetentes como imunossuprimidos (ex. pessoas com SIDA). (Murray et al., 2010)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A infecção inicia-se pela inalação de artroconídios (esporos) nas zonas endêmicas e desenvolve-se em Coccidioidomicose primária. Durante o período de incubação (7 a 28 dias) os artroconídios tornam-se arredondados e convertem-se em esférulas no pulmão. Na maturidade as esférulas produzem endosporos que, rompendo as paredes da esférula, são libertados para formarem novas esférulas. A Coccidioidomicose primária pode manifestar-se em doença pulmonar assintomática (60% dos casos) ou numa afeção respiratória comum, semelhante à gripe, com sintomas de febre, tosse, dor torácica e perda de peso. O processo pode prolongar-se um pouco mais com febre, que pode durar de alguns dias a meses, e ficarem sujeitos à disseminação da doença assumindo aspetos de gravidade variável de acordo com os órgãos atingidos. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

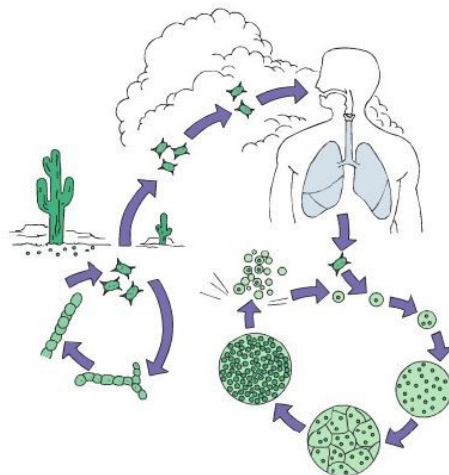


Imagem 65: Ciclo natural da infecção por *C. immitis* na fase filamentosa (saprofítica) e de esférula (parasitária)
(Murray et al., 2010)

A partir das formas assintomáticas até às formas mais graves, a Coccidioidomicose manifesta-se por pneumonias desde os estados febris até hiperpiréxias de 40,5° C. A pleura pode ser atingida e manifestar-se por pontadas violentas e pleurisia. A tosse também acompanha essas variações, podendo começar pela tosse seca e progredir até à produção de uma expectoração abundante com sangue. Estes sintomas são semelhantes a outras condições como broncopneumonia, bronquiolite e tuberculose. (Oliveira, 2014)

As pessoas com Coccidioidomicose primária podem ter uma variedade de reações alérgicas devido à formação de imunocomplexo, o que inclui a erupção macular eritematosa, eritema multiforme e eritema nodoso. Isto não deixa de constituir um bom sinal prognóstico, pois significa que há boa atividade imunológica a impedir a disseminação. Admite-se, também, como boa reatividade orgânica, a formação de cavidades pulmonares (2 a 8% dos casos) e do coccidioidoma, constituindo este, uma lesão residual benigna. A doença primária não necessita de terapêutica e confere uma imunidade forte e específica à reinfeção, que é detetada pelo teste cutâneo da coccidiodina. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

Em pacientes sintomáticos por 6 semanas ou mais a doença progride para Coccidioidomicose secundária (mais grave), que pode incluir nódulos, doença cavitária ou doença pulmonar progressiva. O fungo pode ainda provocar uma infeção extrapulmonar na pele, tecidos moles, ossos e meninges, ainda que tenha uma preferência pelos tecidos das articulações, principalmente joelhos e ombros. Os sintomas da infeção podem surgir entre uma a três semanas após exposição ao agente. (Mahgoub, 1989)

O risco de doença disseminada invade praticamente todo o organismo, à exceção do aparelho digestivo, e afeta maioritariamente certos grupos étnicos (ex. filipinos, afro-americanos, americanos nativos e hispânicos), homens (relação 9:1), grávidas no terceiro trimestre, doentes com SIDA, transplantados e pessoas de idade avançada. A mortalidade na doença disseminada excede 90% sem tratamento, e a infeção crónica é comum. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico baseia-se observação e deteção do fungo através do exame direto, cultural, histopatológico e serológico. As amostras são geralmente de expectoração, mas também pode ser utilizado pus ou qualquer exsudado das lesões. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

O diagnóstico pelo exame direto consiste na observação microscópica das esférulas, de 30 a 60µm de diâmetro, com endosporos no seu interior. Este método é preferível, evitando a realização do exame cultural, uma vez que o fungo é altamente infeccioso em cultura, diminuindo assim o risco de exposição laboratorial. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

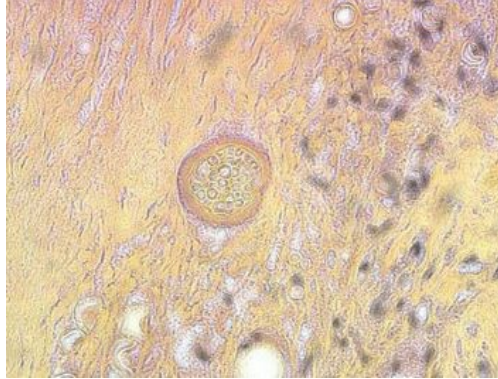


Imagem 66: Esférula de *C. immitis* (Murray et al., 2010)

Para o exame cultural as amostras são inoculadas em meio de Sabouraud e colocadas a 25° C. Passados 3 a 5 dias desenvolvem-se colónias filamentosas de cor branca acinzentada e, ao fim de 5 a 10 dias, pode ser observada a esporulação saprofitatípica (artroconídios) nas colónias mais envelhecidas já de cor mais acastanhada. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

Para o exame imunológico (diagnóstico indireto) existem no mercado diferentes opções de acordo com a finalidade pretendida: triagem, confirmação diagnóstica ou avaliação prognóstica, que incluem reações de imunodifusão, aglutinação de partículas de látex, precipitação e fixação de complemento. (Murray et al., 2010)

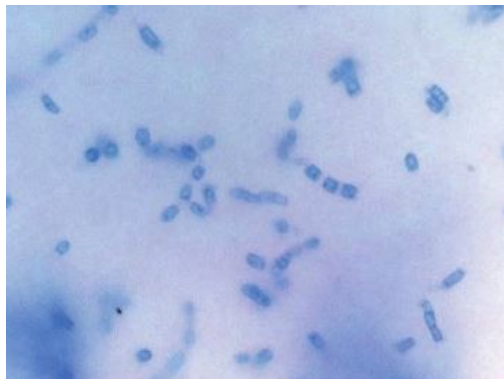


Imagem 67: Fase filamentosa de *C. immitis* (Murray et al., 2010)

A identificação do fungo pode ser realizada em cultura pelo teste de imunodifusão através do exoantígeno (antígeno da fase micelial). Na triagem realiza-se uma combinação do teste de imunodifusão com o teste de aglutinação de partículas em latex, de forma a detetar a maioria dos casos de coccidioidomicose. Os testes de fixação do complemento confirmam o diagnóstico e permitem avaliar o prognóstico (títulos crescentes são sinal de mau prognóstico e títulos decrescentes são indicadores de melhoria do doente). A fixação do complemento é feita com coccidioidina padronizada, que só deve ser empregue após a terceira semana de infeção. As melhores conclusões destas provas tiram-se por continuação dos resultados das provas intradérmicas e reação da fixação do complemento. (Murray et al., 2010; Oliveira, 2014)

TERAPÊUTICA

A maioria das pessoas com sintomatologia ligeira não necessita de tratamento antifúngico específico. Somente uma pequena percentagem das pessoas, que assume formas mais severas de doença pulmonar ou com maior risco de desenvolver doença (HIV, transplantados, imunodeprimidos, grávidas no 3º trimestre de gravidez ou pós-parto), necessita de tratamento. Este é feito inicialmente com a administração de anfotericina B, seguida de um azol (itraconazol ou fluconazol) oral durante 1 ano. No caso de infeções disseminadas extrapulmonares ou coccidioidomicose meningea o tratamento é feito com a administração de azóis (itraconazol ou fluconazol) e em caso de fracasso terapêutico deve ser aumentada a dose ou administrar anfotericina B. O tratamento cirúrgico pode ser necessário no caso se complicações como rompimento de uma cavidade no espaço pleural, hemoptise recorrente ou lesões refratárias localizadas. (CDC, s.d.; Barroso et al., 2014)

4.5. PARACOCCIDIOIDOMICOSE

A Paracoccidioidomicose, também conhecida como Blastomicose Sul-Americana ou Micose de Lutz, é uma infecção fúngica sistêmica, granulomatosa blastomicóide, crônica e progressiva, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. A infecção ocorre em regiões tropicais e subtropicais, mais concretamente, nos países da América Latina no qual o Brasil é considerado o centro endêmico da doença. (Mahgoub, 1989; Palmeiro, Cherubini & Yurgel, 2005; Murray et al., 2010; Góes et al., 2014; Oliveira, 2014)

A sua apresentação anatómica possui caráter granulomatoso e supurativo, envolvendo primariamente os pulmões, pela inalação do fungo, e a infecção raramente progride para o estado agudo ou subagudo. No entanto, a disseminação para outros órgãos é mais frequente, causando lesões secundárias nas mucosas das vias aéreas superiores, nos nódulos linfáticos, na pele e nas glândulas supra-renais. (Mahgoub, 1989; Palmeiro et al., 2005; Murray et al., 2010; Góes et al., 2014; Oliveira, 2014)

EPIDEMIOLOGIA

A Paracoccidioidomicose é endêmica da América Latina (América Central e do Sul) com maior incidência observada no Brasil, seguido da Venezuela, Colômbia, Equador, Argentina e Guatemala. Em países fora da zona endêmica, como os EUA, México, Itália, Portugal, França, Bulgária e Gana, foram reportados raros casos de Paracoccidioidomise, no entanto, verificou-se que todos os indivíduos diagnosticados estiveram anteriormente num dos locais de maior incidência da América Latina. Para o crescimento do fungo as condições adequadas são a elevada humidade, precipitação, vegetação rica, temperaturas moderadas e solo ácido, condições estas características de zonas tropicais e subtropicais junto aos rios da selva Amazônica e às pequenas florestas indígenas do Uruguai. Apesar destas condições serem favoráveis ao desenvolvimento de *P. brasiliensis*, este não tem o seu habitat ainda bem definido, parecendo ser o micélio a sua forma de vida saprofítica e que a produção de esporos infetantes ocorre no solo e detritos vegetais. (Palmeiro et al., 2005; Murray et al., 2010; Oliveira, 2014; Palmeira, 2014)

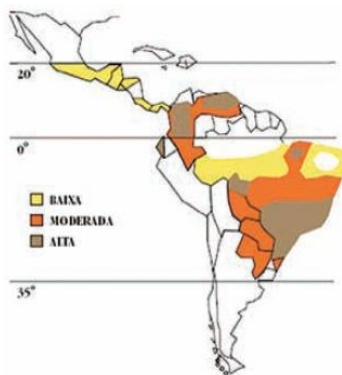


Imagem 68: Distribuição geográfica de Paracoccidioidomicose (Góes et al., 2014)

A infecção tem um pico de incidência em jovens com idades entre os 10 e 19 anos, mas a evolução da doença é incomum. A maioria dos casos ocorre nos adultos do sexo masculino, com idades entre os 30 e 50 anos, fumadores e cujas condições de higiene, nutricionais e socioeconômicas são precárias. Verifica-se também que a Paracoccidioidomicose está mais associada a pessoas que habitem zonas rurais com profissões e atividades que envolvam mais contacto com o solo, como a agricultura, transporte de produtos vegetais e jardinagem. Não existem relatos de epidemias ou transmissão de uma pessoa a outra. (Palmeiro et al., 2005; Murray et al., 2010; Palmeira, 2014)

A Paracoccidioidomicose compõe o grupo de doenças infecciosas negligenciadas, pois não recebe atenção das instituições envolvidas em políticas de saúde pública e da indústria farmacêutica que não investe no desenvolvimento de novos antifúngicos, à exceção do Brasil. A taxa de mortalidade situa-se entre 2 a 23% dos indivíduos infetados (30% se associada à SIDA), constituindo-se na oitava causa de mortalidade entre as doenças infetoparasitárias crónico-recorrentes. (Góes et al., 2014)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A Paracoccidioidomicose pode apresentar-se como subclínica ou progressiva, com formas pulmonares agudas ou crónicas, ou com formas disseminadas agudas, subagudas ou crónicas. Muitas das infeções primárias são auto-limitadas não havendo progressão da doença pulmonar. O organismo pode tornar-se inativo por um longo período de tempo, no entanto, se se verificar uma evolução para imunossupressão do hospedeiro, este pode reativar-se e causar patologia clínica. A forma disseminada subaguda é observada em indivíduos mais jovens e

imunocomprometidos, em que a disseminação e as lesões cutâneas frequentes originam a passagem para a corrente sanguínea, mas, no entanto, não se verificam lesões pulmonares ou da mucosa. A forma pulmonar crônica da doença afeta, maioritariamente, os adultos e apresenta-se marcada com problemas respiratórios, muitas vezes como manifestação única. A doença progride lentamente durante meses a anos com tosse persistente, expectoração purulenta, dor torácica, perda de peso, dispneia e febre. As lesões pulmonares são nodulares, infiltrativas, fibróticas e cavitárias. Cerca 25% dos pacientes somente exhibe manifestações pulmonares da doença, contudo, a infecção pode disseminar-se para sítios extrapulmonares, como pele e mucosa, nódulos linfáticos, glândulas supra-renais, fígado, baço, SNC e ossos, na ausência de diagnóstico e tratamento. O doente pode queixar-se de insônia, debilidade, inapetência, disfagia, dispneia, tosse, hemoptise, febre, perda de peso, prurido e ardor. As lesões da mucosa são dolorosas e ulceradas e, geralmente, estão confinadas à boca, lábios, gengivas e palato. Ao exame extrabucal, podem-se observar macroqueilia, palidez facial, edema e linfadenopatia cervical. As lesões bucais são frequentes, ocorrem simultaneamente em vários locais anatómicos e têm aspeto granular, eritematoso e ulcerado com um fino pontilhado hemorrágico, geralmente denominadas estomatite moriforme. (Palmeiro et al., 2005; Murray et al., 2010; Palmeira, 2014)

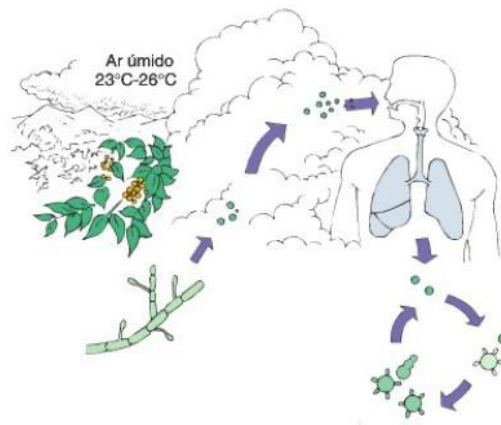


Imagem 69: Ciclo natural da infecção por *P. brasiliensis* na fase filamentosa (saprofítica) e de levedura (parasitária).
(Murray et al., 2010)

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de Paracoccidioidomicose é estabelecido pela observação direta de células leveduriformes características do fungo *P. brasiliensis* no exame microscópico em amostras de expectoração, lavado broncoalveolar, raspados ou biópsias de úlceras, pus ou líquido

cefalorraquidiano. Tanto na cultura como nos tecidos o fungo apresenta-se tipicamente na forma de levedura, de 2 a 30µm de diâmetro, parede duplamente refringente e várias gémulas a partir da célula mãe sendo conhecida por imagens em forma de roda de leme, o que permite a sua fácil distinção de outros organismos. Na cultura a forma filamentosa leva 3 a 4 semanas a crescer. Após o isolamento em cultura da forma filamentosa é necessário proceder à sua confirmação por demonstração do dimorfismo térmico, através de testes serológicos, que revelam a existência do microrganismo ainda antes dos exames cultural e histopatológico. Estes são amplamente utilizados na confirmação do diagnóstico e avaliação da resposta à terapêutica, usando tanto o ensaio de imunodifusão como o de fixação do complemento, para a deteção do antígeno. Os componentes exocelulares do *P. brasiliensis* que possuem mais reatividade em exames de imunodifusão são as glicoproteínas com massas moleculares de 43 (gp43), 55 e 72 kDa. A gp43 é o componente de melhor reação com antissoro específico de coelho. (Palmeiro et al., 2005; Murray et al., 2010; Barroso et al., 2014; Palmeira, 2014)

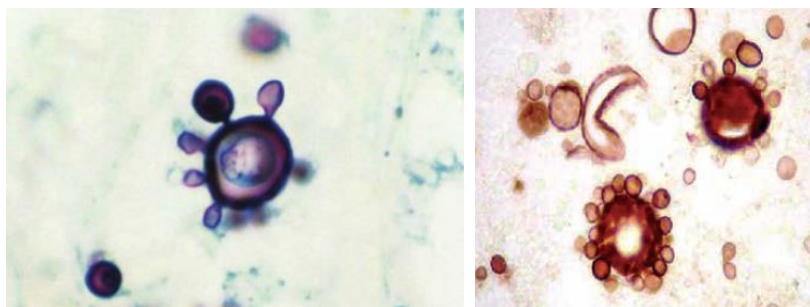


Imagem 70 e 71: Células leveduriformes de *P. brasiliensis* sob forma de gemulação em "roda de leme" (Murray et al., 2010; Góes, 2014)

Doenças com características clínicas semelhantes devem ser consideradas no diagnóstico diferencial da paracoccidioidomicose tais como as manifestações estomatológicas de carcinoma espinocelular, histoplasmose, coccidioidomicose, sífilis, tuberculose, granulomatose de Wegener, leishmaniose e sarcoidose. (Palmeiro et al., 2005)

TERAPÊUTICA

O tratamento da Paracoccidioidomicose é atualmente feito com a administração de itraconazol durante 6 meses. Em casos de recidiva a escolha recai sobre a anfotericina B durante algum tempo, devendo posteriormente ser retomado o itraconazol. (Barroso et al., 2014)

CONCLUSÃO

A realização da presente monografia permite concluir que a prevalência de infecções fúngicas tropicais tem vindo a aumentar ao longo dos últimos anos, constituindo um problema de saúde pública. A exportação de infecções fúngicas tropicais via viajantes é cada vez mais prevalente à medida que as viagens internacionais se tornam mais fáceis. É importante que tanto os viajantes como os médicos estejam cientes dos fatores de risco de contração da infeção, da latência prolongada e da evolução discreta das infeções fúngicas.

Um diagnóstico eficiente e atempado é fundamental para que se proporcione um início de terapêutica o mais rapidamente possível, que, conseqüentemente, está associada a um provável melhor prognóstico. A escolha adequada da terapêutica é feita de acordo com o microrganismo identificado e com a condição do doente (ex. imunocomprometidos). Assim, o conhecimento da morfologia dos agentes patogénicos e o diagnóstico são fundamentais para o tratamento adequado destas infeções.

O aumento das infeções fúngicas tropicais deve-se ao facto dos fungos se adaptarem às condições adversas, tornarem-se resistentes aos fármacos convencionalmente usados e ao aumento da população de risco (ex. imunocomprometidos). Com o aumento das espécies resistentes, aumento da população imunocomprometida e aumento das taxas de mortalidade, advém a necessidade de desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que sejam efectivas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida, A. P. M., Gomes, N. M. F., Almeida, L. M., Almeida, J. L. M. (2014). Cromomicose: relato de caso e revisão da literatura. *Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, 12(1), 60-71. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n1/a4050.pdf>
- Álvares, C. A. A., Svidzinski, T. I. E., Consolaro, M. E. L. (2007). Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 43(5), 319-327. doi: 10.1590/S1676-24442007000500004
- Araujo G. M. J., Araujo, N. D., Farias, R. P., Cavalcanti, F. C. N., Lima, M. L. F., Braz, R. A. F. S. (2010). Micoses superficiais na Paraíba: análise comparativa e revisão literária. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(6), 943-946. doi: 10.1590/S0365-05962010000600031
- Barroso, H., Meliço-Silvestro, A., Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica* (pp.328-363). Lisboa, Portugal: LIDEL
- Barry, S. M. (2009) Micetoma. *Revista Argentina de Dermatologia*, 90(1), 50-62. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v90n1/v90n1a01.pdf>
- Bologna, J. L., Jorizzo, J. L., Schaffer, J. V., (2009). *Dermatologia - Volume Um* (pp.1253-1278). 3ª Edição. Rio de Janeiro, Brasil: SBD
- Bonifaz, A., Badali, H., Hood, G. S., Cruz, M., Araiza, J., Cruz, M. A., ... Ponce, R. M. (2008). Tinea nigra by *Hortaea werneckii*, a report of 22 cases from Mexico. *Studies in Mycology*, 61, 77-82. doi: 10.3114/sim.2008.61.07
- Bonifaz, A., Gómez-Daza, F., Paredes, V., Ponce, R. M. (2010). Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra. *Clinics in Dermatology*, 28, 140-145. doi: 10.1016/j.clindermatol.2009.12.004
- Boras Hospital (1994). Black piedra: the first case treated with terbinafine. *British Journal of Dermatology*, 130(43), 26-28. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb06090.x
- Bradsher Jr, R. W. (2008). Pulmonary blastomycosis. *Seminars in Respiratory and Critical care Medicine*, 28(2), 174-81. doi: 10.1055/s-2008-1063856
- Brunke, S., Hube, B. (2013). Two unlike cousins: *Candida albicans* and *C. glabrata* infection strategies. *Cellular Microbiology*, 15(5), 701–8. doi: 10.1111/cmi.12091
- Carvalho, S. I. M. (2017). *Pitíriase versicolor: prevenção e tratamento* (Tese de Mestrado).

- Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal.
- CDC (s.d.). Blastomycosis. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/blastomycosis/index.html>
- CDC (s.d.). Invasive Candidiasis. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/index.html>
- CDC (s.d.). Types of Fungal Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/index.html>
- CDC (s.d.). Valley Fever (Coccidioidomycosis). Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioido-mycosis/index.html>
- Cezar, R. C., Nogueira, D. F., Valério, L. B., Reis, C., Passos, M. C. F. (2016). Caso 22. *Revista Médica de Minas Gerais*, 26(1795) pp.1-2. doi: 10.5935/2238-3182.20160095
- Correia, R. T. M., Valente, N. Y. S., Criado, P. R., Martins, J. E. C. (2010). Cromoblastomicose: relato de 27 casos e revisão da literatura. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(4), 448-454. doi: 10.1590/S0365-05962010000400005
- Diniz, L. M. (2004). Estudo de nove casos de tinha negra observados na Grande Vitória (Espírito Santo, Brasil) durante período de cinco anos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 79(3), 305-310. doi: 10.1590/S0365-05962004000300006
- Ferreira, M. S., Borges, A. S. (2009). Histoplasmose. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 42(2), 192-198. doi: 10.1590/S0037-86822009000200020
- Ferreiro, L., Spanamber, A., Borba, M. R., Sanches, E. M. C., Roehle, C., Santurio, J. M., Chermette, R. (2007). Feohifomicoses: infecções micóticas emergentes. *Acta Scientiae Veterinariae*, 35(2), 239-241. Disponível em <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/13303>
- Góes, A. M., Silva, L. S. S., Araújo, S. A., Cruz, S. G., Siqueira, W. C., Pedroso, E. R. P. (2014). Paracoccidioidomicose (doença de Lutz-Splendore-Almeida): etiologia, epidemiologia e patogênese. *Revista Médica de Minas Gerais*, 24(1), 61-66. doi: 10.5935/2238-3182.20140018
- Guarenti, I. M., Almeida Jr, H. L., Leitão, A. H., Rocha, N. M., Silva, R. M. (2014) Scanning electron microscopy of tinea nigra. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), 334-336. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142780
- Gupta, A. J., Lyons, D. C. A. (2014). Pityriasis versicolor: an update on pharmacological treatment options. *Expert Opin. Pharmacother*, 15(12), 1707-1708. doi:

10.1517/14656566.2014.931373

- Hugo, C. P., Rocha, R. D. R., Ferreira, M. F. R. (s.d.). Esporotricose humana: aspectos clínicos, laboratoriais e caso clínico. *Pós em Revista*, 217-222. Disponível em <http://blog.newtonpaiva.br/pos/wp-content/uploads/2013/04/PDF-E6-FARM27.pdf>
- Hsu, L. Y., Wijaya, L., Shu-Ting, E., Gotuzzo, E. (2012). Tropical Fungal Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 26(2012), 497-512. doi: 10.1016/j.idc.2012.02.004
- Kaushik, N., Pujalte, G. G. A., Reese, S. T. (2015). Superficial Fungal Infections. *Primary Care The Clinics*, 42, 501-506. doi: 10.1016/j.pop.2015.08.004
- Kullberg, B. J., Arendrup, M. C. (2015) Invasive candidiasis. *The New England Journal of Medicine*, 373(15), 1445-56. doi: 10.1056/NEJMra1315399
- Larsson, C. E. (2011). Esporotricose. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 48(3), 250-259. doi: 10.11606/S1413-95962011000300010
- Lima, E. O., Belém, L. F., Filho, V. C., Corrêa, R., Nunes, R. J., Andricopulo, A., Silva, V. E. (2002). Avaliação da sensibilidade de cepas de *Malassezia furfur* a imidas cíclicas. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 38(4), 443-444. doi: 10.1590/S1516-93322002000400006
- Lopes-Bezerra, L. M., Schubach, A., Costa, R. O. (2006). *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciência*, 78(2), 293-308. doi: 10.1590/S0001-37652006000200009.
- Mahgoub, E. S. (1989). *Tropical Mycoses*. Janssen Research Council. Beerse, Belgium.
- Mangueira, D. F. B., Mangueira, L. F. B., Diniz, M. F. F. (2010). Candidose Oral. *Revista Brasileira de Ciência da Saúde*, 14(2), 69-72. doi: 10.4034/RBCS.2010.14.02.09
- Mendes, S. (2014). *Infeções fúngicas e dermatologia* (Tese de Mestrado). Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Portugal
- Morais, P. M., Cunha, M. G. S., Frota, M. Z. M. (2010). Aspectos clínicos de pacientes com pitiríase versicolor atendidos em um centro de referência em Dermatologia Tropical na cidade de Manaus (AM), Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(6), 798. doi: 10.1590/S0365-05962010000600004
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Michael, P. A. (2010). *Microbiologia médica* (pp. 694-736). 6ª Edição. São Paulo, Brasil: Elsevier Editora Ltda.
- Negróni, R., Daneri, G. L., Arechavala, A., Bianchi, M. H., Robles, A. M. (2006). Estudio

- clínico y microbiológico de los micetomas observados en el hospital de infecciosas Francisco J. Muñiz en el período 1989-2004. *Revista Argentina de Microbiologia*, 38, 13-18. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/pdf/ram/v38n1/v38n1a04.pdf>
- Oliveira, J. C. (2014). *Tópicos em micologia médica* (pp. 36-203). 4ª Edição. Rio de Janeiro, Brasil: ISBN
- Oliveira, J. R., Mazocco, V. T., Steiner, D. (2002). Pitiríase Versicolor. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 77(5), 611-616. doi: 10.1590/S0365-05962002000500012
- Palmeira, S. J. G. (2014). *Micoses sistêmicas* (Tese de Mestrado). Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Portugal
- Palmeiro, M., Cherubini, K., Yurgel, L. S. (2005). Paracoccidioidomicose - revisão da literatura. *Scientia Médica*, 15(4), 274-278. Disponível em <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/1580/1183>
- Pires, C. A. A., Cruz, N. F. S., Lobato, A. M., Sousa, P. O., Carneiro, F. R. O., Mendes, A. M. D. (2014). Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 89(2), 259-264. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142569
- Purim, K. S. M. (1991). *Cromoblastomicose: aspetos histológicos e micológicos durante o tratamento com itraconazol* (Tese de Mestrado). Universidade Federal do Paraná, Brasil
- Renati, S., Cukras, A., Bigby, M. (2015). Pityriasis versicolor. *BMJ*, 350(1394), 1-2, doi: 10.1136/bmj.h1394
- Rautemaa-Richardson, R., Richardson, M. D. (2017). Systemic fungal infection. *Article in Press*, 45(12), 757-762. doi: 110.1016/j.mpmed.2017.09.007
- Rossetto, A. L., Cruz, R. C. B. (2011). Tinea nigra nas formas geográficas em "coração" e "bico do papagaio". *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 86(2),389-390. doi: 10.1590/S0365-05962011000200033
- Rossetto, A. L., Cruz, R. C. B. (2012). Tinea nigra: successful treatment with topical butenafine. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(6), 936-941. doi: 10.1590/S0365-05962012000600025
- Rossetto, A. L., Cruz, R. C. B., Junior, V. H. (2013). Double-blind study with tropical isoconazole and terbinafine for the treatment of one patient with bilateral Tinea nigraplantar and suggestions for new differential diagnosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 55(2), 125-128. doi: 10.1590/S0036-

46652013000200011

- Rossetto, A. L., Pérsio, R. A., Cruz, R. C. B., Dellatorre, G., Romeiro, J. C. M. (2010). Feohifomicose subcutânea por *Exophiala jeanselmei* localizada na bolsa escrotal - relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(4), 517-20. doi: 10.1590/S0365-05962010000400013
- Serracarbassa, P. D., Dotto, P. (2003). Endoftalmite por *Candida albicans*. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 66, 701-7, doi: 10.1590/S0004-27492003000500027
- Silva, A. C. C. M., Neto, A. S., Galvão, C. E. S., Marques, S. G., Saldanha, A. C. R., Silva, C. M. P., Fischman, O., Silva, R. R., Costa, M. R. S. R., Costa, J. M. L. (1992). Cromoblastomicose produzida por *Fonsecaea pedrosoi* no estado do Maranhão. I - Aspectos clínicos, epidemiológicos e evolutivos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 25(1), 37-44. doi: 10.1590/S0037-86821992000100006
- Silva, Z. D. L. (2013). *Ocorrência, diagnóstico molecular e resistência a antifúngicos de Candida sp. de infecções vaginais em Portugal e Cabo-Verde* (Tese de Mestrado). Faculdade de Tecnologia da Universidade de Lisboa, Portugal
- Silveira-Gomes, F., Oliveira, E. F., Nepomuceno, L. B., Pimental, R. F., Marques-da-Silva, S. H., Mesquita-da-Costa, M. (2013). Dermatophytosis diagnosed at the Evandro Chagas Institute, Pará, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 44(2), 443-446. doi: 10.1590/S1517-83822013005000049
- Simão, A. C. G. (2011). *Infecções por Tinea capitis em meios desfavorecidos da periferia de Lisboa – Estudo em crianças do Bairro de Santa Filomena, Concelho da Amadora* (Tese de Mestrado). Universidade Nova de Lisboa, Portugal
- Siqueira, I. M. (2006). *Imunopatologia da cromoblastomicose: modulação da resposta inflamatória por formas do fungo Fonsecaea pedrosoi e seu impacto na cromoblastomicose murina* (Pós-Graduação). Universidade de Brasília, Faculdade de Medicina, Brasil
- Topa, M. F. V. R. (2014). *Candidemia* (Tese de Mestrado). Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa
- Veasey, J. V., Miguel, B. A. F., Bedrikow, R. B. (2017). Lâmapada de Wood na dermatologia: aplicações na prática diária. *SurgCosmet Dermatol*, 9(4), 328-329. doi: 10.5935/scd1984-8773.201794964

- Vieira, F. M. R. M. (2016). *Candida não albicans como patógenos emergentes* (Tese de Mestrado). Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Portugal
- Vieira, F., Nascimento, T. (2017). Resistência a fármacos antifúngicos por *Candida* e abordagem terapêutica. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 9, 161-168.
- WHO (2018). Micetoma. World Health Organization. Disponível em <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mycetoma>
- Zarrin, M., Mahmoudabadi, A. Z. (2009). Invasive candidiasis; a review article. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 2(1), 1-6. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/43297150_Invasive_candidiasis_A_review_article