

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Pós-graduação em Biologia de Fungos

NADYR PEDI DE SOUZA FLOR E SÁ

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E
ABORDAGEM ANTIFÚNGICA DOS ISOLADOS CLÍNICOS**

Recife
2012

NADYR PEDI DE SOUZA FLOR E SÁ

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E
ABORDAGEM ANTIFÚNGICA DOS ISOLADOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biologia de Fungos da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Biologia de Fungos.

Orientadora: Profa. Dra. Rejane Pereira Neves

Recife
2012

Catálogo na Fonte:
Bibliotecária Elaine Cristina Barroso, CRB-4/1728

Sá, Nadyr Pedi de Souza Flor e

Infecções fúngicas em transplantados de órgãos sólidos e abordagem antifúngica
de isolados clínicos / Nadyr Pedi de Souza Flor e Sá. – Recife: O Autor, 2012.

94 f.: il., fig, tab.

Orientadora: Rejane Pereira Neves

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências.

Biologia de Fungos, 2012.

Inclui referências e anexo

1. Dermatomicoses 2. Transplante de órgãos 3. Imunossupressores

I. Neves, Rejane Pereira (orient.) II. Título

616.969

CDD (22.ed.)

UFPE/CCB-2017-291

NADYR PEDI DE SOUZA FLOR E SÁ

**INFECÇÕES FÚNGICAS EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS E
ABORDAGEM ANTIFÚNGICA DOS ISOLADOS CLÍNICOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Biologia de Fungos da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Biologia de Fungos.

Aprovada em: 09/03/2012

COMISSÃO EXAMINADORA

Profª Drª Rejane Pereira Neves / Universidade Federal de Pernambuco

Profª Drª Rossana de Aguiar Cordeiro / Universidade Federal do Ceará

Profª Drª Oliane Maria Correia Magalhães / Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos...

- ... a Deus, pois, sem Sua ajuda, nada teria sido possível;
- ... aos meus pais, Ilza e José (*in memorian*), pelos exemplos de luta e determinação;
- ... ao meu marido, José Mário, pela paciência e companheirismo nos momentos desafiadores;
- ... Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Fungos da UFPE, pela oportunidade de realizar este mestrado acadêmico;
- ... Aos médicos nefrologistas do Hospital das Clínicas de Pernambuco, especialmente aos Drs. Ruy Cavalcanti e Amaro Medeiros de Andrade pelas contribuições dadas à realização deste projeto em transplantados renais;
- ... Ao Dr. Cláudio Lacerda, chefe do transplante hepático do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, pela colaboração no desenvolvimento desta pesquisa entre os seus pacientes;
- ... A Dr^a Deuzeny Tenório, coordenadora do transplante cardíaco do Real Hospital Português, pelo auxílio na execução deste estudo em seus pacientes;
- ... Ao prof. Armando Marsden, chefe do laboratório de Micologia Médica, pelos conselhos, bom-humor, profissionalismo e ética;
- ... À prof^a Oliane Maria Correia Magalhães, por ser referência como ser humano e profissional.
- ... À prof^a Debora Massa, pelo exemplo de equilíbrio emocional, disponibilidade em ajudar e amplo conhecimento em taxonomia;
- ... Aos meus colegas do Departamento de Micologia, em especial a Patrícia, Fabíola, Aline, Heloíza, Dani, Suanni, Carol, Michele, Ana Maria, Ildnay, Adriana e Phelippe pelo apoio e pelos momentos de descontração.
- ... a todos professores da Pós-graduação em Biologia de Fungos que contribuíram para a minha formação profissional.

RESUMO

A utilização crônica de imunossupressores por transplantados de órgãos sólidos predispõe ao desenvolvimento de micoses com respostas terapêuticas variadas. Os objetivos deste trabalho foram determinar a prevalência de dermatomicoses em transplantados de rim, fígado e coração e avaliar o perfil de sensibilidade antifúngica dos isolados clínicos. A identificação dos agentes etiológicos foi realizada de acordo com as características morfofisiológicas. Testes de sensibilidade antifúngica *in vitro* foram executados de acordo com os protocolos M27-A3 e M38-A2 do Clinical Laboratory and Standards Institute utilizando cetoconazol, itraconazol, fluconazol e ciclopirox olamina. Do total de 530 transplantados de órgãos sólidos avaliados foram obtidas 176 amostras clínicas de 156 pacientes, das quais 130 apresentaram ao exame direto estruturas fúngicas sendo isolados 93 agentes etiológicos, destacando-se espécies de *Candida*. As dermatomicoses (130) foram representadas por onicomicose (71), pitíriase versicolor (43), dermatofitose (13) e levedurose interdígito-plantar (3). Os oito isolados de *Fusarium solani* exibiram resistência a todas as drogas testadas e entre as espécies de *Candida*, quatro cepas de *C. tropicalis* apresentaram resistência ao itraconazol. Transplantados de órgãos sólidos são vulneráveis a dermatomicoses e o tratamento eficaz requer orientação do antifungigrama.

Palavras-chave: dermatomicoses, transplantados de órgãos sólidos, antifungigrama.

ABSTRACT

The chronic use of immunosuppressors in solid organ transplant recipients predisposes them to the development of mycoses with different therapeutic responses. Our objectives were to determine the prevalence of fungal infections in renal, liver and heart liver transplant recipients and evaluate the antifungal susceptibility profile of clinical isolates. The identification of etiological agents was performed according to morphophysiological characteristics. *In vitro* susceptibility testing was performed according to the protocols M27-A3 and M38-A2 standardized by the Clinical Laboratory and Standards Institute using ketoconazole, itraconazole, fluconazole and ciclopirox olamine. A total of 530 patients were assessed and 176 clinical samples were obtained from 156 transplant recipients with suspicious lesions. Fungal structures were observed in 122 clinical specimens and 91 etiologic agents were obtained in culture, especially *Candida* species. The dermatomycosis (122) were represented by onychomycosis (64), pityriasis versicolor (42), dermatophytosis (13) and toe web intertrigo (3). The eight isolates of *Fusarium solani* exhibited resistance to all drugs tested and among *Candida* species, four *C. tropicalis* strains presented resistance to itraconazole. Solid organ transplant recipients are prone to dermatomycosis and effective treatment requires *in vitro* antifungal susceptibility testing orientation.

Keywords: fungal infections, solid organ transplant recipients, *in vitro* antifungal susceptibility testing.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
1.1	OBJETIVOS	10
1.1.1	Objetivo Geral	10
1.1.2	Objetivos Específicos	10
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	11
2.1	TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO BRASIL	11
2.1.1	Transplante renal	12
2.1.2	Transplante hepático	13
2.1.3	Transplante cardíaco	14
2.2	IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	15
2.3	INFECÇÕES FÚNGICAS SUPERFICIAIS	16
2.3.1	Dermatofitose	17
2.3.2	Onicomicose	21
2.3.2.1	Onicomicose por levedura	23
2.3.2.2	Onicomicose por fungos filamentosos não-dermatófitos	28
2.3.2.3	Tinea unguium	30
2.3.3	Micose interdígito-plantar	32
2.3.4	Pitiríase versicolor	34
2.4	ABORDAGEM ANTIFÚNGICA	37
3	MATERIAL E MÉTODOS	38
3.1	LOCAIS DE COLETA E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS CLÍNICAS	38
3.2	PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS CLÍNICAS	38
3.3	PURIFICAÇÃO DAS CULTURAS	38
3.4	IDENTIFICAÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS	38
3.5	TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIFÚNGICA <i>IN VITRO</i>	39
3.5.1	Preparação dos antifúngicos e concentrações-teste	39
3.5.2	Meio de cultivo	39
3.5.3	Preparação do inóculo	40
3.5.4	Inoculação em meio RPMI 1640, incubação e leitura dos resultados	40
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	42
4.1	PREVALÊNCIA DE DERMATOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS, RECIFE, PERNAMBUCO, BRASIL	42

4.2	ASPECTOS CLÍNICOS E MICOLÓGICOS DE ONICOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	52
4.3	SENSIBILIDADE ANTIFÚNGICA DE LEVEDURAS E FUNGOS FILAMENTOSOS AGENTES DE DERMATOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS	61
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
	REFERÊNCIAS	71
	ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA	94

1 INTRODUÇÃO

O transplante de órgãos sólidos é um dos mais marcantes avanços na medicina dos últimos 60 anos evoluindo de um experimento clínico para uma prática rotineira, clinicamente eficaz e de alto custo-benefício quando comparada a outras estratégias de conduta para falência crônica e aguda de órgãos em estágio terminal (Starzl, 2000).

No Brasil, o primeiro transplante de órgão sólido foi de rim em 1965, após três anos, foi realizado o cardíaco e em 1985, o primeiro transplante hepático (Garcia *et al.*, 2005; Marinho, 2006). Atualmente, transplantes de rim, fígado, pulmão, coração, pâncreas, intestino, córnea, válvulas cardíacas, ossos, veias, tendões e pele são realizados no Brasil, que é o segundo país do mundo em número absoluto de transplantes de órgãos sólidos e possui o maior programa público de transplantes financiando 92% dos procedimentos realizados no país (IPEA *et al.*, 2007; ABTO, 2011). Em 2010, no estado de Pernambuco, foram realizados 268 transplantes de órgãos sólidos, sendo 178 de rim, 83 de fígado e 7 de coração (ABTO, 2010).

A principal causa de insucesso no transplante de órgãos é a rejeição do aloenxerto. No entanto, a melhor compreensão dos aspectos imunológicos envolvidos neste procedimento e a utilização combinada de drogas imunossupressoras têm garantido maior sobrevida ao órgão transplantado e ao paciente. Controlada a rejeição, outro desafio surge, a predisposição a infecções decorrente da terapia imunossupressora (Neto, 2010; Neofytos *et al.*, 2010).

Os receptores de órgãos sólidos apresentam a falência de pelo menos um sistema vital e, portanto, estão mais vulneráveis a contrair infecções e menos aptos a recuperação. Os imunossupressores diminuem a resposta imune humoral e celular aumentando significativamente o risco de infecções em geral e de ativação de infecções latentes. Além disso, interferem nas manifestações clínicas do processo alterando sinais e sintomas e conseqüentemente dificultando a detecção do quadro infeccioso (Fishman, 2007).

Em pacientes transplantados, os fungos estão entre os principais agentes de infecções superficiais. Devido à imunossupressão, fungos que frequentemente acometem a superfície epidérmica podem comportar-se de maneira invasiva ocasionando infecção profunda e disseminada (Rodwell *et al.*, 2008). Além disso, as lesões cutâneas podem indicar a presença de doenças infecciosas sistêmicas (Caroti *et al.*, 2010).

Em Pernambuco são realizados transplantes de rim, fígado e coração desde 1976, 1991 e 1993, respectivamente. Contudo, não há estudos informações a prevalência de micoses em transplantados de órgãos sólidos neste estado. Assim, faz-se importante o estudo da

epidemiologia das infecções fúngicas nos pacientes receptores de órgãos sólidos, bem como a análise da sensibilidade antifúngica dos isolados clínicos a drogas comerciais utilizadas para o tratamento.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Determinar infecções fúngicas em transplantados de órgãos sólidos e definir o perfil de susceptibilidade dos agentes etiológicos frente a antifúngicos.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Detectar parasitismo por fungos em amostras clínicas de pacientes transplantados de órgãos sólidos;
- Isolar e identificar fungos de amostras clínicas dos transplantados;
- Indicar as micoses e agentes etiológicos de maior ocorrência;
- Avaliar atividade antifúngica *in vitro* e correlacionar à concentração inibitória mínima das drogas;
- Avaliar o controle de cura e a eficácia terapêutica.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS NO BRASIL

O transplante é a transferência de células humanas, tecidos ou órgãos de um doador para um receptor com o objetivo de restaurar determinada função do organismo. Esta técnica pode ser realizada entre indivíduos geneticamente idênticos (transplante singênico) ou diferentes (transplante alogênico) através de doador vivo ou cadáver (WHO, 2011).

A era dos transplantes de órgãos sólidos iniciou-se em 1954 quando Murray *et al.* realizaram com êxito o primeiro transplante renal singênico nos Estados Unidos (Merril *et al.*, 1956). Após esta conquista, o transplante renal expandiu-se globalmente e em 1965, Emil Sabbaga *et al.* realizaram no Brasil o primeiro transplante renal intervivos da América Latina. Em 1968, Zerbini *et al.* concretizaram o primeiro transplante cardíaco e Machado *et al.* realizaram o primeiro transplante hepático no Brasil (Gonçalves *et al.*, 1970; Ianhez, 1994; Lima *et al.*, 2001).

Os avanços na imunologia, nas técnicas cirúrgicas, nos cuidados intensivos, a introdução de drogas imunossupressoras e de soluções de preservação mais eficientes contribuíram para melhorar os resultados no transplante de órgãos que evoluiu de um experimento clínico para uma opção terapêutica confiável e clinicamente eficaz (Starzl, 2000; Linden, 2009).

No Brasil, a disposição de células, tecidos, órgãos e partes do corpo humano para fins de transplante é regulamentada pelas leis nº 9.434/97, nº 10.211/01 e pelo decreto nº 2.268/97 que estabeleceu a criação do Sistema Nacional de Transplantes e de Centrais de Notificação, Captação e Distribuição de Órgãos. A política nacional de transplantes tem como diretrizes a gratuidade da doação, a beneficência em relação aos receptores e a não maleficência em relação aos doadores vivos (Ministério da Saúde, 2011).

O Brasil possui um dos maiores programas públicos de transplantes de órgãos financiando 92% dos procedimentos realizados no país, mantendo 548 estabelecimentos de saúde e 1.376 equipes médicas autorizados a realizar o procedimento sob a organização do Sistema Nacional de Transplantes que está presente em 25 estados por meio das Centrais Estaduais de Transplantes (IPEA *et al.*, 2007; Portal da Saúde, 2011).

O diagnóstico de morte encefálica, isto é, a destruição completa e irreversível do cérebro e tronco cerebral com manutenção artificial dos batimentos cardíacos, é uma necessidade técnica para captação de determinados órgãos sendo legalmente reconhecido pela

resolução nº 1.480/97 do Conselho Federal de Medicina. Os cadáveres com morte encefálica são a maior fonte de órgãos para transplantes. Entretanto, para que a coleta seja efetivada é necessário o termo de consentimento informado pela família do paciente (Garcia, 2006; CFM, 2011).

Em 2010, foram realizados 6402 transplantes de órgãos sólidos no Brasil, sendo 166 de coração, 1413 de fígado, 4630 de rim, 60 de pulmão e 133 de pâncreas. Neste mesmo ano, Pernambuco foi o estado do norte-nordeste que concretizou maior número de transplantes de órgãos sólidos, 178 rins, 83 fígados e 7 corações passando a ocupar a quinta posição entre os estados brasileiros que transplantam. No período de janeiro a setembro de 2011 foram efetivados 141 transplantes renais, 75 hepáticos e 4 cardíacos no estado pernambucano (RBT, 2010; RBT, 2011; CT-PE, 2011).

2.1.1 Transplante renal

A doença renal crônica (DRC) é um problema de saúde pública mundial que apresenta crescente incidência e prevalência, evolução desfavorável e tratamento de alto custo. Caracteriza-se pela perda lenta, progressiva e irreversível das funções renais. A presença de lesão renal por um período igual ou superior a três meses acompanhada ou não por diminuição na taxa de filtração glomerular, bem como a taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m² durante um período de três meses com ou sem lesão renal são os critérios adotados pela National Kidney Foundation para definir a DRC (NKF KDOQI, 2002; Junior, 2004; Meguid e Bello, 2005; Waikar *et al.*, 2008).

A DRC é classificada em cinco estágios de acordo com a severidade da patologia. No estágio cinco ocorre a perda total ou quase total da função renal sendo a taxa de filtração glomerular inferior a 15mL/minuto/1,73m². Nesta fase, reportada como falência renal, as opções de tratamento para manutenção da vida são o transplante renal e a diálise. De acordo com o censo 2010 da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número total de pacientes em diálise no Brasil foi estimado em 92.091, sendo 67,7% destes com idade entre 19 e 64 anos. Em 85,8% dos casos, o Sistema Único de Saúde é a fonte pagadora (NKF KDOQI, 2002; Mini *et al.*, 2010; Sesso *et al.*, 2010; SBN, 2010).

O transplante renal é a melhor opção de tratamento para falência renal estando o paciente em diálise ou em fase pré-dialítica (preemptivo). O transplante renal preemptivo deve ser oferecido a todos os candidatos a transplante renal, mas particularmente para pacientes diabéticos a fim de reduzir a incidência de complicações decorrentes da doença e

para crianças com idade inferior a 10 anos objetivando evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e principalmente pelas dificuldades dialíticas (Rangel *et al.*, 2009; Ghahramani *et al.*, 2011; Herthelius *et al.*, 2012).

Dentre as opções de tratamento para pacientes com doença renal crônica terminal, o transplante renal apresenta vantagens sobre as outras formas de terapia renal substitutiva tanto no custo e qualidade de vida, como na sobrevida dos pacientes. O custo do tratamento dialítico para DRC em estágio terminal é quase 3,5 vezes maior que o montante gasto no transplante e acompanhamento pós-transplante (Asgeirsdóttir *et al.*, 2009; Perović e Janković, 2009; Alvares *et al.*, 2011).

No período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010 foram realizados 1.332 transplantes renais em Pernambuco. As taxas de sobrevida do paciente e do enxerto no primeiro ano pós-transplante são de 98% e 95% para procedimentos com doadores vivos e 94% e 89% para doadores falecidos, respectivamente. Em junho de 2011, 1.878 pacientes aguardavam por um rim na fila de transplantes de Pernambuco (RBT, 2010; CT-PE, 2011).

2.1.2 Transplante hepático

O transplante de fígado é o tratamento de maior eficácia para falência hepática aguda ou crônica em estágio terminal proporcionando maior sobrevida e melhor qualidade de vida aos pacientes (Gleisner *et al.*, 2010).

Para avaliar a gravidade da doença hepática, em 2006 o Ministério da Saúde implantou no Brasil os modelos matemáticos MELD (Model for End-stage Liver Disease) / PELD (Pediatric End-Stage Liver Disease), que são representados pelas seguintes fórmulas: $MELD = 3,8 \log_e(\text{bilirrubina total mg/dl}) + 11,2 \log_e(\text{International Normalized Ratio [INR]}) + 9,6 \log_e(\text{creatinina sérica mg/dl}) + 6,4$ e $PELD = 4,8 \log_e(\text{bilirrubina total mg/dl}) + 18,57 \log_e(\text{International Normalized Ratio [INR]}) - 6,87 \log_e(\text{albumina mg/dl}) + 4,36$ (se o paciente tiver até 24 meses de vida) + 6,67 (se o paciente tiver déficit de crescimento). O valor do PELD deve ser multiplicado por três para efeito de harmonização com os valores MELD, pois a lista é única, tanto para crianças quanto para adultos (Ministério da Saúde, 2006; Monteiro *et al.*, 2009).

Anteriormente, a alocação de órgãos no Brasil baseava-se no critério cronológico, ou seja, de acordo com a data de inclusão em lista de espera para transplante de fígado. A implantação do MELD/PELD estabeleceu a gravidade clínica como critério de prioridade para distribuição de fígado de doadores cadáveres para transplante. Conseqüentemente foi

observado um maior número de transplantes em pacientes graves com redução de mortalidade na lista de espera e não houve diferença de sobrevida em um ano de paciente e enxerto. Enquanto o paciente permanecer na lista de transplante, a pontuação MELD será calculada periodicamente (Brandão *et al.*, 2009; Tenório *et al.*, 2010; Castro *et al.*, 2010).

No Brasil, há 55 equipes habilitadas a realizar transplantes de fígado e em 2010, 92% das cirurgias foram efetuadas a partir de cadáveres. No procedimento intervivos, o lobo hepático esquerdo do doador adulto é removido e implantado em uma criança ou utilizam-se segmentos do lobo direito para implantar em receptor adulto. Devido à escassez de órgãos de doadores falecidos pediátricos, o transplante de fígado intervivos em crianças é quase sempre a melhor opção. A sobrevida do paciente e do enxerto no primeiro ano pós-transplante é de 78% e 75% respectivamente. Na fila de transplantes de Pernambuco, 168 pacientes aguardavam por um fígado até junho de 2011 (RBT, 2010; Ramos & Coelho, 2010; CT-PE, 2011).

2.1.3 Transplante cardíaco

A insuficiência cardíaca (IC) é a via final comum da maioria das doenças que acometem o coração, sendo reconhecida mundialmente como um problema de saúde pública por apresentar elevada prevalência e crescente incidência (Bocchi *et al.*, 2009).

A New York Heart Association (NYHA) classifica a insuficiência cardíaca em quatro categorias baseando-se na intensidade dos sintomas. Na classe I, o paciente não apresenta sintomas (dispnéia) durante atividades cotidianas; na classe II, os sintomas são desencadeados por atividades cotidianas; na classe III, os sintomas são desencadeados por atividades menos intensas que as cotidianas ou pequenos esforços e na classe IV, o paciente apresenta sintomas mesmo em repouso (Russel *et al.*, 2009).

Os sintomas clínicos da IC incluem dispnéia, fadiga e edema acarretando aos seus portadores grande prejuízo na qualidade de vida e redução de sobrevida. A IC tem grande impacto social, econômico e, sobretudo, humano, visto que impõe uma grande limitação física aos pacientes resultando em internações e aposentadorias precoces com altos custos governamentais. No Brasil, ocorreram no ano de 2010, 262.550 internações no SUS em decorrência da IC, que é a causa mais freqüente de internação por doença cardiovascular (Loures *et al.*, 2009; DATASUS, 2011).

Os indivíduos com IC em estágio avançado (classe III ou IV da NYHA) são candidatos ao transplante cardíaco quando a doença é refratária às terapias medicamentosas e

cirúrgicas convencionais. O Brasil possui 26 equipes de transplante cardíaco que realizaram 1.834 cirurgias no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2010, sendo 96 em Pernambuco. O taxa de sobrevida do paciente e do enxerto no primeiro ano pós-transplante é 70% para ambos. Em junho de 2011, havia 8 pacientes na fila de transplantes de Pernambuco aguardando por um coração (RBT, 2000; RBT, 2001; RBT, 2002; RBT, 2003; RBT, 2004; RBT, 2005; RBT, 2006; RBT, 2007; RBT, 2008; RBT, 2009; RBT, 2010; Banner, 2011; CT-PE, 2011).

O número de transplantes cardíacos é inferior ao número de transplantes renais e hepáticos, pois o coração deve ser coletado de doador com morte encefálica e antes da parada cardíaca, apresenta tempo de isquemia inferior aos demais órgãos sólidos (4-6h apenas), cada doador disponibiliza apenas um órgão não sendo possível dividi-lo para beneficiar dois receptores como ocorre com o fígado e os critérios para escolha do doador de coração são mais rígidos (CT-PE, 2011; Wunderlich, 2011).

2.2 IMUNOSSUPRESSÃO NO TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS SÓLIDOS

A função primária do sistema imunológico é a autopreservação e a defesa contra agentes infecciosos. O desempenho desta tarefa requer habilidade para diferenciar antígenos próprios e não-próprios (Agarwal e Pescovitz; 2006; Dzik, 2010).

No alotransplante de órgãos sólidos, o sistema imunológico do receptor reconhece antígenos presentes no enxerto como estranhos promovendo uma resposta específica que resulta em rejeição. Os principais antígenos envolvidos no processo de rejeição são chamados de HLA (antígenos leucocitários humanos) e estão presentes na superfície de todas as células nucleadas. Quanto maior a diferença entre o HLA do doador e do receptor, maior será a reação imunológica contra o enxerto (Sheldon e Poulton, 2006; Lan *et al.*, 2010).

A rejeição do aloenxerto é mediada principalmente por linfócitos T. Por isso, as drogas imunossupressoras utilizadas para impedir a rejeição apresentam diferentes mecanismos de ação contra a ativação dos linfócitos T. Os protocolos de imunossupressão apresentam duas fases: indução e manutenção. A primeira se inicia imediatamente após o transplante e dura três meses. Neste período os episódios de rejeição aguda são mais frequentes sendo necessária uma imunossupressão mais intensa que é gradualmente reduzida à medida que o risco de rejeição diminui. Assim, na fase de manutenção o objetivo é prevenir a rejeição crônica do enxerto e evitar os efeitos a longo prazo das drogas imunodepressoras (Faria *et al.*, 2008; Dandel *et al.*, 2010; Steiner e Awdishu, 2011).

A maioria dos centros transplantadores adota o esquema tríplice de imunossupressão formado por um inibidor de calcineurina (ciclosporina ou tacrolimus, reduzem a ativação dos linfócitos T), um agente antiproliferativo (azatioprina ou micofenolato mofetil, inibem a expansão clonal dos linfócitos), um inibidor alvo da rapamicina (sirolimus or everolimus, inibem a proliferação dos linfócitos T) e um corticosteróide. A terapia imunossupressora é essencial para garantir a sobrevivência a longo prazo do enxerto. Contudo, o protocolo de imunossupressão pode ser modificado em função da evolução clínica, nas rejeições, infecções, hiperglicemia persistente, neoplasias e gestação (Opelz e Döhler, 2008; Monchaud e Marquet, 2009; Niaudet, 2011).

As células de Langerhans são um tipo de células dendríticas presentes em tecidos linfóides e não-linfóides. A idade, a exposição à radiação ultravioleta e o uso de drogas imunodepressoras reduzem o número e a função destas células na epiderme favorecendo o desenvolvimento de neoplasias e infecções cutâneas (Bergfelt, 1993; Austyn, 1998).

O uso crônico de imunodepressores aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasias cutâneas e nos pacientes transplantados a probabilidade é até 65 vezes maior que na população em geral (Carpenter *et al.*, 2005; Kovach e Stasko, 2009). Segundo Zwald e Brown (2011) o câncer de pele é a neoplasia mais freqüente em pacientes após o transplante, especialmente os carcinomas de células escamosas e de células basais. Kuschal *et al.* (2012) afirmam que a ciclosporina aumenta em 200 vezes o risco de câncer de pele quando comparada com a população saudável, pois interfere em mecanismos de reparo do DNA.

As drogas imunossupressoras provocam efeitos adversos na pele e mucosas dos transplantados e os mais comuns são hipertricose, acne, estrias, hiperplasia gengival e xerose. Nos trabalhos de Alper *et al.* (2005), Zamanian *et al.* (2006) e Dufrechou *et al.* (2010), a incidência deste tipo de dermatose foi de 58,4%, 86,7% e 43,3% respectivamente.

Devido ao tratamento imunodepressor, a infecção permanece como a principal causa de morbidade e mortalidade em transplantados de órgãos sólidos. O diagnóstico e o tratamento de infecções neste grupo de pacientes constituem um desafio, pois a terapia imunossupressora inibe a resposta inflamatória e atenua os sinais e sintomas das infecções (Allen e Green, 2010; Garzoni e Müller, 2011).

2.3 INFECÇÕES FÚNGICAS SUPERFICIAIS

As infecções fúngicas superficiais, também chamadas de dermatomicoses, são patologias resultantes do parasitismo da pele e seus anexos (pêlos e unhas) por fungos, que podem ser

endógenos ou exógenos. Estes microrganismos utilizam principalmente a queratina como fonte de nutrientes apresentando predileção pela camada externa da pele, rica neste tipo de proteína (Araújo *et al.*, 2010).

A incidência de micoses superficiais tem aumentando na população em geral. Vários fatores da vida moderna influenciam no aparecimento dessas micoses e têm contribuído para sua crescente incidência, tais como práticas esportivas, vestimentas apertadas, uso de calçados fechados, alterações metabólicas e migrações (Seebacher e Bouchara, 2008).

As dermatomicoses podem ser causadas por leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos não-dermatófitos apresentando distribuição universal. A prevalência dos agentes etiológicos varia de acordo com a área geográfica, condições ambientais e socioeconômicas, hábitos culturais, ocupação e faixa etária da população estudada (Koksall *et al.*, 2009).

No nordeste do Brasil, as dermatomicoses são mais freqüentes nas regiões litorâneas devido a elevada temperatura e umidade (Lima *et al.*, 1999). Estas infecções não constituem doenças de notificação obrigatória, assim não se tem idéia exata da extensão do problema. Tal fato aponta a necessidade de realização periódica de levantamentos da freqüência das micoses e de seus agentes etiológicos, em função dos fatores socioeconômicos, geográficos e climáticos, como medida de prevenção epidemiológica (Oliveira *et al.*, 2006).

Em 2006, a Sociedade Brasileira de Dermatologia realizou um estudo com 932 dermatologistas e ambulatórios universitários com atendimento pelo Sistema Único de Saúde, vinculados à instituição e pertencentes a diferentes unidades federativas detectando que as micoses superficiais foram o segundo motivo principal de consulta dermatológica, com destaque para onicomicose (42% do total de micoses superficiais).

As micoses superficiais constituem umas das formas mais freqüentes de infecção afetando 20-25% da população mundial (Havlickova *et al.*, 2008). A distribuição das dermatomicoses, os agentes etiológicos e os sítios anatômicos mais acometidos variam de acordo com a localização geográfica, fatores ambientais, culturais e socioeconômicos. Algumas espécies de fungos exibem distribuição mundial, enquanto outras estão restritas a determinadas áreas geográficas (Nelson *et al.*, 2003).

2.3.1 Dermatofitose

Os dermatófitos correspondem a um grupo de fungos abundantes no solo e que ao longo do processo evolutivo desenvolveram a capacidade de degradar tecidos

queratinizados de humanos e animais (pele, pêlos e unhas) resultando em infecções fúngicas denominadas dermatofitoses ou *tineas* (Gräser, 1999; Sharma *et al.*, 2011).

Dermatófitos isolados a partir de infecções superficiais geralmente são identificados a partir de técnicas de cultivo que permitem apenas o crescimento do estado anamorfo ou imperfeito (reprodução assexual). A fase imperfeita dos dermatófitos compreende três gêneros: *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*, que pertencem a classe *Hyphomycetes* e filo *Deuteromycota* (Gräser, 2001).

Os gêneros anamórficos *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* apresentam aproximadamente 40 espécies, das quais cerca de 12 são patógenas ao homem. De acordo com a fonte de queratina predominantemente utilizada, os dermatófitos podem ser divididos em geofílicos, zoofílicos e antropofílicos por terem como habitat primário o solo, os animais e o homem, respectivamente (Ruiz e Zaitz, 2001).

Os dermatófitos antropofílicos estão associados a infecções em humanos e raramente em animais. Os zoofílicos normalmente infectam animais e ocasionalmente humanos. Os geofílicos estão primariamente associados a materiais queratinizados como pêlo, plumas, cascos ou chifres e podem produzir infecção no homem e nos animais. As espécies geofílicas são consideradas ancestrais dos atuais dermatófitos patogênicos preadaptados a patogênese cutânea por sua habilidade de decompor a queratina e conseqüente associação com animais que vivem em contato com o solo (Chmel, 1980; Sharma e Rajak, 2003).

As dermatofitoses são transmitidas por partículas infectantes, como fragmentos de hifas e principalmente os artrosporos, pois estes permanecem viáveis por longos períodos mesmo em condições ambientais adversas, sendo importantes para a dispersão dos dermatófitos. A infecção pode ser adquirida através de contato direto com humanos ou animais ou indiretamente via fômites contaminados. A germinação dos esporos pode ser observada um dia após a inoculação, seguida pela penetração da hifa após três dias. Contudo, são necessárias duas semanas ou mais para que a lesão se torne clinicamente aparente (Duek *et al.*, 2004).

O tipo de infecção vai depender do sítio de inoculação, da espécie fúngica envolvida e da resposta imunológica do hospedeiro, a qual está relacionada a idade, gênero, imunocompetência e possível predisposição genética (Faergemann *et al.*, 2005).

Dermatófitos zoofílicos e geofílicos podem infectar humanos em condições propícias. Esta distinção é importante do ponto de vista clínico, pois estas espécies tendem a provocar lesões inflamatórias mais intensas do que as espécies antropofílicas. Em indivíduos

imunocomprometidos, as lesões apresentam-se mais severas e podem tornar-se crônicas (Brasch e Gräser, 2005).

Os dermatófitos possuem um arsenal de enzimas que os torna capazes de penetrar o estrato córneo e digerir queratina, lipídeos e outros substratos. A resposta inflamatória resultante da infecção é mais intensa nas bordas da lesão sendo reconhecida por eritema, descamação e às vezes é acompanhada por pústulas (Jensen *et al.*, 2007).

A infecção da pele dos pés por dermatófitos é denominada *tinea pedis* e popularmente conhecida como “pé-de-atleta”. Geralmente se inicia no espaço interdigital e frequentemente acomete a planta dos pés. É a dermatofitose de maior ocorrência no mundo com alta prevalência em populações que usam sapato fechado, pois este vestuário promove a transpiração dos pés e a fricção mecânica da pele oferecendo condições ideais para o desenvolvimento dos dermatófitos. Algumas profissões (atletas, soldados) predis põem o desenvolvimento desta micose devido a intensa atividade física desenvolvida e a utilização de botas ou sapatos apertados (Djeridane *et al.*, 2007; Field e Adams, 2008; Purim *et al.*, 2009).

Tinea pedis é mais frequentemente causada por *T. rubrum*, *T. interdigitale*, variantes de *T. mentagrophytes* ou outros dermatófitos antropofílicos. Estas espécies resultam em lesões crônicas. Contudo, espécies geofílicas ocasionalmente podem ser agentes devido à exposição a solo contaminado. Caracteriza-se por prurido, descamação e maceração da pele. Pode haver disseminação para região dorsal e plantar dos pés (Stock, 2008; Sabadin *et al.*, 2011).

Quando a dermatofitose acomete a mão é chamada de *tinea manuum* e apresentam freqüência menor que a *tinea pedis*. O principal agente etiológico é o *T. rubrum* mas espécies zoofílicas e geofílicas podem ser encontradas particularmente em indivíduos que trabalham com solo ou animais (Rhee *et al.*, 2009; Kiraz *et al.*, 2010).

A infecção do couro cabeludo por dermatófitos é chamada de *tinea capitis*. A densidade de folículos pilosos associados a glândulas sebáceas é alta no couro cabeludo. A atividade e proliferação destas unidades pilosebáceas é regulada por hormônios esteróides e atravessa mudanças consideráveis na puberdade. Os dermatófitos são sensíveis a ácidos graxos e podem se aderir e responder a certos hormônios esteróides (Brasch *et al.*, 2002).

A *tinea capitis* é uma dermatose tipicamente pediátrica e representa uma das infecções mais comuns em crianças. O predomínio na infância está relacionado a ausência de ácidos graxos de cadeia média (C8-C12) que inibem o desenvolvimento de dermatófitos neste sítio corporal (Hay, 1991; Alvarez e Silverberg, 2006).

No Brasil, *M. canis* e *T. tonsurans* são os principais agentes de tinea do couro cabeludo (Marques et al., 2005; Oliveira et al., 2006). As crianças pré-púberes representam o grupo demográfico mais acometido por essa micose. Entretanto, adultos e idosos podem ser ocasionalmente infectados (Ginter-Hanselmayer et al., 2007; Rodrigues et al., 2008).

A dermatofitose da pele glabra é chamada de *tinea corporis*. As áreas atingidas são tronco, braços e pernas. Oliveira et al. (2006) analisaram 394 pacientes com suspeita de micoses superficial na cidade de Manaus, AM, e detectaram nove casos de *tinea corporis*, sendo quatro por *T. rubrum*, quatro por *T. tonsurans* e um por *T. mentagrophytes*.

Jensen et al. (2007) estudaram dermatofitoses da pele glabra durante três anos e identificaram *T. rubrum* em 48% dos casos, seguidos por *T. mentagrophytes* em 6% e *M. canis* em 2%.

A *tinea cruris* é uma dermatofitose na virilha, períneo e região perianal. Os patógenos prevalentes são *T. rubrum* e *E. floccosum*. Os fatores predisponentes são transpiração, oclusão e higiene limitada. Esta dermatose é mais comum no sexo masculino.

Hashemi et al. (2004) ao estudarem pacientes com *tinea cruris* por *E. floccosum* verificaram que os níveis de testosterona nos indivíduos acometidos foram significativamente menores do que no grupo controle.

Costa et al. (2002) analisaram 1.955 amostras de diferentes sítios corporais de pacientes com suspeita clínica de infecção fúngica em Goiânia, GO, e constataram 65 micoses na região inguino-crural, sendo o *T. rubrum* (36 casos) o principal agente causal, seguido de *T. mentagrophytes* (20 casos), *E. floccosum* (n=7) e *M. canis* (n=2). A prevalência foi maior no sexo masculino (49 casos).

Chimelli et al. (2003) investigaram as manifestações clínicas e os respectivos agentes etiológicos de dermatofitoses no estado de São Paulo no período de 1992 a 2002 e observaram 91 casos de *tinea cruris*, sendo 61 casos por *T. rubrum*, 17 casos por *E. floccosum*, 6 casos por *T. mentagrophytes*, 5 casos por *T. tonsurans*, 1 caso por *M. canis* e 1 caso por *M. gypsum*. O sexo masculino foi o mais acometido (73 casos).

Embora a maioria das infecções causadas por dermatofitos sejam restritas as regiões superficiais da epiderme, esses fungos podem comportar-se de maneira invasiva, ocasionando infecção profunda e disseminada em pacientes imunocomprometidos (Rodwell et al., 2008).

Bressan et al. (2011) relatam um caso de homem de 45 anos com dermatofitose superficial de longa data, tratado inadvertidamente com corticóide e antibiótico havendo progressão subsequente para a forma profunda, conhecida como granuloma de Majocchi.

Warycha *et al.* (2011) descrevem um caso de dermatofitose profunda por *T. rubrum* em paciente de 50 anos e sexo masculino com doença de Crohn, infecção pelo vírus da hepatite C e cirrose hepática.

2.3.2 Onicomicose

A lâmina ungueal é formada por várias camadas de células completamente queratinizadas e tem a função de proteger as extremidades dos dedos. É produzida pela matriz ungueal e surge por debaixo da dobra ungueal proximal (Kitahara e Ogawa, 1997).

A taxa de crescimento da lâmina ungueal é clinicamente importante, pois indica quanto tempo levará para medicação antifúngica promover a eliminação completa das alterações por fungos na unha. Fatores como idade, gravidez, doença sistêmica, entre outros, afetam a velocidade de crescimento da unha. Em geral, as unhas das mãos apresentam crescimento de 3mm/mês e as unhas dos pés, 1 mm/mês. Assim, para a substituição completa das unhas das mãos são necessários cerca de 6 meses e para as unhas dos pés, 12 a 18 meses (Lawry e Rich, 1999; Fleckman, 2005).

Onicomicose é uma denominação usada para descrever a infecção fúngica de uma ou mais unhas e pode apresentar como agentes causais dermatófitos, leveduras ou fungos filamentosos não-dermatófitos. Esta dermatose apresenta início lento e insidioso acometendo indivíduos de todas as idades, principalmente adultos (Ballesté *et al.*, 2003).

Os fatores predisponentes para onicomicose são problemas na circulação periférica, distúrbios endócrinos como *diabetes mellitus*, anormalidades neurológicas, comprometimento do sistema imunológico, lento crescimento das unhas, onicofagia, trauma ungueal, hiperidrose, e idade avançada. (Gupta e Ryder, 2004).

De acordo com a rota de invasão do fungo e a parte da unha acometida, as onicomicoses podem ser encontradas em diferentes manifestações. A onicomicose subungueal distal e lateral (OSDL) é apresentação mais freqüente e caracteriza-se pela invasão fúngica através das laterais da lâmina ungueal e do hiponíquio. Resulta em hiperqueratose subungueal e onicolise (descolamento da unha). O sítio ideal para coleta é o espaço entre a lâmina ungueal e a estrutura sobre a qual a mesma repousa, chamada de cama (Kaur *et al.*, 2008a).

Na onicomicose subungueal proximal (OSP), que um tipo incomum, o microrganismo invade a porção proximal da unha através da área da cutícula e migra até a porção distal causando hiperqueratose, onicolise proximal e leuconíquia. Este tipo de onicomicose é habitualmente acompanhada de inflamação periungueal que pode ser bastante acentuada e

dolorosa e em alguns casos associada à secreção purulenta. Estes pacientes são comumente mal diagnosticados como tendo infecção bacteriana. A OSP tem sido descrita com elevada frequência em pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (Kaur *et al.*, 2008a).

A onicomicose branca superficial (OBS) é a variedade mais incomum. A infecção fúngica restringe-se às camadas superficiais da lâmina ungueal. Pode ser reconhecida pela presença de ilhas brancas, opacas, bem-delineadas na camada externa da unha. Estas se aglutinam à medida que a doença progride resultando em uma aparência áspera e friável da unha. A inflamação é mínima porque o tecido viável não é envolvido. A OBS ocorre principalmente nas unhas dos pés e pode ser encontrada em pacientes com SIDA. As escamas da camada superficial da unha são as amostras ideais para pesquisa de fungos (Baran *et al.*, 2007; Kaur *et al.*, 2008a).

Na onicomicose distrófica (OD) a lâmina ungueal está parcial ou totalmente destruída, como resultado de qualquer um dos tipos de onicomicose citados anteriormente (OSDL, OSP ou OBS). A onicodistrofia corresponde ao estágio final da doença ungueal (Kaur *et al.*, 2008a).

No estudo de Veer *et al.* (2007) a frequência de onicomicose entre os sexos masculino e feminino foi de 1,8:1. As unhas das mãos foram mais afetadas que as unhas dos pés na proporção de 3:1. A OSDL foi a manifestação clínica mais observada (50%), seguida de OSP (20,4%), OD (14%), paroníquia (10,2%) e OBS (2%).

Gupta *et al.* (2007) avaliaram 130 casos de onicomicose e as alterações ungueais predominantes foram descoloração (92,3%), hiperqueratose subungueal (68,5%), onicólise (26,9%), distrofia (37,7%), leuconíquia (14,6%) e paroníquia (10,7%). Neste trabalho, a OSDL (73,1%) foi a manifestação clínica mais frequente.

No estudo realizado por Kaur *et al.* (2008) na Índia avaliando 60 pacientes com onicomicose, a principal manifestação clínica observada foi a OSDL acompanhada de hiperqueratose subungueal, descoloração e descolamento da unha. *T. rubrum* foi isolado mais comum nos casos de OSDL, OD e o único isolado obtido na OSP. *T. mentagrophytes* foi isolado de dois casos de OBS e *Aspergillus niger* foi isolado do terceiro caso.

Lima *et al.*, 2009, analisaram em Pernambuco, 40 amostras ungueais de 35 pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) que apresentavam onicomicose. Quanto aos aspectos clínicos, observaram que 52% apresentavam OSDL, 37% possuíam OD, em 8% dos casos foram observados OSP e em 1% houve associação da OBS com OSDL.

Foram observados dois casos de melanoníquia associada à OSDL e oito casos de paroníquia associada à OD.

No estado de São Paulo, 588 pacientes com suspeita clínica de onicomicose foram avaliados por Godoy-Martinez *et al.* (2009), dos quais, 247 (42%) obtiveram confirmação através de exames micológicos. A OSDL (44,6%) foi o padrão clínico mais comum, seguido de onicólise da borda livre (38,8%), leuconíquia (9,7%) e OSP com ou sem paroníquia (6,9%). Os fungos mais comumente associados à OSDL foram *T. rubrum* (24,7%) e *T. mentagrophytes* (4,5%). Nos casos de OSP, a *Candida albicans* (3,4%) foi o principal agente. Quando a onicólise da borda livre estava presente, os principais agentes foram *C. albicans* (13,8%) e *C. parapsilosis* (9,6%). O *T. rubrum* (5,1%) e o *T. mentagrophytes* (1,7%) foram as espécies mais envolvidas nos casos de leuconíquia.

Altunay *et al.* (2009) realizaram um estudo caso-controle com 60 pacientes portadores de psoriais e 60 pessoas saudáveis. A prevalência de onicomicose foi maior entre pacientes do sexo masculino com psoríasis e as manifestações clínicas observadas foram OSDL e OD, enquanto no grupo controle, apenas OSDL.

Ahmad *et al.* (2010) realizaram um estudo prospectivo com 200 portadores de onicomicose no Egito e a manifestação clínica mais frequente foi a OSDL (67%), que apresentou como principais agentes etiológicos o *T. rubrum* (40%), o *T. mentagrophytes* (25%), a *Candida albicans* (16%), o *Aspergillus niger* (11%), *T. tonsurans* (4%) e o *T. schoenleinii* (4%). A hiperqueratose subungueal e a onicólise estavam presentes em 75% e 71% dos casos, respectivamente.

A infecção fúngica das unhas pode precipitar infecções bacterianas secundárias, e celulite. Várias alterações ungueais podem simular onicomicoses, como psoríasis, líquen plano, infecções bacterianas, dermatite de contato, onicodistrofia traumática, paroníquia congênita, onicólise idiopática, entre outras (Allevato, 2010).

Na onicomicose, as unhas infectadas atuam como reservatórios crônicos de infecção podendo originar infecções fúngicas repetidas na pele. O diagnóstico micológico nos casos suspeitos de onicomicose é importante para confirmar a patologia e iniciar o tratamento adequado prevenindo a destruição total da unha e a disseminação da micose para outros sítios corporais e até para outras pessoas (Szepietowski *et al.*, 2006).

2.3.2.1 Onicomicose por levedura

Onicomomicose por *Candida* sp. tem incidência crescente em indivíduos com alterações imunológicas devido a idade, diabetes mellitus, doenças vasculares, infecção por HIV e terapias medicamentosas como imunossupressores e antibióticos de largo espectro. A violação da imunidade local na unha devido a trauma, à exposição crônica a umidade, a produtos químicos como detergente, sabão, entre outros, também contribuem para candidíase ungueal (Gupta *et al.*, 2000; Lange *et al.*, 2006).

Trabalhadores rurais, donas-de-casa, pescadores, atletas e lavadeiras apresentam risco ocupacional para o desenvolvimento de onicomomicose (Jesudanam *et al.*, 2002; Veer *et al.*, 2007).

As espécies de *Candida* produzem proteinases, fosfolipases e lipases que auxiliam na invasão tecidual (Hube e Naglik, 2002). A produção extracelular de proteinase por espécies de *Candida* aumenta consideravelmente quando o meio de cultura é suplementado com queratina. Portanto, a queratina que é o principal componente das unhas atua como ambiente propício para o crescimento de espécies de *Candida* (Ray e Payne, 1990).

No estudo de Darko *et al.* (2002) as cinco espécies mais frequentes foram *C. albicans* (60,9%), *C. parapsilosis* (19,6%), *C. tropicalis* (9,8%), *C. krusei* (4,9%) e *C. guilliermondii*. Enquanto no trabalho de Manzano-Gayosso *et al.* (2011) as cinco principais espécies foram *C. parapsilosis* (31,9%), *C. albicans* (22,4%), *C. guilliermondii* (12,7%), *C. famata* (6,6%) e *C. tropicalis* (4,2%).

Salim e Runco (2002) processaram 140 amostras ungueais de 102 pacientes HIV positivos e as espécies de *Candida* foram responsáveis por 57,3% dos casos na seguinte frequência: *C. tropicalis* 25,4%; *C. albicans* 21,3%; *C. parapsilosis* 6,4%; *C. krusei* 2,1%; *C. guilliermondii* 2,1%. As lesões nas unhas das mãos foram causadas predominantemente por leveduras, enquanto os dermatófitos prevaleceram nas unhas dos pés.

Na pesquisa conduzida por Vella *et al.* (2003) em Malta, a *C. parapsilosis* foi o principal agente de onicomomicose seguida por *C. tropicalis* e *C. guilliermondii*.

Onicomomicose por *Candida* sp. é mais frequente nas unhas das mãos quando comparada com as unhas dos pés (Vella *et al.*, 2003; Foster *et al.*, 2004) e a prevalência é maior no sexo feminino. A possível causa para a alta frequência de micose ungueal entre as mulheres é o assíduo contato com água e produtos de limpeza durante o trabalho doméstico, além da propensão a traumas nas unhas das mãos (Chi *et al.*, 2005).

De acordo com o inquérito epidemiológico realizado nos Estados Unidos no período de 1999 a 2002, mais de 70% dos casos de onicomomicose são causados por espécies de

Candida (Foster *et al.*, 2004). Contrariamente, há estudos que apontam *Candida* sp. como segundo agente mais comum de onicomicose (Chi *et al.*, 2005; Das *et al.*, 2007).

Estudo realizado com crianças polonesas revelou que aproximadamente 10% dos participantes apresentavam infecção nas unhas das mãos ou dos pés e o patógeno predominante nas unhas das mãos foi *C. albicans* (Lange *et al.*, 2006).

Dentre as micoses superficiais, a onicomicose é a de conduta mais complexa, pois apresenta natureza crônica, com alta propensão a recorrência devido à dificuldade de eliminar o patógeno causal. Contudo, quando presente em indivíduos com *diabetes mellitus*, infecção por HIV ou idosos, deve ser tratada imediatamente devido a possibilidade de evoluir para uma celulite fúngica ou até candidíase sistêmica. (El Sayed *et al.*, 2006). Portanto, devem ser afastados os fatores predisponentes e restaurada a imunidade do hospedeiro a fim de se observar o máximo efeito da terapia antifúngica nos casos de onicomicose (Jayatilake *et al.*, 2009).

A onicomicose por *Candida* sp. comumente está associada a paroníquia. Inicialmente a levedura parasita o tecido periungueal e depois invade a unha. Observa-se hiperemia e edema no tecido adjacente à unha (Veer *et al.*, 2007).

De acordo com Figueiredo *et al.* (2007) duzentas amostras de *Candida* sp. isoladas a partir de onicomicoses foram obtidas em Minas Gerais no período de abril de 2004 a maio de 2005. A *C. parapsilosis* (40.5%) foi o principal patógeno seguida por *C. albicans* (31.5%), *C. tropicalis* (26%), e *C. guilliermondii* (2%).

Lima *et al.* (2008) analisaram 288 amostras ungueais oriundas de 251 pacientes procedentes da região metropolitana do Recife, Pernambuco, e dentre os agentes causais, as leveduras prevaleceram sendo responsáveis por 86 (51%) casos de onicomicose. As espécies de *Candida* foram predominaram (56 casos), seguidas por *Trichosporon* sp. (17 casos), *Malassezia* sp. (2 casos) e *Geotrichum* sp. (1 caso).

As espécies de *Candida* são potenciais patógenos para onicomicose especialmente em pacientes imunocomprometidos. Espécies de *Candida* não-*albicans* têm emergido como importantes agentes de micose ungueal seguindo as tendências observadas nos casos de candidíase oral e sistêmica entre pacientes imunocomprometidos (Jayatilake *et al.*, 2009).

Godoy-Martinez *et al.* (2009) examinaram 588 pacientes com suspeita clínica de onicomicose sendo confirmando a dermatose em 42% dos casos. Os patógenos de maior incidência foram as leveduras (52%): *C. albicans* (18,3%), *C. parapsilosis* (13,8%), outras espécies de *Candida* (15,4%) e outros gêneros de leveduras (4,6%). As leveduras foram os

principais agentes etiológicos nas unhas das mãos, enquanto os dermatófitos predominaram nas unhas dos pés.

As leveduras foram os principais agentes etiológicos de onicomicose em pacientes com HIV no trabalho de Lima *et al.* (2009). As espécies isoladas foram *C. albicans* (48%), *C. parapsilosis* (26%), *C. tropicalis* (8,5%), *C. glabrata* (8,5%), *C. guilliermondii* (4,3%) e *C. famata* (4,3%).

Souza *et al.* (2010) avaliaram 2273 pacientes com suspeita de onicomicose no estado de Goiás. O diagnóstico foi confirmado em 56,4% dos casos e as leveduras foram os principais agentes etiológicos apresentando a seguinte prevalência: *C. albicans* (71,4%), *C. tropicalis* (15,2%), *C. guilliermondii* (7,6%), *C. parapsilosis* (4,5%), *Trichosporon* sp. (1,2%) e *Geotrichum* sp. (0,1%).

Na pesquisa de Cruz *et al.* (2011) as leveduras (95% por *Candida* sp.) predominaram como agentes de onicomicose nas mãos, especialmente no sexo feminino. Nas unhas dos pés, as espécies de *Candida* foram responsáveis por 30% dos casos.

Manzano-Gayosso *et al.* (2011) realizaram um estudo prospectivo e descritivo de pacientes em idade adulta com onicomicose causada por leveduras em quatro centros dermatológicos da Cidade do México. A maioria dos casos de levedurose ungueal ocorreram no sexo feminino (70,5%), sendo a proporção mulher:homem de 2,3:1. A localização da maioria dos casos foi nas unhas dos pés. Entre os agentes etiológicos, observaram-se 14 espécies diferentes de *Candida*, três de *Trichosporon*, uma de *Pichia* e uma de *Rhodotorula*.

Há 20 anos, têm-se observado uma mudança na etiologia das infecções ungueais por leveduras, na qual a *C. parapsilosis* tem aumentado paulatinamente sua frequência (Manzano-Gayosso *et al.*, 1997; Gautret *et al.*, 2000; Segal *et al.*, 2000; Zuluaga *et al.*, 2005). No estudo de Manzano-Gayosso *et al.* (2011) *C. parapsilosis* predomina sobre *C. albicans* como agente de onicomicose.

As espécies de *Candida* são responsáveis pela maioria das leveduroses. Contudo, outras leveduras têm sido descritas como patógenos em ascensão, entre elas estão as do gênero *Trichosporon* (Walsh *et al.*, 2004).

O gênero *Trichosporon* sp. compreende leveduras basidiomicéticas que produzem hifa septada, artroconídeos, blastoconídeos e pseudohifa. As espécies de *Trichosporon* podem ser encontradas em solo, água fresca, como parte da microbiota normal da pele, do trato respiratório e gastrointestinal. São agentes de micose superficial, subcutânea e sistêmica (Melcher *et al.*, 1991; Nakagawa *et al.*, 2000; Vazquez, 2010).

De acordo com Barnett *et al.* (2000) o gênero *Trichosporon* compreende 19 espécies, das quais sete estão envolvidas em infecções humanas: *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. ovoides*, *T. mucoides*, *T. asahii*, *T. inkin*, e *T. loubieri* (Kustimur *et al.*, 2002; Chakrabarti *et al.*, 2008; Tambe *et al.*, 2009; Lacasse *et al.*, 2009; Shang *et al.*, 2010; Viswanath *et al.*, 2011; Gabriel *et al.*, 2011).

Han *et al.* (2000) analisaram 2591 amostras ungueais e relataram prevalência de 10,1% para onicomicose por *T. beigeli*, que foi o segundo patógeno mais comum depois do *T. rubrum*. Os autores sugerem que o *T. beigeli* é um patógeno comum para as unhas na Korea (Han *et al.*, 2000).

Archer-Dubon *et al.* (2003) pesquisaram micoses superficiais nos pés de crianças em uma escola rural no México. O *T. cutaneum* (42,8%) foi o principal agente de infecção nos interdígitos e unhas dos pés.

Méndez-Tovar *et al.* (2006) descreveram casos de onicomicose por espécies de *Trichosporon* na zona rural do México. Souza *et al.* (2009) constataram 8 casos de tricosporonose ungueal em Goiás no período 2000-2004.

Koksai *et al.* (2009), analisaram 2.306 amostras ungueais de pacientes atendidos em clínica dermatológica no Istambul com sinais de onicomicose e constaram que as espécies de *Trichosporon* (3%) foram os agentes etiológicos de menor incidência.

As leveduras do gênero *Trichosporon* estão entre os principais agentes de levedurose ungueal na Alemanha (Nenoff *et al.*, 2011).

Sageerabanoo *et al.* (2011) relatam um caso de onicomicose por *T. mucoides* em paciente de 31 anos, sexo masculino e um ano de lesão. Todas as unhas das mãos apresentavam onicólise, hiperqueratose subungueal e melanoníquia. A coleta da amostra clínica foi repetida, obtendo-se o mesmo microrganismo.

Trichosporon asahii (n=8), *T. mucoides* (n=2) e *T. cutaneum* (n=1) foram isolados como agentes de onicomicose, principalmente nas unhas dos pés (Manzano-Gayosso *et al.*, 2011).

A geotricose é uma micose oportunista incomum causada por fungos do gênero *Geotrichum* que são classificados por Kurtzman e Fell (1998) e por Barnett *et al.* (2000) entre as leveduras. A taxonomia deste gênero tem sido estudada por Smith, De Hoog e colaboradores há mais de vinte anos (De Hoog *et al.*, 1986).

Barnett *et al.* (2000) descreve 19 espécies de *Geotrichum*, dentre as quais duas apresentam teleomorfo em *Galactomyces*, 12 em *Dipodascus* e cinco não possuem teleomorfo

conhecido. Contudo, a maioria destas não é patogênica ao homem. O principal agente infeccioso é o *Geotrichum candidum*, seguido de *G. capitatum* e *G. clavatum* (Bonifaz, 2009).

Geotrichum candidum é uma levedura ascomicótica que juntamente com seu teleomorfo, *Galactomyces geotrichum* apresenta distribuição universal, tendo sido isolada a partir de diferentes substratos como frutas e vegetais, solo e plantas. Este microrganismo pode ser encontrado na microbiota normal da pele, trato gastrointestinal e respiratório (Pottier *et al.*, 2008).

A maioria dos relatos de geotricose ocorreu em pacientes imunocomprometidos com o quadro clínico de micose superficial ou infecção invasiva (Girmenia *et al.*, 2005). Bonifaz (2009) descreveu casos de geotricose oral associada a *diabetes mellitus*.

Henrich *et al.* (2009) descreveram um caso de infecção disseminada por *G. candidum* em paciente com leucemia refratária após o transplante de células-tronco hematopoéticas. A maioria dos casos de geotricose invasiva está relacionado a neutropenia.

A presença de *Geotrichum* sp. na microbiota da pele e da boca pode favorecer a contaminação de dispositivos médico invasivos como catéteres (Heinic *et al.*, 1992; Bonifaz *et al.*, 2008).

No estudo de Vijaya *et al.* (2004) as leveduras prevaleceram como agentes etiológicos de onicomicose e o *G. candidum* foi responsável por 4,76% dos casos.

No trabalho de Brilhante *et al.* (2005) o *G. candidum* foi relatado como agente de tricosporonose ungueal em 0,56% dos casos (n=2).

Lima *et al.* (2008) relataram apenas um caso de onicomicose por *Geotrichum* sp.

No estudo retrospectivo realizado por Souza *et al.* (2009) no Paraná, o *Geotrichum candidum* foi responsável por 4,8% das leveduroses ungueais seguido por espécies de *Trichosporon* (1,7%).

Bassiri-Jahromi e Khaksar (2010) avaliaram a incidência de onicomicose por fungos não-dermatófitos e constataram em 4,2% dos casos, a presença de *Geotrichum* sp. como agente etiológico.

2.3.2.2 Onicomicose por fungos filamentosos não-dermatófitos

A incorporação de cicloheximida em meios de cultura micológicos utilizados na rotina laboratorial inibe o crescimento de fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND), e pode ser a explicação para a baixa incidência desses microrganismos em alguns estudos sobre onicomicose (Lim *et al.*, 1992).

Segundo Baran *et al.* (1997) a combinação de onicomicose subungueal proximal com paroníquia aguda ou crônica envolvendo as unhas das mãos ou dos pés é altamente sugestiva de infecção por *Fusarium* sp. Nos Estados Unidos, o *Fusarium* sp. está entre os agentes mais freqüentes de onicomicose com prevalência de 34,1% (Ghannoum *et al.*, 2000).

Por serem os FFND corriqueiros contaminantes na pele e no ambiente laboratorial, o diagnóstico definitivo de onicomicose por estes agentes requer sucessivas avaliações micológicas (microscopia direta e cultura) da lesão. O crescimento do mesmo FFND em todas as culturas associado à presença de estruturas fúngicas na microscopia direta confirma infecção ungueal (Gianni *et al.*, 2000; Gupta *et al.*, 2001).

Godoy *et al.* (2004) relatam oito casos de fusariose nas unhas dos pés de pacientes imunocompetentes, sendo que os quatro casos por *F. solani* apresentavam onicomicose branca superficial como manifestação clínica e os quatro casos por *F. oxysporum* estavam associados a hiperqueratose subungueal distal.

Hilmioglu-Polat *et al.* (2005) analisaram 3.666 amostras ungueais de pacientes imunocompetentes com suspeita de infecção ungueal e detectaram prevalência de 9% para FFND. Para confirmar o diagnóstico, os autores realizaram três coletas de cada paciente com intervalo de uma semana. As unhas dos pés foram mais afetadas (66%) que as unhas das mãos (34%) e o sexo feminino (76%) foi o mais acometido. As quatro espécies de maior ocorrência foram *Aspergillus niger* (22%), *Acremonium* spp. (18%), *Fusarium* spp. (18%) e *Ulocladium* spp. (12%).

Hattori *et al.* (2005) afirmaram que a onicomicose causada por fungos filamentosos não-dermatofitos tem se tornado cada vez mais frequente na prática médica.

Lima *et al.* (2008) destacam os FFND como o segundo grupo de agentes mais isolados em casos de onicomicose. O gênero *Fusarium* foi identificado em 19 amostras com predominância do *F. solani* (15 casos), isolados em unhas das mãos e pés. Espécies de *Scytalidium* foram observadas em oito pacientes, com predominância de *S. dimidiatum* (5 casos), exclusivamente em unhas dos pés.

No estudo de Godoy-Martinez *et al.* (2009) os FFND foram detectados como agentes de onicomicoses apenas nas unhas dos pés, sendo *Fusarium* sp. responsável pela maioria dos casos (4,5%), seguido por *Nattrassia mangiferae* (2,3%) e *Aspergillus* sp. (0,6%).

No trabalho de Lima *et al.* (2009) a incidência de onicomicose por FFND (17,5%) foi maior que por dermatófitos (10%). As espécies isoladas foram *Scytalidium hyalinum* (1 caso), *Sytalidium dimidiatum* (1 caso), *Phialophora reptans* (1 caso), *Aspergillus niger* (1 caso), *Cylindrocarpon destructans* (1 caso) e *Fusarium solani* (2 casos).

Bourgeois *et al.* (2010) relataram um caso de fusariose disseminada em paciente neutropênico devido a tratamento quimioterápico para leucemia mielóide aguda. Paroníquia no hálux direito foi o foco inicial da infecção que propagou-se para o dorso do pé. Além de febre persistente, o paciente apresentou nódulos insensíveis e eritematosos na canela, abdômen, ombro e couro cabeludo. Cultura de secreção periungueal e dos nódulos eritematosos revelaram *Fusarium* sp. como agente etiológico.

Fusarium solani (37%), *F. oxysporum* (18,5%), *Scopulariopsis brevicaulis* (18,5%), *Acremonium strictum* (11,1%), *Acremonium kiliense* (3,7%), *Aspergillus fumigatus* (3,7%), *Aspergillus niger* (3,7%) e *Alternaria alternata* (3,7%) foram responsáveis por 27 casos de onicomicose nas unhas dos pés na pesquisa de Cruz *et al.* (2011).

Brasch e Shimanovich (2011) relataram um caso de onicomicose persistente por *F. proliferatum* em única unha da mão de mulher saudável. Distrofia e melanoníquia eram os aspectos clínicos da lesão ungueal que se desenvolvia lentamente há 18 meses. O tratamento sistêmico com itraconazol, 100mg ao dia por 10 semanas, e tópico com bifonazol não impediu o progresso da infecção. Após a realização do E-tests[®] (bioMérieux), constatou-se resistência fúngica ao fluconazol e itraconazol.

Os FFND foram os agentes etiológicos de maior prevalência (77,78%) entre 108 idosos de Portugal com suspeita clínica de onicomicose nas unhas dos pés. *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Curvularia* sp. e *Cladosporium* sp. foram os gêneros de maior ocorrência (Dias *et al.*, 2011).

2.3.2.3 *Tinea unguium*

O envelhecimento é uma das condições predisponentes para o desenvolvimento de micoses ungueais devido às doenças crônicas frequentemente adquiridas e às alterações na cor, espessura e flexibilidade das unhas. Estas condições tornam as unhas mais vulneráveis a traumas e consequentemente, a infecções (Burzykowski *et al.*, 2003; Tosti *et al.*, 2005).

Quando as infecções em unhas tem como agente etiológico um dermatófito, esta condição é chamada *tinea unguium*. Esta micose de ocorrência mundial tem prevalência estimada em 25% na Europa (Hay, 2005).

As unhas dos pés são mais afetadas por infecção fúngica do que as unhas das mãos. A maioria dos casos de *tinea unguium* tem como agentes fungos antropofílicos, principalmente o *T. rubrum* (Gupta e Ryder, 2004).

Segundo Araújo *et al.* (2003) a prevalência de onicomicoses entre pacientes atendidos em consultórios dermatológicos do Rio de Janeiro foi 19,34% e os dermatófitos foram os principais agentes (64,7%) representados por *T. rubrum* (n=67), *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (n=26), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (n=5), *Epidermophyton floccosum* (n=3), *T. tonsurans* (n=1) e *M. canis* (n=1).

Chinelli *et al.* (2003) relataram que *T. rubrum* (67%) e *T. mentagrophytes* (18,5%) foram os principais causadores de *tinea unguium* nos pacientes atendidos no serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, seguidos por *T. tonsurans* (9,3%), *M. canis* (2,1%), *M. gypseum* (2,1%) e *E. floccosum* (1%).

Welsh *et al.* (2006) revisaram 2397 casos de dermatofitose, sendo 613 nas unhas. A região podal foi a mais acometida por *tinea unguium*. Os principais agentes foram *T. rubrum* (60%) e *T. mentagrophytes* (30,9%). *Trichophyton tonsurans* foi isolado em 7,7%, *E. floccosum* em 1% e *M. canis* em 2 casos. Houve casos de onicomicose concomitantemente observados com *tinea pedis* (11,6%), *tinea corporis* (2,1%), *tinea cruris* (1,5%) e *tinea capitis* (0,8%).

Em estudo realizado no Hospital Geral de Porto Alegre por Aquino *et al.* (2007), o principal agente de dermatofitose ungueal foi *T. rubrum* (n=366), seguido por *T. mentagrophytes* (n=124) e *E. floccosum* (n=2).

Nos municípios de Rio Grande e Baré (Rio Grande do Sul), a prevalência de *tinea unguium* foi 58,7% e 56,7% respectivamente. Em Rio Grande foram analisados 300 pacientes com lesões sugestivas de dermatofitose ungueal e confirmados 176 casos por *T. rubrum* (59,1%), *T. mentagrophytes* (35,8%) e *E. floccosum* (5,1%). Em Baré, foram avaliados 150 indivíduos dos quais 85 tiveram diagnóstico micológico positivo para onicomicose por *T. rubrum* (62%) e *T. mentagrophytes* (38%) (Pinto e Uliano, 2008).

Na pesquisa realizada por Lima *et al.* (2008) na cidade de Recife, os dermatófitos constituíram o terceiro grupo de fungos mais isolados, sendo detectados em 26 amostras, sendo 24 casos nas unhas dos pés com predominância do *T. rubrum* em 15 espécimens estudados.

No estudo de Kaur *et al.* (2008) com 60 portadores de onicomicose, os dermatófitos foram responsáveis por 80% dos casos e o *T. rubrum* foi o isolado mais freqüente (46,67%).

No estado de Sikkim (Índia), Adhikari *et al.* (2009) avaliaram 32 casos de onicomicose, dos quais 64,29% foram causados por dermatófitos e 35,71% por fungos filamentosos não-dermatófitos. A freqüência dos agentes etiológicos foi a seguinte: *T. tonsuran* (44,44%), *T. mentagrophytes* (22,22%), *T. rubrum* (11,11%), *T. verrucosum*

(11,11%) e *M. audouinii* (11,11%). Além dos dermatófitos, *Aspergillus niger* (21,43%) e *Penicillium marneffei* (14,29%). Não houve um único caso de onicomicose por levedura.

Tinea unguium foi a segunda manifestação clínica mais freqüente de dermatofitose em estudo realizado por Dehghan *et al.* (2009) no norte do Irã. *T. rubrum* (n=38) e *T. mentagrophytes* (n=13) foram as espécies predominantes.

No estudo realizado por Koksall *et al.* (2009) 78% dos patógenos responsáveis por onicomicoses foram dermatófitos, sendo 47% *T. rubrum*, 7% *T. mentagrophytes*, 17% outros *Trichophyton* sp. e 2% *E. floccosum*. O *T. rubrum* foi o isolado mais freqüente (n=1081) especialmente nas unhas dos pés.

Os dermatófitos foram responsáveis por 50% dos casos de onicomicose em estudo realizado no noroeste do Irã no período 2004-2007 e apresentaram maior prevalência nas unhas dos pés. *T. rubrum* (24,2%), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (16,9%), *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (4%), *E. floccosum* (3,2%) e *T. verrucosum* (1,6%) foram as espécies isoladas (Aghamirian & Ghiasian, 2010).

Tinea unguium (19,1%) foi a segunda forma clínica mais freqüente de dermatofitose em Cadiz, Espanha, no período de 1997 a 2008. *T. rubrum* (66,7%) foi o principal agente etiológico, seguido por *T. mentagrophytes* (14,8%), *T. violaceum* (9,3%), *T. tonsurans* (1,9%), *M. gypseum* (1,9%), *E. floccosum* (1,9%), *T. soudanense* (1,9%) e *M. racemosum* (1,9%). A incidência anual de *T. rubrum* foi crescente no intervalo de tempo estudado (García-Martos *et al.*, 2010).

Rodríguez-Pazos *et al.* (2011) efetuaram estudo retrospectivo e descritivo baseado em informações obtidas de prontuários médicos do Departamento de Micologia, no período 1987-2007, em Santiago de Compostela, Espanha. *Tinea unguium* apresentou incidência de 15,5% e a região podal foi a mais acometida. *Trichophyton rubrum* (n=18) foi a espécie mais prevalente, seguida por *T. tonsurans* (n=5), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (n=4) e *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes* (n=1).

Trichophyton rubrum (n=10) e *T. interdigitale* (n=2) foram as únicas espécies de dermatófitos isoladas como agentes de micose ungueal podal em população geriátrica de Portugal (Dias *et al.*, 2011).

2.3.3 Micose interdígitoplantar

A presença de infecção nos espaços interdigitais é chamada intertrigo interdigital e pode apresentar etiologia bacteriana, fúngica ou mista. A região podal é a mais

frequentemente acometida. As leveduras e os dermatófitos são os principais agentes de etiologia fúngica (Kates *et al.*, 1990).

Dermatofitoses cutâneas em geral, e a micose interdigital podal em particular, frequentemente causam injúrias ao estrato córneo favorecendo a proliferação bacteriana e o surgimento de uma infecção secundária. Leyden (1993) propôs o termo “dermatophytosis simplex” quando a lesão interdigital tem unicamente etiologia fúngica e “dermatophytosis complex” para a condição associada à infecção bacteriana.

O hábito de frequentar saunas, banheiros públicos, piscinas; hiperidrose; dermatite de contato; proximidade entre os dedos; atividades atléticas; clima quente; utilização de sapatos fechados e justos são fatores predisponentes para o desenvolvimento de micose interdigital (Janniger *et al.*, 2005).

Pacientes diabéticos também são vulneráveis a infecções. Neste grupo, as micoses interdigitais podais estão presentes em 50-78% dos casos de erisipela atuando como porta de entrada para o patógeno secundário (Ghrari *et al.*, 2003).

Roujeau *et al.* (2004) realizaram um estudo caso-controle com 243 casos de celulite comparados a 467 indivíduos controle e os resultados demonstraram ser a micose interdigital podal um fator de risco significativo para o desenvolvimento de celulite. Este risco foi crescente quando vários locais dos pés estavam infectados.

Bjornsdottir *et al.* (2005) compararam 100 casos de micose podal a 200 indivíduos controle e constataram que a infecção fúngica dos interdígitos dos pés representava o maior risco para o desenvolvimento de celulite, seguida por onicomiose e infecção plantar.

Chanussot e Arenas (2007) realizaram um estudo caso-controle comparando a frequência de infecção fúngica interdigital e plantar em pacientes diabéticos e em indivíduos controle sem diabetes. No grupo diabético (n=62), 46,7% apresentaram micose nas unhas e interdígitos dos pés e os agentes isolados foram *T. rubrum* e *Candida* sp. No grupo controle (n=64), 67,1% possuíam micose nas unhas e interdígitos dos pés. *Candida* sp. e *T. mentagrophytes* foram os agentes isolados.

Bartholomeeusen *et al.* (2007) realizaram um estudo retrospectivo e identificaram micose interdigital podal como um fator de risco para celulite, especialmente em paciente idosos. Também observaram a associação entre micose e celulite recorrente.

Halpern *et al.* (2008) demonstraram que o risco de celulite aumenta proporcionalmente ao número de espaços interdigitais afetados por micose.

Karaca *et al.* (2008) analisaram 84 pacientes com intertrigo interdigital e constataram os dermatófitos como responsáveis por 11,9% dos casos representados por *T. rubrum*, *T.*

mentagrophytes e *E. floccosum*. A prevalência das infecções mistas (fungos e bactérias) foi 22,6% e 78% dos participantes apresentavam lesões bilaterais. O quarto espaço interdigital foi o mais afetado (33%).

O eritrasma é uma infecção bacteriana crônica causada por *Corynebacterium minutissimum*. Clinicamente, pode ser confundida com tinea interdigital e ambas as condições podem ocorrer simultaneamente. Morales-Trujillo *et al.* (2008) examinaram 73 pacientes com lesões interdigitais podais, dos quais 32,8% apresentaram eritrasma interdigital e 62,5% foram diagnosticados com micose interdigital causada por *E. floccosum* (4,1%), *Trichophyton* (12,4%) sp., *Candida* sp. (16,6%) e de *Trichosporon* sp. (4,1%).

Inci *et al.* (2011) analisaram 122 pacientes com suspeita de micose interdigital podal, sendo 46,7% diagnosticados com eritrasma. Dentre estes, 31,6% apresentaram infecção fúngica concomitante.

Lin *et al.* (2011) avaliaram 17 pacientes com intertrigo podal refratário ao tratamento e detectaram etiologia fúngica em 12 participantes, dos quais 10 apresentaram onicomicose concomitante. Os fungos isolados nos interdígitos foram *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *Trichophyton terrestre* e *Trichophyton* sp. Segundo os autores, pacientes que apresentam micose interdigital podal associada a infecção fúngica nas unhas, dorso ou planta dos pés necessitam de terapia prolongada para erradicar o processo infeccioso em todos os sítios. Além disso, o tratamento adequado da micose interdigital pode prevenir complicações subseqüentes como celulites e erisipelas na perna.

2.3.4 Pitiríase versicolor

A pitiríase versicolor (PV) é uma infecção fúngica superficial que acomete o estrato córneo da pele. Esta dermatomicose tem como agente causal a levedura sapróbia *Malassezia* sp. e é acompanhada de resposta inflamatória nula ou quase nula. Apresenta ocorrência mundial e freqüentes recidivas (Crespo-Erchiga *et al.*, 2008).

O gênero *Malassezia* inclui um grupo de leveduras lipofílicas cujo habitat natural é a pele de humanos e de outros animais de sangue quente. Fatores não inteiramente compreendidos conferem patogenicidade ao fungo resultando no surgimento de lesões (Sunenshine *et al.*, 1998; Crespo-Erchiga *et al.*, 2008).

A principal manifestação clínica da PV é o aparecimento de máculas com finas descamações e cor variando do branco ao marrom. Embora a maioria dos pacientes apresente máculas de mesma cor é possível encontrar lesões de duas cores no mesmo indivíduo:

hipocrômicas em áreas expostas ao sol e hipercrômicas em áreas cobertas (Miranda *et al.*, 2004).

Os sítios corporais mais acometidos pela PV são rosto, pescoço, ombros, tórax e costas com predominante ocorrência em adolescentes e adultos jovens devido a maior atividade das glândulas sebáceas nessa faixa etária. Contudo, há relatos de ocorrência em locais incomuns como pálpebras, axilas, virilha, pênis e períneo (Kaur *et al.*, 1996; Maeda *et al.*, 2002; Khaddar *et al.*, 2008).

A PV é uma das dermatomicoses de maior prevalência em regiões tropicais e subtropicais e embora a maioria dos indivíduos acometidos sejam assintomáticos, alguns relatam prurido de intensidade moderada a severa (Acosta e Cazorla *et al.*, 2004).

Há trabalhos relacionando a doença ao uso de anticoagulantes, anticoncepcionais, corticosteróides, hiperidrose e fatores genéticos. Contudo, os fatores que parecem ser decisivos no desenvolvimento da PV são altas temperaturas, elevada umidade e oclusão produzida pelo vestuário. Estes elementos parecem induzir mudanças na *Malassezia* sp., que deixa de ser sapróbia e se torna parasita (Gupta *et al.*, 2004).

O diagnóstico da PV é confirmado através de microscopia direta das escamas epidérmicas, na qual se observam estruturas características das espécies de *Malassezia* descritas como “espaguete com almôndegas” em referência às formas de levedura (comensal) e filamentosa (parasitária) (Clayton e Midgley, 1989).

Além da PV, outras doenças podem estar associadas a esta levedura lipofílica, como dermatite seborréica, dermatite atópica, foliculite por *Malassezia* sp., onicomiose, otite e psoríase (Nakabayashi *et al.*, 2000; Gaitanis *et al.*, 2006).

No estudo de Miranda *et al.* (2006) em Goiânia, a PV ocorreu com maior frequência em adultos jovens (11-30 anos) e no sexo feminino (66,3%). Tronco (34,7%) e dorso (32,6%) foram os sítios corporais mais acometidos e a *M. furfur* foi responsável por 50,5% dos casos nestes locais.

Karakaş *et al.* (2009) avaliaram 97 pacientes com PV em Adana, Turquia, no período de um ano. Em 45,4% das amostras obteve-se o isolamento do fungo em cultura. *M. globosa* (n=21; 47,7%) foi a espécie mais frequente, seguida por *M. furfur* (n = 16; 36,4%) e *M. slooffiae* (n = 7; 15,9%). Indivíduos na faixa etária 16-30 anos foram os mais acometidos (51,5%). A maioria das lesões (62,9%) estava localizada em áreas protegidas do Sol. Máculas hipopigmentadas foram observadas em 49 (50,5%) pacientes. Neste estudo, foi constatada relação estatisticamente significativa entre hiperidrose e recorrência das lesões.

Mahmoudabadi *et al.* (2009) avaliaram 500 pacientes com suspeita de PV em Ahvaz, Irã. Foram detectados 153 casos (30,6%) de PV na maioria dos quais foram observadas lesões hiperpigmentadas (50%), seguidas por hipopigmentadas (36,2%) e eritematosas (13,8%). Os locais de infecção mais proeminentes foram pescoço (34,6%), tronco (17%) e tórax (16,3%).

Framil *et al.* (2010a) relatam uma variante clínica de PV em paciente do sexo feminino, 34 anos, que há cinco anos apresentava manchas hipocrômicas na pele. Estas evoluíram para lesões eritemato-descamativas de aspecto circinado, pruriginosas acometendo tronco e membros superiores. As lesões apresentavam o sinal de Zileri positivo. O exame microscópico direto confirmou o diagnóstico. Instituiu-se o tratamento com cetoconazol (200mg ao dia por 30 dias) com regressão total das lesões.

Morais *et al.* (2010) avaliaram 116 indivíduos diagnosticados com PV em Manaus e constataram que a faixa etária mais afetada apresentava 10-20 anos. Os fatores associados ao surgimento da micose incluíram uso de cremes ou óleos nos cabelos (63,8%), exposição solar (53,4%), hiperidrose (49,1%), casos familiares de “manchas brancas na pele” (44,8%), prática de esportes (39,7%), trabalho ao ar livre (34,5%), uso de hidratantes ou óleos corporais (29,3%) e roupas oclusivas (23,3%). Manifestação anterior de PV foi relatada por 52,6% dos participantes. As lesões hipocrômicas foram predominantes (62,9%) e 48,3% dos pacientes relataram prurido.

Framil *et al.* (2010b) avaliaram 102 casos de PV e constataram a forma clínica de máculas hipocrômicas com frequência de 94,11%; máculas hiperocrômicas em 0,98%; associação de máculas hipocrômicas e hiperocrômicas em 0,98%; máculas eritematosas em 1,96%; lesões foliculares em 0,98%; e as lesões circinadas 0,98%. Quanto à distribuição das lesões no corpo, 56,86% dos pacientes apresentaram acometimento de duas a três regiões e 19,60% pacientes exibiram acometimento de mais de três regiões corpóreas.

Petri *et al.* (2011) analisaram 87 pacientes com idade superior a 16 anos e suspeita clínica de PV. Destes, 77 obtiveram diagnóstico micológico conclusivo. Constatou-se maior prevalência de PV em pacientes do sexo feminino e jovens (idade média de 31 anos). As regiões mais acometidas foram dorso, tórax e abdômen.

2.4 ABORDAGEM ANTIFÚNGICA

A cura espontânea de uma infecção fúngica é improvável, sendo necessário instituir um tratamento apropriado. Ao selecionar o antifúngico e a duração do tratamento deve-se considerar a idade e o estado de saúde do paciente, agente etiológico, sítio de infecção e gravidade da doença (Del Palacio *et al.*, 2002).

O conhecimento do agente etiológico em nível de espécie é de grande importância para o tratamento antifúngico, pois algumas espécies são intrinsicamente resistentes a certos antifúngicos, enquanto outras estão associadas a recidivas (Manzano-Gayosso *et al.*, 2008).

A crescente incidência das infecções fúngicas e o concomitante surgimento de resistência aos medicamentos antifúngicos suscitaram o desenvolvimento de ensaios laboratoriais para avaliar a sensibilidade dos isolados clínicos aos fármacos antifúngicos disponíveis comercialmente. O primeiro relatório do CLSI (Clinical Laboratory and Standards Institute) sobre testes de sensibilidade a agentes antifúngicos foi publicado em 1985. Desde então, este comitê de especialistas americanos tem aperfeiçoado metodologias de referência para o antifungigrama que são equivalentes aos métodos apresentados pelo EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility) conforme confirmado em diferentes estudos (Cuenca-Estrella *et al.*, 2002; Claudino *et al.*, 2008).

A sensibilidade *in vitro* a determinado antifúngico não é decisiva para o sucesso terapêutico, nem a resistência, para o insucesso. A resposta clínica é influenciada por fatores intrínsecos ao antimicrobiano, ao hospedeiro e ao patógeno. As divergências observadas entre os resultados dos testes de sensibilidade *in vitro* e a eficácia terapêutica são resultantes da interação dos citados fatores *in vivo* (Rogers, 2002; Kanafani e Perfect, 2008).

Rex e Pfaller (2002) correlacionaram o resultado do teste de sensibilidade *in vitro* com a resposta clínica através da regra 90-60, segundo a qual 90% das infecções causadas por isolados sensíveis apresentam resposta clínica favorável, enquanto 60% das infecções por fungos resistentes apresentam êxito na resposta clínica.

O teste de sensibilidade antifúngica *in vitro* é padronizado internacionalmente e empregado em estudos epidemiológicos de resistência, pesquisas com novos agentes antimicrobianos e como importante ferramenta na seleção da terapia antifúngica (CLSI, 2008).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAIS DE COLETA E OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS CLÍNICAS

No período de agosto/2010 a setembro/2011, transplantados hepáticos, cardíacos e renais atendidos no Setor de Transplante do Hospital das Clínicas, Real Hospital Português, Hospital Universitário Oswaldo Cruz e Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (IMIP) foram avaliados quanto à presença lesões epidérmicas sugestivas de infecção fúngica.

Amostras clínicas foram coletadas através de escarificação das lesões com bisturi esterilizado (Lacaz *et al.*, 2002) e da técnica de Porto (Porto, 1953). Em seguida, foram transportadas ao Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco.

3.2. PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS CLÍNICAS

As escamas epidérmicas e ungueais foram processadas para exame direto com solução aquosa de hidróxido de potássio a 20%. Amostras coletadas através da técnica de Porto foram coradas com azul de metileno. Concomitantemente, para o cultivo fúngico, os espécimes clínicos foram inoculados em placas de ágar Sabouraud Dextrose (Difco) acrescido de cloranfenicol (50 mg/L) apenas ou cloranfenicol (50 mg/L) e azeite de oliva a 1%. Os cultivos foram mantidos à temperatura de 30° C por 3 semanas. Após o surgimento das colônias, estas foram purificadas e, posteriormente, identificadas (Lacaz *et al.*, 2002).

3.3. PURIFICAÇÃO DAS CULTURAS

Os fungos isolados foram suspensos em água destilada esterilizada acrescida de cloranfenicol (50mg/L) e semeados, por estrias, na superfície do meio ágar Sabouraud Dextrose. Unidades formadoras de colônias (UFC) puras foram repicadas para tubos de ensaio contendo meios específicos para posterior identificação (Lacaz, 1998; Lacaz *et al.*, 2002).

3.4. IDENTIFICAÇÃO DOS AGENTES ETIOLÓGICOS

A identificação das leveduras foi realizada através do meio de cultura CHROMagar *Candida*[®] (Probac). Os isolados foram semeados em placas deste meio e incubados a 30°C

por 48h. As colônias que apresentaram cor verde foram presuntivamente identificadas como *C. albicans*/ *C. dubliniensis* e diferenciadas através do teste de temperatura.

As cepas que apresentaram cores distintas do verde no CHROMagar *Candida*[®] foram identificadas através da metodologia clássica: análise das características macroscópicas (aspecto, textura e coloração e tempo de crescimento da colônia), microscópicas (presença de pseudomicélio, micélio verdadeiro e produção de clamidosporos), fisiológicas e bioquímicas (assimilação de compostos de carbono e nitrogênio, fermentação de fontes de carbono, produção de urease e ácido acético) (Barnett *et al.*, 2000).

Para identificação dos fungos filamentosos foram utilizados os critérios adotados por De Hoog *et al.* (2000), Lacaz *et al.* (2002), Leslie e Summerell (2006), através da observação das características macroscópicas e microscópicas dos isolados.

3.5. TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIFÚNGICA *IN VITRO*

Os testes de susceptibilidade *in vitro* foram realizados segundo o método de microdiluição em caldo padronizado nos documentos M27-A3 e M38-A2 (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

Linhagens do American Type Culture Collection (ATCC) foram incluídas nos testes. *Candida krusei* ATCC 6528, *C. parapsilosis* ATCC 22019 (BARRY *et al.*, 2000; NCCLS, 2002), *Aspergillus flavus* ATCC 204304 e *A. fumigatus* ATCC 204305 (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

3.5.1 Preparação dos antifúngicos e concentrações-teste

As soluções-estoque de cetoconazol, ciclopirox olamina e itraconazol foram preparadas em concentrações de pelo menos 1280µg/mL ou 10 vezes maiores que a concentração mais elevada do teste utilizando como diluente o dimetilsulfóxido (DMSO), enquanto o fluconazol foi preparado com água destilada esterilizada (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

No teste de susceptibilidade *in vitro* foi utilizado 0,1 mL de cada droga nas seguintes faixas de concentração: cetoconazol (0,03 a 16 µg/mL), itraconazol (0,03 a 16 µg/mL), fluconazol (0,12 a 64 µg/mL) e ciclopirox olamina (0,06 a 32 µg/mL).

3.5.2 Meio de cultivo

O meio de cultura utilizado no antifungigrama foi RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) com L-glutamina, vermelho de fenol, 2,0g/L de glicose, sem bicarbonato de sódio e tamponado com MOPS (ácido 3-N-morfolino-propanosulfônico) a concentração final de 0,165 mol/L e pH 7,0 (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

3.5.3 Preparação dos inóculos

Das colônias de leveduras com crescimento de 24 horas em meio ágar Sabouraud, foram preparadas suspensões em 5mL de solução salina esterilizada 0,145 mol/L. As suspensões resultantes foram agitadas em vórtex durante 15 segundos e as densidades celulares ajustadas com espectrofotômetro, acrescentando-se solução salina suficiente para obter transmitância equivalente a uma solução-padrão 0,5 da escala de McFarland em comprimento de onda de 530nm. Este procedimento forneceu uma suspensão de levedura com concentração final de 10^6 a 5×10^6 células/mL. Foi realizada diluição de 1:100 em salina, seguida por diluição de 1:20 em RPMI-1640, resultando em 5×10^2 a $2,5 \times 10^3$ células/mL. (CLSI, 2008a).

Os fungos filamentosos foram cultivados em ágar batata-dextrose durante cinco (dermatófitos) ou sete (*Fusarium* spp.) dias a 30°C. As colônias fúngicas foram cobertas com 5 mL de salina esterilizada e as suspensões foram obtidas por suave agitação das colônias com a ponta de uma pipeta Pasteur. Estas suspensões foram transferidas para tubos esterilizados, homogeneizadas no vórtex e ajustadas no espectrofotômetro para densidade óptica de 80-82% (dermatófitos) ou 68-70% (*Fusarium* spp.) de transmitância. Em seguida, foram realizadas diluições de 1:50 em RPMI-1640 resultando em densidade final de 1×10^3 a 3×10^3 UFC/mL (dermatófitos) ou $0,4 \times 10^4$ a 5×10^4 UFC/mL (*Fusarium* spp.).

3.5.4 Inoculação em meio RPMI 1640, incubação e leitura dos resultados

No dia do teste, cada poço da placa de microtitulação foi inoculado com 0,1mL da suspensão de células de leveduras ou de conídeos, exceto os poços controle de esterilidade (CLSI, 2008a; CLSI, 2008b).

As placas de microtitulação com suspensões de leveduras foram incubadas a 35°C por 48h. Ao final deste período, a concentração inibitória mínima (CIM) foi considerada a menor

concentração do antifúngico que impediu o crescimento fúngico em 50%. Isolados com CIM entre 16-32µg/mL para fluconazol e 0,25-0,5µg/mL para itraconazol e cetoconazol foram classificados como sensibilidade dose-dependente (SDD). Isolados com CIM≤8µg/mL para fluconazol, CIM≤0,125µg/mL para itraconazol e cetoconazol foram considerados sensíveis e CIM≥64µg/mL para fluconazol e ≥1µg/mL para itraconazol e cetoconazol foram classificados como resistentes (CLSI, 2008a).

No antifungigrama para dermatófitos e *Fusarium* spp., as placas de microtitulação foram incubadas a 35°C por 4 dias. Para os compostos azólicos e ciclopirox olamina, a CIM foi estabelecida como a menor concentração do antifúngico que promoveu 80% de inibição no crescimento dos dermatófitos. Para as cepas de *Fusarium solani*, a leitura da CIM correspondeu a menor concentração do antifúngico capaz de inibir 50% do crescimento fúngico para fluconazol e cetoconazol; 80% de inibição para ciclopirox olamina e 100% para itraconazol utilizando o poço controle de crescimento como referência (CLSI, 2008b).

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 PREVALÊNCIA DE DERMATOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS, RECIFE, PERNAMBUCO, BRASIL¹

¹ Trabalho a ser submetido para publicação no Brazilian Journal of Microbiology como Pedi, N., Neves, R.P. Prevalência de dermatomicoses em transplantados de órgãos sólidos, Recife, Pernambuco, Brasil.

Resumo

Devido a terapia imunossupressora crônica, os transplantados de órgãos sólidos são vulneráveis a infecções, entre estas, as micoses cutâneas. O objetivo do estudo é analisar a prevalência de dermatomicoses em um grupo de transplantados de órgãos sólidos (TOS) cronicamente imunossuprimidos atendidos na região metropolitana de Recife, Pernambuco, nordeste do Brasil. 530 pacientes foram submetidos a triagem dermatológica para micoses superficiais. Escamas ungueais e epidérmicas foram obtidas de 156 indivíduos, dos quais 112 (71,8%) apresentaram 130 dermatomicoses. Onicomicose (54,6%, n=71) foi a infecção fúngica de maior ocorrência em TOS, seguida por pitíriase versicolor (33,1%, n=43), micose interdígito-plantar (6,2%, n=8), *tinea corporis* (3,8%, n=5), *tinea cruris* (1,5%, n=2) e *tinea manuum* (0,8%, n=1). Dois (1,79%) pacientes apresentaram concomitantemente três micoses, enquanto catorze (12,5%) apresentaram duas. Espécies de *Candida* foram os principais agentes etiológicos. A prevalência de dermatomicoses foi maior no sítio ungueal e em pacientes com período de transplante superior a cinco anos.

Palavras-chave: Transplante de órgãos sólidos, dermatomicoses, imunossupressão

Introdução

A melhoria das técnicas cirúrgicas e os avanços na terapia imunossupressora resultaram em acentuado crescimento no número de transplantes de órgãos realizados e no tempo de sobrevivência dos pacientes após o transplante. Os imunossupressores são essenciais para o funcionamento do enxerto. Contudo, acarretam uma resposta imunológica cronicamente alterada que favorece a ocorrência de infecções neste grupo (Formicone *et al.*, 2005).

Transplantados de órgãos sólidos (TOS) são susceptíveis a infecções fúngicas da pele e seus anexos, pois além de deficiência na imunidade celular, apresentam reduzida densidade de células de Langerhans na epiderme e espessamento da camada córnea induzido pelos corticosteróides (Bergfelt, 1993; Awasthi *et al.*, 2005; Bakr *et al.*, 2011).

As dermatomicoses podem ser causadas por dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não-dermatofíticos (FFND). A prevalência dos agentes etiológicos varia de acordo com a região geográfica e os hábitos culturais (Koksal *et al.*, 2009). No Brasil, poucos estudos abordam a prevalência e as características clínicas de micoses superficiais em TOS (Vettorato *et al.*, 2003; Manzoni *et al.*, 2005) mas não há relatos sobre o assunto na região nordeste.

Este estudo foi realizado para determinar a prevalência e os aspectos clínicos de dermatomicoses em transplantados de órgãos sólidos da região metropolitana de Recife, Pernambuco, nordeste do Brasil.

Material e métodos

Pacientes

De agosto de 2010 a setembro de 2011 foram avaliados 530 pacientes transplantados de rim, fígado e coração atendidos em hospitais públicos e privados da região metropolitana de Recife, Pernambuco. A participação dos pacientes foi documentada por meio de consentimento livre e esclarecido conforme exigência do comitê de ética institucional, o qual aprovou a pesquisa registrada no SISNEP FR-395305.

Diagnóstico micológico

Os procedimentos do diagnóstico micológico incluíram coleta de escamas epidérmicas e ungueais por escarificação com bisturi esterilizado após desinfecção das lesões com etanol a 70%. Nos casos de micose por fungos emergentes foram realizadas, pelo menos, duas coletas dos espécimes clínicos com intervalo de uma semana. As escamas epidérmicas e ungueais

foram analisadas por microscopia direta com hidróxido de potássio a 20% e cultivadas em Ágar Sabouraud Dextrose (Difco) suplementado com cloranfenicol (50mg/L) ou cloranfenicol (50mg/L) e azeite de oliva a 1%. As culturas foram incubadas a 30°C e observadas diariamente por até três semanas (Macêdo *et al.*, 2008; Gupta *et al.*, 2011).

Nos casos sugestivos de pitíriase versicolor foi empregada a técnica de Porto (1953) e o diagnóstico realizado através da observação microscópica de estruturas características das espécies de *Malassezia*, descritas como “espaguete com almôndegas” em referência às formas de levedura (comensal) e filamentosa (parasitária) (Clayton e Midgley, 1989).

As leveduras foram identificadas através de propriedades morfológicas, fisiológicas e bioquímicas (auxanograma, zimograma, produção de urease e clamidosporos) e do meio de cultura CHROMagar *Candida*® (Barnett *et al.*, 2000). Para a identificação dos fungos filamentosos foram utilizados os critérios adotados por De Hoog *et al.* (2000); Lacaz *et al.* (2002) e Leslie e Summerell (2006) através da observação das características macroscópicas e microscópicas dos isolados.

Resultados

Dos 530 TOS avaliados (235 mulheres e 295 homens), 156 apresentaram lesões sugestivas de micoses (Figura 1), dos quais foram coletadas 176 amostras clínicas. As estruturas fúngicas observadas ao exame direto foram hifas hialinas septadas e/ou artrosporadas; filamentos micelianos hialinos, curtos e tortuosos e células de levedura ovais e hialinas (Figura 1). Em cultura, foram obtidos 93 isolados clínicos.

O diagnóstico foi confirmado em 112 (21,1%) pacientes (53 mulheres e 59 homens) que apresentaram 130 dermatomicoses e faixa etária entre 20 e 69 anos. A frequência de micoses nos sexos feminino e masculino foi 22,6% e 20%, respectivamente. Conforme a tabela 1, a frequência de infecções fúngicas foi maior na faixa etária entre 40 e 49 anos (29,2%) e nos pacientes com tempo de transplante superior a cinco anos (39,5%).

Onicomiose (54,6%, n=71) foi a infecção fúngica de maior ocorrência em TOS, seguida por pitíriase versicolor (33,1%, n=43), micose interdígito-plantar (6,2%, n=8), *tinea corporis* (3,8%, n=5), *tinea cruris* (1,5%, n=2) e *tinea manuum* (0,8%, n=1).

Foram constatados em 71 casos de onicomiose em 64 TOS, dos quais sete apresentaram infecções ungueais concomitantes em quirodáctilos e pododáctilos. O sexo feminino apresentou maior acometimento nas unhas das mãos (75%, n=27), enquanto o sexo masculino apresentou ocorrências nas unhas das mãos (48,6%, n=17) e dos pés (51,4%, n=18) semelhantes. As leveduras do gênero *Candida* foram os principais agentes etiológicos.

Foram observados 43 casos de pitiríase versicolor, sendo a ocorrência nos sexos feminino e masculino 8,5% (n=20) e 7,8% (n=23), respectivamente. O sítio corporal mais acometido foram costas (34,9%), seguidas por tórax (20,9%), pescoço (18,6%), face (11,6%), braço (9,3%), ombro (2,3%) e perna (2,3%).

A prevalência de micoses interdígito-plantares nos sexos feminino e masculino foi 0,9% (n=2) e 2% (n=6), respectivamente. Os dermatófitos (62,5%) foram os principais agentes etiológicos com destaque para *Trichophyton rubrum* (37,5%).

Tinea corporis apresentou ocorrência de 0,9% (n=2) no sexo feminino e 1% (n=3) no masculino; *T. rubrum* foi responsável por 80% dos casos. Foram constatados dois casos de *tinea cruris*, ambos no sexo masculino e um caso de *tinea manuum* também no sexo masculino.

Dos 112 TOS diagnosticados com dermatomicoses, 16 (14,3%) apresentaram mais de uma manifestação clínica: onicomicose em unhas das mãos e dos pés (5,4%), onicomicose em unhas das mãos e dos pés e *tinea corporis* (0,9%), onicomicose e pitiríase versicolor (2,7%), onicomicose, pitiríase versicolor e *tinea manuum* (0,9%), onicomicose e micose interdígito-plantar (2,7%), onicomicose e *tinea corporis* (0,9%) e onicomicose e *tinea cruris* (0,9%).

A tabela 2 mostra a distribuição dos agentes etiológicos de acordo com a localização das lesões nos TOS. Foram obtidos 53 (58,2%) isolados de *Candida*, 18 (17,6%) de *Trichophyton*, 9 (9,9%) de *Trichosporon*, 9 (9,9%) de *Fusarium solani*, 3 (3,3%) de *Epidermophyton* e 1 (1,1%) de *Geotrichum candidum*.

Discussão

Poucos estudos na literatura abordam em detalhes a prevalência de dermatomicoses e os critérios diagnósticos em TOS (Güleç *et al.*, 2003; Polat *et al.*, 2008). Nos trabalhos, que em sua maioria relatam manifestações cutâneas em geral, a frequência de micoses superficiais em TOS é extremamente variável, de 18% a 64,3%, provavelmente devido a diferenças geográficas, sócio-econômicas e variável duração da imunossupressão (Perera *et al.*, 2006; Dicle *et al.*, 2009; Lally *et al.*, 2011).

O risco de infecção depende não apenas do estado de imunossupressão mas também da exposição ambiental a fungos potencialmente patogênicos. Entre as micoses superficiais, a onicomicose é relatada como a mais freqüente em TOS por Sandoval *et al.* (2009). Resultado idêntico foi observado em nosso estudo. Os dermatófitos foram os principais agentes de onicomicose na população estudada por Abdelaziz *et al.* (2010), enquanto na nossa investigação foram as espécies de *Candida*.

Lesões hipocrômicas características de pitíriase versicolor foram observadas em 8% dos TOS, sendo a segunda micose mais comum neste estudo. Este achado discorda dos resultados de Freire-Ruaño *et al.* (2000), Kafaie *et al.* (2010) e Bakr *et al.*, (2011) nos quais a PV foi a principal complicação infecciosa de etiologia fúngica com incidência de 46,1%, 33,3% e 30,1%, respectivamente. Assim como no trabalho de Virgili *et al.* (1999) em nosso estudo, os sítios mais frequentemente envolvidos em pitíriase versicolor foram as costas.

No estudo de Guleç *et al.* (2003) a incidência de micose interdígito-plantar (11,8%) foi superior a observada em nossa investigação (1,5%). Contudo, os dermatófitos foram os principais agentes etiológicos em ambos, seguidos por espécies de *Candida*.

A frequência de *tinea corporis* (0,9%), *tinea cruris* (1,8%) e *tinea manus* (0,2%) constatada neste estudo foi inferior a observada por Vettorato *et al.* (2003). O *T. rubrum* foi o dermatófito mais comumente isolado em TOS concordando com os resultados de Bakr *et al.* (2011).

Vários estudos detectaram que a prevalência de dermatomicoses é proporcional ao tempo pós-transplante (Guleç *et al.*, 2003; Polat *et al.*, 2008). Similarmente, nesta investigação a prevalência de infecções fúngicas foi mínima nos indivíduos com menos de um ano de transplante e máxima naqueles com tempo de transplante superior a cinco anos.

Conclusão

As informações deste estudo sugerem que os pacientes TOS são afetados por dermatomicoses causadas por leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos não-dermatófitos, sendo as espécies de *Candida* os principais agentes envolvidos nessas infecções. A prevalência de dermatomicoses foi maior nas unhas e em pacientes com tempo de transplante superior a cinco anos. O conhecimento epidemiológico sobre as micoses superficiais em TOS contribui para o diagnóstico e tratamento dessas infecções.



Figura 1 - Aspectos clínicos de lesões sugestivas de micoses superficiais em transplantados de órgãos sólidos. Lesões hipocrômicas coalescentes típicas de pitíriase versicolor (A); onicomicose em unhas das mãos (B) e dos pés (C); lesões esbranquiçadas, úmidas e pruriginosas em interdígitos dos pés (D).

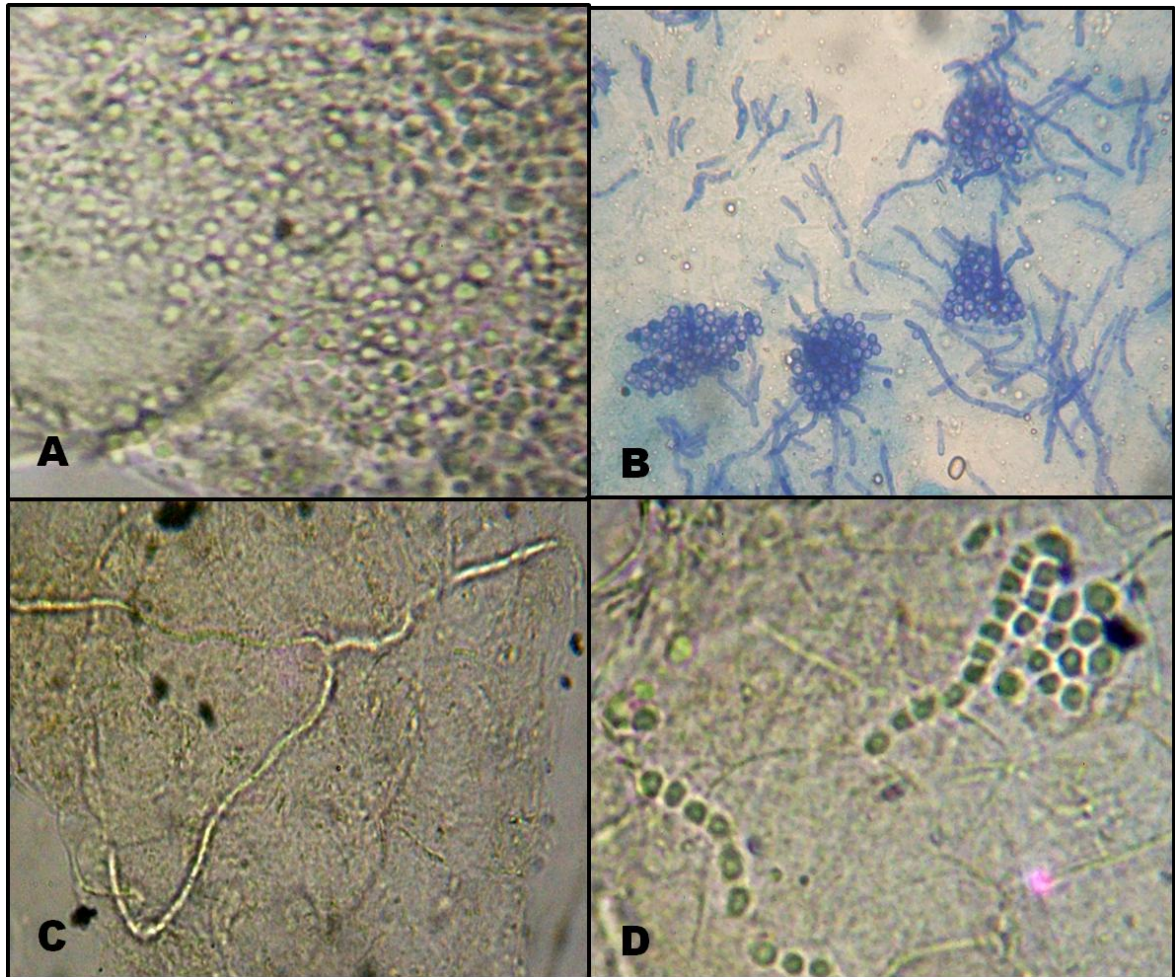


Figura 2 - Exame micológico direto apresentando células de leveduras ovais e hialinas (A); células de leveduras globosas e hialinas agrupadas em cachos e filamentos micelianos hialinos, curtos e tortuosos típicos de *Malassezia* sp. corados com azul de metileno (B); filamento miceliano hialino e septado (C) e hifas hialinas artrosporadas (D).

Tabela 1 - Frequência de dermatomicoses por sexo, faixa etária e tempo de transplante em transplantados de órgãos sólidos.

Variáveis	Pacientes avaliados (n=530)	Pacientes com micoses (n=112)	%
Sexo			
Feminino	235	53	22,6
Masculino	295	59	20
Faixa etária			
20 a 29	88	15	17,1
30 a 39	112	22	19,6
40 a 49	120	35	29,2
50 a 59	115	23	20
60 a 69	95	17	17,9
Tempo de transplante			
< 1 ano	175	18	10,3
1 – 5 anos	226	43	19
> 5 anos	129	51	39,5

Fonte: O Autor (2012).

Tabela 2 - Distribuição dos agentes etiológicos de dermatomicoses em transplantados de órgãos sólidos de acordo com os sítios corporais.

Agentes Etiológicos	Nº	Sítios corpóreos						
		Unhas das mãos	Unhas dos pés	Interdí- gito plantar	Mão	Abdômen	Nádega	Virilha
<i>Candida albicans</i>	20	16	3	1	-	-	-	-
<i>C. albicans associada a Fusarium solani</i>	2	2	-	-	-	-	-	-
<i>C. anômala</i>	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	2	1	1	-	-	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	18	13	5	-	-	-	-	-
<i>C. parapsilosis associada a F. solani</i>	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	9	6	1	2	-	-	-	-
<i>Epidermophyton floccosum</i>	3	-	1	1				1
<i>F. solani</i>	3	-	3	-	-	-	-	-
<i>Geotrichum candidum</i>	1	-	1	-	-	-	-	-

<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3	1	1	1	-	-	-	-
<i>T. rubrum</i>	13	-	5	3	1	1	3	
<i>T. tonsurans</i>	2	-	-	-	-	-	1	1
<i>Trichosporon asahii</i>	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>T. cutaneum</i>	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>T. cutaneum</i> associado a <i>F. solani</i>	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>T. inkin</i>	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>T. inkin</i> associado a <i>F. solani</i>	1	1	-	-	-	-	-	-
<i>T. mucoides</i>	2	1	1	-	-	-	-	-
<i>T. mucoides</i> associado a <i>F. solani</i>	1	-	1	-	-	-	-	-
<i>T. ovoides</i>	1	1	-	-	-	-	-	-

Nº: número de isolados; -: ausência de casos. Fonte: O Autor (2012).

4.2 ASPECTOS CLÍNICOS E MICOLÓGICOS DE ONICOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS²

² Trabalho s ser submetido para publicação na Mycopathologia como Pedi, N., Neves, R.P. Aspectos clínicos e micológicos de onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos.

Resumo

Onicomicoses representam mais de 50% das onicopatias. São causadas por leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND) apresentando diversas formas clínicas. Objetivamos descrever os aspectos clínicos e laboratoriais de onicomicoses em transplantados renais, hepáticos e cardíacos e correlacionar o surgimento da doença ao tempo de transplante. Escamas ungueais foram obtidas de pacientes com lesões clinicamente sugestivas e processadas para exame direto e cultura. De 530 pacientes avaliados, 64 (12,08%) foram diagnosticados com onicomicoses. Não foi observada prevalência com relação ao sexo. A faixa etária, o tempo de transplante e o tempo de evolução das lesões ungueais variaram de 26 a 69 anos, 3 meses a 27 anos e de 1 mês a 10 anos, respectivamente. Onicomicose subungueal distal e lateral (66,20%) foi a principal forma clínica observada. As leveduras do gênero *Candida* foram os patógenos predominantes.

Palavras-chave: Onicomicose, transplante de órgãos sólidos, imunossupressão, leveduras, fungos filamentosos.

Introdução

Onicomomicose é um termo usado para descrever infecção fúngica da lâmina ungueal e tem sido relatada como uma das principais causas de anormalidades das unhas representando mais de 50% de todas as onicopatias (Hashemi *et al.*, 2009; Souza *et al.*, 2010; Dias *et al.*, 2011). Assim, esta infecção pode causar dor e desconforto e levar a problemas ocupacionais para os pacientes (Caputo *et al.*, 2011).

O transplante de órgãos sólidos é uma opção de tratamento para indivíduos com falência crônica e aguda de órgãos em fase terminal. Nos casos em que doador e receptor são geneticamente diferentes, a terapia imunossupressora é essencial para garantir a preservação do enxerto a longo prazo (Starzl, 2000; Neofytos *et al.*, 2010).

A prevalência de onicomomicoses é significativa em transplantados de órgãos sólidos (Abdelaziz *et al.*, 2010) podendo haver disseminação, até mesmo com repercussão sistêmica (Bougeois *et al.*, 2010). Na verdade, unhas infectadas são reservatório de fungos representando constante fonte de infecção para outras áreas do corpo (Szepietowski e Matusiak, 2008).

De acordo com a rota de invasão dos fungos e sítio de envolvimento, infecções das unhas podem apresentar diferentes manifestações clínicas, tais como onicomomicose distal e lateral subungueal, onicomomicose subungueal proximal, onicomomicose superficial branca e onicomomicose distrófica (Kaur *et al.*, 2008a).

Poucos estudos têm investigado a incidência das características clínicas e laboratoriais de infecções fúngicas das unhas em transplantados de órgãos sólidos. Assim, os objetivos deste estudo foram determinar os aspectos clínicos e laboratoriais de onicomomicoses em transplantados renais, hepático e cardíacos.

Material e Métodos

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, SISNEP FR – 395305, foram conduzidos exames clínicos em 530 transplantados de órgãos sólidos (TOS) e coletadas amostras daqueles com suspeita de onicomomicose no período de agosto de 2010 a setembro de 2011.

As infecções ungueais foram avaliadas em transplantados de órgãos sólidos, atendidos nas unidades de transplante de hospitais públicos e privados da cidade de Recife, Pernambuco. As unhas foram inicialmente desinfetadas com álcool a 70%, e depois escarificadas com bisturi esterilizado. As escamas ungueais foram processadas para

microscopia direta após clarificação com KOH a 20% e para cultura, utilizando-se placas de Petri com ágar Sabouraud (Difco) acrescido de 50mg/L de cloranfenicol. As culturas foram mantidas à temperatura de 30°C durante 15 dias.

A identificação dos agentes etiológicos foi realizada com base nas características taxonômicas de acordo com Barnett *et al.* (2000), De Hoog *et al.* (2000), Leslie e Summerell *et al.* (2006).

Resultados

Dos transplantados de órgãos sólidos avaliados, 64 apresentavam onicomicose com aspectos clínicos variados. Dentre estes, 32 eram do sexo feminino com acometimento nas unhas das mãos em 23 casos, pés em cinco e simultaneamente mãos e pés em quatro casos. Os 32 pacientes do sexo masculino apresentaram onicomicose nas mãos em 14 casos, pés em 15 e nas unhas das mãos e pés em três casos. Assim, das 71 amostras clínicas analisadas, 36 (50,70%) pertenciam ao sexo feminino, 35 (49,30%) ao sexo masculino; 44 (61,97%) eram escamas ungueais de quirodáctilos e 27 (38,03%) de pododáctilos.

A faixa etária, o tempo de transplante e o tempo de evolução das lesões ungueais variaram de 26 a 69 anos, 3 meses a 27 anos e de 1 mês a 10 anos, respectivamente. A maioria dos indivíduos acometidos por onicomicoses pertenciam à faixa etária 40-49 anos (34,38%), eram transplantados há mais de cinco anos (53,12%) e possuíam doença ungueal há menos de cinco anos (79,69%) conforme a tabela 1.

Quanto aos aspectos clínicos das onicomicoses, das 71 lesões ungueais, 47 (66,20%) correspondiam a onicomicose subungueal distal e lateral (OSDL), 17 (23,94%) a onicodistrofia (OD) e sete (9,86%) a onicomicose subungueal proximal (OSP). Foi observada paroníquia em quatro casos de OSDL e cinco casos de OSP; melanoníquia em dois casos de OSDL e em um caso de OD; e leuconíquia em um caso de OSDL. Não foram constatados casos de onicomicose branca superficial (OBS). Os hálux e os polegares foram os principais dedos acometidos por onicomicoses (Figura 1).

As estruturas fúngicas observadas ao exame direto (células de leveduras ovais e hialinas e filamentos micelianos hialinos, septados e/ou artrosporados) das amostras clínicas foram compatíveis com os isolados obtidos em meios específicos permitindo identificar as leveduras como responsáveis por 76,06% (n=60) dos casos de onicomicose, leveduras em associação com de *Fusarium solani* em 8,45% (infecções fúngicas mistas, n= 6), dermatófitos

em 11,27% (n=8) e *F. solani* em 4,22% (n=3). As manifestações clínicas e os respectivos agentes de onicomicose estão apresentados na tabela 2.

Foram identificadas 60 espécies de leveduras, sendo 50 isolados de *Candida*: *C. albicans* (19), *C. albicans* associada a *Fusarium solani* (2), *C. anomala* (1), *C. guilliermondii* (2), *C. parapsilosis* (18), *C. parapsilosis* associada a *F. solani* (1), *C. tropicalis* (7).

Foram isoladas nove culturas de leveduras artrosporadas incluindo *Trichosporon asahii* (1), *T. cutaneum* (1), *T. cutaneum* associado a *F. solani* (1), *T. inkin* (1), *T. inkin* associado a *F. solani* (1), *T. mucoides* (2), *T. mucoides* associado a *F. solani* (1) e *T. ovoides* (1). *Geotrichum candidum* (1) foi identificado como agente em unhas pododáctilos.

Dentre os fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND), cepas de *F. solani* foram agentes de onicomicoses em associação a leveduras (6) e isoladamente (3).

Trichophyton rubrum (5), *T. mentagrophytes* (2) e *Epidermophyton floccosum* (1) foram isolados como agentes de *tinea unguium* principalmente na região podal (7) conforme a tabela de distribuição dos agentes etiológicos de onicomicoses (Tabela 3).

Discussão

A literatura relata que a prevalência de onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos varia entre 8,6% - 58% (Sandoval *et al.*, 2009; Abdelaziz *et al.*, 2010). Alper *et al.* (2005) relataram prevalência de 12,4%, Perera *et al.* (2006) de 15% e Serdar *et al.* (2010) de 14%. A prevalência em nosso estudo foi de 12,08% (64/530) e está de acordo com os achados acima.

Na presente pesquisa, não foi observada prevalência de onicomicose em relação ao sexo. Este achado está de acordo com o trabalho de Bakr *et al.* (2011). Contudo, no relato de Dicle *et al.* (2009) foi observada maior prevalência no sexo masculino.

O envolvimento das unhas das mãos foi predominante no sexo feminino (61,4%) provavelmente pela exposição a água, produtos químicos e pequenos traumas associados as atividades domésticas (Madhuri *et al.*, 2002). A ocorrência de onicomicose em pododáctilos foi predominante no sexo masculino (66,7%). O uso de calçados fechados e o comprometimento vascular em membro inferior são considerados principais fatores predisponentes para o desenvolvimento de tal infecção (Boonchai *et al.*, 2003).

No grupo de pacientes analisados, a OSDL foi a manifestação clínica de infecção ungueal mais freqüente, seguida por OD e OSP. Não foram observados casos de OBS. Estes dados estão em concordância com o estudo de Abdelaziz *et al.*, (2010).

A maioria dos transplantados acometidos por onicomicoses apresentou tempo de transplante superior a cinco anos (53,12%). Segundo Zamanian *et al.*, 2006, o risco de lesões cutâneas infecciosas é proporcional ao tempo transcorrido desde o transplante, pois maior é a carga cumulativa de imunossupressão imposta a esses pacientes (Gerhardt *et al.*, 2011).

No presente trabalho, as leveduras prevaleceram como agentes de onicomicose em transplantados de órgãos sólidos e provavelmente esta é uma característica regional, pois resultado semelhante foi relatado em outros estudos sobre onicomicose na cidade de Recife em pacientes imunocompetentes (Lima *et al.*, 2008) e imunocomprometidos (Lima *et al.*, 2009; Cambuim *et al.*, 2011).

Trichophyton rubrum (62,5%) destacou-se como agente causal de *tinea unguium* em transplantados, seguido por *T. mentagrophytes* (25%) e *Epidermophyton floccosum* (12,5%) coincidindo com os relatos de Bakr *et al.* (2010). Contudo, outros estudos mostraram *T. mentagrophytes* como principal isolado (Virgili *et al.*, 1999; Hogewoning *et al.*, 2001).

Fusarium solani foi a única espécie de FFND agente de onicomicoses neste trabalho. Vettoratto *et al.* (2003) indicaram espécies de *Aspergillus* e *Fusarium* como principais agentes de onicomicose em transplantados renais. Na América do Sul, espécies de *Fusarium* são os principais FFND causadores de onicomicose (Gupta *et al.*, 2011). Entre pacientes imunocomprometidos, lesões ungueais por *Fusarium* sp. podem resultar em infecções sistêmicas potencialmente fatais decorrentes da resistência a maioria dos antifúngicos (Nucci e Anaissie, 2007).

As infecções fúngicas mistas em unhas são pouco relatadas, especialmente na população transplantada. Virgili *et al.* (1999) examinaram 73 transplantados renais do nordeste da Itália e verificaram um caso de onicomicose por *C. albicans* associada a *Penicillium* sp.

O presente trabalho revelou que as onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos apresentam etiologia variada resultando em manifestações clínicas diversas. Entretanto, a análise clínica das alterações ungueais não é suficiente para identificar o agente etiológico sendo imprescindível a realização do exame micológico para instituição do tratamento adequado.

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes transplantados de órgãos sólidos acometidos por onicomicose segundo sexo, faixa etária, tempo de transplante e tempo de evolução da doença.

	Pacientes avaliados	Pacientes com onicomicose	%
	530	64	12,08
Sexo			
Feminino	235	32	13,62
Masculino	295	32	10,85
Faixa etária			
20-29	88	2	2,27
30-39	112	10	8,93
40-49	120	22	18,33
50-59	115	15	13,04
60-69	95	15	15,79
Tempo de transplante			
< 1 ano	175	6	3,43
1 – 5 anos	226	24	10,62
> 5 anos	129	34	26,36
Tempo de evolução da lesão ungueal			
< 1 ano		20	31,25
1 – 5 anos		31	48,44
> 5 anos		13	20,31

Fonte: O Autor (2012).

Tabela 2 - Distribuição dos agentes etiológicos em relação ao sexo dos pacientes, localização anatômica e aspectos clínicos das onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos.

Agentes etiológicos	N	%	Mãos		Pés		Aspectos clínicos			
			F	M	F	M	OSDL	OD	OSP	OBS
Leveduras	54	76,06	25	14	6	9	37	10	7	-
Leveduras associadas a <i>Fusarium solani</i>	6	8,45	2	2	1	1	5	1	-	-
Dermatófitos	8	11,27	-	1	1	6	3	5	-	-
<i>F. solani</i>	3	4,22	-	-	1	2	2	1	-	-
Total	71	100	27	17	9	18	47	17	7	-

N: número de isolados clínicos, F: feminino, M: masculino, -: ausência de casos, OSDL: onicomicose subungueal distal e lateral; OSP: onicomicose subungueal proximal; OD: onicodistrofia; OBS: onicomicose branca superficial.

Tabela 3 - Distribuição dos agentes etiológicos de onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos de acordo com a região anatômica acometida.

Agentes etiológicos	Nº de isolados	Região anatômica	
		Unhas das mãos	Unhas dos pés
<i>Candida albicans</i>	19	16	3
<i>C. albicans associada a Fusarium solani</i>	2	2	-
<i>C. anomala</i>	1	1	-
<i>C. guilliermondii</i>	2	1	1
<i>C. parapsilosis</i>	18	13	5
<i>C. parapsilosis associada a F. solani</i>	1	1	-
<i>C. tropicalis</i>	7	6	1
<i>Trichosporon asahii</i>	1	-	1
<i>T. cutaneum</i>	1	-	1
<i>T. cutaneum</i> associado a <i>F. solani</i>	1	-	1
<i>T. inkin</i>	1	-	1
<i>T. inkin</i> associado a <i>F. solani</i>	1	1	-
<i>T. mucoides</i>	2	1	1
<i>T. mucoides</i> associado a <i>F. solani</i>	1	-	1
<i>T. ovoides</i>	1	1	-
<i>Geotrichum candidum</i>	1	-	1
<i>Epidermophyton floccosum</i>	1	-	1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	2	1	1
<i>T. rubrum</i>	5	-	5
<i>F. solani</i>	3	-	3

-: Ausência de casos. Fonte: O Autor (2012).

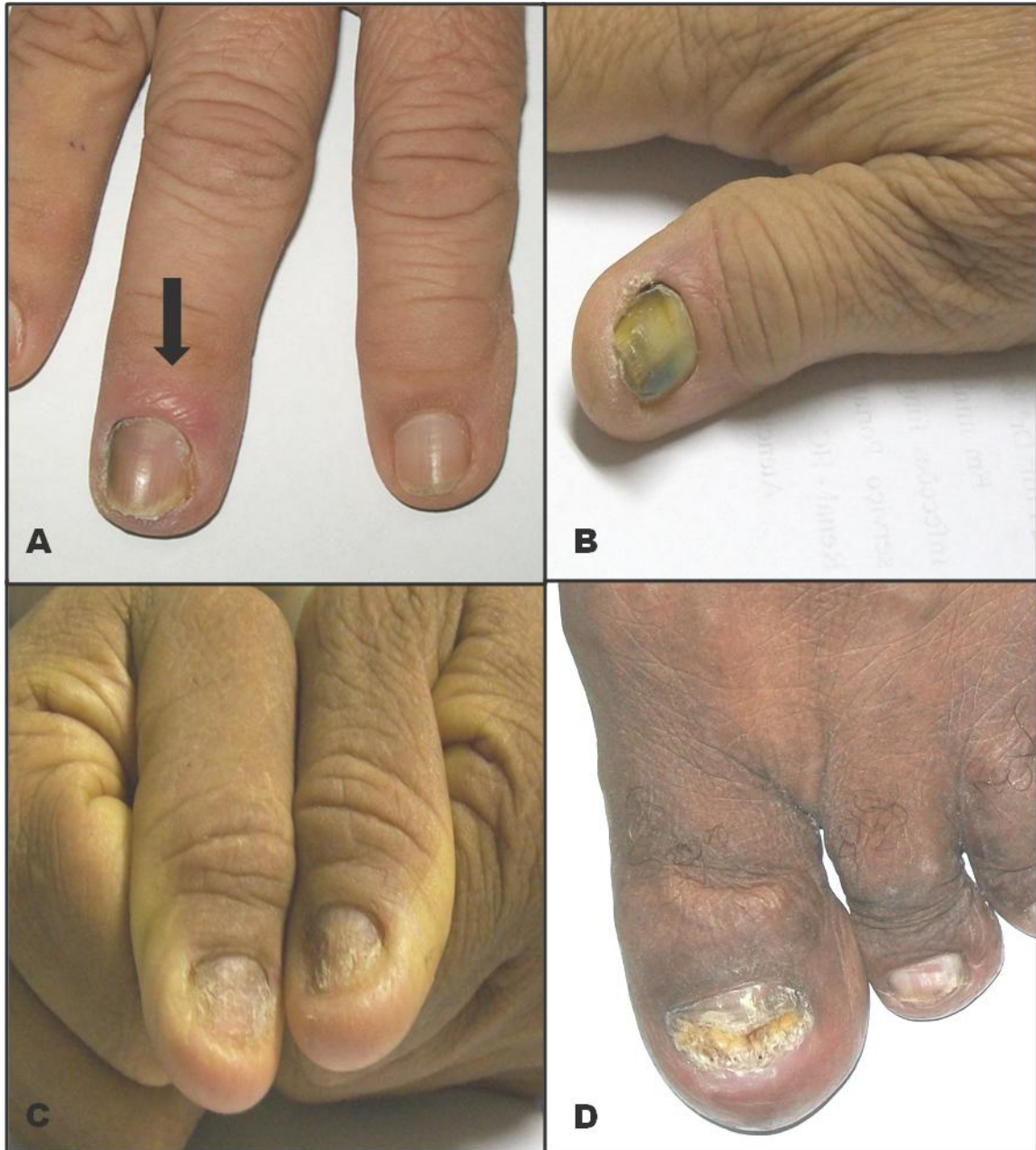


Figura 1 - Aspectos clínicos de onicomicoses em transplantados de órgãos sólidos. Onicomicose subungueal distal e lateral acompanhada de paroníquia () (A); onicomicose subungueal distal e lateral acompanhada de melanoníquia (B); onicodistrofia total (C) e onicodistrofia parcial (D). Fonte: O Autor (2012).

4.3. SENSIBILIDADE ANTIFÚNGICA DE LEVEDURAS E FUNGOS FILAMENTOSOS AGENTES DE DERMATOMICOSSES EM TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS³

³ Trabalho a ser submetido para publicação na Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical como Pedi, N., Neves, R.P. Sensibilidade antifúngica de leveduras e fungos filamentosos agentes de dermatomicoses em transplantados de órgãos sólidos

Resumo

Devido a crescente disponibilidade de antifúngicos, surge a necessidade de determinar a sensibilidade de patógenos fúngicos *in vitro*. Nosso estudo avaliou a sensibilidade *in vitro* de leveduras e fungos filamentosos isolados de amostras clínicas de pacientes transplantados de órgãos sólidos com dermatomicoses contra fluconazol, cetoconazol, itraconazol e ciclopirox olamina. A concentração inibitória mínima (CIM) destes antifúngicos foi determinada em 93 isolados, incluindo leveduras (63), dermatófitos (21) e fungos filamentosos não-dermatófitos (9). A sensibilidade dos isolados foi medida pela metodologia padronizada pelo Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI M38-A2). Os valores de CIM variaram de 0,125 a $>64\mu\text{g/mL}$ para fluconazol, 0,03 a $>16\mu\text{g/mL}$ para cetoconazol, 0,06 a $>16\mu\text{g/mL}$ para itraconazol e 0,125 a $8\mu\text{g/mL}$ para ciclopirox olamina. Cetoconazol e itraconazol apresentaram melhor atividade antimicrobiana contra dermatófitos e leveduras e ciclopirox olamina contra os três grupos de fungos.

Palavras-chave: Antifungigrama, agentes antifúngicos, dermatomicoses, transplantados de órgãos sólidos

Introdução

Indivíduos transplantados de órgãos sólidos são vulneráveis a infecções devido a imunossupressão crônica a que são submetidos. As micoses destacam-se como as principais manifestações cutâneas de etiologia infecciosa (Freire-Ruaño *et al.*, 2000; Serdar *et al.*, 2010) e apresentam maior prevalência neste grupo que em indivíduos imunocompetentes (Bakr *et al.*, 2011). Pitiríase versicolor, onicomiose e dermatofitose são as dermatomicoses mais frequentes (Formicone *et al.*, 2005; Bakr *et al.*, 2011).

Variações no espectro de ação dos antifúngicos e no perfil de sensibilidade entre isolados clínicos de uma mesma espécie reforçam a importância do antifungograma em pacientes imunocomprometidos nos quais as infecções fúngicas são naturalmente progressivas e podem evoluir para estágios severos (Manzano-Gayosso *et al.*, 2008; Bourgeois *et al.*, 2010).

Embora a atividade antifúngica de fluconazol, cetoconazol, itraconazol e ciclopirox olamina seja conhecida para agentes de dermatomicoses na população em geral (Kokjohn *et al.*, 2003; Siqueira *et al.*, 2008; Zomorodian *et al.*, 2011), devido a ausência de informações sobre a sensibilidade destes agentes em indivíduos transplantados de órgãos sólidos (TOS), este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade *in vitro* de fluconazol, cetoconazol, itraconazol e ciclopirox olamina contra fungos causadores de dermatomicoses em TOS.

Material e métodos

População estudada

Após aprovação no comitê de ética institucional, FR-395305, foram avaliados pacientes transplantados de órgãos sólidos atendidos em hospitais da rede pública e privada da cidade de Recife, no período de agosto de 2010 a setembro de 2011. Os indivíduos com lesões sugestivas de dermatomicoses foram submetidos a exames micológicos.

Isolados clínicos

Os microrganismos obtidos como agentes etiológicos de dermatomicoses foram *Candida albicans* (n=22), *C. parapsilosis* (n=19), *C. tropicalis* (n=9), *C. guilliermondii* (n=2), *C. anomala* (n=1), *Trichosporon mucoides* (n=3), *T. cutaneum* (n=2), *T. inkin* (n=2), *T. ovoides* (n=1), *Geotrichum candidum* (n=1), *Trichophyton rubrum* (n=13), *T. mentagrophytes* (n=3), *T. tonsurans* (n=2), *Epidermophyton floccosum* (n=3), *Fusarium solani* (n=9).

Teste de Sensibilidade Antifúngica

Os testes de sensibilidade antifúngica foram realizados conforme o método de microdiluição em caldo padronizado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2008) de acordo com os documentos M27-A3 para leveduras e M38-A2 para fungos filamentosos.

Fluconazol, cetoconazol, itraconazol, e ciclopirox olamina foram utilizados para avaliar a sensibilidade *in vitro* de dermatófitos, leveduras e fungos filamentosos não-dermatófitos (FFND). As concentrações testadas variaram de 0,125 a 64µg/mL para o fluconazol, 0,03 a 16µg/mL para cetoconazol e itraconazol e 0,06 a 32µg/mL para o ciclopirox olamina (CLSI, 2008a,b).

Ao testar a sensibilidade de dermatófitos aos compostos azólicos e ciclopirox olamina, a concentração inibitória mínima (CIM) foi estabelecida como a menor concentração do antifúngico que promove 80% de inibição no crescimento fúngico (CLSI, 2008b).

Para os FFND, a leitura da CIM correspondeu a menor concentração do antifúngico capaz de inibir 50% do crescimento fúngico para fluconazol e cetoconazol; 80% de inibição para ciclopirox olamina e 100% para itraconazol utilizando o poço controle de crescimento como referência (CLSI, 2008b).

Para as leveduras, a CIM foi a menor concentração do antifúngico que impediu o crescimento fúngico em 50%. Isolados com CIM entre 16-32µg/mL para fluconazol e 0,25-0,5µg/mL para itraconazol e cetoconazol foram classificados como sensibilidade dose-dependente (SDD). Isolados com $CIM \leq 8\mu\text{g/mL}$ para fluconazol, $CIM \leq 0,125\mu\text{g/mL}$ para itraconazol e cetoconazol foram considerados sensíveis e $CIM \geq 64\mu\text{g/mL}$ para fluconazol e $\geq 1\mu\text{g/mL}$ para itraconazol e cetoconazol foram classificados como resistentes (CLSI, 2008a).

A média geométrica (MG) e a variação entre os valores mínimos e máximos das CIMs foram determinadas para comparar as atividades das drogas.

Resultados

Os isolados de *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* foram altamente sensíveis a cetoconazol e itraconazol com MG 0,05; 0,05 e 0,03µg/mL, respectivamente. Sensível apenas a ciclopirox olamina (CIM=0,5µg/mL), *C. anomala* apresentou SDD aos demais antifúngicos estudados. Resistência antifúngica foi observada apenas entre isolados de *C. tropicalis* com quatro cepas resistentes a itraconazol, das quais uma também apresentou resistência a cetoconazol e SDD a fluconazol.

Resistência cruzada aos azólicos testados foi observada em uma cepa de *Trichosporon cutaneum* sensível a ciclopirox olamina (CIM=0,5µg/mL). Sensibilidade dose-dependente apenas a cetoconazol (CIM=0,25µg/mL) e simultaneamente a cetoconazol e itraconazol (CIM=0,25µg/mL) foi observada em *T. asahii* e *T. ovoides*, respectivamente.

O único isolado clínico do gênero *Geotrichum* apresentou SDD a fluconazol (CIM=16µg/mL), mas mostrou-se sensível a ciclopirox olamina e aos demais azólicos testados.

Ciclopirox olamina apresentou CIM<1,0µg/mL para todos os isolados clínicos de leveduras, enquanto o fluconazol apresentou a menor atividade antifúngica entre as drogas examinadas. A média geométrica e a CIM dos antifúngicos testados contra as espécies clínicas de leveduras estão apresentadas na tabela 1.

Fluconazol apresentou CIM≥16µg/mL para isolados de *Epidermophyton floccosum* (1), *Trichophyton mentagrophytes* (2) e *T. rubrum* (4), enquanto ciclopirox olamina apresentou CIM≤1,0µg/mL frente aos dermatófitos testados. Cetoconazol e itraconazol apresentaram melhor atividade contra os dermatófitos demonstrando menores valores de CIM em relação às outras drogas.

Isolados de *Fusarium solani* apresentaram resistência cruzada aos azólicos nas concentrações testadas, sendo a menor CIM (6,33µg/mL) foi observada com ciclopirox olamina.

A média geométrica e a CIM das drogas antifúngicas contra isolados clínicos de fungos filamentosos estão apresentadas na tabela 2.

Discussão

Fluconazol, cetoconazol, itraconazol e ciclopirox olamina são antifúngicos amplamente utilizados para tratamento de micoses superficiais (Gupta e Cooper, 2008; Carrillo-Muñoz *et al.*, 2010). Contudo, não há trabalhos avaliando a atividade *in vitro* destes antifúngicos contra leveduras, dermatófitos e FFND agentes de dermatomicoses em transplantados de órgãos sólidos.

A maioria dos isolados de *Candida* sp. (92,5%) foram sensíveis aos antifúngicos testados, sendo que para o itraconazol foi observado maior número de leveduras resistentes. Tal resultado concorda com o estudo de Favalessa *et al.* (2010) sobre o perfil de sensibilidade de leveduras deste gênero. Neste estudo, cepas de *C. tropicalis* apresentaram maior percentual de resistência a compostos azólicos, enquanto no trabalho de Manzano-Gayosso *et al.* (2011) foram cepas de *C. glabrata*.

No teste de sensibilidade *in vitro* a ciclopirox olamina, 100% dos isolados de *Candida* foram sensíveis. Alto percentual de sensibilidade a este antifúngico foi observado em estudos com leveduras deste gênero conduzidos por outros autores (Carrillo-Muñoz *et al.*, 2002; Figueiredo *et al.*, 2007).

Entre as espécies de *Trichosporon* analisadas foram observados isolados com SDD e resistência cruzada aos azólicos. Semelhante resultado foi constatado por Manzano-Gayosso *et al.* (2011), enquanto Lass-Flörl *et al.* (2008) observaram altos valores de CIM para anfotericina B, caspofungina, itraconazol, voriconazol e posaconazol frente a cepas de *Trichosporon*.

A CIM do fluconazol frente ao isolado de *G. candidum* foi elevada, resultado que se opõe ao encontrado por Nenoff *et al.*, 1999. Informações sobre a ação de agentes antifúngicos contra *G. candidum* são muito limitadas (Henrich *et al.*, 2009).

Em nosso trabalho, as drogas antifúngicas testadas mostraram boa atividade antimicrobiana contra os dermatófitos, exceto fluconazol. Itraconazol, cetoconazol e ciclopirox olamina apresentaram os menores valores de CIM e médias geométricas com resultados similares verificados por outros autores (Sarifakioglu *et al.*, 2007; Araújo *et al.*, 2009).

Dentre os FFND, cepas de *F. solani* destacam-se como agentes emergentes de dermatomicoses em outros trabalhos e no presente estudo (Guilhermetti *et al.*, 2007). Em nosso estudo, os valores de CIM para as drogas avaliadas contra *F. solani* foram maiores que os obtidos contra os isolados clínicos de leveduras e dermatófitos. Este fato coincide com relatos de insucesso terapêutico em infecções por *Fusarium* spp. (Baudraz-Rosselet *et al.*, 2010; Muhammed *et al.*, 2011). Isolados de *F. solani* apresentam maiores valores de CIM que outras espécies do gênero (Azor *et al.*, 2007; Tortorano *et al.*, 2008).

Conclusões

Considerando as variações no perfil de sensibilidade das diferentes espécies de fungos aos antifúngicos avaliados, a identificação das espécies agentes de infecções é vital para planejar o tratamento apropriado. Tal preocupação deve ser ainda maior em pacientes imunocomprometidos, sendo importante a avaliação “*in vitro*” das drogas rotineiramente indicadas para tratar dermatomicoses.

Tabela 1 - Concentração inibitória mínima das quatro drogas antifúngicas frente às espécies de leveduras agentes de dermatomicoses.

Isolados	n	Antifúngicos	CIM (µg/mL)		
			CIM	Variação	MG
<i>Candida albicans</i>	22	Cetoconazol	0,06	0,03 – 0,13	0,04
		Itraconazol	0,06	0,03 – 0,13	0,04
		Fluconazol	0,51	0,13 – 2,00	0,36
		Ciclopirox olamina	0,24	0,125 – 0,50	0,22
<i>C. anomala</i>	1	Cetoconazol	0,25	-	-
		Itraconazol	0,25	-	-
		Fluconazol	16,00	-	-
		Ciclopirox olamina	0,50	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	2	Cetoconazol	0,03	-	0,03
		Itraconazol	0,03	-	0,03
		Fluconazol	4,25	0,50 – 8,00	2,00
		Ciclopirox olamina	0,38	0,25 – 0,50	0,35
<i>C. parapsilosis</i>	19	Cetoconazol	0,06	0,03 – 0,13	0,05
		Itraconazol	0,06	0,03 – 0,13	0,05
		Fluconazol	1,09	0,125 – 4,00	0,84
		Ciclopirox olamina	0,38	0,125 – 0,50	0,35
<i>C. tropicalis</i>	9	Cetoconazol	0,27	0,03 – 2,00	0,07
		Itraconazol	4,47	0,03 – 16,00	0,43
		Fluconazol	3,38	0,13 – 16,00	1,47
		Ciclopirox olamina	0,32	0,125 – 0,50	0,27
<i>Geotrichum. candidium</i>	1	Cetoconazol	0,13	-	-
		Itraconazol	0,13	-	-
		Fluconazol	16,00	-	-
		Ciclopirox olamina	0,25	-	-
<i>Trichophyton asahii</i>	1	Cetoconazol	0,25	-	-
		Itraconazol	0,13	-	-
		Fluconazol	1,00	-	-
		Ciclopirox olamina	0,50	-	-
<i>T. cutaneum</i>	2	Cetoconazol	4,06	0,13 – 8,00	1,00
		Itraconazol	8,06	0,13 – 16,00	1,41
		Fluconazol	32,5	1,00 – 64,00	8,00
		Ciclopirox olamina	0,50	-	0,50
<i>T. inkin</i>	2	Cetoconazol	0,03	-	0,03
		Itraconazol	0,09	0,06 – 0,13	0,09
		Fluconazol	1,00	-	1,00

		Ciclopirox olamina	0,50	-	0,50
<i>T. mucoides</i>	3	Cetoconazol	0,15	0,06 – 0,25	0,13
		Itraconazol	0,13	0,06 – 0,25	0,10
		Fluconazol	0,83	0,50 – 1,00	0,79
		Ciclopirox olamina	0,42	0,25 – 0,50	0,40
<i>T. ovoides</i>	1	Cetoconazol	0,25	-	-
		Itraconazol	0,25	-	-
		Fluconazol	2,00	-	-
		Ciclopirox olamina	0,25	-	-

N: número de isolados, CIM: concentração inibitória mínima, MG: média geométrica, -: ausência de valores.
 Fonte: O Autor (2012).

Tabela 2 -. Concentração inibitória mínima das quatro drogas antifúngicas frente aos fungos filamentosos agentes de dermatomicoses.

Isolados	n	Antifúngicos	CIM (µg/mL)		
			CIM	Variação	MG
<i>Epidernophyton floccosum</i>	3	Cetoconazol	0,10	0,03 - 0,25	0,06
		Itraconazol	0,10	0,03 – 0,25	0,06
		Fluconazol	6,33	1,00 – 16,00	3,17
		Ciclopirox olamina	0,67	0,50 – 1,00	0,63
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	3	Cetoconazol	0,35	0,06 - 0,50	0,25
		Itraconazol	0,54	0,13 – 1,00	0,40
		Fluconazol	18,67	8,00 – 32,00	16,00
		Ciclopirox olamina	0,83	0,50 – 1,00	0,79
<i>T. rubrum</i>	11	Cetoconazol	0,61	0,06 – 1,00	0,44
		Itraconazol	0,57	0,06 – 1,00	0,35
		Fluconazol	12,60	2,00 – 32,00	8,57
		Ciclopirox olamina	0,76	0,50 – 1,00	0,76
<i>T. tonsurans</i>	2	Cetoconazol	0,06	-	0,06
		Itraconazol	0,06	-	0,06
		Fluconazol	5,00	2,00 – 8,00	4,00
		Ciclopirox olamina	0,50	-	0,50
<i>Fusarium solani</i>	9	Cetoconazol	15,11	8 - >16	14,81
		Itraconazol	>16,00	-	16,00
		Fluconazol	>64,00	-	64,00
		Ciclopirox olamina	6,33	1 - 8	5,44

N: número de isolados, CIM: concentração inibitória mínima, MG: média geométrica, -: ausência de valores.
 Fonte: O Autor (2012). Fonte: O Autor (2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A imunossupressão crônica pós-transplante de órgãos sólidos é um dos principais fatores de risco para a aquisição de infecções fúngicas. Em transplantados renais, hepáticos e cardíacos atendidos na região metropolitana do Recife, a prevalência de dermatomicoses é maior nas unhas e em pacientes com tempo de transplante superior a cinco anos. Os principais agentes etiológicos são as espécies de *Candida*, com destaque para *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

Com relação ao perfil de sensibilidade *in vitro* dos agentes de dermatomicoses, isolados de *C. tropicalis*, *C. anomala*, *Trichosporon mucoides*, *T. cutaneum*, *T. ovoides*, *T. asahii* e *Geotrichum candidum* podem apresentar sensibilidade, sensibilidade dose-dependente (SDD) ou resistência aos azólicos. Cepas de *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum* podem apresentar SDD a fluconazol, enquanto isolados clínicos de *Fusarium solani* podem apresentar resistência a fluconazol, cetoconazol, itraconazol e ciclopirox olamina.

Devido ao variado perfil de sensibilidade antimicrobiana apresentado pelos agentes etiológicos de micoses superficiais em transplantados de órgãos sólidos, o antifungigrama destaca-se como importante ferramenta na seleção da terapia antifúngica.

REFERÊNCIAS

- ABDELAZIZ, AM., MAHMOUD, KM., ELSAWY, EM. and BAKR, MA. 2010. Nail changes in kidney transplant recipients. **Nephrology, Dialysis and Transplantation** 25: 274–277.
- ACOSTA, ME., CAZORLA, D. 2004. Aspectos clínico-epidemiológicos de la pitiriasis versicolor en una comunidad pesquera de la región semiárida del Estado de Falcon, Venezuela. **Revista Iberoamericana de Micología** 21:191-4.
- ADHIKARI, L., DAS GUPTA, A., PAL, R., SINGH, TS. 2009. Clinico-etilogic correlates of onychomycosis in Sikkim. **Indian Journal of Pathology & Microbiology** 52(2):194-7
- AFRAMIL, VMS., MELHEM, MSC., SZESZS, MW., CORNETA, EC, ZAITZ, C. 2010. Pitiríase versicolor circinada: isolamento de *Malassezia sympodialis* - Relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 85(2): 227-228.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário eletrônico, Nizoral® comprimido**. 2012. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25771-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25771-1-0].PDF). Acesso em: 20/fevereiro/2012.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário eletrônico, Nizoral® creme**. 2012. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25772-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25772-1-0].PDF). Acesso em: 20/fevereiro/2012.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Bulário eletrônico, Nizoral® shampoo**. 2012. Disponível em: [http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25773-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25773-1-0].PDF). Acesso em: 20/fevereiro/2012.
- AGHAMIRIAN, MR., GHASIAN, SA. 2010. Onychomycosis in Iran: epidemiology, causative agents and clinical features. **Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi** 51(1):23-9.
- AHMAD, M., GUPTA, S., GUPTE, S. 2010. A Clinico-mycological Study of Onychomycosis. **Egyptian Dermatology Online Journal** 6(1):4.
- ALLEVATO, MAJ. 2010. Diseases mimicking onychomycosis. **Clinics in Dermatology** 28, 164–177.
- ALTUNAY ZT, ILKIT M, DENLI Y. 2009. Investigation of tinea pedis and toenail onychomycosis prevalence in patients with psoriasis. **Mikrobiyoloji Bülteni** 43(3):439-47.
- ALVARES, J., CESAR, CC., DE ASSIS ACURCIO F, ANDRADE EI, CHERCHIGLIA ML. 2011. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. **Qual Life Res.**
- AQUINO, VR., CONSTANTE, CC., BAKOS, L. Frequência das dermatofitoses em exames micológicos em Hospital Geral de Porto Alegre, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 82(3):239-244.

ARAÚJO, CR., MIRANDA, KC., FERNANDES, OFL., SOARES, AJ., SILVA, MRR. 2009. *In vitro* susceptibility testing of dermatophytes isolated in Goiania, Brazil, against five antifungal agents by broth microdilution method. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 51(1):9-12.

ARAÚJO, GML., ARAÚJO, ND., FARIAS, RP., CAVALCANTI, FCN., LIMA, MLF., BRAZ, RAFS. 2010. Micoses superficiais na Paraíba: análise comparativa e revisão literária. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 85(6):943-946.

ASGEIRSDÓTTIR, TL., ASMUNDSDÓTTIR, G., HEIMISDÓTTIR, M., JÓNSSON, E., PÁLSSON, R. 2009. Cost-effectiveness analysis of treatment for end-stage renal disease. **Laeknabladid**, 95(11):747-53.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). 2010. **Registro Brasileiro de Transplantes, ano XVI, nº 4, jan/dez 2010**. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXVI_n4_completo/index.aspx>. Acesso em: 10/novembro/2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS (ABTO). 2011. **Boletim Informativo, ano 14, nº 1, jan/mar 2011**. Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/ABTONews/ano14_1/index.aspx?idCategoria=7>. Acesso em 10/novembro/2011.

AUSTYN, JM. 1998. Dendritic cells. **Current Opinion in Hematology** 5:3-15.

AWASTHI, A., NADA, R., GUPTA, S., SAKHUJA, V., JOSHI, K. 2005. An unusual cause of skin "tumours" in a renal transplant recipient. **European Journal of Dermatology** 15(5):401-3.

AZOR, M., GENÉ, J., CANO, J., GUARRO, J. 2007. Universal *in vitro* antifungal resistance of genetic clades of the *Fusarium solani* species complex. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 51:1500–1503.

BAKR, NI., EL-SAWY, E., HAMDY, AF., BAKR, MA. 2011. Skin infections in Egyptian renal transplant recipients. **Transplant Infectious Disease** 13:131-135.

BALLESTÉ, R., MOUSQUÉS, N., GEZUELE, E. 2003. Onicomycosis. Revisión del tema. **Revista Médica Del Uruguay** 19:93-106.

BARAN, R., FAERGEMANN, J., HAY, RJ. 2007. Superficial white onychomycosis--a syndrome with different fungal causes and paths of infection. **J Am Acad Dermatol** 57(5):879-82.

BARAN, R., TOSTI, A., PIRACCINI, B.M. 1997. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. **British Journal of Dermatology** 136(3): 424–427.

BARNETT, J., PAYNE, R., YARROW, D. 2000. In: Barnett, J., Payne, R., Yarrow, D. **Yeasts: Characteristics and Identification**. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1139 pp.

- BARTHOLOMEEUSEN, S., VANDENBROUCKE, J., TRUYERS, C., BUNTINX, F. 2007. Epidemiology and comorbidity of erysipelas in primary care. **Dermatology** (Basel) 215: 118–122.
- BASSIRI-JAHROMI, S., KHAKSAR, AA. 2010. Nondermatophytic moulds as a causative agent of onychomycosis in Tehran. **Indian Journal of Dermatology** 55(2):140-3.
- BAUDRAZ-ROSSELET, F., RUFFIEUX, C., LURATI, M., BONTEMS, O., MONOD, M. 2010. Onychomycosis insensitive to systemic terbinafine and azole treatments reveals non-dermatophyte moulds as infectious agents. **Dermatology** 220(2):164-8.
- BERGFELT L., 1993. Langerhans cells, immunomodulation and skin lesions. A quantitative, morphological and clinical study. **Acta Dermato-Venereologica Supplementum** 180:1-37.
- bFRAMIL, VMS., MELHEM, MSC., SZESZS, MW., CORNETA, EC., ZAITZ, C. 2010. Pityriase versicolor: isolamento e identificação das principais espécies de *Malassezia*. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 85(1):111-4.
- BIVANCO, F.C.; MACHADO, C.A.S., MARTINS, E.L. Cutaneous cryptococcosis. 2006. **Arquivos Médicos do ABC** 31(2):102-109
- BJORNSDOTTIR, S., GOTTFREDSSON, M., THORISDOTTIR, AS., GUNNARSSON, GB., RIKARDSDOTTIR, H., KRISTJANSSON, M., *et al.* 2005. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case–control study. **Clinical Infectious Diseases** 41: 1416–1422.
- BONIFAZ, A., MACIAS, B., PAREDES-FARRERA, F., ARIAS, P., PONCE, RM., ARAIZA, J. 2008. Palatal zygomycosis: experience of 21 cases. **Oral Diseases** 14, 569-574.
- BONIFAZ, A., VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, D., MACÍAS, B., PAREDES-FARRERA, F., HERNÁNDEZ, MA., ARAIZA *et al.*, 2010. **Journal of Oral Science** 52(3):477-83.
- BOONCHAI W, KULTHANAN K, MAUNGPRASAT C, SUTHIPINITTHAM P. 2003. Clinical characteristics and mycology of onychomycosis in autoimmune patients. **Journal of the Medical Association of Thailand** 86:995-1000.
- BOURGEOIS, GP., CAFARDI, JA., SELLHEYER, K., ANDEA, AA. 2010. Disseminated *Fusarium* originating from toenail paronychia in a neutropenic patient. **Cutis** 85(4): 191–194.
- BRANDÃO A, FUCHS SC, GLEISNER AL, MARRONI C, ZANOTELLI ML, CANTISANI G, *et al.* 2009. MELD and other predictors of survival after liver transplantation. **Clin Transplant.** 23:220-7.
- BRASCH, J., GRÄSER, Y. 2005. *Trichophyton eboreum* sp. nov. isolated from human skin. **J Clin Microbiol** 43: 5230–5337.
- BRASCH, J., SHIMANOVICH, I. 2011. Persistent fingernail onychomycosis caused by *Fusarium proliferatum* in a healthy woman. **Mycoses** 55, 86–89.
- BRESSAN, AL., SILVA, RS., FONSECA, JCM., ALVES, MFGS. 2011. Tinea granulomatosa de Majocchi. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 86(4): 797-798.

BRILHANTE, RS., CORDEIRO, RA., MEDRANO, DJ., ROCHA, MF., MONTEIRO, AJ., CAVALCANTE, CS., *et al.* 2005. Onychomycosis in Ceará (Northeast Brazil): epidemiological and laboratory aspects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz** 100(2):131-5.

CAMBUIM, IIFN., MACÊDO, DPC., DELGADO, M., LIMA, KM., MENDES, GP., SOUZA-MOTTA, CM., *et al.* 2011. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 44(1):40-42.

CAPUTO, R., DE BOULLE, K., DEL ROSSO, J., NOWICKI, R. 2001. Prevalence of superficial fungal infections among sports-active individuals: results from the Achilles survey, a review of the literature. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology** 15:312-16.

CAROTI, L., ZANAZZI, M., ROGASI, P., FANTONI, E., FARSETTI, S., ROSSO, G., BERTONI, E., SALVADORI, M. 2010. Subcutaneous Nodules and Infectious Complications in Renal Allograft Recipients. **Transplantation Proceedings** 42(4): 1146-1147.

CARPENTER CB, MILFORD EL, SAYEGH MH. Transplantation in the treatment of renal failure. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson AL, editors. **Harrison's principles of internal medicine**. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1668-74.

CARRILLO-MUÑOZ, AJ., BRIÓ, S., ALONSO, R., DEL VALLE, O., SANTOS, P., QUINDÓS, G. 2002. Ciclopiroxolamine: in vitro antifungal activity against clinical yeast isolates. **International Journal of Antimicrobial Agents** 20(5):375-9.

CARRILLO-MUÑOZ, AJ., TUR-TUR, C., HERNÁNDEZ-MOLINA, JM., SANTOS, P., CÁRDENES, D., GIUSIANO, G. 2010. Antifúngicos disponibles para el tratamiento de las micosis ungueales. **Revista Iberoamericana de Micología** 27(2):49-56.

CASTRO, R.S., DEISANTI, D., SEVA-PEREIRA, T., ALMEIDA, J.R.S., YAMANAKA, A., BOIN, I.F.S.F., SOARES, E.C. 2010. Survival Before and After Model for End-stage Liver Disease Score Introduction on the Brazilian Liver Transplant Waiting List. **Transplantation Proceedings** 42(2):412-6.

CENTRAL DE TRANSPLANTES DE PERNAMBUCO (CT-PE). 2011. **Ranking Nacional dos Transplantes 2010**. Disponível em: <<http://www.transplantes.pe.gov.br/estatistica.htm>>. Acesso em: 10/novembro/2011.

CENTRAL DE TRANSPLANTES DE PERNAMBUCO (CT-PE). 2011. **Tempo para retirada de órgãos e tecidos**. Disponível em: <http://www.transplantes.pe.gov.br/como_funciona.htm>. Acesso em: 10/novembro/2011.

CHAKRABARTI, A., SHIVAPRAKASH, MR., SINGH, R., TARAI, B., GEORGE, VK., FOMDA, BA., GUPTA, A. 2008. Fungal endophthalmitis: fourteen years' experience from a center in India. **Retina** 28(10):1400-7.

CHANUSSOT, C., ARENAS, ROBERTO. 2007. Infección micótica plantar e interdigital en pacientes com onicomycosis. **Revista Iberoamericana de Micología** 118-121.

CHI, CC., WANG, SH., CHOU, MC. 2005. The causative pathogens of onychomycosis in southern Taiwan. **Mycoses** 48: 413–20.

CHIMELLI, PAV., SOFIATTI, AA., NUNES, RS., MARTINS, JEC. 2003. Dermatophyte agents in the city of São Paulo, from 1992 to 2002. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 45(5): 259-263.

CHMEL, L. Zoophilic dermatophytes and infections in man. **Medical Mycology**, 1980;8 Suppl:61-6.

CLAUDINO, ALR., PEIXOTO, RF., MELHEM, MSC., SZESZS, MW., LYON, JP., CHAVASCO, JK. *et al.* Correlation between CLSI, EUCAST and Etest methodologies for amphotericin B and fluconazole antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. clinical isolates. **Pharmazie** 2008; 63: 286-9.

CLAYTON, YM., MIDGLEY, G. Identification of agents of superficial mycoses. In: Evans EGV, Richardson MD, eds. **Medical Mycology: A Practical Approach**. Oxford: IRL Press, 1989: 65–95

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. **CLSI Document M27-A3**. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. **CLSI Document M38-A2**. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2008.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). 2011. **Resolução nº 1.480/97**. Disponível em: < http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/CFM/1997/1480_1997.htm>. Acesso em: 15/ novembro/2011.

COSTA, M., PASSOS, XS., SOUZA, LKH., MIRANDA, ATB., LEMOS, JA., OLIVEIRA, JJG *et al.* 2002. Epidemiologia e etiologia das dermatofitoses em Goiânia, GO, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 35(1): 19-22.

CRESPO-ERCHIGA, V., DELGADO, FV. 2002. Malassezia species in skin diseases. **Current Opinion in Infectious Disease** 15:133-42.

CRUZ, CR., PONCE, EE., CALDERÓN, RL., DELGADO, VN., VIEILLE, OP., PIONTELLI, LE. 2011. Superficial mycoses in the city of Valparaíso, Chile: period 2007-2009. **Revista Chilena de Infectología** 28(5):404-9.

CUENCA-ESTRELLA, M., LEE-YANG, W., CIBLAK, MA., ARTHINGTON-SKAGGS, BA., MELLADO, E., WARNOCK, DW., *et al.* 2002. Comparative evaluation of NCCLS M27A and EUCAST broth microdilution procedures for antifungal susceptibility testing of *Candida* species. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 46: 3644-7.

- DANIEL, CR., JELLINEK NJ (2006) The pedal fungus reservoir. **Arch Dermatol** 142:1344–1345.
- DARKO K, JAUTOVA J, TKÁCIKOVÁ L, WANTRUBOVÁ A. 2002. The frequency of *Candida* species in onychomycosis. **Folia Microbiol (Praha)** 47:727–31.
- DAS, S., GOYAL, R., BHATTACHARYA, SN. 2007. Laboratory based epidemiological study of superficial fungal infections. **J Dermatol**. 34:248–53.
- DE HOOG, GS., GUARRO, J., GENÉ, J., FIGUERA, S. M. J. 2000. **Atlas of Clinical Fungi**. Holanda, Universitat Rovira I Virgili, Reus.
- DE HOOG, GS., SMITH, MT., GUÉHO, E. 1986. A revision of the genus *Geotrichum* and its teleomorphs. **Studies in Micology** 29, 1-131.
- DEHGHAN, M., HAJIAN, S., BORGHEYEE, A., NOOHI, AH. 2009. Clinico-mycological Profiles of Dermatophytosis in Gorgan, North of Iran. **Iranian Journal of Dermatology** 12(1): 13-15.
- DEL PALACIO A, GARAU M, CUÉTARA MS. 2002. Current treatment of dermatophytosis. **Revista Iberoamericana de Micología** 19:68-71.
- DEL PALACIO A, GARAU M, GONZÁLEZ-ESCALADA A, CALVO MT. Trends in the treatment of dermatophytosis. En: Kushwaha RKS, Guarro J, editors. *Biology of dermatophytes and other keratinophilic fungi*. Bilbao: **Rev Iberoam Micol**; 2000. p. 148-58.
- DIAS, N., SANTOS, C., PORTELA, M., LIMA, N. 2011. Toenail Onychomycosis in a Portuguese Geriatric Population. **Mycopathologia** 172:55–61.
- DICLE, O., PARMAKSIZOGLU, B., GURKAN, A., TUNCER, M., DEMIRBAS, A., YILMAZ, E. 2009. Skin Infections in 401 Renal Transplant Recipients in Southern Turkey. **Experimental and Clinical Transplantation** 7(2):133-6.
- DIEGO, AM. 2011. Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de las dermatofitosis. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica** 29(Suppl3):33-39.
- DJERIDANE A, DJERIDANE Y, AMMAR-KHODJA A. 2007. A clinicomycological study of fungal foot infections among Algerian military personnel. **Clin Exp Dermatol**. 32(1):60-3.
- DUEK L, KAUFMAN G, ULMAN Y, BERDICEVSKY I (2004) The pathogenesis of dermatophyte infections in human skin sections. **J Infect** 48:175–180.
- EL SAYED, F., AMMOURY, A., HAYBE, RF., DHAYBI, R. 2006. Onychomycosis in Lebanon: a mycological survey of 772 patients. **Mycoses** 49:216–9.
- FAERGEMANN, J., CORREIA, O., NOWICKI, R., RO, BI. (2005) Genetic predisposition – understanding underlying mechanisms of onychomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 19[Suppl 1]:17–19.

FAVALESSA, OC., MARTINS, MA., HAHN, RC. Aspectos micológicos e suscetibilidade in vitro de leveduras do gênero *Candida* em pacientes HIV-positivos provenientes do Estado de Mato Grosso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 43(6):673-677.

FIELD, LA., ADAMS, BB. 2008. Tinea pedis in athletes. **International Journal of Dermatology** 47(5):485-92.

FIGUEIREDO, VT., DE ASSIS SANTOS, D., RESENDE, MA., HAMDAN, JS. 2007. Identification and *in vitro* antifungal susceptibility testing of 200 clinical isolates of *Candida* spp. Responsible for fingernail infections. **Mycopathologia** 164:27–33.

FISHMAN, JA. 2007. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. **New England Journal of Medicine** 357:2601-2614.

FLECKMAN, PHILIP. Chapter 3 - Structure and Function of the Nail Unit, In: Richard K Scher, MD, Editor(s), **Nails** (Third Edition), W.B. Saunders, Edinburgh, 2005, Pages 13-25.

FORMICONE, F., FARGNOLI, MC., PISANI, F., RASCENTE, M., FAMULARI, A., PERIS, K. 2005. Cutaneous Manifestations in Italian Kidney Transplant Recipients. **Transplantation Proceedings**, 37:2527–28.

FOSTER, KW., GHANNOUM, MA., ELEWSKI, BE. 2004. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. **J Am Acad Dermatol** 50:748–52.

FREIRE-RUAÑO, A., CRESPO-LEIRO, MG., MUÑIZ, J., PANIAGUA, MJ., ALMAGRO, M., CASTRO-BEIRAS, A. 2000. Dermatologic complications after heart transplantation: incidence and prognosis. **Medicina Clínica** 115(6):208-10.

GABRIEL, F., NOEL, T., ACCOCEBERRY, I. 2011. Fatal invasive trichosporonosis due to *Trichosporon loubieri* in a patient with T-lymphoblastic lymphoma. **Medical Mycology** 49(3):306-10.

GAITANIS, G., VELEGRAKI, A., ALEXOPOULOS, EC., CHASAPI, V., TSIGONIA, A., KATSAMBAS, A. 2006. Distribution of *Malassezia* species in pityriasis versicolor and seborrheic dermatitis in Greece. Typing of the major pityriasis versicolor isolate *Malassezia globosa*. **Brasilian Journal of Dermatology** 154:854–859.

GARCIA, VD. 2006. A política de transplantes no Brasil. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul** 50(4): 313-320.

GARCÍA-MARTOS, P., GARCÍA-AGUDO, L., AGUDO-PÉREZ, E., GIL, SF., LINARES, M. 2010. Dermatophytoses due to anthropophilic fungi in Cadiz, Spain, between 1997 and 2008. **Actas Dermo-Sifiliográficas** 101(3):242-247.

GAUTRET P, RODIER MH, KAUFFMANN-LACROIX C, JACQUEMIN JL. 2000. Case report and review. Onychomycosis due to *Candida parapsilosis*. **Mycoses** 43:433–5.

GEORGOPAPADAKOU, NH. 1998. Antifungals: mechanism of action and resistance, established and novel drugs. **Current Opinion in Microbiology** 1(5):547–57.

GERHARDT, CM., GUSSÃO, BC., DE MATOS, JP., LUGON, JR., PINTO, JM. 2011. Skin diseases in hemodialysis and kidney transplant patients. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 33(2):268-75.

GHANNOUM, MA., HAJJEH, RA., SCHER, R. 2000. A large scale North American study of fungal isolates from nails: the frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. **Journal of American Academy of Dermatology** 43: 641–648.

GHRARI, K., BENAMAR, L., SKALI, H., BENCHIKHI, H., LAKHDAR, H. 2003. Facteurs de risque de l'érysipèle de jambe récurrent: étude de 218 cas. **Annales de Dermatol** 130(2):S72.

GIANNI, C., GERRI, A., CROSTI, C. 2000. Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. **Mycoses**; 43: 29–33.

GINTER-HANSELMAYER, G., WEGER, W., ILKIT, M., SMOLLE, J. 2007. Epidemiology of tinea capitis in Europe: current state and changing patterns. **Mycoses** 50 Suppl 2:6-13.

GIRMENIA, C., PAGANO, L., MARTINO, B., D'ANTONIO, D., FANCI, R., SPECCHIA, G., et al. 2005. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. **Journal of Clinical Microbiology** 43, 1818-1828.

GLEISNER, AL., MUÑOZ, A., BRANDAO, A., MARRONI, C., ZANOTELLI, ML., CANTISANI, GG et al. Survival benefit of liver transplantation and the effect of underlying liver disease. **Surgery** 2010;147:392-404.

GODOY, P., NUNES, F., SILVA, V., TOMIMORI-YAMASHITA, J., ZAROR, L., FISCHMAN, O. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in São Paulo, Brazil. 2004. **Mycopathologia** 157: 287–290.

GODOY-MARTINEZ, P., NUNES, FG., TOMIMORI-YAMASHITA, J., URRUTIA, M., ZAROR, L., SILVA, V., FISCHMAN, O. 2009. Onychomycosis in São Paulo, Brazil. **Mycopathologia** 168(3):111-6.

GONÇALVES, EL., BEVILACQUA, RG., MACHADO, MCC., MONTEIRO DA CUNHA, JE., GONÇALEZ, Y., BASTOS, ES., RAI, AA. 1970. Aspectos da função hepatocitária em transplantes de fígado experimentais e humanos. **Revista da Associação Médica Brasileira** 16:89-94, 1970.

GRÄSER, Y. 2001. Konsequenzen molekularbiologischer Typisierungsmethoden für die Taxonomie der Dermatophyten. **Hygiene Mikrobiol** 3:102–107.

GRÄSER, Y., EL FARI, M., VIGALYS, R., KUIJPERS, AF., DE HOOG, GS., PRESBER, W., TIETZ, H. 1999. Phylogeny and taxonomy of the family Arthrodermataceae (dermatophytes) using sequence analysis of the ribosomal ITS region. **Medical Mycology** 37:105–114.

GUILHERMETTI, E., TAKAHACHI, G., SHINOBU, CS., SVIDZINSKI, TI. 2007. *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. **International Journal of Dermatology** 46: 822–6.

GÜLEÇ, AT., DEMIRBILEK, M., SEÇKIN, D., CAN, F., SARAY, Y., SARIFAKIOGLU, E., *et al.* 2003. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients. **Journal of the American Academy of Dermatology** 49: 187–192.

GUPTA, A.K., COOPER, EA. 2008. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. **Mycopathologia** 166(5-6):353-67.

GUPTA, AK., BATRA, R., BLUHM, HBS., BOECKHOUT, T., DAWSON, TL. 2004. Skin diseases associated with *Malassezia* species. **J Am Acad Dermatol**. 51:785-98.

GUPTA, AK., DRUMMOND-MAIN, C., COOPER, EA., BRINTNELL, W., PIRACCINI, BM., TOSTI, A. 2011. **Systematic review of nondermatophyte mold onychomycosis: Diagnosis, clinical types, epidemiology, and treatment.** Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962211003653>. Acesso em: 20/janeiro/2012.

GUPTA, AK., GREGUREK-NOVAK, T., KONNIKOV, N., LYNDE, CW., HOFSTADER, S., SUMMERBELL, RC. 2001. Itraconazole and terbinafine treatment of some non-dermatophytic molds causing onychomycosis of the toes and a review of the literature. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery** 5:206–210.

GUPTA, AK., RYDER, JE., SUMMERBELL, RC. 2004 Onychomycosis: classification and diagnosis. **J Drugs Dermatol** 3:51–56.

GUPTA, AK., TABORDA, P., TABORDA, V., GILMOUR, J., RACHLIS, A., SALIT, I., *et al.* 2000. Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV positive individuals. **International Journal of Dermatology** 39:746–53.

HALPERN, J., HOLDER, R., LANGFORD, NJ. 2008. Ethnicity and other risk factors for acute lower limb cellulitis: a UK-based prospective case–control study. **British Journal of Dermatology** 158: 1288–92.

HAN, MH., CHOI, JH., SUNG, KJ., MOON, KC., KOH, JK. 2000. Onychomycosis and *Trichosporon beigelii* in Korea. **International Journal of Dermatology** 39(4):266-9.

HASHEMI SJ, SARASGANI MR, ZOMORODIAN K (2004) A comparative survey of serum androgenic hormones levels between male patients with dermatophytosis and normal subjects. **Jpn J Infect Dis** 57:60–62.

HASHEMI, SJ., GERAMI, M., ZIBAFAR, E., DAEI, M., MOAZENI, M., A. NASROLLAHI. 2009. Onychomycosis in Tehran: mycological study of 504 patients. **Mycoses** 53:251–255.

HATTORI, N., SHIRAI, A., SUGIURA, Y., LI, W., YOKOYAMA, K., MISAWA, Y., *et al.*, 2005. Onychomycosis caused by *Fusarium proliferatum*. **British Journal of Dermatology** 153(3): 647-9.

HAVLICKOVA, B., CZAICA, VA., 2008. FRIEDRICH M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. **Mycoses** 51:2-15.

HAY, R. 2005. Literature review. Onychomycosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 19[Suppl 1]:1-7.

HAY, RJ. DERMATOFICIAS Y OUTRAS MICOSIS SUPERFICIALES. IN: MANDELL GL, GORDON DOUGLAS R, BENNETT JE (eds) **Enfermedades Infecciosas**. Principios y práctica. Buenos Aires, Panamericana 3137-2149, 1991.

HEERES, J., BACKX, LJ., MOSTMANS, JH., VAN CUTSEM, J. 1979. Antimycotic imidazoles. Part 4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orally active broad-spectrum antifungal agent. **Journal of Medicinal Chemistry** 22(8):1003-5.

HENRICH, TJ., MARTY, FM., MILNER JR, DA., THORNER, AR. 2009. Disseminated *Geotrichum candidum* infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature. **Transplant Infectious Disease** 11:458-462.

HOGEWONING, AA., GOETTSCHE, W., VAN LOVEREN, H., DE FIJTER, JW., VERMEER, BJ., BOUWES, BJN. 2001. Skin infections in renal transplant recipients. **Clinical Transplantation** 15(1):32-38.

HONSHO, CS., MINE, SY., ORIÁ, AP., BENATO, N., CAMACHO, AA., ALESSI, AC., *et al.* 2003. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia** 55(2):155-159.

HUBE, B., NAGLIK, J. 2002. Extracellular hydrolases. In: Calderone RA, editor. **Candida and candidiasis**. Washington, DC: ASM Press; p. 107-22.

HUSAIN, S., WAGENER, MM., SINGH, N. 2001. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: Variables influencing clinical characteristics and outcome. **Emerging Infectious Diseases** 7(3):375-81.

IANHEZ, LE. 1994. Transplante renal no Brasil: história, evolução e problemas atuais. **J. bras. nefrol**;16(1):5-16

INCI, M., SERARSLAN, G., OZER, B., INAN, UM., EVIRGEN, O., ERKASLAN, AG., *Et al.* 2011. The prevalence of interdigital erythrasma in southern region of Turkey. **Journal of the European Academy of Dermatology Venereology**. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04293.x.

JANNIGER, CK., SCHWARTZ, RA., SZEPIETOWSKI, JC., REICH, A. 2005. Intertrigo and common secondary skin infections. **American Family Physician** 72:833-8

JAYATILAKE, JA., TILAKARATNE, WM., PANAGODA, GJ. 2009. Candidal onychomycosis: a mini-review. **Mycopathologia** 168(4):165-73.

JENSEN, JM., PFEIFFER, S., AKAKI, T., SCHROEDER, JM., KLEINE, M., NEUMANN, C., PROKSCH, E., BRASCH, J. 2007. Barrier function, epidermal differentiation and human

β -defensin 2 expression in tinea corporis. **Journal of Investigative Dermatology** 127:720–727.

JESUDANAM, TM., RAO, GR., LAKSHMI, DJ., KUMARI, GR. 2002. Onychomycosis: a significant medical problem. **Indian Journal of Dermatology and Venereology Leprology** 68:326–9.

JUNIOR, JER. 2004. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia** 26 (Supl 1):1-3.

KAFAIE, P., NAJAFI, F., NOORBALA, MT. 2010. Dermatological problems in kidney recipients in Yazd Province, Iran. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists** 20:15-18.

KANAFANI, ZA., PERFECT, JR. 2008. Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact. **Clinical Infectious Disease** 46(1):120-8.

KARACA, S., KULAC, M., CETINKAYA, Z., DEMIREL, R. 2008. Etiology of Foot Intertrigo in the District of Afyonkarahisar, Turkey. **Journal of the American Podiatric Medical Association** 98(1):42-4.

KARAKAŞ, M., TURAÇ-BİÇER, A., ILKIT, M., DURDU, M., SEYDAOĞLU, G. 2009. Epidemiology of pityriasis versicolor in Adana, Turkey. **The Journal of Dermatology** 36(7):377-82.

KATES, SG., NORDSTROM, KM., MCGINLEY, KJ., LEYDEN, JJ. 1990. Microbial ecology of interdigital infections of toe web spaces. **Journal of the American Academy of Dermatology** 22:578-82.

KAUR R, KASHYAP B, BHALLA P. 2008a. Onychomycosis--epidemiology, diagnosis and management. **Indian J Med Microbiol** 26(2):108-16.

KAUR, I., HANDA, S., KUMAR, B. 1996. Tinea versicolor: involvement of unusual sites. **International Journal of Dermatology** 35:604-5.

KAUR, R., KASHYAP, B., MAKKAR, R. 2008b. Evaluation of clinicomycological aspects of onychomycosis. **Indian Journal of Dermatology** 53(4): 174–178.

KHADDAR, RK., CHERIF, F., BEN HADID, R., MOKNI, M., BEN OSMAN, A. 2008. Penile shaft involvement in pityriasis versicolor. **Acta Dermatovenereologica Alpina, Panonica, et Adriatica** 17(2):86-9.

KIRAZ, N., METINTAS, S., OZ, Y., KOC, F., KOKU, AEA., KALYONCU, C., KASIFOGLU, N., CETIN, E., ARIKAN, I. 2010. The prevalence of tinea pedis and tinea manuum in adults in rural areas in Turkey. **Int J Environ Health Res** 20(5):379-86.

KITAHARA, T., OGAWA, H. 1997. Cellular features of differentiation in the nail. **Microsc Res Tech** 38:436-42.

- KOKJOHN, K., BRADLEY, M., GRIFFITHS, B., GHANNOUM, M. 2003. Evaluation of in vitro activity of ciclopirox olamine, butenafine HCl and econazole nitrate against dermatophytes, yeasts and bacteria. **International Journal of Dermatology** 42(Suppl 1):11-7.
- KOKSAL, F., ER, E., SAMASTI, M. 2009. Causative Agents of Superficial Mycoses in Istanbul, Turkey: Retrospective Study. **Mycopathologia** 168:117–123.
- KOMMERS, GD., SOUZA, TM., SOUTO, MAM., LA CORTE F.D. & BARROS C.S.L. 2005. Granulomatous cryptococcal pneumonia in a horse. **Ciência Rural** 35(4):938-940.
- KOVACH, BT., STASKO, T. 2009. Skin cancer after transplantation. **Transplantation Reviews** 23:3, 178-189
- KURTZMAN, C., FELL, J., 1998. In: Kurtzman, C., Fell, J. **The Yeasts, a Taxonomic Study**. Elsevier, Amsterdam, the Netherlands. 1055 pp.
- KUSCHAL, C., THOMS, KM., SCHUBERT, S., SCHÄFER, A., BOECKMANN, L., SCHÖN, MP., EMMERT, S. 2012. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. **Experimental Dermatology**, 21(1):2-6.
- KUSTIMUR, S., KALKANCI, A., CAGLAR, K., DIZBAY, M., AKTAS, F., SUGITA, T. 2002. Nosocomial fungemia due to *Trichosporon asteroides*: firstly described bloodstream infection. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease** 43(2):167-70.
- KWON-CHUNG, KJ., BOEKHOUT, T., FELL, JW., DIAZ, M. 2002. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomyceidae). **Taxon** 51:804-6.
- LACASSE, A., CLEVELAND, KO. 2009. *Trichosporon mucoides* fungemia in a liver transplant recipient: case report and review. **Transplant Infectious Disease** 11(2):155-9.
- LACAZ, CS. 1998. **Guia para identificação: fungos, actinomicetos, algas de interesse médico**. São Paulo: Sarvier.
- LACAZ, CS.; PORTO, E.; MARTINS, JEC.; VACCARI, EMH.; MELO, N. 2002. **Tratado de Micologia Médica**. Sarvier, São Paulo.
- LALLY, A., CASABONNE, D., IMKO-WALCZUK, B., NEWTON, R., WOJNAROWSKA, F. 2011. Prevalence of benign cutaneous disease among Oxford renal transplant recipients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology** 25, 462–470.
- LANGE, M., ROSZKIEWICZ, J., SZCZERKOWSKA-DOBOSZ, A., JASIEL-WALIKOWSKA, E., BYKOWSKA, B. 2006. Onychomycosis is no longer a rare finding in children. **Mycoses** 49:55–9.
- LASS-FLÖRL, C., MAYR, A., PERKHOFER, S., HINTERBERGER, G., HAUSDORFER, J., SPETH, C., ET AL. 2008. **Activities of Antifungal Agents against Yeasts and Filamentous Fungi**: Assessment according to the Methodology of the European Committee

on Antimicrobial Susceptibility Testing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 52(10): 3637–41.

LAWRY, M., RICH, P. 1999. The nail apparatus: A guide for basic and clinical science. **Current Problems in Dermatology** 11(5):163-208.

LESLIE, JF., SUMMERELL, BA. 2006. **The Fusarium Laboratory Manual**. Blackwell Publishing, Sydney.

LEYDEN, JJ. 1993. Progression of interdigital infections from simplex to complex. **Journal of the American Academy of Dermatology** 28(5):S7-S11.

LIM, JT., CHUA, HC., GOH, CL. 1992. Dermatophyte and nondermatophyte onychomycosis in Singapore. **Australas J Dermatol** 33: 159–163.

LIMA, EO., PONTES, ZBVS., OLIVEIRA, NMC., CARVALHO, MFFP., GUERRA, MFL., SANTOS, JP. 1999. Frequência de dermatofitoses em João Pessoa, Paraíba, Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 74:127-32.

LIMA, KM., REGO, RSM., MONTENEGRO, F., SILVEIRA, NSS. 2008. Espécies fúngicas responsáveis por onicomicose em Recife, Pernambuco. **Revista Brasileira de Análises Clínicas** 40(2):107-10.

LIMA, KM., RÊGO, RSM., PEREIRA, CFA., CASTRO, CMMB. 2009. Características clínicas e microbiológicas de onicomicoses em pacientes HIV-positivos. **Revista Panamericana de Infectologia** 11(3):7-14.

LIMA, R., LUCCHESI, F.A., BRAILE, D.M. AND SALERNO, T.A., 2001. A Tribute to Euryclides de Jesus Zerbini, MD. **Annals of Thoracic Surgery** 72:1789–92.

LIN, JY., SHIH, YL., HO, HC. 2011. Foot Bacterial Intertrigo Mimicking Interdigital Tinea Pedis. **Chang Gung Medical Journal** 34:44-9.

LINDEN, PK. 2009. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. **Crit Care Clin** 25 (2009) 165–184.

MACÊDO, D.P.C., NEVES, R.P., LOPES, F.C. 2008. Case report: disseminated dermatophytosis by *Microsporum gypseum* in a systemic lupus erythematosus patient. **Brazilian Journal of Microbiology** 39:25-27.

MADHURI JT, RAMA RGR, JOGA LD, RATNA KG. 2002. Onychomycosis: a significant medical problem. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology** 68: 326–29.

MAEDA, M., MAKIMURA, K., YAMAGUCHI, H. 2002. Pityriasis versicolor rubra. **European Journal of Dermatology** 12: 160-164.

MAHMOUDABADI, AZ., MOSSAVI, Z., ZARRIN, M. 2009. Pityriasis versicolor in Ahvaz, Iran. **Jundishapur Journal of Microbiology** 2: 92-96.

MALE, O. The significance of mycology in medicine. In: Hawksworth DL (ed.), **Frontiers in Mycology**. Wallingford: CAB International, 1990: 131–56.

MALIK, NA., RAZA, N., NASIRUDDIN. 2009. Non-dermatophyte moulds and yeasts as causative agents in onychomycosis. **Journal of Pakistan Association of Dermatologists** 2009; 19: 74-78.

MANZANO-GAYOSSO, P., MÉNDEZ-TOVAR, LJ., ARENAS, R., HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, F., MILLÁN-CHIU, B., TORRES-RODRÍGUEZ, JM., CORTÉS-GONZÁLEZ, E., FERNÁNDEZ, R., LÓPEZ-MARTÍNEZ, R. 2011. Levaduras causantes de onicomycosis en cuatro centros dermatológicos mexicanos y su sensibilidad antifúngica a compuestos azólicos. **Revista Iberoamericana de Micología** 28(1):32-5.

MANZANO-GAYOSSO, P., MÉNDEZ-TOVAR, LJ., HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ F, LÓPEZ-MARTÍNEZ, R. 2008. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. **Gaceta Médica del México** 144:23-6.

MANZONI, APDS., CUNHA, VS., KRUSE, RL., TROIAN, C., CESTARI, TF. 2005. Alterações dermatológicas em pacientes transplantados pediátricos – casos clínicos e revisão de literatura. **Jornal Brasileiro de Transplante** 8:270-76.

MARQUES, AS., CAMARGO, RMP., FARES, AHG., TAKASHI, RM., STOLF, HO. 2005. Tinea capitis: epidemiologia e ecologia dos casos observados entre 1983 e 2003 na Faculdade de Medicina de Botucatu, Estado de São Paulo, Brasil. **An. Bras. Dermatol.** 80(6): 597-602.

MEGUID, ENA., BELLO, A. 2005. Chronic kidney disease: the global challenge. **Lancet** 365(9456):331-40.

MELCHER, GP., REED, KD., RINALDI, MG., LEE, JW., PIZZO, PA., WALSH, TJ. 1991. Demonstration of a cell wall antigen cross-reacting with cryptococcal polysaccharide in experimental disseminated trichosporonosis. **J Clin Microbiol** 29: 192–96.

MÉNDEZ-TOVAR, LJ., ANIDES-FONSECA, A., VÁZQUEZ-HERNÁNDEZ, A., GALINDO-GONZÁLEZ, M, DÍAZ-MADRID, M., BERDÓN-CASTRO, A., *et al.* 2006. Micosis observadas en cinco comunidades mexicanas con alto grado de marginación. **Gac Méd Méx** 142:381–6.

MERRILL, JP., MURRAY, JE., HARRISON, JH., GUILD, WR. 1956. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. **JAMA** 160:277–82.

MINI, AM., EMMANUEL, J., UNNI, VN., DEEPA, A.R., SHAMEENA, A. 2010. **International Journal of Pharmacy and Health Sciences** 1(2):77-83.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011. **Legislação sobre o Sistema Nacional de Transplantes**. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/transplantes/legislacao.htm>>. Acesso em: 15 novembro 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006. **Portaria Nº 1.160 de 29 de maio de 2006**. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2006/GM/GM-1160.htm>>. Acesso em 18/novembro/2011.

MIRANDA, KC., ARAUJO, CR., SOARES, AJ., LEMOS, JA., SOUZA, LKH., SILVA, MRR. 2006. Identificação de espécies de *Malassezia* em pacientes com pitiríase versicolor em Goiânia-GO. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 39(6): 582-583.

MIRANDA, L.G.A., MAGALHÃES, V., LIMA, E.O., OLIVEIRA, N.M.C., VIEIRA, W.L. 2004. Pitiríase versicolor: abordagem clínica e laboratorial. **Revista de Patologia Tropical** 33: 265-275.

MONTEIRO F, CORIA SA, BONI R, PEREIRA LA. Model for end-stage liver disease: impact of the new deceased donor liver allocation policy in São Paulo, Brazil. **Transplant Proc.** 2009;41:226-8.

MORAIS, PM., CUNHA, MGS., FROTA, MZM. 2010. Clinical aspects of patients with pityriasis versicolor seen at a referral center for tropical dermatology in Manaus, Amazonas, Brazil. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 85(6):797-803.

MORALES-TRUJILLO, ML., ARENAS, R., ARROYO, S. 2008. Interdigital Erythrasma: Clinical, Epidemiologic, and Microbiologic Findings. **Actas Dermo-Sifiliográficas** 99:469-73.

MOYES, DL., NAGLIK, JR. 2011. Mucosal immunity and *Candida albicans* infection. **Clinical and Developmental Immunology** 2011:346307.

MUHAMMED, M., COLEMAN, JJ., CARNEIRO, HA., MYLONAKIS, E. 2011. The challenge of managing fusariosis. **Virulence** 2(2):91-6.

NAKABAYASHI, A., SEI, Y., GUILLOT, J. 2000. Identification of *Malassezia* species isolated from patients with seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, pityriasis versicolor and normal subjects. **Medical Mycology** 38: 337–341.

NAKAGAWA, T., NAKASHIMA, K., TAKAIWA, T., NEGAYAMA, K. 2000. *Trichosporon cutaneum* (*Trichosporon asahii*) infection mimicking hand eczema in a patient with leukemia. **J Am Acad Dermatol** 42: 929-931.

NEGRONI. 2010. Historical aspects of dermatomycoses. **Clin Dermatol.** 28:125-32.

NELSON MM, MARTIN AG, HEFFERMAN MP. Superficial fungal infections: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: Fitzpatrick TB (ed.), **Dermatology in General Medicine**, 6th edn. Vol 2. New York: McGraw-Hill, 2003:1989–2005.

NENOFF, P., OSWALD, U., HAUSTEIN, UF. 1999. In vitro susceptibility of yeasts for fluconazole and itraconazole. Evaluation of a microdilution test. **Mycoses** 42(11-12):629-39.

NENOFF, P., GINTER-HANSELMAYER, G., TIETZ, HJ. 2011. Fungal nail infections - an update : Part 2 - From the causative agent to diagnosis - conventional and molecular procedures. **Hautarzt.** 2011.

NEOFYTOS, D.; FISHMAN, J.A., HORN, D. 2010. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. **Transplant Infectious Disease** 9:1-10.

NEUFELD PM. Dermatofitose: etiologia e patogenia. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**. 2000; 32(2):59-64.

NKF KDOQI (The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). 2002. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis** 39(Suppl 2):S1-S246).

NUCCI, M., ANAÏSSIE, E. 2002. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implication for diagnosis and management. **Clinical Infectious Disease** 35:909-20.

OLIVEIRA, JAA., BARROS, JA., CORTEZ, ACA., OLIVEIRA, JSRL. Micoses Superficiais na Cidade de Manaus , AM, entre março e novembro/2003. 2006. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 81:238-43.

PADHYE, AA., SEKHON, AS., CARMICHAEL, JW. 1973. Ascocarp production by *Nannizzia* and *Arthroderma* on keratinous and non-keratinous media. **Sabouraudia** 11(2):109-14.

PERERA, GK., CHILD, FJ., HEATON, N., O'GRADY, J., HIGGINS, EM. 2006. Skin lesions in adult liver transplant recipients: a study of 100 consecutive patients. **Brazilian Journal of Dermatology** 154(5):868-72.

PERES, NTA., MARANHÃO, FCA., ROSSI, A., MARTINEZ-ROSSI, NM. 2010. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 85(5): 657-667.

PERFECT, JR., DISMUKES, WE., DROMER, F., GOLDMAN, DL., GRAYBILL, JR., HAMILL, RJ, *et al.* 2010. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases** 50(3):291-322.

PEROVIĆ, S. & JANKOVIĆ, S. 2009. Renal transplantation vs hemodialysis: cost-effectiveness analysis. **Vojnosanit Pregl**.66(8):639-44.

PETRY, V., TANHAUSEN, F., WEISS, L., MILAN, T., MEZZARI, A., WEBER, MB. 2011. Identificação de espécies de *Malassezia* na pitíriase versicolor em um serviço de dermatologia do sul do Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 86(4):803-6.

PFALLER, MA., MCGINNIS, MR. 2009. The laboratory and clinical mycology. **Clinical Mycology**, 55-77.

PINTO, MWR., ULIANO, MML. 2008. Epidemiologia das micoses superficiais em Rio Grande e Bagé. Disponível em: <<http://laboratoriowilde.com.br/monografia.pdf>>. Acesso em: 20 dezembro 2011.

POLAT, E., DEMIR, E., ILKIT, M., ARIDOGAN, A., POLAT, F. 2008. Dermatomycosis in renal transplant recipients in Adana, Turkey. **International Journal of Dermatology** 47:970–971.

Portal da Saúde. 2011. Transplantes. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/saude/area.cfm?id_area=1004>. Acesso em:
15/novembro/2011.

PORTO, JA. 1953. The use of cellophane tape in the diagnosis of *tinea versicolor*. **The Journal of Investigative Dermatology** 21(4):229-31.

PURIM, KSM., FREITAS, CFNP., LEITE, N. 2009. Dermatofitoses podais em futebolistas. **An. Bras. Dermatol.** 84(5): 550-552.

QUEIROZ, JPAF., SOUSA, FDN., LAGE, RA., IZAEL, MA., SANTOS, AG. 2008. Criptococose- uma revisão bibliográfica. **Acta Veterinaria Brasilica** 2(2):32-38.

RAMOS, E. & COELHO, JCU. 2010. Transplante hepático no Brasil: situação atual. ABCD, **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.** 23(3):143

RAY, TL., PAYNE, CD. 1990. Comparative production and rapid purification of Candida acid proteinase from protein-supplemented cultures. **Infect Immun** 58:508–14.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2000. **Transplante de órgãos por Estado em 2000.** Disponível em:
<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoVI_n4/index.aspx>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2001. **Transplante de órgãos por Estado em 2001.** Disponível em:
<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoVII_n4/index.aspx>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2002. **Transplante de órgãos por Estado em 2002.** Disponível em:
<<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoVIII/index.aspx>>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2003. **Transplante de órgãos por Estado em 2003.** Disponível em:
<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoIX_n1/index.aspx>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2004. **Transplante de órgãos por Estado em 2004.** Disponível em:
<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoX_n2/index.aspx>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2005. **Transplante de órgãos por Estado em 2005.** Disponível em:
<http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXI_n2/index.aspx>. Acesso em:
10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2006. **Transplante de órgãos por Estado em 2006.** Disponível em: <http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXII_n3/index.aspx?idCategoria=2>. Acesso em: 10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2007. **Transplante de órgãos por Estado em 2007.** Disponível em: <http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXIII_n2/index.aspx>. Acesso em: 10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2008. **Transplante de órgãos por Estado em 2008.** Disponível em: <http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXIV_n2/index.aspx>. Acesso em: 10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2009. **Transplante de órgãos por Estado em 2009.** Disponível em: <http://abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n4/index.aspx>. Acesso em: 10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES ANUAL (RBT). 2010. **Transplante de órgãos por Estado em 2010.** Disponível em: <http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXVI_n4_completo/index.aspx>. Acesso em 10/novembro/2011.

REGISTRO BRASILEIRO DE TRANSPLANTES TRIMESTRAL (RBT). 2011. **Transplante de órgãos por Estado em janeiro a setembro de 2011.** Disponível em: <<http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/mensagemRestrita.aspx?idCategoriCa=2>>. Acesso em 10/novembro/2011.

REX, JH., PFALLER, MA. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? **Clinical Infectious Disease** 15;35(8):982-9.

RHEE, DY., KIM, MS., CHANG, SE., LEE, MW., CHOI, JH., MOON, KC., KOH, JK., CHOI, JS. 2009. A case of tinea manuum caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *erinacei*: the first isolation in Korea. **Mycoses** 52(3):287-90.

RODRIGUES, GS., OLIVEIRA, FM., PEREIRA, EF., CRUZ, RCB. 2008. Tinea capitis em adulto por *Trichophyton violaceum* no Brasil: relato de um caso e revisão da literatura. **An. Bras. Dermatol.** 83(6): 544-548.

RODRÍGUEZ-PAZOS, L., PEREIRO-FERREIRÓS, MM., PEREIRO, MJR., TORIBIO, J. 2011. Onychomycosis observed in children over a 20-year period. **Mycoses** 54(5):450-3.

RODWELL GE, BAYLES CL, TOWERSEY L, ALY R. 2008. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with human immunodeficiency virus. **Int J Dermatol** 47:339-43.

ROGERS, TR. 2002. Antifungal drug resistance: does it matter? **International Journal of Infectious Disease** 6(1): S47-53.

- ROUJEAU, JC., SIGURGEIRSSON, B., KORTING, HC., KERL, H., PAUL, C. 2004. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. **Dermatology** (Basel) 209: 301–307.
- RUBIO, MC., REZUSTA, A., GIL, TJ., BENITO, RR. 1999. Perspectiva micológica de los dermatofitos en el ser humano. **Rev Iberoam Micol** 16:16-22.
- RUIZ, LRB., ZAITZ, C. 2001. Dermatofitos e dermatofitoses na cidade de São Paulo no período de agosto de 1996 a julho de 1998. **An. Bras. Dermatol.** 76(4):391-401.
- SABADIN, CS., BENVEGNÚ, AS., DA FONTOURA, MM., SAGGIN, LM., TOMIMORI, J., FISCHMAN, O. 2011. Onychomycosis and tinea pedis in athletes from the State of Rio Grande Do Sul (Brazil): a cross-sectional study. **Mycopathologia** 171(3):183-9.
- SALIM, R., RUNCO, R. 2002. Onicomycosis en pacientes con infección por VIH (Tucumán, Argentina). **Boletín Micológico** 17:89-94.
- SANDOVAL, M., ORTIZ, M., DÍAZ, C., MAJERSON, D., MOLGÓ, M. 2009. Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients of Santiago, Chile. *Transplantation Proceedings* 41:3752–3754.
- SARIFAKIOGLU, E., SEÇKIN, D., DEMIRBILEK, M., CAN, F. 2007. In vitro antifungal susceptibility patterns of dermatophyte strains causing tinea unguium. **Clinical and Experimental Dermatology** 32(6):675-9.
- SEEBACHER, C., BOUCHARA, JP., MIGNON, B. 2008. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. **Mycopathologia** 166(5-6):335-52.
- SEGAL, R., KIMCHI, A., KRITZMAN, A., INBAR, R., SEGAL, Z. 2000. The frequency of *Candida parapsilosis* in onychomycosis. An epidemiological survey in Israel. **Mycoses** 43:349–53.
- SERDAR, ZA., EREN, PA., CANBAKAN, M., TURAN, K., TELLIOGLU, G., GÜLLE, S., *et al.* 2010. Dermatologic Findings in Renal Transplant Recipients: Possible Effects of Immunosuppression Regimen and p53 Mutations. **Transplantation Proceedings**, 42, 2538–2541.
- SESSO, RCC., LOPES, AA., THOMÉ, FS., LUGON, JR., BURDMANN, EA. 2010. Brazilian Dialysis Census. **J Bras Nefrol** 32(4): 374-378.
- SEVERO, LC., OLIVEIRA, FM., SILVA, VB. 1998. Diferenças clínicas, epidemiológicas, e ecológicas entre as duas variedades de *Cryptococcus neoformans*. **Revista Médica da Santa Casa de Porto Alegre** 9(16):1672-1686.
- SHANG, ST., YANG, YS., PENG, MY. 2010. Nosocomial *Trichosporon asahii* fungemia in a patient with secondary hemochromatosis: a rare case report. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection** 43(1):77-80.
- SHARMA R, RAJAK RC. Keratinophilic fungi, Nature's keratin degrading machines. Their isolation, identification and Ecological role. **Resonance** 2003; 8: 28–40.

SHARMA, A., CHANDRA, S., SHARMA, M. 2011. Difference in keratinase activity of dermatophytes at different environmental conditions is an attribute of adaptation to parasitism. **Mycoses**. Acesso em: 10/dezembro/2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0507.2011.02133.x/pdf>

SHAYAN, H. 2001. Organ Transplantation: From Myth to Reality. **Journal of Investigative Surgery**, 14:135-138.

SHOHAM, S., COVER, C., DONEGAN, N., FULNECKY, E., KUMAR, P. 2005. *Cryptococcus neoformans* meningitis at 2 hospitals in Washington, DC: adherence of health care providers to published practice guidelines for the management of cryptococcal disease. **Clinical Infectious Diseases** 40: 477-79.

SINGH, N., ALEXANDER, BD., LORTHOLARY, O., DROMER, F., GUPTA, KL., JOHN, GT., *et al.* 2008. Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: Clinical relevance of serum cryptococcal antigen. **Clinical Infectious Disease** 46(2): e12-8.

SINGH, N., LORTHOLARY, O., ALEXANDER, BD., GUPTA, KL., JOHN, GT., PURSELL, KJ., *et al.* 2005. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. **Transplantation** 80: 1033-1039.

SIQUEIRA, ER., FERREIRA, JC., PEDROSO, RS., LAVRADOR, MAS., CANDIDO, RC. 2008. Suscetibilidade in vitro de dermatófitos a azóis pelos métodos macro e microdiluição em caldo. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 50(1): 1-5.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. 2006. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 81(6): 549-558.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. 2010. **Censo de Diálise 2010**. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/leigos/index.php?censo>>. Acesso em: 15/novembro/2011.

SOUZA, LK., FERNANDES, OF., PASSOS, XS., COSTA, CR., LEMOS, JA., SILVA, MR. 2010. Epidemiological and mycological data of onychomycosis in Goiania, Brazil. **Mycoses** 53(1):68-71.

STARZL, TE. 2000. History of clinical transplantation. **World Journal of Surgery** 24(7): 759–782.

STOCK, I. 2008. Antimycotic therapy of Tinea pedis and other foot mycoses. **Med Monatsschr Pharm** 31(7):247-56.

SUN, HY., ALEXANDER, BD., LORTHOLARY, O., DROMER, F., FORREST, GN., LYON, GM., *et al.* 2009. Lipid formulations of amphotericin B significantly improve outcome in solid organ transplant recipients with central nervous system cryptococcosis. **Clinical Infectious Diseases** 2009; 49: 1721.

SUN, HY., WAGENER, MM., SINGH, N. 2009. Cryptococcosis in solid-organ, hematopoietic stem cell, and tissue transplant recipients: Evidence-based evolving trends. **Clinical Infectious Diseases** 48(11):1566-76.

SUNENSHINE, PJ., SCHWARTZ, RA., JANNIGER, CK. Tinea versicolor. **International Journal of Dermatology** 37:648-655.

SZEPIETOWSKI JC, REICH A, GARLOWSKA E, KULIG M, BARAN E (2006) Factors influencing coexistence of toenail onychomycosis with tinea pedis and other dermatomycoses. **Arch Dermatol** 142:1279–1284

SZEPIETOWSKI, JC., MATUSIAK, L. 2008. Trichophyton rubrum autoinoculation from infected nails is not such a rare phenomenon. **Mycoses** 51(4):345-6.

TAMBE, AS., DHURAT, SR., KUMAR, CA., THAKARE, P., LADE, N., JERAJANI, H., MATHUR, M. 2009. Two cases of scalp white piedra caused by *Trichosporon ovoides*. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology** 75(3):293-5.

TENÓRIO AL, MACEDO FI, MIRANDA LE, FERNANDES JL, DA SILVA CM, NETO OL, et al. Survival on waiting list for liver transplantation before and after introduction of the Model for End-stage Liver Disease score. **Transplant Proc.** 2010;42:407-11.

TORTORANO, AM., PRIGITANO, A., DHO, G., ESPOSTO, MC., GIANNI, C., GRANCINI, A., et al. 2008. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility patterns of 75 clinical isolates of *Fusarium* spp. from Northern Italy. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy** 52:2683–85.

VANHOOTEGHEMA, O., SZEPE TIUK, G., PAUROBALLY, D., HEUREUX, F. 2011. Chronic interdigital dermatophytic infection: A common lesion associated with potentially severe consequences. **Diabetes Research and Clinical Practice** 91:23-25.

VAZQUEZ, JA. 2010. *Trichosporon* Infection. **Current Fungal Infection Reports** 4:52–58
VEER, P., PATWARDHAN, NS., DAMLE, AS. 2007. Study of onychomycosis: prevailing fungi and pattern of infection. **Indian J Med Microbiol** 25(1):53-6.

VELLA, ZL., GATT, P., BOFFA, MJ., BORG, E., MIFSUD, E., SCERRI, L., et al. 2003. Characteristics of superficial mycoses in Malta. **Int J Dermatol** 42:265–71.

VETTORATO, G., CARVALHO, AVE., LECOMPTE, SM., TREZ, EG., GARCIA, VD., KEITEL, E. 2003. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 78(3):283-88.

VETTORATO, G., CARVALHO, AVE., LECOMPTE, SM., TREZ, EG., GARCIA, VD., KEITEL, E. 2003. Frequência de dermatoses infecciosas em 208 pacientes transplantados renais. **Anais Brasileiros de Dermatologia** 78(3):283-288.

VIJAYA, D., ANANDKUMAR, BH., GEETHA, SH. 2004. Study of onychomycosis. **Indian Journal of Dermatology Venereology and Leprology** 70(3):185-6.

VILCHEZ, R., SHAPIRO, R., MCCURRY, K., KORMOS, R., ABU-ELMAGD, K., FUNG, J., et al. 2003. Longitudinal study of cryptococcosis in adult solid-organ transplant recipients. **Transplant International** 16: 336-340.

- VILCHEZ, RA., FUNG, J., KUSNE, S. 2002. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. **American Journal of Transplantation** 2:575-580.
- VIRGILI A, ZAMPINO MR, LA MALFA V, STRUMIA R, BEDANI PL. 1999. Prevalence of superficial dermatomycoses in 73 renal transplant recipients. **Dermatology** 199:31-34.
- VISWANATH, V., KRIPLANI, D., MISKEEN, AK., PATEL, B., TORSEKAR, RG. 2011. White piedra of scalp hair by *Trichosporon inkin*. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.** 77(5):591-3.
- WAIKAR SS, LIU KD, CHERTOW GM. 2008. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. **Clin J Am Soc Nephrol.** 3(3):844-61. Epub 2008 Mar 12.
- WALSH, TJ., GROLL, A., HIEMENZ, J., FLEMING, R., ROILIDES, E., ANAISSIE, E. 2004. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. **Clin Microbiol Infect** 10: 48-66.
- WARYCHA, MA., LEGER, M., TZU, J., KAMINO, H., STEIN, J. 2011. Deep dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum*. **Dermatol Online Journal** 15;17(10):21.
- WEITZMAN, I., SUMMERBELL, RC. 1995. The dermatophytes. **Clin Microbiol Rev** 8:240-59
- WELSH, O., WELSH, E., OCAMPO-CANDIANI, J., GOMEZ, M., VERA-CABRERA, L. 2006. Dermatophytoses in Monterrey, México. **Mycoses** 49(2):119-23.
- WU, G., VILCHEZ, RA., EIDELMAN, B., FUNG, J., KORMOS R, KUSNE S. 2002. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. **Transplantation Infectious Diseases** 4: 183-188.
- YU, DT., PETERSON, JF., SEGER, DL., GERTH, WC., BATES, DW. 2005. Frequency of potential azole drug-drug interactions and consequences of potential fluconazole drug interactions. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety** 14(11):755–67.
- ZAMANIAN, A., MAHJUB, H., MEHRALIAN, A. 2006. Skin diseases in kidney transplant recipients. **Urology Journal** 3(4):230-33.
- ZHAN P, GE YP, LU XL, SHE XD, LI ZH, LIU WD. 2010. A case-control analysis and laboratory study of the two feet-one hand syndrome in two dermatology hospitals in China. **Clin Exp Dermatol.** 35(5):468-72.
- ZOMORODIAN, K., RAHIMI, MJ., PAKSHIR, K., MOTAMEDI, M., GHIASI, MR., REZASHAH, H. 2011. Determination of Antifungal Susceptibility Patterns Among the Clinical Isolates of *Candida* Species. **Journal of Global Infectious Diseases** 3(4):357–360.
- ZULUAGA, CA., BEDOUT, C., TABARES, A., CANO, LE., RESTREPO, A., ARANGO, M. *et al.* 2005. Comportamiento de los agentes etiológicos de la onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). **Med Cutan Iber Lat Am** 33:251–6.

ZWALD, FO., BROWN, M. 2011. Skin cancer in solid organ transplant recipients: Advances in therapy and management: Part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant recipients. **Journal of the American Academy of Dermatology** 65(2): 253-261.

**ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
ENVOLVENDO SERES HUMANOS DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL
PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA**

CepResponsavel

Page 1 of 1

 CEP Responsável - Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP 	
Título do Projeto de Pesquisa	
IMPACTO DAS INFECÇÕES FÚNGICAS E ANTIFUNGIGRAMA NOS TRANSPLANTADOS DE ÓRGÃOS SÓLIDOS.	
Número Folha de Rosto.	Nome do CEP Responsavel
395305	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira - IMIP
 Voltar	