



UNIVERSIDADE DE CAMPINAS – UNICAMP
Faculdade de Ciências Médicas – FCM

CAROLINA QUITETE BARRETO

**ACRÔNIMO “PLLECCTH” NA PRÁTICA CLÍNICA DO DERMATOLOGISTA:
MANUAL PRÁTICO**

**“PLLECCTH” ACRONYM IN THE CLINICAL PRACTICE OF THE
DERMATOLOGIST:
PRATICAL MANUAL**

CAMPINAS- SP 2023

CAROLINA QUITETE BARRETO

ACRÔNIMO “PLLECCTH” NA PRÁTICA CLÍNICA DO DERMATOLOGISTA:
MANUAL PRÁTICO

Tese apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp como requisito para obtenção de título de Mestra em Ciências na área de concentração Qualificação dos Processos Assistenciais.

ORIENTADORA: PROFA. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL

TESE DEFENDIDA PELA ALUNA CAROLINA QUITETE BARRETO,

E ORIENTADA PELA PROF^a. DRA. RENATA FERREIRA MAGALHÃES

CAMPINAS- SP 2023

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

B275a Barreto, Carolina Quitete, 1994-
Acrônimo "PLLECCTH" na prática clínica do dermatologista : manual
prático / Carolina Quitete Barreto. – Campinas, SP : [s.n.], 2023.

Orientador: Renata Ferreira Magalhães.
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Micologia. 2. Dermatologia. 3. Prática profissional. I. Magalhães, Renata
Ferreira, 1972-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Informações Complementares

Título em outro idioma: "PLLECCTH" acronym in the clinical practice of the dermatologist :
practical manual

Palavras-chave em inglês:

Mycology

Dermatology

Professional practice

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Renata Ferreira Magalhães [Orientador]

Andréa Fernandes Eloy da Costa França

Mônica Nunes de Souza Santos

Data de defesa: 01-02-2023

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0000-5437-361X>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2307175274850089>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

CAROLINA QUITETE BARRETO

ORIENTADOR: PROF. DRA. Renata Ferreira Magalhães, FCM/ UNICAMP

MEMBROS TITULARES:

- 1. PROF. DRA. Renata Ferreira Magalhães**
- 2. PROF. DRA. Andréa Fernandes Eloy da Costa França**
- 3. PROFA. DRA. Mônica Nunes de Souza Santos**

Programa de Pós-Graduação em Ciências aplicadas à Qualificação Médica, área de concentração Qualificação dos Processos Assistenciais, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 01/02/2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, a quem devo tudo que sou. Aos meus pais, Rita e Carlos, que não mediram esforços para que eu atingisse meus objetivos profissionais. Ao meu marido Yuri, que esteve sempre ao meu lado, me apoiando e me incentivando a alcançar os meus sonhos. À minha orientadora, Dra. Renata Magalhães, pela atenção dedicada e pelos ensinamentos, que foram essenciais para a minha formação como dermatologista. Aos meus colegas de residência, Bruna, Fernando, Isabela e Helena, que trilharam ao meu lado esse caminho e à equipe de médicos assistentes e residentes do departamento de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, que gentilmente colaboraram com os casos clínicos que compõem este trabalho.

RESUMO

INTRODUÇÃO: As doenças infecciosas de apresentação vegetante- verrucosa que compõem a sigla PLECT são frequentes e têm epidemiologia que se modifica ao longo do tempo. O estudo destas doenças tem ganhado importância em função do aumento do número de pessoas imunossuprimidas, uso excessivo de antibióticos e antifúngicos e aumento do número de viagens internacionais. No entanto, apesar de extensamente didático, atualmente o acrônimo PLECT é pouco conhecido em outros países e há apenas escasso material bibliográfico disponível para estudo acerca do tema. É necessário aprimorar o estudo e promover atualização sobre o tema para que sejam realizados mais diagnósticos, abordagem mais adequada e se reduza a morbimortalidade dessas doenças. **OBJETIVO:** realizar revisão de literatura e na experiência do serviço de dermatologia e micologia da FCM/ Hospital das Clínicas da Unicamp e produzir material de estudo atualizado e voltado para as necessidades atuais dos profissionais a respeito das doenças infecciosas de apresentação vegetante- verrucosa prevalentes no Brasil, constituindo o acrônimo PLLECCTH, ou PLECT modificado. **METODOLOGIA:** revisão narrativa da literatura sobre o tema, coleta e organização dos casos do serviço e por fim, elaboração de manual prático acerca do acrônimo, além de publicação de artigo. **DISCUSSÃO:** O acrônimo PLLECCTH inclui as doenças infecciosas de apresentação vegetante- verrucosa, às quais a epidemiologia tem se modificado nos últimos anos e cursam com alta morbimortalidade. O termo facilita a memorização destas doenças, bem como o manual prático facilita a condução, com diagnóstico e tratamento adequados. **CONCLUSÃO:** o trabalho busca reforçar a importância do estudo das doenças infecciosas de acometimento cutâneo vegetante- verrucoso e disseminação do acrônimo PLLECCTH.

Palavras – Chave (DeCS): Micologia; Dermatologia; Prática profissional

Projeto Submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa

Aceito em 28 de Agosto de 2020

CAAE: 29640220.3.0000.5404

ABSTRACT

INTRODUCTION: Verrucous-presenting infectious diseases with a vegetative form are the acronym PLECT and their epidemiology often changes over time. Importance of the study of these diseases is increasing due to higher numbers of international travels, prolonged use of antibiotics and antifungals, and the increase in the number immunosuppressed people. However, despite being extensively used in Brazil, currently the acronym PLECT isn't known in other countries and there is very little bibliographic material available for study on the subject. It is necessary to improve the study and promote an update on the acronym PLECT so that more diagnoses are made, carrying out an adequate approach, therefore reducing morbidity and mortality of these diseases. **OBJECTIVE:** to carry out a review of the literature and the experience of the dermatology and mycology service at FCM/ Hospital das Clínicas at Unicamp and to produce updated study material aimed at the current needs of professionals regarding infectious diseases of vegetative-verrucous presentation prevalent in Brazil, constituting the acronym PLLECCTH, or modified PLECT. **METHODOLOGY:** narrative review of the literature on the subject, collection and organization of service cases and, finally, development of a practical manual about the acronym, in addition to publication of an article. **DISCUSSION:** The acronym PLLECCTH includes infectious diseases with vegetative-verrucous presentation, whose epidemiology has changed in recent years and present high morbidity and mortality. The term facilitates the memorization of these diseases, as well as the practical manual facilitates the conduction, with adequate diagnosis and treatment. **CONCLUSION:** the paper seeks to reinforce the importance of studying infectious diseases involving vegetative-verrucous skin and dissemination of the acronym PLLECCTH.

Key – Words (DeCS): Mycology; Dermatology; Professional Practice

SUMÁRIO

Introdução-----	pág 09
Objetivos-----	pág 11
Métodos-----	pág 12
Resultados-----	pág 13
Discussão-----	pág 87
Conclusão-----	pág 88
Referência Bibliográfica-----	pág 90
Anexo 1-----	pág 97

1. INTRODUÇÃO

O acrônimo PLECT, amplamente conhecido e aplicado no Brasil, reúne doenças infecciosas altamente prevalentes no país (1). Consiste em uma forma de facilitar a elaboração de diagnósticos diferenciais de lesões cutâneas vegetantes-verrucosas, permitindo a condução clínica adequada (1). O conceito propedêutico dermatológico destas lesões sólidas, são as que apresentam aspecto em couve-flor e muitas vezes com superfície verrucosa, no entanto tal mnemônico não é mundialmente conhecido e há escassa literatura a respeito. Na base de dados do Pubmed e Scielo, por exemplo, há apenas um artigo publicado acerca do tema, de autoria brasileira, e que retrata o pioderma gangrenoso, uma doença não infecciosa, como um diagnóstico diferencial do acrônimo (1).

As doenças abordadas pelo acrônimo PLECT, muitas vezes denominada de síndrome vegetante – verrucosa, são respectivamente paracoccidioidomicose, leishmaniose, esporotricose, cromoblastomicose e tuberculose cutânea, as quais são micoses profundas, protozoonose e micobacteriose (1). Assim como as micoses que compõem o PLECT clássico, a lobomicose, criptococose e histoplasmose também têm ganhado importância pela crescente incidência e como possuem apresentação verrucosa, foram incluídos nesse estudo, compondo o PLECT modificado, ou PLLECCTH (2,3).

As micoses subcutâneas (lobomicose, esporotricose e cromoblastomicose) e sistêmicas (paracoccidioidomicose, criptococose e histoplasmose) são infecções causadas por fungos, os quais são seres vivos com DNA delimitado por dupla membrana envolvente (eucariontes), aeróbicos, de nutrição heterotrófica por absorção e armazenamento de glicogênio (4,5). As infecções são, em grande maioria, originadas por fontes exógenas e são adquiridas através de inalação, ingestão ou implantação traumática (4,5). Alguns fungos são conhecidos por causarem infecções limitadas à pele, enquanto outros causam infecções em outros órgãos (4,5). Estima-se que os óbitos causados por fungos são mais frequentes do que as mortes causadas por malária, câncer de mama e próstata e são semelhantes aos da tuberculose e HIV e que mais de 1 milhão de pessoas morram ao ano por infecções fúngicas (6).

As micoses têm se mostrado cada vez mais importantes em função da crescente incidência de pacientes com imunossupressão por tratamento de diversas doenças, AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), câncer, transplantes, nutrição parenteral, uso excessivo de antibióticos e corticoesteroides, além do aumento do número de viagens nacionais e internacionais, que facilitam a disseminação dos microorganismos em nível mundial (7).

Além disso, terapias imunobiológicas têm ganhado espaço no arsenal terapêutico de inúmeras doenças tanto na Dermatologia para tratamento de psoríase, hidradenite supurativa, dermatite atópica, entre outras doenças, quanto nas demais especialidades, e muitos desses medicamentos são associados a maior risco de infecções fúngicas invasivas, como por exemplo, os inibidores de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa) (7).

Nos últimos anos novos patógenos surgiram, enquanto outros que estavam praticamente erradicados emergiram e fungos antes considerados inócuos passaram a serem causadores de doença (3,8). Os Centros de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos das Américas (EUA) estimam que cerca de 1.5 milhões de fungos existam e que cerca de 600 são reconhecidos como patogênicos (3,8). Atualmente, qualquer fungo capaz de crescer na temperatura do receptor (37 graus) e sobreviver em um estado de baixa redução oxidativa deve ser considerado como potencial patógeno (3,8).

Além disso, fungos resistentes a terapias habituais tem se tornado um problema de saúde pública (9). O arsenal terapêutico, apesar de ainda muito limitado, apresentou ganho recente de novas drogas, que, no entanto, ainda demandam estudo para que sejam consolidadas (10). A cromoblastomicose e lobomicose, por exemplo, são infecções fúngicas subcutâneas que, apesar de possuírem um impacto econômico importante por causar morbidade e absenteísmo, ainda não apresentam tratamento medicamentoso eficaz (11–16).

Com relação à protozoonose do acrônimo, a leishmaniose tegumentar americana (LTA) apresenta grande importância pois acomete entre 0,7 e 1 milhão de pessoas anualmente e estima-se que 350 milhões vivam em áreas de risco (17–19). Cerca de 90% dos casos ocorrem em 6 países, sendo o Brasil um deles (20). Atualmente, apesar de ser uma doença de alta incidência e que gera deformidades, não há consenso a respeito do tratamento, o que dificulta o manejo (20–22). Em função de

todos estes fatores, a Leishmaniose é considerada uma das seis doenças prioritárias para o desenvolvimento de novos tratamentos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (17,23).

Por outro lado, a tuberculose cutânea, uma micobacteriose, é uma forma de tuberculose que acomete apenas 1-2% dos casos de doença extrapulmonar, mas que mimetiza inúmeras doenças, sendo assim importante o seu conhecimento, seu diagnóstico e tratamentos precoces (24). Ademais, assim como as infecções fúngicas, as formas extrapulmonares possuem tendência de aumento de sua frequência em função da crescente taxa de pacientes imunossuprimidos, sendo necessário estudo (25).

Pela extensa importância das doenças que compõem o acrônimo PLECT modificado ou PLLECCTH e da escassez de fontes para estudo, faz-se necessário o desenvolvimento de bibliografia atualizada. Desse modo, o objetivo deste trabalho é desenvolver um manual prático atualizado para estudo, condizente na recente epidemiologia, que facilite o diagnóstico correto destas doenças e assim, reduza morbimortalidade dos pacientes portadores da síndrome vegetante-verrucosa.

2. OBJETIVOS

1. Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura disponível e elaborar manual prático para estudo a respeito das doenças que compõem o acrônimo PLLECCTH.

2. Objetivos específicos:

- a) Realizar revisão narrativa sobre os temas que compõem o PLLECCTH, englobando atualizações diagnósticas e terapêuticas;
- b) Realizar levantamento de casos ilustrativos do serviço de dermatologia e micologia do serviço;
- c) Elaborar manual prático baseado em casos reais, com métodos de diagnóstico e guia terapêutico, para formação dos residentes em dermatologia e para auxiliar o médico clínico geral e dermatologista na sua prática diária.

3. MÉTODOS

1. Revisão da literatura

Foi realizada revisão bibliográfica narrativa sobre as doenças infecciosas caracterizadas como pertencentes ao acrônimo PLECT modificado ou PLLECCTH, sua epidemiologia na atualidade, agentes, formas clínicas existentes, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis. Os artigos foram buscados na base de dados do Pubmed, Scielo, Lilacs e foram incluídos artigos de revisão sistemática, revisão narrativa, metanálise, relatos de caso, artigos originais e guias práticos publicados entre 2000 e 2021 a respeito de cada doença, publicados em português, espanhol e inglês. Além disso, foram incluídos manuais e guias terapêuticos do ministério da saúde do Brasil e livros-texto acerca do tema, sendo avaliados no total 77 referências.

2. Busca de casos ilustrativos

Foi realizada a busca dos casos de PLLECCTH no arquivo de imagens da Dermatologia e no banco de exames da micologia, histopatologia e parasitologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, tendo como critérios de inclusão ser paciente e ter sido atendido no Ambulatório de Dermatologia entre os anos de 2000 e 2021. Foram excluídos do estudo os pacientes que não desejaram participar, os atendidos antes do ano de 2000 ou após 2021. Os pacientes incluídos na pesquisa compõem exemplos de doenças do acrônimo PLLECCTH, ressaltando a apresentação clínica e demonstração do agente à microscopia e cultura. A compilação do material e organização de casos clínicos atendidos no Serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp constitui a parte final, sendo que informações sobre evolução dos casos foram buscadas nos prontuários dos pacientes.

3. Elaboração do produto do mestrado profissional

Foi elaborado manual prático baseado na revisão da literatura, ordenado de acordo com a inicial das doenças que compõem o acrônimo PLLECCTH e estruturado da seguinte forma para cada uma das doenças abordadas:

A) Caso Clínico

Antecedendo a revisão bibliográfica de cada doença estudada há um clínico ilustrativo de apresentação cutânea vegetante-verrucosa atendido no serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp, no qual consta o quadro clínico, epidemiologia, diagnóstico e tratamento realizado.

B) Corpo do Texto

Após breve explanação a respeito do caso ilustrativo, no corpo do texto é discorrida a epidemiologia, etiologia, quadros clínicos possíveis (não apenas a forma vegetante-verrucosa), diagnóstico e tratamento da doença em questão, associados a imagens clínicas e de métodos diagnósticos do serviço condizentes com o tema.

4. RESULTADOS

1. PLLECCTH: Manual Prático

a) Paracoccidioidomicose

Autores: Carolina Quitete Barreto, Nathalia Lopes Iori, Isabela Vilela Brum, Andréa Eloy, Mariana Valbon Beleli, Patrícia Andréia R. Ferreira, Bruna F. Padilha de Menezes, Elemir Macedo de Souza, Letícia Maria Cintra

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 18 anos, previamente hígido, referia surgimento há 2 meses de pápulas eritematosas e pruriginosas nos membros superiores e face. Trabalhava com carga e descarga de alimentos, ficando grande parte do tempo em contato com galpões de depósitos contendo fezes de pombo e poeira. Procurou por atendimento médico, sendo prescritas 3 doses de penicilina benzatina intramuscular e 7 dias de cefalexina oral, além de hidroxizine, loratadina e dipirona. Não apresentou qualquer melhora das lesões e procurou pelo Pronto Socorro do Hospital de Clínicas da Unicamp, sendo encaminhado à Dermatologia. Negava outros sintomas sistêmicos. Ao exame físico, foram observadas múltiplas pápulas eritematosas, túmidas, algumas umbilicadas, molusco-símile, outras verrucosas na face e tronco. Palpados linfonodos em cadeia cervical bilaterais, de aproximadamente 2cm, visíveis a olho nu sob a pele. Aventadas as hipóteses de paracoccidioidomicose (forma juvenil) e criptococose, além das outras doenças que compreendem o acrônimo PLLECCTH. Optada pela solicitação de exames laboratoriais, sorologias e biópsia de duas lesões no abdome e lábio superior, com envio dos fragmentos para estudo histopatológico e culturas. À histopatologia, foi flagrada dermatite crônica granulomatosa com

frequentes estruturas fúngicas leveduriformes de diâmetros variado, associada a hiperplasia epidérmica. A pesquisa direta de fungos foi positiva e a sorologia para paracoccidioidomicose no sangue apresentou anticorpos totais reagentes 1/64. O paciente foi tratado com itraconazol 200mg/dia, com regressão das lesões cutâneas após 3 meses.



Figuras 1,2 e 3. As figuras acima demonstram pápulas eritematosas, algumas de centro umbilicado, outras verrucosas na face e membros superiores.

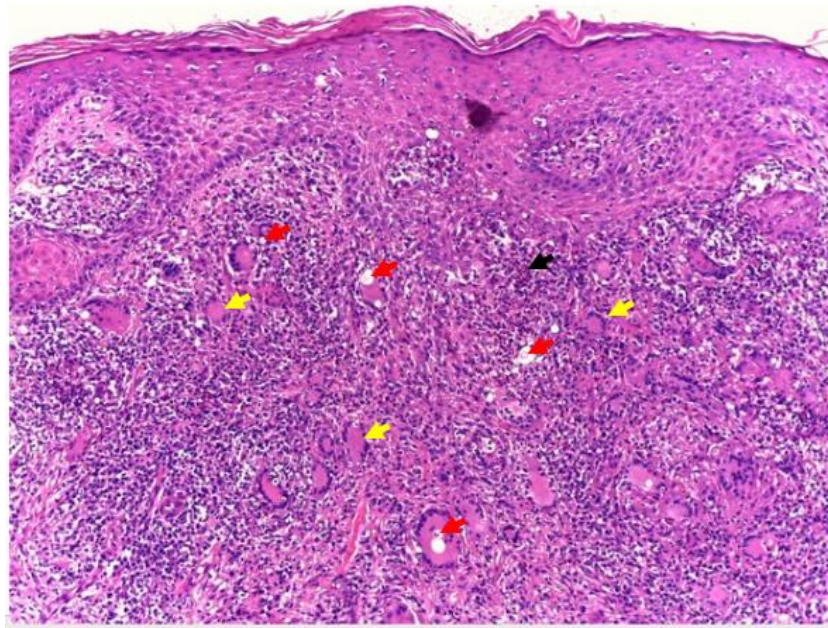


Figura 4. H&E (x100): Hiperplasia da epiderme, denso exsudato inflamatório na derme, com substituição de todos os anexos, com abscesso (seta preta), gigantócitos (setas amarelas), vários deles com leveduras no seu citoplasma (setas vermelhas). Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

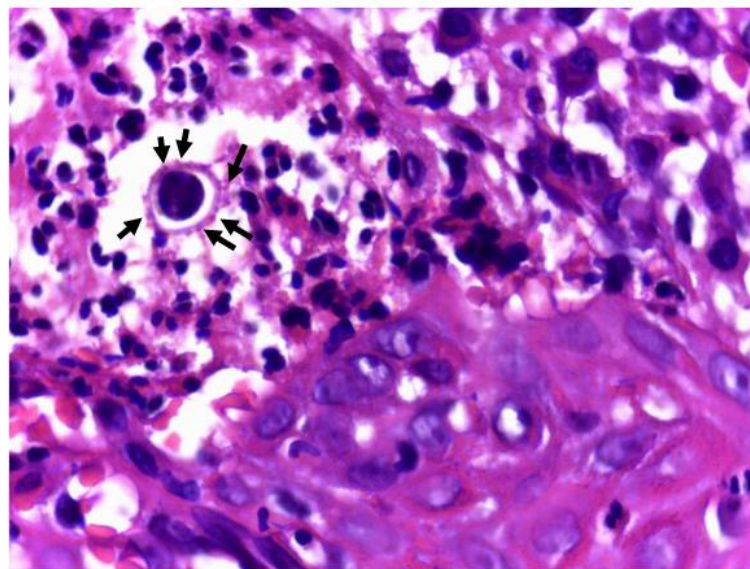


Figura 5. H&E (x400): apontada pelas setas pretas, a cápsula da levedura exibe projeções correspondentes a cromídios que se exteriorizam (criptoesporulação). Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

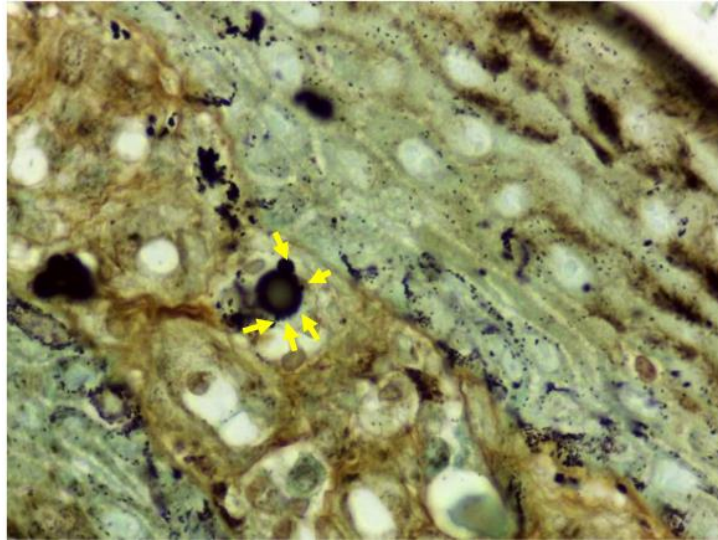


Figura 6. Grocott (x1000): as setas amarelas apontam a esporulação. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

Introdução

A paracoccidioidomicose constitui uma infecção fúngica sistêmica de alta prevalência no Brasil e, apesar de ainda ser muito negligenciada, é uma frequente causa de mortes no país (26,27). Atualmente, está em 8o lugar no ranking de mortalidade por doenças infecciosas crônicas, o que mostra a importância no estudo da doença (26).

Epidemiologia

A paracoccidioidomicose constitui a 2ª micose endêmica mais prevalente na América Latina e o Brasil é responsável pela maior parte dos casos, cerca de 80% (26). No país, não há dados precisos a respeito da epidemiologia pois não consiste em uma doença de notificação compulsória nacional, porém estima-se a incidência de 1-3,7 novos casos ao ano a cada 10.000 habitantes (26).

A doença é endêmica no Sudeste, Sul e Centro-Oeste do país e hiperendêmica na região da Amazônia (26,28). Com relação à mortalidade, entre os anos de 1996 e 2006 foram registradas 0,9 a 1,0 mortes / 1.000.000 habitantes / ano no Brasil (28). Além disso, 1,4 a 1,5% dos portadores de AIDS apresentam paracoccidioidomicose, geralmente disseminada, dessa forma, com alta taxa de mortalidade (28).

A doença predomina entre os 30 e 60 anos de idade, em adultos do sexo masculino (3-10 homens: 1 mulher), o que pode se dever à maior exposição laboral dos homens em zonas rurais e à presença do estrogênio como fator protetor para as mulheres (26,29). No Brasil, o estudo de *Martinez* estimou que entre 50-80% dos doentes apresenta contato prolongado com a zona rural (28).

Deste modo, a paracoccidioidomicose é uma doença de importância tanto médica, quanto financeira, visto que gera um grande impacto aos serviços de saúde e é importante causa de absenteísmo no trabalho, podendo ser considerada também uma patologia ocupacional (5).

Etiologia

A doença é causada por dois agentes, o *Paracoccidioides brasiliensis*, mais prevalente no Brasil e nos outros países, e o recém-descoberto *Paracoccidioides lutzii* (26,30). Tratam-se de fungos dimórficos, isto é, a 37°C apresentam-se na fase de levedura e a 28°C, na fase de micélio, que habitam o solo de regiões úmidas e infectam o homem através da inalação de propágulos na forma de micélio (26,30).

A maioria das pessoas infectadas não desenvolve a paracoccidioidomicose e, nestes casos, geralmente há predomínio da resposta Th1, na qual são formados granulomas que contém a replicação do fungo (29,31). Nos casos em que há maior gravidade da doença, costuma-se flagrar o padrão Th2 de resposta imune, a qual estimula a produção de anticorpos específicos, que não são capazes de deter a progressão da doença (31).

Os agentes podem permanecer latentes no trato respiratório e nos linfonodos mediastinais por até 60 anos e a manifestação da doença depende de diversos fatores, entre eles a imunidade do hospedeiro, o estado nutricional, a carga fúngica inalada e a virulência do microrganismo (31).

Quadro Clínico

A paracoccidioidomicose apresenta duas formas clínicas: infecção e a doença propriamente dita, que é subdividida em aguda, subaguda e crônica (27).

A infecção é um estágio predominantemente assintomático, que pode durar décadas, em que o agente permanece latente no trato respiratório (27). Dependendo do estado imunológico do paciente, em uma pequena parcela de pacientes pode-se desenvolver uma pneumonia aguda ou crônica, que se assemelha à infecção da tuberculose (26,27).

No que diz respeito à paracoccidiodomicose aguda/subaguda ou forma juvenil, ela é responsável por cerca de 5-25% dos casos e comumente afeta crianças e jovens até 35 anos, sem predileção por sexo, o que justifica o nome da forma clínica (26). Nesta forma, há envolvimento do sistema mononuclear fagocítico e, por conta da supressão da resposta imune celular, trata-se da forma mais grave da doença (26). Os sintomas duram entre semanas e poucos meses e habitualmente são febre, perda ponderal e linfonodomegalia, principalmente de cadeias cervicais, axilares e inguinais, de aspecto inicialmente endurecido, que pode evoluir para supuração (29,30). Outras cadeias podem ser afetadas, incluindo até mesmo linfonodos profundos (29). Além disso, é comum a presença de anemia e nesta fase pode ocorrer acometimento de medula óssea e hepatoesplenomegalia (29). É prevalente também a icterícia, que decorre da obstrução do trato biliar por um linfonodo ingurgitado, além do acometimento de ossos, adrenais e trato digestivo (29).

Com relação ao quadro cutâneo, as lesões comumente são descritas como nódulos ou pápulas eritemato-violáceas, que podem ocorrer por todo o tegumento, como visto no caso apresentado, e podem supurar (32). As lesões mucosas mais raras e podem tanto simular amigdalites crônicas, quanto surgir na forma de lesões ulcero-vegetativas e verrucosas (32). Na cavidade oral, pode ocorrer a chamada estomatite moriforme, que se trata de ulcerações superficiais no palato, que podem se estender para gengiva e língua, de bordas irregulares (26,29).

Na forma crônica ou adulta, estima-se a prevalência entre 74 e 96% dos casos e os sintomas respiratórios são exuberantes em cerca de 90% deles, incluindo dispneia e tosse produtiva, além de perda ponderal importante (26). Podem também surgir massas peri-hilares, linfonodo e hepatoesplenomegalia, lesões osteolíticas, envolvimento adrenal e, menos comumente em Sistema Nervoso Central (27,32). Como fatores de risco importantes para o desenvolvimento da forma crônica, tem-se o tabagismo e o etilismo como predisponentes (31). As lesões cutâneas podem se apresentar de diversas formas, o que dificulta o diagnóstico (26). A seguir serão

demonstrados casos clínicos de paracoccidioidomicose crônica atendidos no serviço de Dermatologia da Unicamp.

A imagem abaixo pertence a trabalhador rural de 73 anos, tabagista, que referia lesão escrotal verrucosa há 2 anos de crescimento progressivo e dor intensa, associado a sintomatologia respiratória. Ao exame físico, apresentava lesão ulcerada de fundo granuloso e bordas verrucosas em transição de bolsa escrotal e região inguinal direita. Foram aventadas as hipóteses de doenças do acrônimo PLLECCTH, além de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) e carcinoma espinocelular. Prosseguiu-se à biópsia, cujo anatomopatológico flagrou dermatite crônica associada a microabscessos intraepidérmicos, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e estruturas fúngicas de tamanhos variados, algumas com criptoesporulação múltipla, sendo realizado o diagnóstico de paracoccidioidomicose, na forma crônica. Fez uso de Itraconazol por 12 meses, com resolução completa.



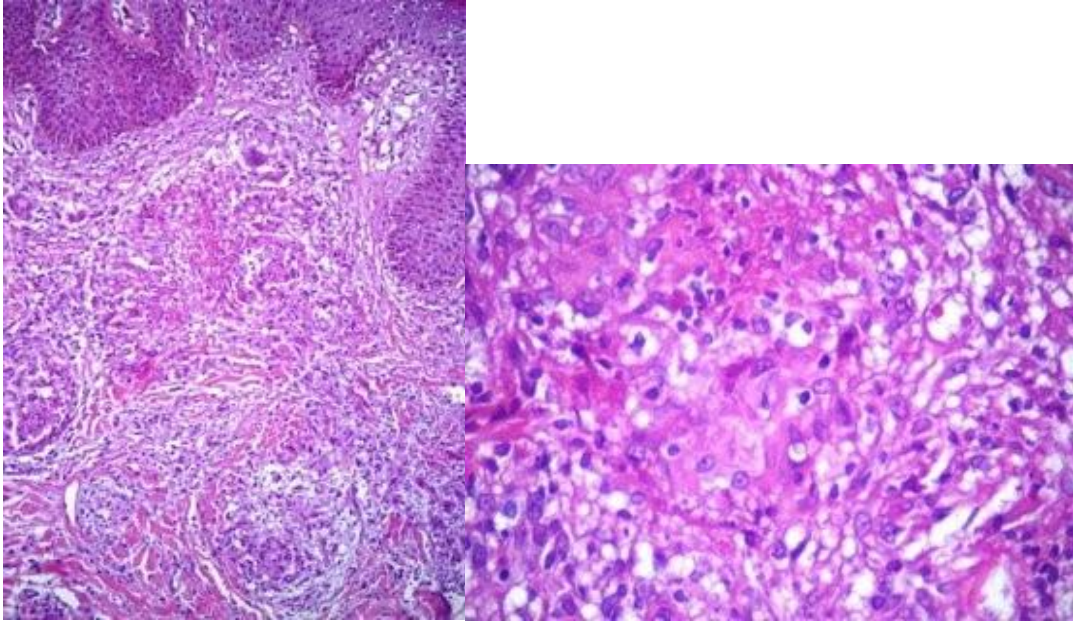
Figura 7. Úlcera de fundo granuloso e bordas verrucosas em transição de bolsa escrotal e região inguinal direita.

Outro caso do serviço trata-se de paciente do sexo masculino, de 25 anos, com queixa de surgimento de lesões papulosas hipercrômicas que coalesceram, formando placas e se disseminaram por todo o tegumento, sem outros sintomas associados e com sensibilidade térmica e tátil preservadas. Apresentava de antecedente pessoal o tabagismo e a drogadição.



Figura 8. Placas sarcoídeas na face e tronco, de coloração violácea.

Além das lesões cutâneas, apresentava linfonodomegalia cervical, axilar, epitroclear e inguinal de até 2cm de diâmetro, de consistência fibroelástica. Possuía também sorologias para *P. brasiliensis*, HIV, sífilis e hepatites B e C negativas. Durante a investigação, foi submetido a tomografia de tórax e abdome, que flagrou diversos linfonodos calcificados e aumentados de tamanho e à biópsia cutânea, cujo anatomo-patológico foi compatível com a forma sarcoídea da Paracoccidioidomicose, um tipo de forma crônica da doença, em que há poucas e indolentes lesões em função do equilíbrio entre o fungo e o sistema imune do hospedeiro e na qual a resposta imune Th1 organiza um granuloma tuberculoide (33–37). Nestes casos, a sorologia pode ser negativa, como no caso em questão, ou de baixos títulos (33–37). Com a evolução do caso, pode ocorrer a perda da resposta imune, com o aparecimento tardio dos sintomas sistêmicos (33–37).



Figuras 9 e 10. H&E (x100; x400 respectivamente): À esquerda, granulomas com áreas de necrose central e vários gigantócitos. À direita, levedura senescente, de paredes com contornos irregulares no interior de gigantócito. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

O paciente foi tratado com Itraconazol 400mg/dia, com regressão total das lesões.



Figura 11. Imagens demonstrando lesões cicatriciais após tratamento de paracoccidioidomicose.

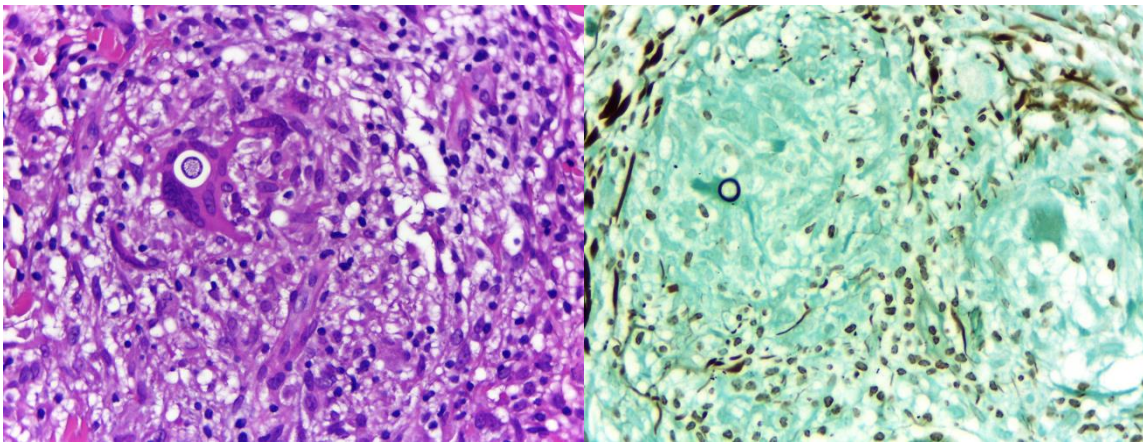
Por fim, é demonstrado abaixo caso clínico de paciente do sexo feminino, de 42 anos, que referia lesões semelhantes a picadas de inseto na região temporal direita há 5 anos, com progressão para a fronte e região malar. Havia sido tratada com medicações imunossupressoras, tendo como base a hipótese diagnóstica de lupus

eritematoso cutâneo crônico, sem melhora. Ao exame físico, apresentava placas eritematosas túmidas em região frontal, temporal e malar bilateral.



Figuras 12, 13 e 14. Placas sarcoídeas na fronte, região temporal e malar bilateral.

Aventadas as hipóteses de sarcoidose e PLLECCTH e realizada biópsia com exame anatomo-patológico que flagrou granulomas sarcoídeos confluentes, com eosinófilos e visualizada uma única levedura de 20 micrômetros. A pesquisa de fungos foi positiva para *Paracoccidioides sp.*



Figuras 15 e 16. H&E (x400); Grocott (x400): granulomas sarcoídeos, com única levedura, sem brotamento identificado. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

A investigação sistêmica foi negativa e a paciente não apresentava sintomas respiratórios. Foi firmado o diagnóstico de paracoccidioidomicose (forma crônica) e a paciente foi tratada com itraconazol, com melhora progressiva das lesões.

Diagnóstico

O diagnóstico é obtido através da visualização do fungo ou de elementos fúngicos em espécimes clínicas (escarro, raspado da lesão cutânea, biópsia de órgão acometido e aspirado de linfonodo) por diferentes métodos, entre eles a microscopia direta, cultura, histologia e ensaios imunológicos e moleculares (26).

a) Microscopia Direta

O diagnóstico pode ser feito através do achado da levedura em brotamento multipolar, com dupla membrana (aspecto de roda-de-leme) pelo exame micológico direto com KOH/Lugol a 10% de material biológico (expectoração, secreção, entre outros) (26). O escarro é positivo em 60-70% dos pacientes com a forma crônica e sintomas respiratórios (5).

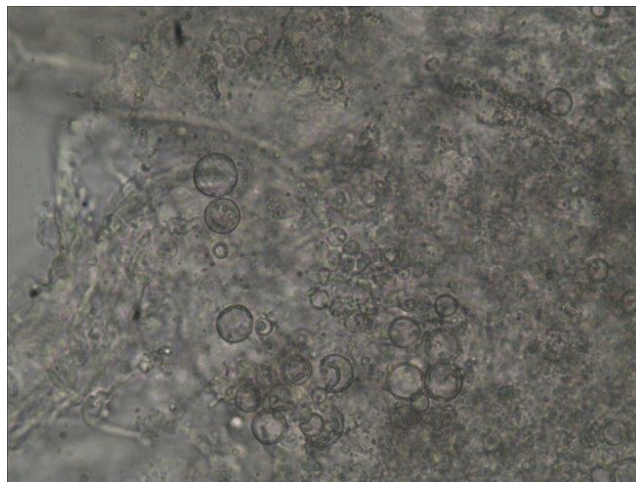


Figura 17. Microscopia direta demonstrando levedura de dupla membrana, com figuras de brotamento. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

b) Cultura

O meio de cultura habitualmente usado é o de Ágar Sabouraud e os fungos levam entre 3-4 semanas, até 2 meses para se desenvolverem, o que limita tal método diagnóstico (32). Além disso, são fungos dimórficos, portanto crescem tanto a 25 °C, adquirindo aspecto de “pipoca estourada” (coloração brancacenta, com centro enrugado), quanto a 37 °C, apresentando forma cerebriforme (32).



Figura 18. Cultura em aspecto de “pipoca estourada”. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

c) Histologia

À histologia, são vistos granulomas tuberculoides com criptoesporulação múltipla em roda de leme, principalmente na coloração de Grocott, mas também no PAS (31,32). Além disso, pode ser encontrado um processo inflamatório granulomatoso, cujo centro pode conter células fúngicas (31).

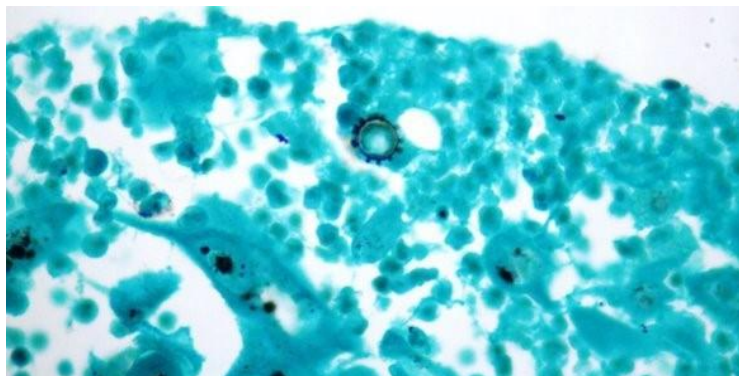


Figura 19. Grocott (x400): criptoesporulação múltipla em roda de leme e variação do diâmetro das leveduras. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

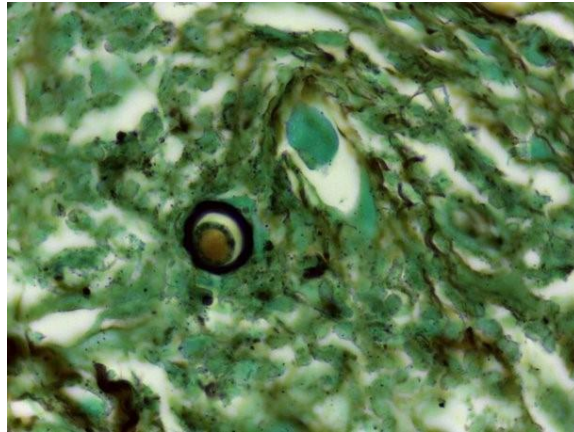


Figura 20. Grocott (x400): a levedura, no interior da cápsula, está emitindo alguns crônídios/esporos. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

d) Métodos Imunológicos e Moleculares

Os métodos imunológicos consistem na análise de anticorpos específicos através de diversos meios (teste de imunodifusão em gel, fixação de complemento, contraímuno eletroforese) e de detecção de antígenos (5,31). Com relação aos métodos moleculares, o PCR é usado para o diagnóstico (31). Ambos os métodos são importantes, visto que, como no primeiro caso, podem ser a única forma de detecção do microorganismo, no entanto não são validados.

Tratamento

A paracoccidiodomicose, diferente de outros fungos causadores de doença, apresenta boa resposta ao tratamento sistêmico. Podem ser empregadas sulfonamidas, como sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de 800/160mg (8/8 ou 12/12 horas), por 18- 24 meses a depender da cura clínica e micológica (no caso de crianças: sulfametoxazol 40 a 50mg/kg, trimetoprim 8 a 10mg/kg VO 12/12 h). No entanto, a melhor opção terapêutica consiste no uso dos derivados azólicos (5,26,29,31).

Segundo o Consenso Brasileiro de Paracoccidiodomicoses de 2017, o itraconazol, medicação mais usada, deve ser administrado na dose de 200mg/dia por 9-18 meses (no caso de crianças com <30kg e mais de 5anos: 5 a 10mg/kg/dia) (26).

Outras opções são o fluconazol (200-400mg/dia), o voriconazol 800mg/dia e a anfotericina B (desoxicolato de 0,5-0,7mg/kg/ dia; lipossomal/lipídica de 3-5mg/kg/ dia)

(26). Em casos graves, deve-se iniciar o tratamento com anfotericina B e, após estabilização da doença, trocar medicação por itraconazol (26).

Os testes sorológicos podem ser realizados a cada 6 meses para, além da melhora clínica, servirem de parâmetro para cura, sendo esperada redução para títulos baixos ou negatificação completa em até 24 meses (26).

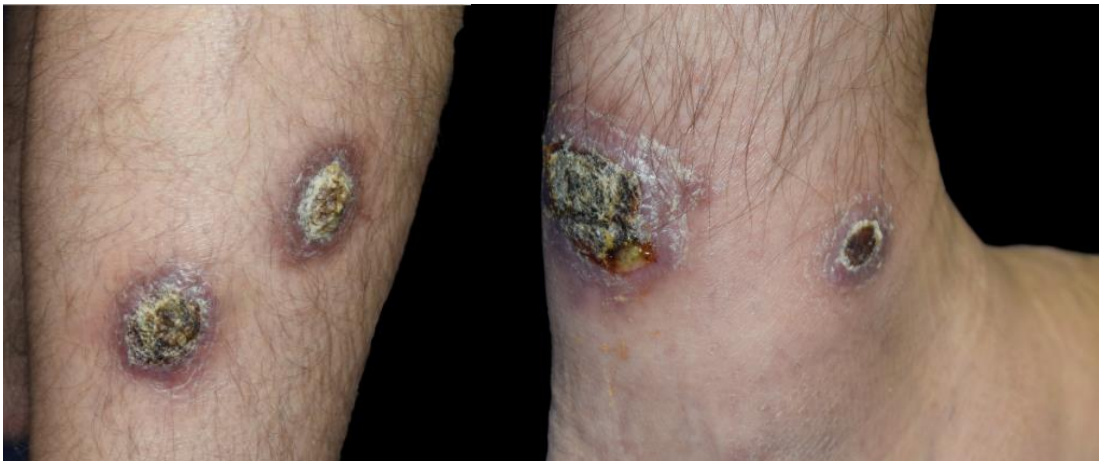
Resumo: paracoccidioidomicose

Epidemiologia	30-60 anos 3-10 homens: 1 mulher Hiperendêmica na Amazônia
Etiologia	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Paracoccidioides lutzii</i> Solo de regiões úmidas Inalação de propágulos
Quadro Clínico	• Infecção (assintomática; pneumonia) • Aguda/ subaguda/ juvenil: sistema mononuclear fagocítico, nódulos ou pápulas eritemato-violáceas, estomatite moriforme • Crônica: sintomas respiratórios, apresentações cutâneas mimetizadoras
Diagnóstico	Microscopia direta: levedura em aspecto de roda-de-leme Cultura (fungo dimórfico): 25 °C - "pipoca estourada"; 37 °C - cerebriforme Histologia: granulomas tuberculoides, criptoesporulação múltipla em roda de leme PCR
Tratamento	Itraconazol (adultos- 200mg/dia; crianças com <30kg e mais de 5anos: 5 a 10mg/kg/dia; duração: 9-18 meses) Sulfametoxazol + Trimetoprim (adultos- 800/160mg de 8/8 ou 12/12 horas; crianças- sulfametoxazol 40 a 50mg/kg, trimetoprim 8 a 10mg/kg VO 12/12 h; duração: 18- 24 meses) Casos graves- Anfotericina B (desoxicolato de 0,5-0,7mg/kg/ dia; lipossomal/lipídica de 3-5mg/kg/ dia)

b) Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino de 31 anos, natural e procedente do Estado de São Paulo, biólogo, relatava surgimento de lesões eritematosas nos membros inferiores semelhantes a picadas de inseto, sem prurido ou dor local, mas com crescimento progressivo há 3 meses. Há 1 mês havia evoluído com ulceração e saída de secreção das lesões, edema local e dor. Ao exame físico, apresentava múltiplas placas queratóticas nos membros inferiores, com halo hiperocrômico, algumas ulceradas, de fundo limpo e bordas bem delimitadas. Foi aventada a hipótese de Leishmaniose Tegumentar e realizada biópsia. Ao exame anatomo-patológico notou-se dermatite crônica granulomatosa dermo-hipodérmica com hiperplasia pseudoepiteliomatosa, microabscessos intraepiteliais, granulomas malformados, tuberculoides e centrados por áreas extensas de necrose coagulativa. A pesquisa de fungos e de bacilos álcool ácido resistentes (BAAR) pelas colorações de PAS, Grocott e Fite-Faraco, resultou negativa, no entanto o PCR da biópsia para *Leishmania* foi positivo, confirmando o diagnóstico. O paciente foi tratado com Glucantime por 21 dias, com melhora importante das lesões.



Figuras 21 e 22. Placas queratóticas de halo hiperocrômico nos membros inferiores, algumas ulceradas, com fundo limpo e bordas bem delimitadas.

Introdução

A Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) é uma doença historicamente negligenciada, mas que últimos anos tem ganhado importância em função de sua potencial morbimortalidade (21,23). Estima-se que hoje cerca de 350 milhões de pessoas vivam em zonas endêmicas, com alto risco de infecção pela doença e, por isso, ela é considerada uma das 6 doenças infecciosas de importância para a Organização Mundial de Saúde (OMS) (18,21). É causada por protozoário do gênero *Leishmania* e possui duas apresentações clínicas: tegumentar e visceral (23). Neste trabalho será abordada a forma tegumentar da doença.

Epidemiologia

A protozoonose é prevalente em regiões tropicais e subtropicais do globo e gera 2 milhões de casos novos anualmente dos quais 90% ocorrem no Afeganistão, Brasil, Irã, Peru, Arábia Saudita e Síria (18,20,38).

Nos últimos anos, houve um aumento na incidência em função da crescente urbanização, com exposição da população a ambientes selvagens nos quais a *Leishmania* habita (39). No Brasil, em 2019 foram registrados 16135 casos de Leishmaniose, uma explosão de casos em comparação com 2018, no qual foram notificados apenas 693 de acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN).

Etiologia

Aproximadamente 15 espécies de *Leishmania* são responsáveis pela Leishmaniose Tegumentar (38). O Brasil apresenta a maior variedade de espécies, principalmente na região amazônica (38). No país, a *L. (V.) braziliensis* corresponde a 80% dos casos, seguida pela *L. (L.) amazonensis* (20%) e *L. (V.) guyanensis* (21,39).

A infecção decorre da picada da fêmea do flebotomíneo ou mosquito-palha infectada pela *Leishmania* (23). O vetor inocula a forma promastigota do parasita na derme do homem através da picada e eliminação da saliva contaminada (23). Este processo gera ativação e infiltração de neutrófilos no tecido, que tornam o ambiente extracelular inóspito aos promastigotas. Os macrófagos então os fagocitam, o que culmina na conversão à forma amastigota (23,40), a qual possui mecanismos de defesa que permite sobrevivência e multiplicação, perpetuando a infecção (40).

Na maioria dos casos de Leishmaniose Tegumentar, ocorre resolução espontânea da doença em função da predominância da resposta imune celular tipo I (40).

Quadro Clínico

A Leishmaniose Tegumentar é dividida em formas cutânea (localizada e disseminada) e mucosa e ocasiona lesões extremamente estigmatizantes (17,40). A doença é considerada uma grande imitadora, pois pode ser confundida com diversas doenças, como paracoccidioidomicose, micobacterioses, cromoblastomicose, histoplasmose, sífilis, esporotricose, carcinomas basocelular e espinocelular, hanseníase virchowiana, lobomicose, sarcoidose, queratoacantoma, carcinoma de células de Merkel, Sarcoma de Kaposi e linfoma (17,41).

A apresentação clínica varia de acordo com a resposta imune do hospedeiro e também da espécie de *Leishmania* (40). Entre as espécies mais prevalentes no Brasil, a *Leishmania (V). braziliensis* gera, na maioria dos casos, a forma cutânea - mucosa, na qual há predomínio da imunidade celular. A *Leishmania (L). amazonensis* está relacionada à forma cutânea, em que há também predomínio da imunidade celular, e à forma cutânea difusa, na qual há predomínio da resposta imune humoral (40). Por fim, a *Leishmania (L). guyanensis* gera habitualmente a forma cutânea. As formas clínicas serão abordadas a seguir (40).

1. Forma Cutânea

Após a picada do flebotomíneo, há o surgimento de pápula no local, que evolui para formação de nodulação e a seguir lesão nódulo-ulcerada, sem dor associada (17,19). Nesta fase, as lesões crescem lentamente e podem apresentar-se como formações vegetantes-verrucosas, queratóticas e infiltradas e, quando restritas ao sítio da picada, são enquadradas na forma localizada (17,40). A maioria dos casos pode apresentar resolução espontânea, com cicatrização após 3 a 18 meses, porém em 10% há evolução para a forma crônica da doença, necessitando de terapia específica (17,19). Em raros casos, podem ocorrer múltiplas lesões em um único paciente função de numerosas picadas ou disseminação hematogênica (17,19). Além disso, lesões em cicatrização que apresentam ativação e progressão das bordas são enquadradas em um tipo especial de forma cutânea localizada, a recidiva cútis (40).



Figuras 23 e 24. À esquerda, úlcera única de bordas emolduradas e centro granuloso no membro inferior, compatível com leishmaniose tegumentar americana localizada. À direita, lesão cicatricial após tratamento medicamentoso.

Por outro lado, em pacientes com imunossupressão, pode ocorrer disseminação hematogênica e linfática, gerando a forma disseminada, que se caracteriza por múltiplas lesões cutâneas e em até 30% dos casos pode cursar com lesões mucosas (17,19,41). Nesses casos, há uma resposta imune celular deficiente,

que permite a multiplicação do protozoário de forma exponencial, gerando uma parasitemia, que pode culminar até mesmo sintomatologia sistêmica (febre, mialgia, cefaleia, emagrecimento, anorexia) (17,19,40).



Figuras 25 e 26. Forma cutânea localizada no membro inferior: úlceras de bordas elevadas e centro granuloso grosseiro.

2. Forma Mucosa

A forma mucosa é caracterizada por úlceras de fundo limpo e bordas emolduradas que frequentemente surgem nos lábios e narinas, associadas com congestão nasal e epistaxe, e culminam na destruição do septo nasal, lábios e palato (17,19). Pode ocorrer de forma concomitante com as lesões cutâneas na forma disseminada, mais prevalente em imunossuprimidos, mas também pode se instalar após a resolução das lesões no tegumento (17,41).



Figura 27. Úlcera infiltrando e destruindo assoalho e septo nasal.

Diagnóstico

O diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar decorre de critérios clínicos e laboratoriais compatíveis com a doença (21,40). Atualmente há uma série de métodos diagnósticos disponíveis e cada um deles apresenta peculiaridades que limitam sua precisão. Abaixo serão descritos os principais métodos usados: PCR, testes sorológicos, exame direto, cultura, anatomo-patológico e Intradermoreação de Montenegro.

1. Polymerase chain reaction (PCR)

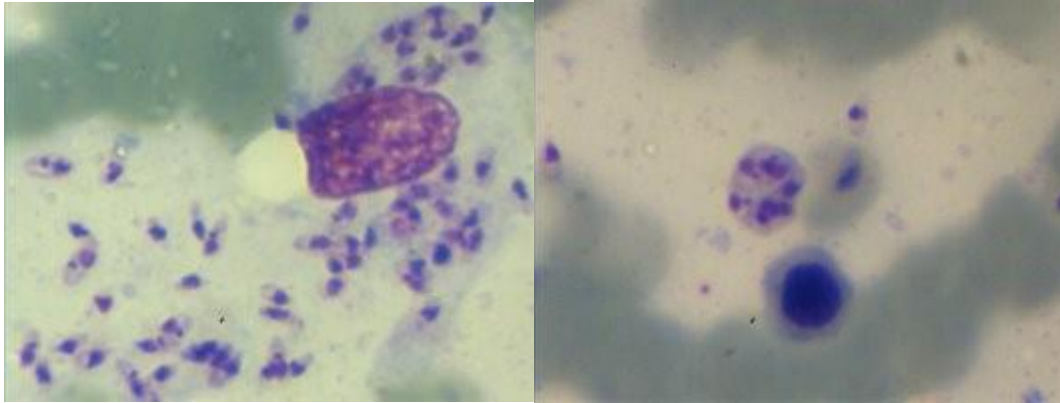
O PCR consiste na amplificação do DNA da *Leishmania* presente em amostras de pele e mucosas e é o método de maior sensibilidade e especificidade em comparação com o método sorológico ELISA, Intradermoreação de Montenegro, de acordo com metanálise de *Heber Paulino Pena et al*, que englobou estudos disponíveis até 2020 nas bases de dados Pubmed/Google Scholar/Embase (21,40). No entanto, possui custo elevado, o que limita seu uso e em pacientes nos quais a resposta celular tipo I predomina, pode ser negativo (21).

2. Testes Sorológicos

Os testes sorológicos, como o ELISA, Western Blot e IFA (Imunofluorescência Indireta), habitualmente apresentam-se em baixos títulos no início da doença e possuem alta especificidade em pacientes previamente hígidos (21,39). No entanto, apresentam reação cruzada outras doenças, como a doença de Chagas e Paracoccidioidomicose (21,39). Deste modo, é um exame adequado para rastreio da doença e não para confirmação (21).

3. Exame direto e cultura

O Exame direto pode ser realizado através da coleta de material do escarificado da borda da lesão, imprint de fragmentos excisados e conteúdo de biópsia aspirativa e coloração com Giemsa ou Leishman, com posterior análise ao microscópio, onde é flagrada a forma amastigota (39,40). É um exame de baixo custo, cuja positividade firma o diagnóstico da doença, no entanto as chances de encontrar as formas amastigotas diminuem ao longo do tempo, isto é, lesões antigas podem não demonstrar o agente (39).

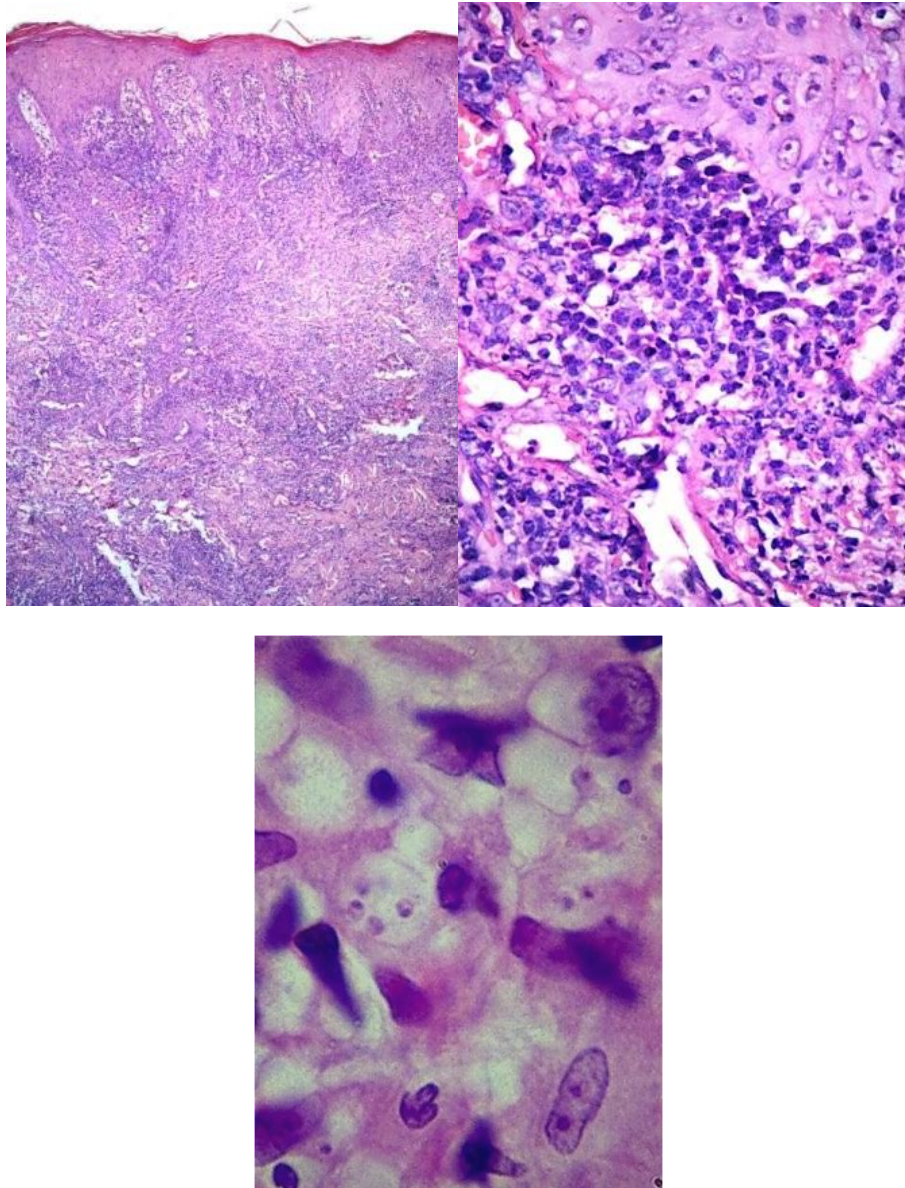


Figuras 28 e 29. Exame direto demonstrando a forma amastigota. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

Por outro lado, a cultura consiste em adicionar o material biológico coletado ao meio NNN sólido ou acrescido de meio Schneider e mantê-lo em estufa em temperatura entre 26 e 28°C (39,40). É altamente específico pois sua positividade decorre da visualização da forma promastigota da *Leishmania*, geralmente em até 20 dias da incubação, no entanto método não está amplamente difundido (39,40).

4. Exame Anatomo -Patológico

O Exame Anatomo- Patológico de biópsia cutânea ou mucosa corada por Hematoxilina & Eosina (HE) apresenta baixa sensibilidade, principalmente em pacientes com lesões crônicas, nos quais dificilmente se encontram amastigotas (21,39). Os achados comumente encontrados são reações granulomatosas inespecíficas ou tuberculoides com infiltrado linfoplasmocitário e possivelmente associado a hiperplasia pseudoepiteliomatosa (21,39,40).



Figuras 30, 31 e 32. H&E (x100; x400; x1000): À esquerda, denso infiltrado mononuclear e hiperplasia da epiderme. À direita, infiltrado plasmocitário exuberante e na imagem inferior, presença de amastigotas fagocitadas. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

5. Intradermoreação de Montenegro

A Intradermoreação de Montenegro avalia a resposta tardia de hipersensibilidade à *Leishmania* através da inoculação de 0,1ml do antígeno Montenegro na derme, com leitura após 48 horas da reação local. Caso haja induração local >5mm, o exame é positivo e indica resposta imune celular ao parasita (21,39). No entanto, em formas anérgicas pode estar negativo, assim como pode haver positividade cruzada com outras doenças (21,40).

Tratamento

1. Antimonial Pentavalente

O antimonial pentavalente possui duas formulações (antimoniato de meglumina e o estibogluconato de sódio), mas apenas a primeira está disponível no Brasil (22,38,40). É considerada a droga padrão-ouro até os dias atuais para tratamento da LTA, mas possui diversas restrições de uso em função de possível toxicidade a múltiplos órgãos (fígado, coração, rim, pâncreas) e resistência (22,38).

É contraindicado uso em gestantes e não é recomendado em pacientes cardiopatas, nefropatas, hepatopatas ou de idade acima de 50 anos. Além disso, deve-se evitar uso concomitante com drogas que prolongam o intervalo QT (40).

O antimoniato de meglumina pode ser administrado via endovenosa de forma lenta ou intramuscular, na dose de 10 mg- 20 mg Sb/kg/dia (dose máxima diária de 3 ampolas), ou intralesional, via subcutânea, com a infiltração de 5ml por sessão e intervalo de 15 dias entre aplicações (40). O tempo de tratamento varia entre 10-20 dias, nas formas localizadas, até 28 dias nas disseminadas. Caso não haja cicatrização completa das lesões em até 3 meses, deve-se repetir o tratamento, estendendo-o até 30 dias (40). Os pacientes devem ser submetidos à avaliação clínica semanal, incluindo registro eletrocardiográfico, devido ao possível efeito adverso de distúrbio de repolarização cardíaca, além de avaliação laboratorial com hemograma, ureia, creatinina, amilase, lipase, transaminases, gama-GT, bilirrubinas e fosfatase alcalina (40).

2. Anfotericina B

Estão disponíveis no Brasil o desoxicolato de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal. Com relação ao desoxicolato de anfotericina B, que é contraindicado em pacientes com doença renal por ser medicação nefrotóxica, a dose estipulada é de 0,7 a 1,0 mg/kg/dia (dose máxima de 50mg/dia), com dose total de 25 a 40 mg/kg via endovenosa lenta (4-6 horas) (40). Deve ser realizada monitorização de eletrólitos, função renal, hepática e hemograma a cada 3 doses (40).

No que diz respeito à forma lipossomal, que apresenta menor efeito nefrotóxico em comparação com a forma desoxicolato, a dose é de 2 a 5 mg/kg/dia via endovenosa lenta (30-60 minutos), com dose total de 25 a 40 mg/kg (40). Seu grande

limitante de uso é o custo, que é elevado em comparação com os outros tratamentos (38,40). É uma opção adequada para pacientes acima de 50 anos, portadores de insuficiência renal, cardíaca ou hepatopatia e gestantes (40).

3. Pentamidina

A medicação, assim como o antimonial pentavalente, também apresenta relatos de resistência e é contraindicada em portadores de diabetes mellitus ou intolerância à glicose, cardiopatas, nefropatas, gestantes, lactantes, crianças menores de 1 ano e usuários de medicações que prolongam o intervalo QT (22,40). Devem ser administradas 3-10 doses em dias alternados via endovenosa lenta (60-120 minutos) ou intramuscular de 3 – 4 mg/kg/dia da medicação. O paciente deve se alimentar antes da administração da pentamidina e é necessária monitorização de função renal, pancreática, glicemia e eletrocardiográfica (40).

4. Pentoxifilina

A pentoxifilina é uma medicação adjuvante, a qual se associa ao antimoniato de melglumina para além de melhorar a taxa de cura, reduzir a toxicidade do antimoniato (40). A dose empregada é de um comprimido via oral de 400 mg, 3 vezes ao dia durante 30 dias (40). Em pacientes com disfunção renal, deve-se adequar ao clearance de creatinina e contraindica-se o uso em pacientes com hemorragias e gestantes (40).

5. Miltefosina

A Miltefosina é uma droga antineoplásica que gera apoptose do parasita aprovada para uso contra a leishmaniose tegumentar americana, no entanto devido a relatos de resistência, seu uso é limitado (42). Possui como efeitos colaterais distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e teratogenicidade (42). Postula-se o uso de 2,5 mg/kg/dia por via oral por 28 dias (42).

6. Terapias físicas

Recentemente foi realizada metanálise com estudos de modelo animal com uso de terapia fotodinâmica, que culminou em redução significativa das lesões cutâneas, o que pode ser um tratamento promissor (22). Além disso, outras terapias físicas como termoterapia, laser de CO₂ e crioterapia vêm sendo empregadas, tanto de forma isolada, quanto combinadas entre si ou com medicações endovenosas

(20,22). No momento não há consenso acerca do uso, no entanto futuramente estas terapias devem se consagrar no tratamento da leishmaniose tegumentar americana (20).

Resumo: leishmaniose tegumentar americana

Epidemiologia	Regiões tropicais e subtropicais Explosão de casos no Brasil em 2019
Etiologia	<i>Leishmania (V). brasiliensis</i> , <i>L. (L). amazonensis</i> e <i>L. (V). guyanensis</i> Picada do flebotomíneo infectado
Quadro Clínico	• Forma cutânea (<i>L.L.</i>): lesões vegetantes - verrucosas, queratóticas e infiltradas • Forma mucosa (<i>L.V.</i>): úlceras de fundo limpo e bordas emolduradas em narinas e lábios
Diagnóstico	PCR (> sensibilidade/especificidade) Exame direto (Giemsa ou Leishman): forma amastigota Histologia: reação granulomatosa inespecífica ou tuberculoide, com infiltrado linfoplasmocitário. Raramente vistos amastigotas Cultura Sorologia
Tratamento	Antimonial pentavalente (10 mg- 20 mg Sb/kg/dia- dose máxima/dia de 3 ampolas via EV lento ou IM, por até 28 dias; infiltração de 5ml/sessão intralesional a cada 15 dias; Se manutenção do quadro após 3 meses, deve-se repetir tratamento por mais 30 dias). Anfotericina B (desoxicolato de anfotericina B- 0,7 a 1,0 mg/kg/dia; máximo de 50mg/dia, com dose total de 25 a 40 mg/kg via EV lento; forma lipossomal- 2 a 5 mg/kg/dia via EV lento, com dose total de 25 a 40 mg/kg). Pentamidina (3-10 doses em dias alternados via EV lenta (60-120 minutos) ou IM de 3 – 4 mg/kg/dia). Pentoxifilina (400 mg, 3 vezes ao dia por 30 dias). Miltefosina (2,5 mg/kg/dia por via oral por 28 dias). Terapias físicas

c) Lobomicose

Caso Clínico

Não foram flagrados casos clínicos recentes de Lobomicose em nosso serviço.

Introdução

Também chamada de lacaziose e doença de Jorge Lobo, a lobomicose é uma infecção fúngica crônica cutânea e subcutânea decorrente da introdução do fungo *Lacazia loboi* na derme, a qual culmina em lesões polimórficas, mas mais comumente no surgimento de lesões semelhantes a cicatrizes queloidianas (15,43).

Epidemiologia

A doença é endêmica na América Latina, principalmente na região Amazônica e está associada a atividades florestais, acometendo principalmente homens entre 29 e 50 anos, em sua maioria trabalhadores rurais, índios, pescadores e seringueiros (5,14,15,32,42).

Etiologia

O fungo dimorfo *Lacazia loboi*, agente não cultivável, está presente no solo e na água dos sítios endêmicos e gera infecção através da inoculação na derme, a qual pode ser decorrente de trauma ou picada de inseto contaminado (5,14,32,42,43). Além disso, é descrita infecção em golfinhos, que ocasionalmente podem transmitir a doença ao ser humano, no entanto seu mecanismo é ainda incerto (15,43).

Quadro Clínico

Após inoculação do fungo na derme, ele é fagocitado por macrófagos, onde se prolifera lentamente, o que determina longo período de incubação (entre 3 meses e 4

anos) e de desenvolvimento de lesões cutâneas (14,15,43–45). A depender da competência da imunidade celular, pode haver a inibição da progressão da doença nesta fase (43,45). Além disso, pode ocorrer disseminação linfática e hematogênica do fungo, sendo a última pouco frequente em função da possível inabilidade de o agente sobreviver a uma temperatura de 37°C, o que determina na grande maioria dos casos lesões localizadas (43–45). Deste modo, há apenas raros relatos de acometimento de órgãos internos pela doença (45).

No local da inoculação, principalmente em áreas expostas (face, membros superiores e inferiores), há o desenvolvimento de pápula que evolui para a formação de nódulo, mácula, goma, úlcera ou placa nodular, verruciforme ou cicatricial (5,14,32,42). As lesões mais características apresentam aspecto fibroso e superfície brilhante, às quais se assemelham a queloides (43,44). Podem ser hiper ou hipopigmentadas e geralmente são indolores, porém podem apresentar prurido e disestesia (43,44). Pode ocorrer a formação de lesões satélites por auto-inoculação e é descrita degeneração carcinomatosa das lesões, com o desenvolvimento de Carcinoma Espinocelular (32,43,44,46).

Diagnóstico

O diagnóstico pode ser firmado através do exame anatomo - patológico ou microscopia direta (16)

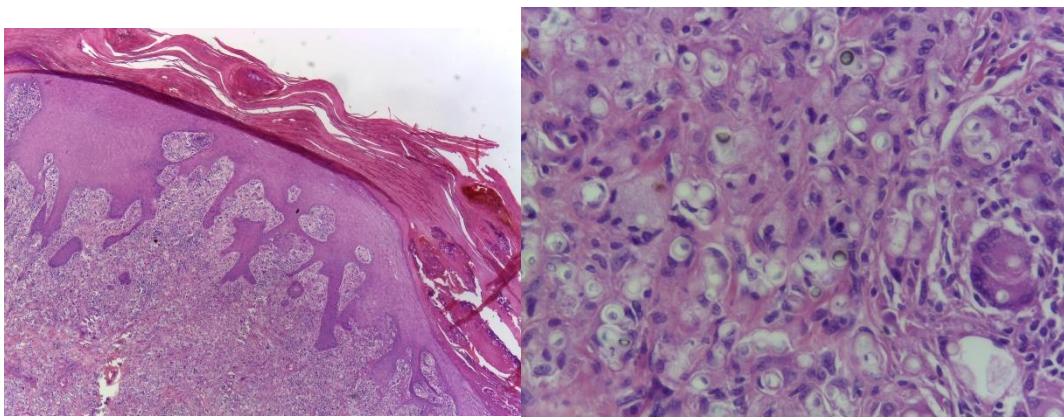
Microscopia direta

Para obter material para análise microscópica, deve ser realizado raspado da lesão, com acondicionamento em lâmina e consecutiva administração de KOH ou soro fisiológico (16). O exame direto demonstra estruturas arredondadas de 6–12 mm, com parede celular birrefringente agrupadas em cadeias (arranjo catenular, denota gemulação), ou isoladas (15,16,43–45).

Exame Anatomo - Patológico

O exame anatomo-patológico da lesão pode apresentar retificação da epiderme, com áreas de atrofia e fibrose (16). Por outro lado, pode ocorrer hiperplasia em lesões verrucosas e é possível a visualização de estruturas fúngicas no estrato córneo quando há eliminação transepidérmica do agente (43,45).

Na derme, são visualizados granulomas compostos por macrófagos, células gigantes, linfócitos, plasmócitos e histiócitos, os últimos contendo estruturas fúngicas de arranjo catenular birrefringentes na coloração de H&E à luz polarizada. Podem ser usadas também colorações especiais, como PAS, Grocott-Gomori e Gridley, as quais coram melhor a melanina presente nos corpos fúngicos (15,44,45). Além disso, pode haver uma faixa separando a epiderme dos granulomas, a chamada faixa de Unna, comumente vista na Hanseníase (43).



Figuras 33 e 34. H&E (x100; x400): À esquerda, imagem demonstra hiperqueratose e acantose. À direita, são vistas estruturas fúngicas birrefringentes isoladas e em arranjo catenular. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

Tratamento

Atualmente não há tratamento completamente eficaz contra a lobomicose e a excisão com margens amplas é o procedimento recomendado, no entanto possui limitações funcionais e estéticas, a depender do sítio anatômico acometido (14–16,43). Durante o intraoperatório, é necessário ter cautela com o instrumental pois materiais contaminados podem gerar reinfecção (16). Apesar de ser a primeira escolha de tratamento, não há consenso sobre a técnica cirúrgica a ser empregada (14).

Com relação ao tratamento medicamentoso, a grande dificuldade decorre da fibrose, que impede o aporte da medicação nas lesões da lobomicose. Drogas como clofazimina, anfotericina B, cetoconazol e 5-fluorocitosina foram comprovadas

ineficazes para tratamento da doença (16,43). O itraconazol em uso isolado também é ineficaz, mas há relatos de eficácia parcial com associação à criocirurgia e cirurgia convencional (16,43).

Há poucos relatos a respeito dos novos azóis, mas estudo recente demonstrou remissão no período de 5 anos de seguimento com posaconazol, o que pode ser uma nova perspectiva de tratamento para a lobomicose (43).

Resumo: lobomicose

Epidemiologia	América Latina- região Amazônica Atividades florestais Homens; 29-50 anos
Etiologia	<i>Lacazia loboi</i> Solo e água dos sítios endêmicos Inoculação na derme por trauma ou picada de inseto Infecção em golfinhos
Quadro Clínico	• Pápula evolui para nódulo, mácula, goma, úlcera ou placa nodular, verruciforme ou cicatricial (assemelha-se a quelóide) • Indolor; disestesia; prurido
Diagnóstico	Microscopia direta: estruturas arredondadas em arranjo catenular Histologia: granulomas contendo estruturas fúngicas de arranjo catenular birrefringentes. Fungo não cultivável
Tratamento	Exérese

d) Esporotricose

Autores: Carolina Quitete Barreto, Natália Naomi Suzuki, Nathalia Iori, Dr. Paulo Velho

Caso Clínico

Homem de 20 anos, natural de Belém (PA), com história de lesões verrucosas de conteúdo purulento de início há 5 meses no membro inferior direito. Inicialmente notou uma lesão violácea algo verrucosa dolorosa em segundo pododáctilo direito, sem febre associada, com surgimento de novas lesões semelhantes ascendendo o membro de forma linear no período de 2 meses. As lesões eventualmente exulceravam espontaneamente, com saída de secreção purulenta.

Procurou o Pronto Atendimento com o quadro descrito, sendo avaliado pela equipe da dermatologia do serviço, que prosseguiu com biópsia da lesão mais recente, sendo enviado material para anatomo-patológico e culturas. Evidenciou-se processo inflamatório crônico supurativo com hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme, abscessos intraepiteliais e numerosos plasmócitos no infiltrado. Pesquisa de leishmania e fungos foram negativas. A cultura resultou em crescimento de *Sporotrix schenckii* e *Enterococcus sp.*

Dado o quadro clínico típico e cultura compatível com esporotricose, foi iniciado tratamento com itraconazol 200 mg ao dia.



Figuras 35 e 36. Lesões verrucosas, algo violáceas em membro inferior, assumindo disposição linear.

Introdução

A esporotricose é uma infecção fúngica subcutânea, cuja transmissão decorre da inoculação direta do fungo presente em plantas ou através do contato com gatos contaminados (arranhadura, mordedura, contato da saliva com solução de continuidade ou mucosas) (47). No Brasil, é uma doença endêmica, mas em alguns Estados do país tem se tornado um problema de saúde pública em função da explosão do número de casos (47,48). Deste modo, se faz extremamente necessário o estudo da patologia para que seja instituído o diagnóstico e tratamento precoces, reduzindo a morbimortalidade da doença.

Epidemiologia

Foi descrita pela primeira vez em 1986 nos Estados Unidos e, desde então, tem se disseminado pelo mundo (47–49). A doença predomina em áreas tropicais e subtropicais e na América do Sul estima-se uma incidência anual a de 48 a 60 casos por 100.000 habitantes, sendo o Brasil um grande foco endêmico (47–49). No Sudeste do país há taxas crescentes de casos, sendo atualmente a região metropolitana do Rio de Janeiro uma região hiperendêmica (47–49).

Habitualmente o contágio ocorre através da implantação traumática do fungo, que está presente em plantas e no solo contaminados, sendo considerada assim chamada de doença dos jardineiros (47,48). No entanto, nos últimos anos tem-se aumentado a contaminação de animais pela doença, principalmente entre gatos e tatus, que se tornaram novos vetores da infecção (47,48). No caso do Rio de Janeiro, o grande número de gatos acometidos tem contribuído para o aumento da taxa de humanos infectados (47,48).

Na imagem abaixo, exemplifica-se a infecção através da arranhadura de gato domiciliado, que também possuía lesão cutânea de esporotricose e que diariamente entrava em contato com gatos não domiciliados. No caso em questão, a paciente apresentava coinfeção de doença da arranhadura do gato, manifestando lesão cutânea verrucosa em pálpebra inferior e linfonodomegalia ipsilateral. Foi tratada com itraconazol e azitromicina, com melhora das lesões após um mês.



Figuras 37,38 e 39. À esquerda, lesão verrucosa na pálpebra inferior. Ao centro, linfonodomegalia cervical ipsilateral à arranhadura. À direita, lesão palpebral do felino da paciente. Cortesia do dr. Paulo Velho/ FCM/ Unicamp.

O estudo de *Falcão et al*, que analisou os dados de internações pelo Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH-SUS) e de mortalidade através do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), de 1992 a 2015, mostrou que no período ocorreram 782 hospitalizações e 65 óbitos pela doença e, em 40% dos óbitos a doença estava associada à infecção pelo HIV (48). No entanto o estudo avaliou apenas os desfechos negativos da doença (hospitalização e morte), deixando de lado as taxas de incidência e prevalência no país, que provavelmente são mais expressivas (48). Como a esporotricose não é uma doença de notificação compulsória nacional, com exceção de alguns municípios, não é possível mensurar com precisão a incidência da doença.

Etiologia

A esporotricose é causada por diferentes agentes do complexo *Sporothrix schenckii*: *Sporothrix brasiliensis* (responsável pela hiperendemia do Rio de Janeiro), *Sporothrix schenckii sensu stricto*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix mexicana* e *Sporothrix luriei* (47,49). São fungos dimórficos, que à temperatura inferior a 37°C apresentam-se na forma de hifas e em temperatura superior, na forma de levedura (50). A infecção decorre da implantação traumática do fungo através da manipulação de plantas, solo, madeira e até mesmo arranhadura ou mordedura de animais, principalmente de gatos (47,49).

Quadro Clínico

Após a inoculação, o período de incubação do fungo é de dias até 3 meses e posteriormente, a doença pode se instalar apenas na pele ou se disseminar via sistema linfático ou hematogênico (51). A doença pode ser classificada em 3 formas: cutânea, cutâneo-linfática e disseminada (51).

No que diz respeito à forma cutânea, há o aparecimento de uma lesão papulonodular verrucosa ou não, comumente indolor, que pode regredir espontaneamente ou até mesmo ulcerar, como na imagem abaixo (51,52).



Figura 40. Úlceras adjacentes na face latero-proximal de membro superior, com halo eritematoso e bordas bem definidas, em paciente gestante.

A lesão habitualmente surge no local de implantação do agente infeccioso e pode ser única (20% dos casos) ou evoluir para a forma linfocutânea (75% dos casos), através da disseminação linfática, formando novas lesões no trajeto dos vasos linfáticos (49,51,52). Além disso, ocorrem em áreas expostas, como face, membros superiores e inferiores (49,52).



Figuras 41,42 e 43. Caso exuberante de esporotricose linfocutânea, com múltiplas lesões tumorais ulceradas em membro superior, seguindo o trajeto da drenagem linfática.

Quando ocorre a disseminação hematogênica do fungo, principalmente em pacientes imunossuprimidos, pode ocorrer o acometimento de outros órgãos como fígado, baço, medula óssea, linfonodos, esôfago e cólon (51,52).

Por outro lado, quando ocorre a inalação do fungo, pode ocorrer a esporotricose pulmonar cujos sintomas descritos são de tosse, perda ponderal e febre. Ao exame de imagem, podem ser vistas lesões cavitárias e até mesmo abscessos, que podem culminar em uma disfunção pulmonar crônica (51,52). Além disso, apesar de raro, pode ocorrer a forma mucosa, com acometimento de conjuntiva e mucosa nasal, com sangramento local e surgimento de erosões com escamo-crostas (52).

Diagnóstico

a) Exame Direto

O exame direto consiste na análise ao microscópio de espécimes clínicos, como a secreção proveniente das lesões cutâneas, após a adição de KOH a 10% (52). O agente infeccioso é raramente encontrado, mas a visualização de corpos em forma de charuto determina a positividade do exame (52). Além disso, pode ser usada

técnica de anticorpos fluorescentes, pouco disponível em países subdesenvolvidos, mas que aumenta a positividade do exame (52).

b) Anatomo-Patológico

Para análise histopatológica da pele, pode ser usada tanto a coloração de hematoxilina e eosina (H&E), quanto colorações especiais, como metenamina prata de Gomori e o PAS (52). Ao exame, podem ser flagrados microabscessos, hiperqueratose, paraqueratose e hiperplasia pseudoepiteliomatosa e uma reação inflamatória supurativa e granulomatosa na derme e hipoderme, com granulomas de centro liquefeito, por vezes contendo leveduras em forma de corpúsculo asteroide (prolongamentos ao redor do fungo) (52).

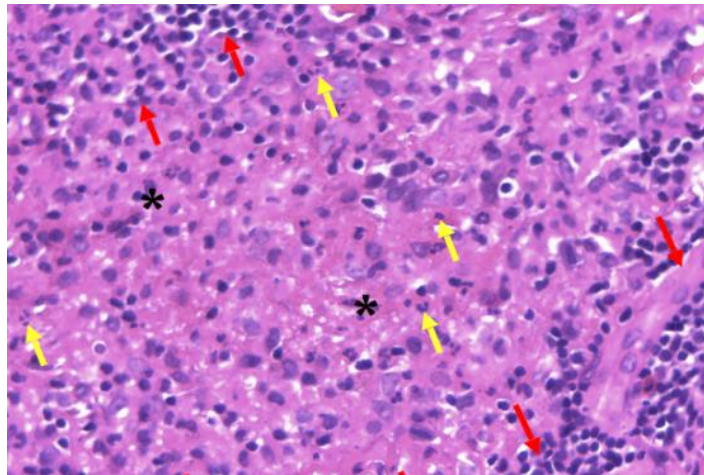


Figura 44. H&E 400x: Granuloma com inúmeras células epitelioides (asteriscos pretos), alguns neutrófilos (setas amarelas) e coroa linfocitária (setas vermelhas). Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

c) Cultura

A cultura é responsável pelo diagnóstico definitivo da esporotricose e o dimorfismo das culturas em diferentes temperaturas é característica do *Sporothrix*. A 25°C em meio de Ágar Sabouraud, após 5-7 dias, formam-se colônias hialinas filamentosas, de centro escurecido, as quais constituem a forma de micélio (52). Por outro lado, a 35-37°C em meio de ágar chocolate/sangue/infusão cérebro e coração, após 5-7 dias, a cultura adquire cor amarelo-acastanhado e aspecto cremoso, constituindo a forma de levedura (52).

d) Outros métodos diagnósticos

Métodos moleculares, com a detecção do DNA do *Sporothrix* através de PCR são úteis em casos desafiadores, mas não estão amplamente disponíveis; podem ser usados métodos de detecção de anticorpos para diagnosticar o contato prévio com o agente (52).

Atualmente está em estudo o teste da esporotricina cutânea, que consiste na avaliação da resposta imune celular ao *Sporothrix*, no entanto não há diretrizes específicas para uso do método (52).

Tratamento

Estão disponíveis no Brasil o itraconazol, iodeto de potássio, terbinafina e anfotericina B, sendo o itraconazol (50-400mg/dia via oral) droga de escolha para a forma cutânea e linfocutânea devido a sua efetividade, segurança e conveniência posológica (5,52–55). Nestes casos, o iodeto de potássio e a terbinafina (250-1000mg/dia via oral) são opções de segunda linha (5,52–55, 57).

Com relação à esporotricose disseminada, a anfotericina B lipossomal (3–5 mg/kg/dia) é a droga de escolha (5,53–55). O tratamento medicamentoso deve ser mantido até cura clínica, que costuma acontecer entre o segundo e terceiro mês de tratamento, não sendo mais recomendado manter o tratamento de 1-3 meses após a cura, como era de costume (5,53–55).

Atualmente, vem sendo isolado um fenótipo resistente do *S. Schenkii* (54,55). Assim, novas drogas vêm sendo estudadas a fim de tratar pacientes acometidos com esta forma emergente no Brasil, entre elas, terpineno-4-ol, farnesol e miltefosina, porém carecem estudos em modelos animais e testes clínicos adequados para uso comercial (54,55).

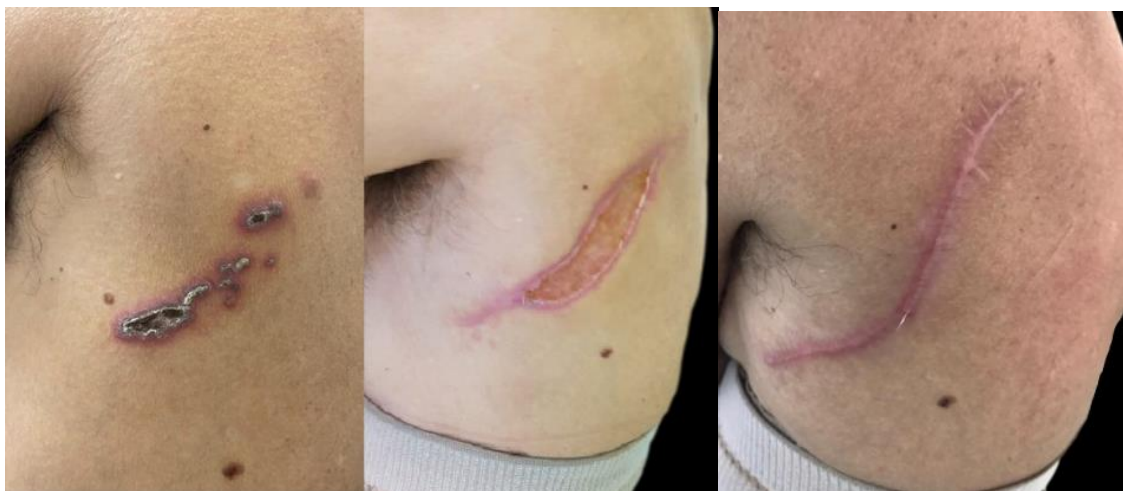
Resumo: esporotricose

Epidemiologia	Região tropical e subtropical RJ: hiperendemia Doença dos jardineiros Gatos e tatus: novos vetores
Etiologia	<i>Sporothrix schenckii</i> : <i>Sporothrix brasiliensis</i> , <i>Sporothrix schenckii sensu stricto</i> , <i>Sporothrix globosa</i> , <i>Sporothrix mexicana</i> e <i>Sporothrix luriei</i> Implantação traumática- plantas, solo, madeira, arranhadura ou mordedura de animais
Quadro Clínico	• Forma cutânea: lesão papulonodular verrucosa ou não, indolor, que pode ulcerar • Forma linfocutânea: disseminação linfática, formando novas lesões no trajeto dos vasos • Forma disseminada: acometimento de fígado, baço, medula óssea, linfonodos, esôfago e cólon
Diagnóstico	Exame direto: corpos em forma de charuto Histologia: granulomas de centro liquefeito, por vezes contendo leveduras em forma de corpúsculo asteroide. Cultura (fungos dimórficos): colônias hialinas filamentosas, de centro escurecido a 25°C; amarelo-acastanhado e aspecto cremoso a 35-37°C. PCR
Tratamento	Itraconazol (50-400mg/dia via oral até a cura, habitualmente até 3 meses). Solução saturada de iodeto de potássio 1g/ml (5 gotas, 3x ao dia via oral, aumentar a dose até chegar a 50 gotas, 3x/dia) Terbinafina (250-1000mg/dia via oral até a cura, habitualmente até 3 meses). Anfotericina B lipossomal (forma disseminada, 3–5 mg/kg/dia via endovenosa).

d) Cromoblastomicose

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 61 anos, branco, referia surgimento de pápula hiperqueratótica, de aspecto verrucoso na região infra-axilar esquerda em dezembro de 2019, com crescimento progressivo, evoluindo para ulceração e dor no local. Fez uso por conta própria com betametasona e gentamicina pomada, sem melhora. Possuía antecedente de transplante hepático em 2016 por cirrose hepática pelo vírus C (cura em 2018) e carcinoma hepatocelular, com rejeição crônica de enxerto. As medicações utilizadas eram everolimus, tacrolimus, micofenolato de mofetila, prednisona e sinvastatina. Foram aventadas as hipóteses diagnósticas de cromoblastomicose, leishmaniose, paracoccidioidomicose, herpes simples crônico e carcinoma espinocelular ulcerado. Optado por realizar biópsia para exame histopatológico, pesquisa e cultura para fungo. No exame, encontrado o fungo *Fonsecaea sp.* e na histopatologia foram encontrados granulomas malformados, centrados por abscessos, com grande número de corpos fumagoides, realizando-se, assim, o diagnóstico de cromoblastomicose. Devido à contraindicação relativa ao uso de Itraconazol por disfunção hepática, foi optado pela excisão da lesão.



Figuras 45, 46 e 47. À esquerda, imagem da lesão clínica e ao centro, ferida operatória em cicatrização por segunda intenção. À direita, lesão completamente cicatrizada, sem sinais de recidiva.

Introdução

A cromoblastomicose é uma micose subcutânea crônica e granulomatosa causada pela implantação traumática de fungos demáceos (produtores de pigmento marrom- *Fonsecaea pedrosoi*, *Phialophora verrucosa*, *Cladophialophora carrionii*, entre outros) (11,12). A infecção é incapacitante, acomete a pele e o tecido subcutâneo, gerando alta morbidade, e é de difícil tratamento (11,12).

Epidemiologia

É uma doença prevalente em regiões tropicais e subtropicais, principalmente da América, Ásia e África, sendo Madagascar atualmente o maior foco da doença (11,57).

No Brasil, a prevalência é estimada em 1 a cada 196.000 habitantes e o Pará é o Estado de maior prevalência no país (11,58).

Acomete adultos trabalhadores do sexo masculino, mais frequentemente no meio rural, entre 30 e 60 anos, em sua maioria do sexo masculino e, por decorrer da implantação acidental do fungo, afeta principalmente as mãos e os pés dos doentes (57).

Etiologia

Os agentes etiológicos são fungos geofílicos (encontrados no solo e em plantas), da classe *Ascomycetes*, ordem *Chaetothyriales*, e família *Herpotrichiellaceae*, sendo as espécies mais prevalentes a *Fonsecaea pedrosoi* (90% dos casos), *Phialophora verrucosa* e *Cladophialophora carrionii* (58,59). Além destes, alguns agentes menos comuns são: *Cladosporium carrionii*, *Phialophora verrucosa*, *Fonsecaea compactum*, *Exophiala spinifera*, *Rhinocladiella aquaspersa*, *Exophiala jeanselmei* e *Wangiella dermatitidis* (59). Estes fungos possuem em comum a presença de melanina na parede celular (fungos demáceos), que é importante fator para a virulência (58).

A infecção ocorre através da implantação traumática de propágulos do fungo na pele, que geram uma resposta granulomatosa no tecido (58). Os fungos são vistos

como como células ovaladas acastanhadas e de paredes espessas, que se multiplicam por septação, os chamados corpos muriformes (escleróticos) (11,58). Esses corpos escleróticos são eliminados transepidermicamente e dão a coloração marrom/enegrecida à lesão clínica (59).

Quadro Clínico

A lesão inicial é caracterizada por mácula ou pápula eritematosa, que pode permanecer estável por anos ou evoluir em poucas semanas com crescimento centrífugo progressivo, adquirindo as características de diferentes tipos clínicos (11,13,60). Geralmente ocorre nos membros inferiores e, em segundo lugar, no dorso das mãos, mas diferentes localizações são relatadas (13,57). Carrión descreveu em 1950 cinco formas clínicas (nodular, em placas, verrucosa, tumoral e atrófica), nas quais todas podem conter pontos enegrecidos, que são característicos da cromoblastomicose (11).

A forma nodular trata-se de lesões eritemato-violáceas, com superfície lisa ou hiperqueratótica e a forma tumoral, lesões lobuladas de grandes dimensões (11).

A forma verrucosa (em aspecto de couve-flor) apresenta lesões queratóticas, como no caso descrito, sendo um importante diagnóstico diferencial de carcinoma espinocelular (11,57). É A segunda forma mais prevalente (a primeira é a nodular) e frequentemente evolui para ulceração (12).

A forma em placas é caracterizada por placas eritematosas ou violáceas e a cicatricial é composta de lesões, que ao crescerem centrifugamente, podem deixar áreas atróficas, o que caracteriza a evolução para a forma atrófica ou cicatricial (59).

Como complicações, tem-se a ulceração da lesão, a infecção secundária, o linfedema por acometimento de vasos linfáticos e até mesmo a transformação para carcinoma espinocelular (13). É uma doença que causa morbidade importante e é importante causa de absenteísmo no de trabalhadores rurais (12).

A disseminação da doença não é comum, em menos de 20% dos casos, e ocorre por contiguidade, via linfática e hematogênica (59). Os casos extracutâneos são extremamente raros, mas há relatos de abscessos cerebrais em decorrência da doença (59).

Diagnóstico

O diagnóstico é realizado através do quadro clínico, aliado à epidemiologia e avaliação de material obtido da lesão (13). Deve-se dar preferência à coleta de locais onde a lesão apresenta coloração amarronzada, pois nestes pontos há maior probabilidade de se encontrar os fungos causadores da doença (13).

O exame direto, que consitui no raspado e associação de KOH 10-20%, seguido de avaliação ao microscópio revela os corpos muriformes (5 a 12 μ m), que são células acastanhadas, de parede espessa, membrana dupla e um septo central, que lembra um grão de café (11,57). Pode haver também hifas demáceas (57).



Figuras 48, 49 e 50. Exame direto demonstrando corpos muriformes. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

Com relação à cultura, os agentes de Cromoblastomicose apresentam crescimento lento em Ágar Sabouraud, entre 25 e 30 dias (57). O aspecto da cultura depende da espécie do fungo, o *Fonseca pedrosoi*, que possui uma coloração verde escuro ou preto, de aspecto aveludado e a *Phialophora verrucosa*, uma cor marrom acinzentada (53,57).



Figuras 51, 52 e 53. Cultura aveludada de coloração esverdeada à esquerda e frutificação fialófora, em aspecto de flor em vaso. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

A histologia é caracterizada por hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme e formação de agregados de células inflamatórias na derme, os granulomas, com gigantócitos em seu interior, os quais contêm células fúngicas de coloração marrom (corpos fumagoide, escleróticos ou muriformes) (59). Em algumas áreas pode ocorrer eliminação transepidérmica dessas células e microabscessos intracórneos (59).

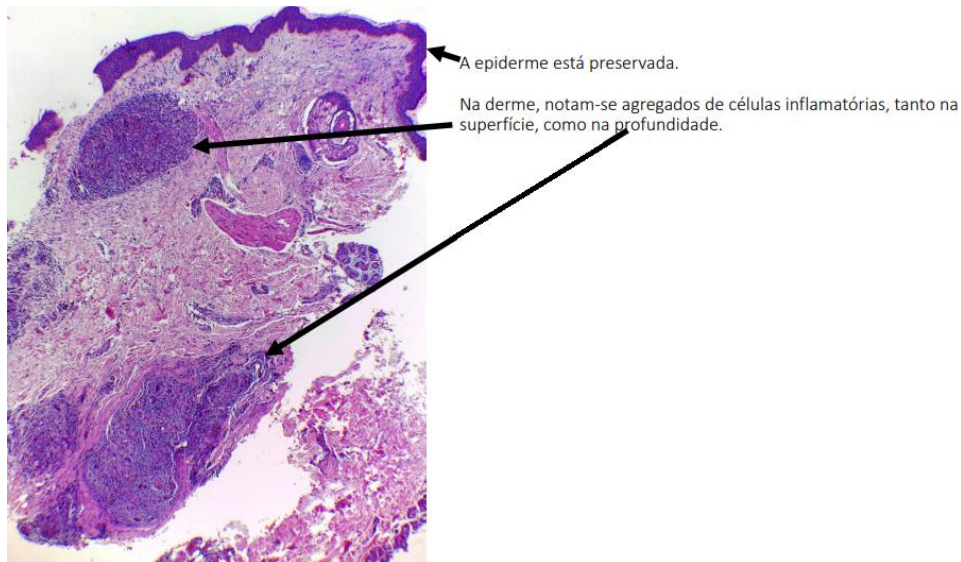
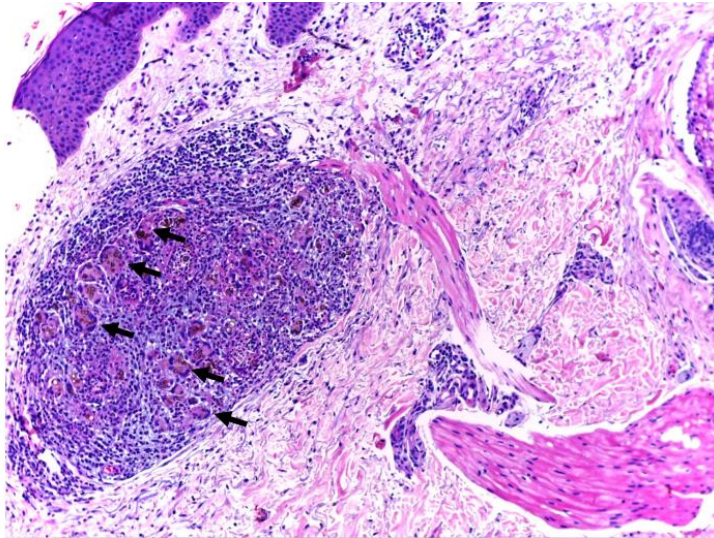
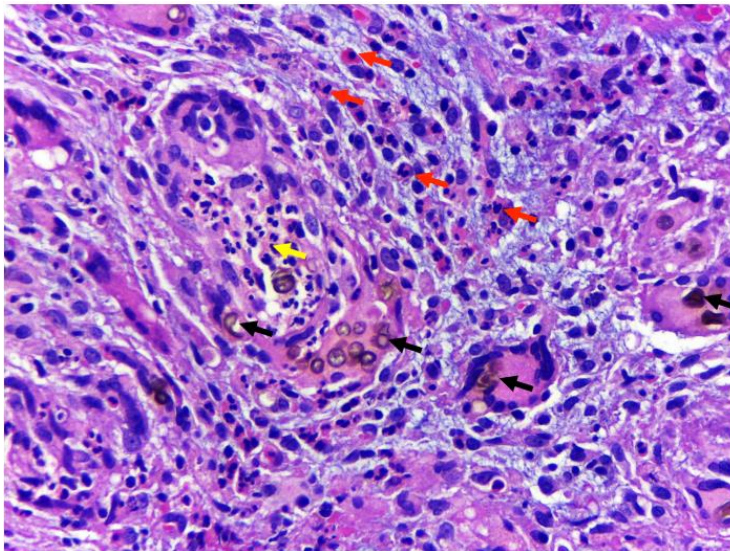


Figura 51. H&E 100x. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.



Em aumento maior, nota-se a presença de vários gigantocitos em meio às células inflamatórias (setas)

Figura 52. H&E 400x. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.



As células gigantes contém numerosos corpos fumagoides fagocitados (alguns apontados por setas pretas). Notam-se, também, abscessos (seta amarela) e vários segmentados neutrófilos e eosinófilos (setas vermelhas)

Figura 53. H&E 1000x. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

Tratamento

As drogas antifúngicas de escolha são o itraconazol (200-400mg/dia) e a terbinafina (250-1000mg/dia), com tempo mínimo de 6 meses e duração total do tratamento a depender da resposta à medicação, podendo chegar a anos (11,53,58). Além disso, há relatos de sucesso com pulsoterapia de itraconazol (400 mg /dia por 7 dias / mês) (11). Em casos refratários, pode-se ainda associar o itraconazol à terbinafina (12).

Por se tratar de uma doença crônica, de difícil tratamento, em muitos casos os antifúngicos não são eficazes (13). Lesões pequenas e localizadas podem ser tratadas através da excisão simples ou através da Cirurgia Micrográfica de Mohs, com ou sem terapia antifúngica complementar, como no caso descrito (11,13). Além disso, pode ser aplicada crioterapia ou calor local (temperaturas entre 42-45 °C, que inibem o crescimento de fungos), no entanto não há protocolos bem estabelecidos no tratamento da doença (59).

A figura a seguir trata-se de um caso de paciente com diagnóstico de cromoblastomicose há 3 anos, em uso de itraconazol (200mg/dia) no mesmo período, com pouca resposta ao tratamento sistêmico, sendo então associado a múltiplas abordagens cirúrgicas.



Figura 53. São demonstradas placas queratóticas e verrucosas, com cicatrizes adjacentes devido a múltiplas abordagens cirúrgicas para tratamento de cromoblastomicose.

Com relação aos tratamentos mais recentes, o laser de CO₂ também parece ser uma alternativa em lesões localizadas (11). Além disso, os triazóis de segunda geração (voriconazol, ravuconazol, posaconazol e isavocunazol) apresentam atividade in vitro contra a cromoblastomicose, no entanto há poucos relatos do uso em função do alto custo (11).

O iodeto de potássio é uma terapia de baixo custo, que possui ação antimicrobiana, e deve ser utilizada em doses crescentes conforme a tolerância do paciente até atingir dose máxima de 12g/dia (61). O mecanismo de ação da droga é incerto e a duração do tratamento não é bem estabelecida (61).

Resumo: Cromoblastomicose

Epidemiologia	Regiões tropicais e subtropicais Trabalhadores rurais Homens, 30-60 anos
Etiologia	<i>Fonsecaea pedrosoi</i> , <i>Phialophora verrucosa</i> , <i>Cladophialophora carrionii</i> , <i>Rhinocladiella aquaspersa</i> , <i>Exophiala spinifera</i> Implantação traumática de fungos demáceos
Quadro Clínico	Formas nodular, tumoral, verrucosa, em placas e atrófica
Diagnóstico	Exame direto: corpos muriformes Cultura (aspecto varia de acordo com a espécie): verde escuro ou preto (<i>Fonsecaea pedrosoi</i>); marrom acinzentado (<i>Phialophora verrucosa</i>). Histologia: granulomas com corpos fumagoides no interior de gigantócitos; eliminação transepidérmica.
Tratamento	Itraconazol (200-400mg/dia por no mínimo 6 meses). Terbinafina (250-1000mg/dia por no mínimo 6 meses). Iodeto de potássio (até 12g/dia) Exérese/ terapias físicas

e) Criptococose

Autores: Carolina Quitete Barreto, Marcus Vinícius Landim Stori Milani, Giovana Cury Queiroz, Carolina Sangoi de Oliveira Ilha, Juliana Schinzari Palo, Antonio Camargo Martins, Mário José Angelo Milani Junior, Eduardo Sellan Gonzales, Marcelo de Carvalho Ramos.

Caso Clínico

Paciente do sexo masculino, 74 anos, ex-pecuarista, tabagista (carga tabágica de 50 anos/maço) e portador de adenocarcinoma de trato gastroesofágico com

história de surgimento de múltiplas lesões nódulo-tumorais vegetantes, de crescimento progressivo, há 2 meses, acometendo a face extensora do antebraço direito, com ulceração proximal após trauma local. Encaminhado para o ambulatório de moléstias infecciosas do Hospital de Clínicas da Unicamp para elucidação, onde foi internado e realizada biópsia da lesão do membro superior direito, com envio do material para anatomia patológica, que evidenciou infecção por *Cryptococcus gattii* – confirmado também pela cultura da lesão e pela pesquisa de antígeno de criptococo no sangue – aglutinação positiva (1/32). Foi realizado rastreio de outros focos de infecção, sendo a tomografia de tórax e a análise de líquido negativos. A princípio foi tratado com anfotericina complexa lipídica por 10 dias e após descartado acometimento sistêmico, optado por tratamento com fluconazol 400 mg/dia e seguimento ambulatorial. O paciente evoluiu bem com melhora significativa da lesão.



Figura 54. Lesões nódulo-tumorais vegetantes no braço esquerdo.



Figuras 55, 56 e 57. À esquerda, lesões nódulo-tumorais vegetantes no antebraço esquerdo. Ao centro, lesão associada a áreas necróticas e à direita, lesão em antebraço após desbridamento de áreas desvitalizadas.



Figura 58. Antebraço esquerdo após tratamento.

Introdução

A criptococose é uma doença considerada oportunista devido ao expressivo acometimento de pacientes imunossuprimidos, sendo o HIV importante fator de risco na América Latina. Nesses pacientes, é comum o diagnóstico de meningite criptocócica e o acometimento cutâneo pode ser secundário à disseminação do agente ou primário, pela inoculação direta (62,63).

Epidemiologia

A criptococose é uma doença cosmopolita, cujo primeiro relato na literatura data do ano de 1895. Porém, desde 1950, apresenta crescente incidência devido ao aumento do número de pessoas imunossuprimidas, principalmente em função do HIV e de transplantes de órgãos sólidos (64). Nesses pacientes, o agente etiológico mais prevalente é o *Cryptococcus neoformans* (64).

A doença é a micose sistêmica mais frequente em portadores de HIV. Em transplantados renais, a incidência estimada é de 0,8-5%, e a micose comumente se manifesta no pós-operatório tardio (65).

Apesar de ser mais frequente em portadores de imunossupressão, a criptococose também afeta imunocompetentes. Nesses casos, o agente etiológico mais comum é o *Cryptococcus gattii* (64,66).

No que diz respeito à incidência no Brasil, assim como as demais micoses profundas, a criptococose não está contemplada na lista de doenças de notificação compulsória, o que dificulta a obtenção de dados a respeito da epidemiologia desta patologia (67). Da mesma forma, não há estudos recentes (entre 2010 e 2021) que estimem a incidência da doença no país (67).

Etiologia

Como abordado anteriormente, a criptococose é uma micose sistêmica causada por dois agentes encapsulados, o *Cryptococcus neoformans* (sorotipos A e D) e o *Cryptococcus gattii* (sorotipos B e C) (63,66,68).

No que diz respeito ao *Cryptococcus neoformans*, o agente possui distribuição universal e está comumente presente em fezes de pombos (65,66). Já o *Cryptococcus gattii* é prevalente em áreas tropicais e subtropicais e está associado à madeira em decomposição, principalmente de eucaliptos (principalmente *Eucalyptus camaldulensis*) (65,66).

Quadro Clínico

A infecção se dá majoritariamente pela inalação do fungo de ambas as espécies, que podem ocasionar o surgimento de tosse, dispneia e até mesmo insuficiência respiratória aguda (64,68). No entanto, a maioria dos casos não apresenta sintomas respiratórios (68).

Posteriormente, pode ocorrer disseminação hematogênica do agente, com acometimento principalmente do Sistema Nervoso Central, que resulta na meningite criptocócica após cerca de 1-2 semanas do contágio em portadores de HIV e 6-12 semanas em imunocompetentes (68,69). Os sintomas mais comuns são febre, cefaleia, alteração do estado mental, rigidez de nuca, náuseas e vômitos. Nesses casos, pode haver evolução para coma e óbito (68,69).

Além disso, pode ocorrer o acometimento do tegumento, estimado em 10-20% dos casos com disseminação hematogênica, e as lesões podem mimetizar diversas doenças cutâneas, que comumente se caracterizam por pápulas de centro umbilicado, que se assemelham às lesões de molusco contagioso, principalmente na face e região cervical, mas podem ocorrer lesões acneiformes, úlceras, placas (eczematosas ou não), nódulos, edema subcutâneo com ou sem eritema (64,66).

Por outro lado, em uma minoria dos casos, pode ocorrer a inoculação direta do fungo na pele, o que leva ao surgimento de lesões nodulares ou tumorais, como no caso descrito acima (70). No entanto, mesmo nestes casos é crucial a investigação de acometimento sistêmico (66).

Diagnóstico

Nos casos de suspeita de meningite criptocócica, deve-se proceder à punção lombar para coleta do líquido, com posterior análise bioquímica, exame direto e cultura. Comumente há aumento na taxa de proteína e leucócitos no líquido, com linfocitose e consumo da glicose (71). Além disso, ao exame direto com o emprego da tinta nanquim, pode-se encontrar as células fúngicas, que, no caso de *C. neoformans*, consistem em células em brotamento redondas de parede espessa e 5-10 µm de diâmetro (64,71).

Também, pode-se realizar a pesquisa de antígenos criptocócicos em diversos espécimes (urina, líquido e sangue) através do teste de aglutinação em látex, pelo ELISA e pelo ensaio de fluxo lateral (LFA), um método imunocromatográfico recente de baixo custo que possui alta sensibilidade e especificidade (64,71,72).

No que diz respeito à cultura, os materiais biológicos devem ser incubados em ágar sabouraud dextrose entre 30 e 40 ° C (64,72). A cultura pode ser negativa ou demorar até 3 semanas para positivar no caso de uso de antifúngico antecedendo a coleta do material e é caracterizada por uma colônia mucoide (64,72).

Com relação ao exame histopatológico da pele acometida, o emprego da coloração de PAS, Mucicarmim, Grocott, Azul de Toluidina ou Azul de Metileno permitem a visualização do criptococo e das leveduras em brotamento (72). À Hematoxilina- Eosina, observa-se os espaços vazios, mucoides, ao redor das células, o que sugere a presença do agente da Criptococose (72).

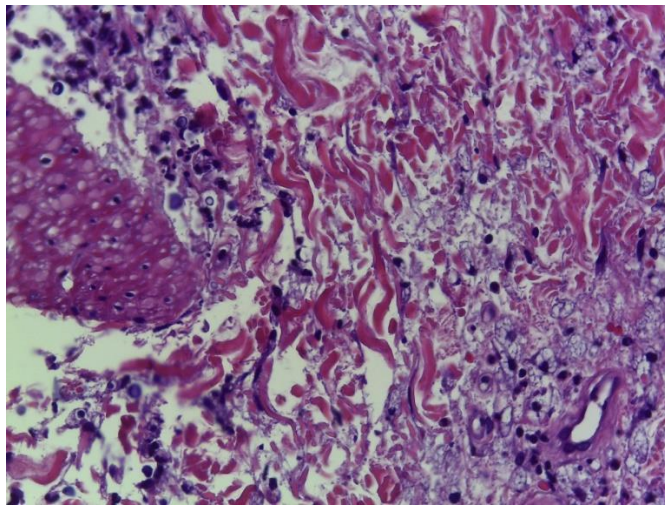


Figura 59. H&E (x400): espaços mucoides ao redor das células, que sugerem a presença do criptococo. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

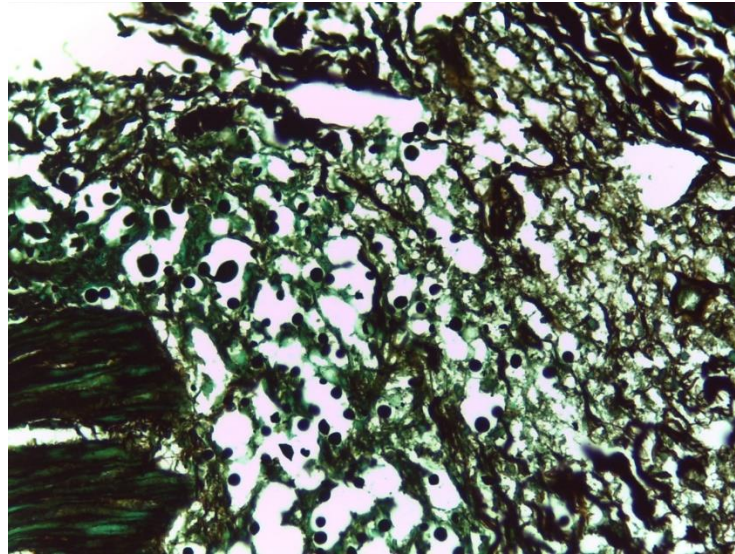


Figura 60. Grocott (400x): Podem ser visualizadas inúmeras leveduras em brotamento. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

Tratamento

Em casos graves ou associados ao acometimento de Sistema Nervoso Central (SNC), é indicado uso de anfotericina B (lipossomal 3-4mg/kg/dia ou desoxicolato 0,75-1mg/kg/dia) via endovenosa associada a 5-fluorocitosina 100mg/dia via oral por 2 semanas (fase de indução) (64,71,73). Após, como terapia de consolidação, deve-se administrar fluconazol na dose de 400-800mg/dia por 8 semanas e, a depender da evolução, manter a dose de 200-400mg/dia da medicação por um período de 6 meses a 1 ano (64,71,73). Nas formas leves ou moderadas, o itraconazol 200-400mg/dia é uma opção terapêutica, pelo mesmo período do fluconazol (73).

Atualmente é de amplo conhecimento a necessidade de novas terapias para a criptococose, visto que há um limitado arsenal terapêutico, as medicações apresentam alta toxicidade e baixa disponibilidade (72). Além disso, há uma crescente taxa de resistência a essas drogas, o que torna ainda mais urgente a necessidade de novas opções terapêuticas (71).

Resumo: criptococose

Epidemiologia	Micose sistêmica Mais frequente em portadores de HIV
Etiologia	<i>Cryptococcus neoformans</i>- fezes de pombos; imunossuprimidos <i>Cryptococcus gattii</i>- madeira em decomposição; imunocompetentes Inalação do fungo
Quadro Clínico	Sintomas respiratórios Disseminação hematogênica: • Meningite criptocócica • Pápulas de centro umbilicado, lesões acneiformes, úlceras, placas, nódulos Inoculação direta na pele: lesões nodulares ou tumorais
Diagnóstico	Líquor Pesquisa de antígenos criptocócicos Cultura: colônia mucoide Histologia: colorações especiais-criptococo e leveduras em brotamento; H&E- espaços mucoides
Tratamento	Casos graves/ acometimento de SNC: • Fase de indução: anfotericina B lipossomal (3-4mg/kg/dia via EV) ou desoxicolato (0,75-1mg/kg/dia via EV) + 5-fluorocitosina (100mg/dia via oral) por 2 semanas. • Fase de consolidação: fluconazol (400-800mg/dia por 8 semanas, seguido de 200-400mg/dia por 6 meses a 1 ano). Casos leves/moderados: itraconazol (200-400mg/dia de 6 meses a 1 ano).

f) Tuberculose Cutânea

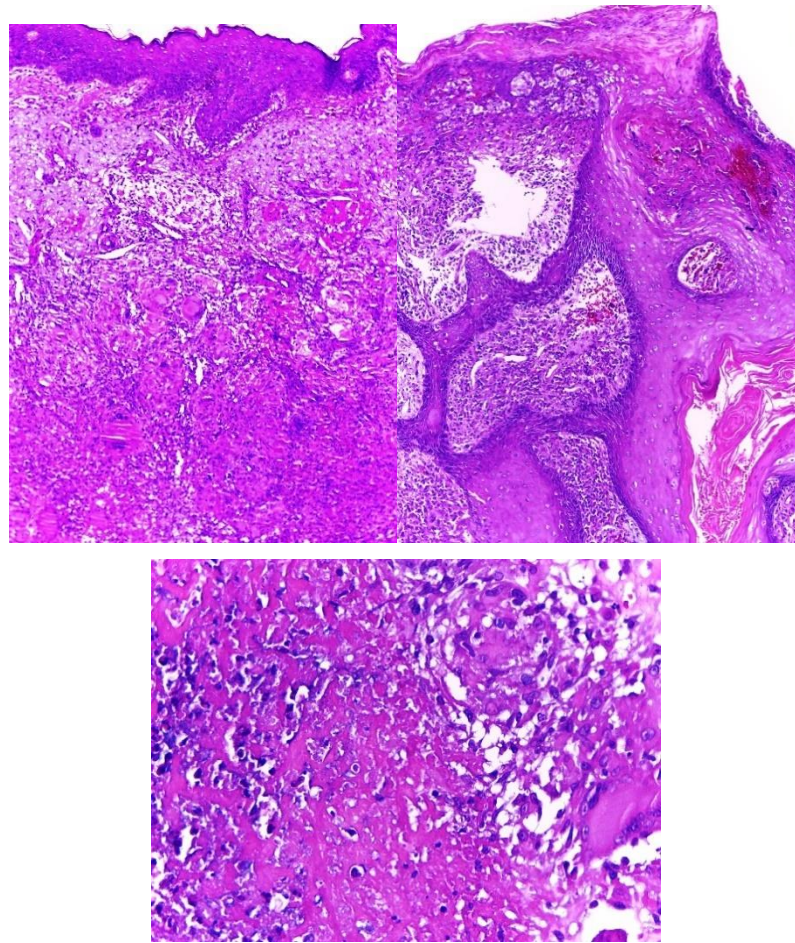
Caso Clínico

Paciente masculino, 44 anos, natural da Bahia e procedente de Campinas-SP, referia surgimento há 1 ano de lesões nodulares eritemato queratósicas, verrucosas, de 3 a 5 cm, a partir do quinto quirodáctilo direito, no trajeto linfático do membro superior direito, até região cubital, de consistência amolecida, indolores, com eritema, aumento de calor local, e saída de secreção purulenta, sem sintomas sistêmicos.



Figuras 61 e 62. Lesões eritemato-queratósicas em antebraço, seguindo trajeto linfático.

Havia sido tratado em outro serviço com itraconazol, com a hipótese diagnóstica de esporotricose, sem melhora. Procedeu-se ao exame anatomopatológico da lesão, que demonstrou derme parcialmente substituída por processo inflamatório crônico granulomatoso, área central de necrose e formação de abscesso com grande quantidade de polimorfonucleares neutrófilos. Além disso, circundando o abscesso havia granulomas epitelióides.



Figuras 63, 64 e 65. H&E (x100; x400; x1000): processo inflamatório crônico granulomatoso, com área central de necrose e formação de abscesso com grande quantidade de neutrófilos. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

A baciloscopia positiva para BAAR e cultura da secreção evidenciou *Mycobacterium tuberculosis*. Em radiografia de tórax observou-se espessamento pleural à esquerda e então foi realizada tomografia computadorizada de tórax, que evidenciou traves cicatriciais em ápice direito, nódulo pulmonar de 20 x 15mm em língula medial e derrame pleural à esquerda com traves grosseiras em seu interior. Realizado o diagnóstico de tuberculose cutânea, forma escrofuloderma, disseminada de provável tuberculose pleural/pulmonar associada e iniciado tratamento com rifampicina, isoniazida, pirazinamida, etambutol, por dois meses, e após rifampicina e isoniazida por quatro meses. Acompanhado ambulatorialmente evoluindo com melhora das lesões.



Figura 66. Lesões cicatriciais após tratamento de tuberculose cutânea.

Introdução

A tuberculose é uma doença ocasionada pelo *Micobacterium tuberculosis*, que representa a nona causa de morte no mundo segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo assim, uma doença de importância global (74–76). Em cerca de 85% dos casos, a infecção acomete os pulmões, no entanto, também pode gerar doença extrapulmonar, principalmente em pacientes imunossuprimidos (25,75,76).

Apenas 1 - 1,5% dos casos de Tuberculose ocasionada pelo *M. tuberculosis* se apresentam com lesões cutâneas (75–78). Outras duas micobactérias também são responsáveis pela tuberculose cutânea, o *Micobacterium bovis* e o bacilo de Calmette- Guérin (79). É necessário que o dermatologista conheça todas as apresentações clínicas e etiológicas pois a doença possui grande potencial mimetizador de outras afecções, que dificulta o diagnóstico precoce e permite a disseminação da doença (74).

Epidemiologia

Nas últimas décadas, com o aumento da infecção pelo HIV e o surgimento de resistência antimicrobiana contra o *M. tuberculosis*, a doença tem se tornado

amplamente disseminada (74,79). A Tuberculose é mais prevalente em locais onde há altas taxas de infecção por HIV e outras causas de imunossupressão (77,79).

De acordo com a OMS, a cada ano há entre 8 e 9 milhões de casos no mundo e a incidência é maior em países em desenvolvimento (77,80). Atualmente China, Índia e Indonésia são responsáveis por cerca de 45% dos casos e o Brasil é o 17º entre os 22 países que representam 80% dos casos de Tuberculose (74,77,80).

Etiologia

O *Mycobacterium tuberculosis* (bacilo de Koch) pertence à ordem *Actinomycetales*, família *Mycobacteriaceae* e gênero *Mycobacterium* (79,80). É um bacilo aeróbio estrito, intracelular facultativo não esporulado ou encapsulado, de 1 a 10µm de comprimento por 0,2 a 0,6µm de largura, que se cora pela fucsina e não se descolore pela ação de álcool e ácido, o que o caracteriza como bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) (79,80). Isso decorre da proteção de sua parede celular contra agentes químicos, que por outro lado, é ineficaz contra agentes físicos, como a radiação ultravioleta e o calor (79,80)

Outras duas micobactérias que causam a tuberculose cutânea são o *Mycobacterium bovis* e o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (79,80). O *M. bovis* é agente de doença zoonótica, que raramente ocasiona lesões cutâneas em seres humanos e o BCG, uma cepa viva atenuada do *M. bovis*, usada para a formulação de vacina administrada em áreas endêmicas para a tuberculose com o intuito de prevenir casos graves da doença, mas que pode gerar eventos adversos locais e sistêmicos (79,80).

Testes Tuberculínicos

Os testes tuberculínicos detectam a presença de resposta imune celular contra a micobactéria e são aliados na distinção das diversas formas de tuberculose cutânea (75,78,79). Deste modo, serão abordados previamente ao estudo das lesões para melhor entendimento.

O teste tuberculínico Mantoux ou PPD consiste na inoculação de 0,1ml de derivado de *M. tuberculosis* no antebraço e após 48-72h é avaliada a formação de pápula no local (75,78,79). O teste é positivo quando igual ou maior que 5mm em crianças não vacinadas pelo BCG ou vacinadas há mais de 2 anos, e maior ou igual a 10mm em crianças vacinadas há menos de 2 anos (79).

Por outro lado, o IGRA, outro teste tuberculínico, consiste na exposição de sangue a antígenos tuberculínicos e consecutiva mensuração de interferon gerado na amostra. Caso o resultado seja alto, conclui-se que o paciente já foi exposto à micobactéria (75,78).

Quadro Clínico

A tuberculose cutânea pode ser classificada como exógena, decorrente de inoculação direta, e endógena, devido a disseminação hematogênica, linfática ou por contiguidade (74,75). O desenvolvimento de cada subtipo depende de características clínicas do hospedeiro, como a presença de imunossupressão, e do bacilo (74). É importante salientar que após infecção pelo agente, há ativação de linfócitos T e consequente formação de granulomas (74,78). Além disso, reações por hipersensibilidade ao agente podem gerar tubercúlides, que consistem em lesões que não são diretamente causadas pela micobactéria (74). Todas as formas serão abordadas a seguir.

1) Tuberculose cutânea exógena

A também chamada de tuberculose por inoculação primária, decorre da entrada de micobactérias na pele ou mucosa (78,81). A infecção pode ocorrer através da ingestão de leite ou manipulação de carne contaminados por *M. bovis*, contaminação de feridas cirúrgicas, piercings e outros traumas (79,81). A depender da sensibilização prévia do indivíduo, seja por vacina de BCG ou por contato com outra micobactéria, ocorrerá uma forma clínica.

a) Cancro tuberculoso

Em pacientes não sensibilizados à micobactéria, há formação do cancro tuberculoso (ou lesão primária) no local da inoculação entre 2-4 semanas do contágio (78,79,81). É caracterizado por nódulo que evolui para ulceração, de crescimento lento, indolor e bordas bem delimitadas (79,81). Está associado a linfonodomegalia e possível fistulização (79,81). Pode haver resolução espontânea, com calcificação de linfonodos ou evoluir para formas disseminadas (78,79,81). No início do quadro, o PPD é negativo, mas posteriormente se positiva (79).

b) Tuberculosis verrucosa cutis

Em pacientes previamente sensibilizados, há o surgimento de lesões verrucosas indolores de consistência endurecida após a inoculação da micobactéria na pele, mais comumente em mãos, ou mucosa (78,79,81). A também chamada lesão pós-primária, raramente ulcera e é importante diagnóstico diferencial do acrônimo PLECT (81). Geralmente não apresenta linfadenopatia e pode regredir espontaneamente em meses ou anos (81). A doença é mais prevalente em crianças, mas em adultos é considerada doença ocupacional, visto que acomete principalmente dentistas, açougueiros e trabalhadores rurais (78,79). O Mantoux, ou PPD, costuma ser fortemente positivo nesses casos (79).

2) Tuberculose Cutânea Endógena

a) Escrofuloderma

O escrofuloderma é uma forma de tuberculose cutânea decorrente da disseminação contígua de estruturas infectadas, em geral ossos e linfonodos, que geram nodulações subcutâneas (78,79,81). As lesões crescem progressivamente, ulceram e fistulizam para a pele, eliminando material caseoso de forma crônica (78,79,81). Este subtipo é mais comum em crianças e afeta principalmente região cervical, inguinal e axilar (74,78,79,81). O PPD é geralmente positivo e comumente está associado à tuberculose pulmonar (81).

b) Tuberculose orificial

A tuberculose orificial ocorre em pacientes imunossuprimidos, portadores de tuberculose pulmonar, gastrointestinal ou genitourinária grave, cuja contaminação por contiguidade ou através de contato com a própria secreção contaminada, causa surgimento de úlceras em região de mucosa oral, nasal, genital e anal (78,79,81). É mais prevalente em adultos e idosos e apresenta como diagnóstico diferencial doenças sexualmente transmissíveis e neoplasias cutâneas (78). O PPD costuma ser negativo (79,81).



Figura 67. Úlceras em região anal, exemplificando caso de tuberculose orificial.

c) Lupus vulgar

O lupus vulgar é uma forma de tuberculose cutânea crônica que acomete principalmente mulheres e é decorrente da evolução da tuberculose verrucosa cutis, do escrofuloderma, da vacina de BCG, disseminação linfática, por contiguidade ou hematogênica (78,79,81). As lesões, mais frequentes na face e pescoço, se caracterizam por nódulos, cuja diascopia assemelha-se a geleia de maçã, e placas anulares (78,79,81). Em menor frequência, podem se apresentar com lesões verrucosas, psoriasiformes, ou ulceradas, até mesmo com destruição do septo nasal (78,79,81). Por conta desta ampla gama de apresentações, o diagnóstico errôneo é comum e as lesões podem evoluir para carcinoma espinocelular (78,81). O PPD é fortemente positivo nesta forma clínica (81).

d) Goma tuberculosa

A goma tuberculosa é uma forma rara de tuberculose cutânea, que acomete imunossuprimidos através da disseminação hematogênica da micobactéria (76). É também chamada de abscessos tuberculosos metastáticos, pois gera aparecimento de abscessos “frios”, isto é, sem sinais flogísticos, principalmente em membros superiores e inferiores e que podem evoluir para ulceração (76,78). O PPD é negativo em cerca de 38% dos casos (76).

Abaixo, apresenta-se caso de paciente do sexo feminino, 20 anos, que referia surgimento de lesão indolor em flanco direito após trauma local há um ano e meio, que inicialmente se caracterizava por pápula eritematosa algo verrucosa, que aumentou progressivamente de tamanho, com ulceração central e drenagem de secreção purulenta por óstio profundo. Há um mês apresentava enantema conjuntival à esquerda, associada a dor ocular e edema local e há 1 semana, evolução para tumoração acometendo conjuntivas bulbar e palpebral inferior. Havia perdido 7kg no período, mas não apresentava febre, astenia ou linfonodomegalia. Foram aventadas as hipóteses de tuberculose cutânea, micobacteriose atípica, sífilis terciária e paracoccidioidomicose. As culturas da secreção da ferida abdominal e da biópsia cutânea foram positivas para *Mycobacterium tuberculosis*, assim como o teste molecular. O anatomo-patológico demonstrou processo inflamatório crônico ulcerativo com extensa fibrose e eosinófilos, mas não foram vistos granulomas. A pesquisa de BAAR (Ziehl-Neelsen) e fungos (PAS e Grocott) foram negativas. Foi firmado o diagnóstico de tuberculose cutânea, forma gomosa, e iniciado o esquema RIPE, que será abordado em seguida, com melhora progressiva das lesões.

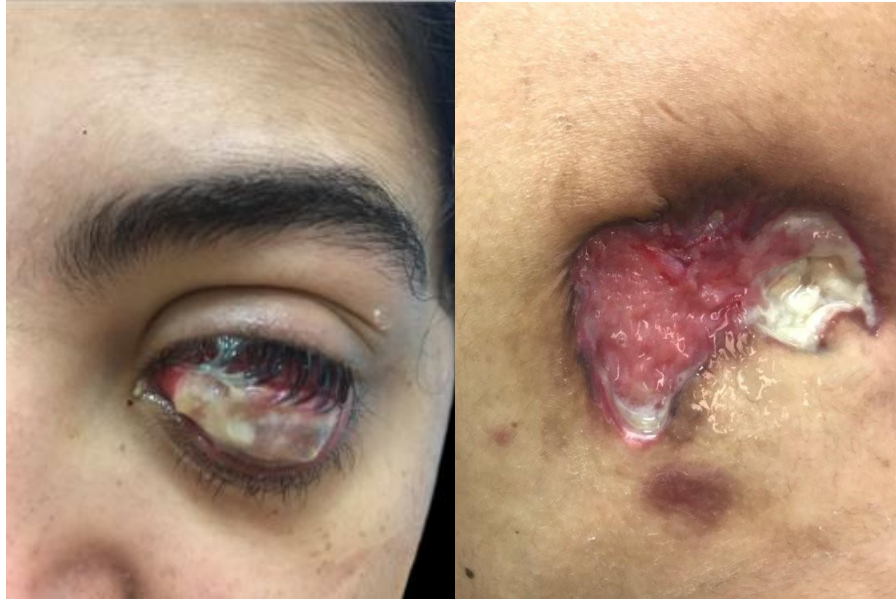
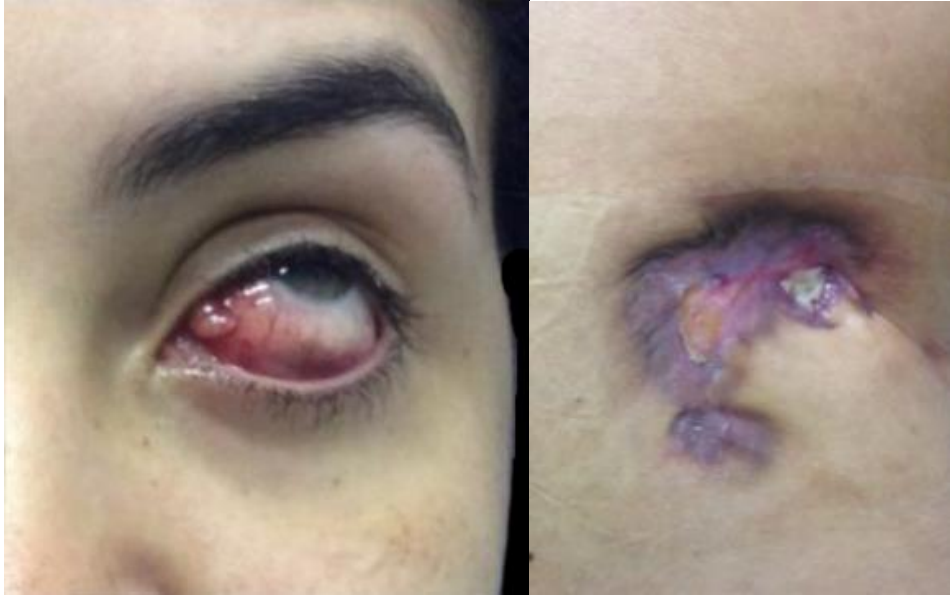


Figura 68. À esquerda, lesão tumoral ocular e, à direita, úlcera em flanco direito, com secreção purulenta.



Figura 69. Tomografia de abdome demonstrando óstio profundo de lesão em flanco esquerdo.



Figuras 70,71 e 72. Paciente apresentando melhora progressiva de lesão ocular e abdominal após 45 dias de tratamento.

e) Tuberculose miliar aguda

Em lactentes ou crianças imunossuprimidas, a disseminação hematogênica da micobactéria proveniente do pulmão ou meninges gera a forma miliar cutânea, que se apresenta com lesões eritematosas papulo-vesiculares no tronco, região genital e coxas, e que podem ulcerar (78,79,81). Comumente são precedidas de exantema e o PPD costuma ser negativo (79,81)

3) Tubercúlides

As tubercúlides são apresentações cutâneas por hipersensibilidade aos antígenos micobacterianos na presença de outras formas de tuberculose (74,78,79,81). Não é possível isolar BAAR nas lesões tegumentares (74,78,79,81). O PPD é positivo e há boa resposta ao tratamento clínico (79). Atualmente há três formas clínicas descritas: o líquen escrofulosorum, o eritema induratum de Bazin e a forma papulonecrótica (77,79,80).

a) Líquen escrofulosorum

O líquen escrofulosorum é um tuberculíde raro, que afeta principalmente crianças e adultos jovens portadores de patologias ósseas e linfonodais (75,77,78). As lesões são caracterizadas por pápulas perifoliculares agrupadas, normocrômicas, amareladas ou eritemato-acastanhadas, principalmente em tronco (24,77,79). Está comumente associado à vacinação BCG e infecção por *Micobacterium avium* e o PPD é fortemente positivo (24,77,79). O tratamento contra a tuberculose leva à resolução das lesões cutâneas (77).

b) Eritema induratum de Bazin

O eritema induratum de Bazin acomete principalmente mulheres jovens e caracteriza-se por paniculite lobular granulomatosa, localizada em membros inferiores (mais comum em panturrilhas), que clinicamente se manifesta como nódulos eritemato-violáceos pouco dolorosos, que podem evoluir para ulceração, com eliminação de secreção caseosa (24,77,79,80). Diferencia-se do eritema nodoso por apresentar vasculite e acometimento lobular à histopatologia (80). O tratamento da tuberculose também gera resolução das lesões, com formação de cicatrizes hiperocrômicas (24,80).

c) Forma papulonecrótica

A forma papulonecrótica acomete principalmente crianças e adultos jovens e cursa com pápulas indolores eritematosas, algo violáceas, distribuídas simetricamente em extremidades, e que evoluem para lesões necróticas com crosta no centro (24,77,79,80). O tratamento da tuberculose culmina na resolução das lesões, com formação de cicatrizes atróficas hiperpigmentadas (24,77,79,80). O exame anatomo-patológico das lesões na forma inicial apresenta vasculite leucocitoclástica, o que determina a necrose ao exame clínico (79).

Diagnóstico

O diagnóstico da tuberculose cutânea se dá através de cultura, exame anatomo-patológico e PCR (78,81). Já os testes tuberculínicos são apenas aliados ao diagnóstico e já foram abordados anteriormente (75).

1. Cultura

A cultura de material obtido através da biópsia de pele é padrão-ouro para diagnóstico das formas clínicas de tuberculose cutânea (75,78). Os meios usados são de Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh e o crescimento da micobactéria pode levar entre 2 e 8 semanas para ser detectado, o que limita a aplicabilidade do exame como método diagnóstico (24,79). Após o crescimento, é realizada identificação da micobactéria através de técnicas moleculares ou bioquímicas (24,79).

2. Exame Anatomo-Patológico

a) Tuberculose Cutânea Endógena e Exógena

A coloração mais usada para avaliação de amostras suspeitas de tuberculose cutânea é o Ziehl-Neelsen, mas outras como Kinyoun e auramina-rodamina podem ser usadas (24). A sensibilidade do exame para o achado de BAAR é baixa, o que limita sua confiabilidade (24).

As lesões cutâneas habitualmente demonstram ao anatomo-patológico, inflamação granulomatosa com necrose e caseificação, sendo rara a visualização dos bacilos álcool-ácido resistentes (75,76,81). Em fases iniciais, no entanto, quando os granulomas ainda não se desenvolveram, os BAAR são mais frequentemente encontrados, associados a hiperplasia epidérmica e infiltrado dérmico inespecífico (75,76,81).

b) Tubercúlides

As tubercúlides não apresentam bacilos ao exame anatomopatológico e cada subtipo apresenta características próprias (74,78,79,81). O eritema induratum de Bazin apresenta paniculite lobular associada a vasculite (80). Já o líquen esclerofuloroso, exibe granulomas com pouca ou sem necrose caseosa nos anexos (79). Por fim, a forma papulonecrótica apresenta vasculite leucocitoclástica (79).

3. PCR

O PCR da lesão cutânea é um meio preciso e extremamente rápido, diferentemente da cultura e do anatomopatológico, para diagnóstico da tuberculose cutânea (81). Neste método, o DNA da micobactéria presente em amostra de biópsia de pele ou em sangue é amplificado e assim, pode ser identificado o agente etiológico (24).

Tratamento

O tratamento da tuberculose cutânea é o mesmo preconizado para as outras formas de tuberculose, podendo ser associada intervenção cirúrgica em algumas formas clínicas, como no lúpus vulgar e escrofuloderma (74,75,78).

De acordo com o Ministério da Saúde (MS), o tratamento é dividido em duas fases (82). Na fase intensiva é administrada Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida e Etambutol (RIPE) por 2 meses, com a dose ajustada pelo peso (75,82). Na fase de manutenção, que dura 4 meses, é administrada apenas a Rifampicina e a Isoniazida (74,75,82). As doses estão discriminadas abaixo para consulta, seguindo o protocolo recomendado pelo MS.

Esquema Básico de Tratamento para Tuberculose em adultos e crianças com idade superior ou igual a 10 anos.

Esquema	Faixas de Peso	Unidade/Dose/ Dia	Duração
RHZE 150/75/400/275mg	20-35kg	2 comprimidos	2 meses (fase intensiva)
	36-50kg	3 comprimidos	
	51-70kg	4 comprimidos	
	>70kg	5 comprimidos	
	20-35kg	A- 1 comprimido ou B- 2 comprimidos	

RH A) 300/150mg ou B) 150/75mg	36-50kg	1 comprimido de A+ 1 comprimido de B ou 3 comprimidos de B	4 meses (fase de manutenção)
	51-70kg	A- 2 comprimidos ou B- 4 comprimidos	
	>70kg	2 comprimidos de A + 1 comprimido de B ou 5 comprimidos de B	

R- Rifampicina; H- Isoniazida; Z- Pirazinamida; E- Etambutol

Esquema Básico de Tratamento de Tuberculose em crianças <10 anos

Fases do Tratamento	Fármacos	Peso do paciente						
		Até 20kg	21-25kg	26-30kg	31-35kg	36-39kg	40-44kg	45kg ou mais
		mg/kg/dia	mg/ dia					
2RHZ	Rifampicina	15	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35	750	1000	1000	1500	1500	2000
4RH	Rifampicina	15	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10	200	300	300	300	300	300

R- Rifampicina; H- Isoniazida; Z- Pirazinamida

Resumo: Tuberculose cutânea

Epidemiologia	Imunossuprimidos Resistência antimicrobiana pelo HIV > Incidência em países em desenvolvimento
Etiologia	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> ; Bacilo de Calmette- Guérin
Quadro Clínico	Forma Pulmonar Forma cutânea • Exógena: cancro tuberculoso, tuberculosis verrucosa cutis • Endógena: escrofuloderma, TB orificial , lupus vulgar, goma tuberculosa e TB miliar aguda
Diagnóstico	Cultura (meios de Lowenstein-Jensen e Ogawa-Kudoh) Histologia: inflamação granulomatosa com necrose e caseificação PCR Testes tuberculínicos *
Tratamento	Fase intensiva: RIPE 2 meses Fase de manutenção: RI 4 meses

h) HistoplasmoseCaso Clínico

Paciente do sexo masculino de 67 anos, ex-tabagista, relatava o surgimento de feridas pelo corpo há quatro meses. Estava internado para investigação de síndrome consumptiva associada à presença de massas pulmonares no lobo inferior direito. Apresentava broncoscopia normal e escarro sem sinais de malignidade, com pesquisa de fungos e BAAR negativa. A principal suspeita diagnóstica era de neoplasia pulmonar. Ao exame dermatológico, foram flagradas pápulas eritematosas, de até 1cm de diâmetro, algumas queratóticas, outras recobertas por escamocrostas, além de lesões ulceradas, acometendo todo o tegumento, principalmente face e tronco. Realizada biópsia para exame anatomopatológico, que evidenciou dermatite crônica granulomatosa, com atrofia epidérmica moderada, necrose em paliçada, escamos-

crostas na superfície. À coloração pelo Grocott, observaram-se leveduras redondas, com centro claro, por vezes em arranjo catenular, medindo cerca de 4mm de diâmetro. Cultura com crescimento de *Histoplasma capsulatum*. Foi realizada também biópsia transtorácica cujo anatomopatológico evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso em parênquima pulmonar, com presença de leveduras morfológicamente sugestivas de *Histoplasma sp.* Feito então o diagnóstico de histoplasmose disseminada, iniciou-se tratamento com anfotericina B, mas o paciente evoluiu a óbito no quinto dia.



Figuras 73 e 74. Múltiplas pápulas na fronte e tronco, algumas ulceradas, outras queratóticas.

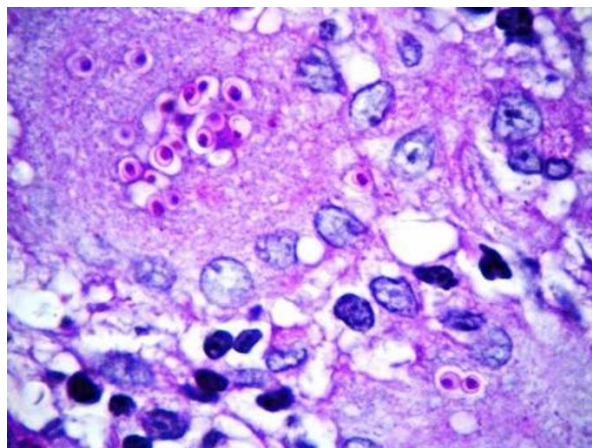


Figura 75. Grocott, 400x: Leveduras intracelulares, de borda refrativa que simula cápsula fúngica. Cortesia da dra. Maria Letícia Cintra/ FCM/ Unicamp.

Introdução

A histoplasmose, ou também chamada doença de Darling, é uma patologia cosmopolita, causada pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum*, que acomete o sistema reticulo-endotelial, principalmente de pessoas imunossuprimidas (5,6).

Epidemiologia

A histoplasmose é uma doença endêmica em regiões tropicais, principalmente no continente americano, transmitida através da inalação de conídios do *H. capsulatum*, presentes nas fezes de pássaros e morcegos (5,6,81). Possui inúmeras apresentações clínicas e, por isso, é também chamada de “sífilis fúngica”, no entanto a forma pulmonar é a mais prevalente (5,6,81). Além disso, é a infecção fúngica pulmonar mais comum em todo o mundo (6,81).

Em cerca de 95% dos casos, apresenta-se de forma subclínica ou assintomática (6). Por outro lado, em imunossuprimidos, pode gerar doença sistêmica, com alta letalidade (5,6). Afeta homens entre a 3ª e 4ª décadas de vida, principalmente mineradores, fazendeiros, ecoturistas e arqueólogos, que manipulam o solo contaminado em fazendas, cavernas ou florestas (6,81).

Etiologia

A histoplasmose é originada através da infecção pelo fungo dimorfo *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum*, que após ser inalado na forma de conídio, instala-se nos pulmões, formando um complexo primário que se assemelha ao da tuberculose, com linfadenopatia hilar (5,6,81). A depender do estado imunológico do hospedeiro, da virulência da cepa e da quantidade de microorganismos inalados, a infecção será grave ou leve (6,81). Pode ocorrer disseminação hematogênica e linfática, principalmente em portadores de imunossupressão por HIV, nos quais também o envolvimento cutâneo é mais frequente (6,81).

Quadro Clínico

O período de incubação da histoplasmose é muito variável, entre 1 dia e 5 meses e a doença pode se apresentar na forma pulmonar aguda com a formação de complexo primário como citado anteriormente e na forma crônica, com formação de cavitações pulmonares, apresentando em ambos os casos sintomatologia predominantemente respiratória (6,81). Nestas formas, que são as mais comuns de histoplasmose, a tuberculose se mostra importante diagnóstico diferencial (5).

Outra forma clínica, mais comum em imunossuprimidos, é a disseminada, na qual pode haver lesões cutâneas em cerca de 4-11% dos casos, além de acometimento de pâncreas, fígado, meninges, baço e intestino (6,81,82). São sintomas comuns nessa fase a perda ponderal, rouquidão, febre, ulceração ou estenoses gastrointestinais e surgimento de massas em supra-renais (5).

As lesões tegumentares, além de provenientes de disseminação hematogênica, raramente ocorrem por inoculação primária e apresentam ampla gama de apresentações, como pápulas moluscoides disseminadas, nodulações confluentes, placas verrucosas (diagnóstico diferencial de PLECT), úlceras, abscessos, púrpuras, celulite, eritema polimorfo, eritrodermia e eritema nodoso (5,6,81,83). As lesões costumam ser mais proeminentes na face e região cervical, mas que podem também acometer mucosas, com nodulações dolorosas que podem ulcerar (6,81).

Recentemente foi descrito caso de paciente que havia feito uso de adalimumabe, um imunobiológico anti TNF-alfa, para tratamento de psoríase e evoluiu com o surgimento de lesão cutânea de histoplasmose (86). Desta forma, é importante o conhecimento do dermatologista da doença, tanto em função tanto do quadro clínico diverso, quanto pelo uso cada vez mais frequente de drogas imunossupressoras para tratamento de diversas patologias cutâneas, o que leva ao aumento na frequência de doenças oportunistas, como a histoplasmose (86).

Diagnóstico

O diagnóstico da histoplasmose é desafiador e se dá principalmente através de microscopia direta, cultura e exame anatomo-patológico de diversos materiais, entre

eles o escarro, fluido de lavagem brônquica, aspirado de medula óssea, biópsia cutânea, de adrenal ou trato gastrointestinal (5,81). Outros métodos usados são a sorologia, pesquisa de antígenos e o teste cutâneo (5,6,81).

1. Microscopia Direta

À microscopia direta corada pelo Grocott, PAS ou Giemsa, pode-se detectar a levedura de 1-3µm de diâmetro dentro macrófagos e granulócitos, o que gera uma borda refrativa que simula uma cápsula fúngica (6,81). É um exame rápido e de baixo custo, porém com baixa sensibilidade (6).

2. Exame anatomo-patológico

Pode ser realizada biópsia de pele, pulmão, linfonodo, medula óssea e fígado, com posterior exame anatomo-patológico sob a coloração de PAS ou Grocott, que demonstra granulomas tuberculoides associados a infiltrado linfo-histiocítico e leveduras intracelulares (5,6,81).

3. Cultura

A cultura é o exame padrão-ouro para diagnóstico, no entanto sua aplicabilidade é limitada pelo longo tempo de incubação, entre 3 e 6 semanas (5,6). O exame é realizado em Ágar Sabouraud com ou sem adição de antibióticos a 28 e 37 °C (6,81). A 37°C desenvolve-se a fase de levedura, com formação de colônia branca cremosa e a 28°C, de micélio, no qual podem ser formados dois tipos de colônia, uma felpuda e bem delimitada e outra albina, que apresenta macroconídios em forma de agulha e a marrom, com microconídios ligados a hifas (83). A hemocultura não costuma ser um método confiável para diagnóstico (5).



Figura 76. Cultura felpuda, bem delimitada, de coloração albina. Cortesia da dra. Angélica Schreiber/ FCM/ Unicamp.

4. Sorologia

A detecção de anticorpos contra o histoplasma é útil para o diagnóstico da doença em imunocompetentes e geralmente demora 2 a 6 semanas para se positivar (5,6). Em indivíduos imunossuprimidos, são esperados baixos títulos em função da resposta imune deficiente (6).

5. Pesquisa de Antígeno

O antígeno do histoplasma pode ser detectado em urina, soro, líquido e lavado brônquico de indivíduos infectados através da técnica de PCR (5,6,81). É um método particularmente útil em pacientes com a doença disseminada, na qual a sensibilidade é alta (5,6). Além disso, permite o diagnóstico precoce da doença (5).

6. Teste Cutâneo

O teste cutâneo, à semelhança da tuberculose cutânea, não possui função diagnóstica em si, mas é importante para estudos epidemiológicos, principalmente em áreas endêmicas (6). Consiste na aplicação de histoplasma na derme e avaliação após 48-72 horas (6). É positivo, isto é, denota contato com o agente, quando ocorre endurecimento de 5mm ou mais na área de inoculação (6).

Tratamento

O tratamento da histoplasmose deve ser instituído rapidamente em função da alta letalidade da doença, a qual chega a ser de 80% em casos disseminados não tratados (6,82). Ele é dividido em duas fases, a de indução, que busca a remissão da doença e comumente utiliza a anfotericina B, e a de manutenção, que visa prevenir recaídas e utiliza-se os compostos azólicos (5). Além disso, em casos crônicos, também há relatos de uso de sulfametoxazol-trimetoprim (83) Todos os tratamentos serão abordados a seguir.

1. Anfotericina B

Em casos disseminados e graves, a fase de indução pode ser realizada com anfotericina B lipossomal, na dose de 3mg/kg por dia por 1 a 2 semanas, seguida por itraconazol via oral 600mg/dia por 3 dias e após, 400mg/dia por no mínimo 12 meses (84). Além disso, pode ser usada a anfotericina B como medicação única: no caso de forma convencional (desoxicolato), na dose de 0,25 a 1 mg / kg por dia e na forma lipossomal, que apresenta menor nefrotoxicidade, de 3 a 5 mg / kg por dia, por 3 meses (6,82).

2. Compostos azólicos

O itraconazol é a medicação de escolha em pacientes com quadro clínico leve a moderado (6,82). A medicação é usada na dose de 200mg 3x/dia por 3 dias, seguida da fase de manutenção com 200-400mg/dia, que pode durar até 24 meses, a depender da resposta clínica (6,81,82). Outra opção é o fluconazol, que pode ser administrado via endovenosa na dose de 6mg/kg/dia ou oral, 800mg/dia (6,81). A droga é particularmente útil em casos de histoplasmose meníngea, pois atravessa a barreira hematoencefálica (83)

Novos compostos azólicos, como o voriconazol e posaconazol vem apresentando bons resultados clínicos em estudos recentes na dose de 800mg/dia, mas seu uso ainda não é bem estabelecido (6,81). Além disso, postula-se que em indivíduos assintomáticos com teste cutâneo de histoplasmina positivo e RX compatível com histoplasmose, deve-se iniciar profilaxia com Itraconazol na dose de 200mg/dia por até 3 meses (83).

3. Sulfametoazol-trimetoprim

Como alternativa ao tratamento habitual, pode-se usar o sulfametoxazol-trimetoprim na dose de 400/80mg ao dia em casos crônicos, por um a dois anos (83).

Resumo: histoplasmose

Epidemiologia	Infecção fúngica pulmonar mais comum Endêmica em regiões tropicais Homens, 30-40 anos Mineradores, fazendeiros, ecoturistas e arqueólogos
Etiologia	<i>Histoplasma capsulatum</i> var. <i>capsulatum</i> Fezes de pássaros e morcegos Inalação do fungo
Quadro Clínico	• Forma pulmonar aguda/ crônica • Forma cutânea (disseminação hematogênica): pápulas moluscoides, nodulações confluentes, placas verrucosas, úlceras, abscessos, púrpuras, celulite, eritema polimorfo, eritrodermia e eritema nodoso
Diagnóstico	Microscopia direta: levedura de 1-3µm de diâmetro dentro macrófagos e granulócitos, que gera borda refrativa. Cultura (fungo dimorfo): a 28°C, colônia felpuda e bem delimitada; a 37 °C, colônia branca cremosa. Histologia: granulomas tuberculoides associados a infiltrado linfo-histiocítico e leveduras intracelulares. Sorologia PCR **Teste cutâneo

Tratamento	Quadros graves: • Fase de indução: anfotericina B lipossomal (3mg/kg/dia via EV por 1-2 semanas), seguida por itraconazol (600mg/dia via oral por 3 dias). • Fase de manutenção: itraconazol (400mg/dia por no mínimo 12 meses). OU • Anfotericina B como droga única (3 meses de tratamento: desoxicolato-0,25 a 1 mg/kg/dia; lipossomal 3 a 5 mg/kg/dia). Quadros leves a moderados: • Itraconazol (200mg 3x/dia via oral por 3 dias, seguida de manutenção com 200-400mg/dia por até 24 meses) • Fluconazol (6mg/kg/dia via EV ou 800mg/dia via oral; uso também para forma meníngea). • Sulfametoxazol + Trimetoprim (400/80mg ao dia por até 2 anos).
-------------------	--

5. DISCUSSÃO

O termo PLECT é amplamente usado no Brasil na prática clínica de médicos generalistas, dermatologistas e infectologistas, no entanto não há respaldo do acrônimo na literatura. Neste trabalho, foi realizada a produção de manual prático do termo PLECT modificado, ou PLLECCTH, que inclui outras três doenças que possuem alta prevalência no país e apresentação vegetante-verrucosa, a lobomicose, criptococose e histoplasiose. O termo visa facilitar a memorização dessas doenças, que ainda hoje são negligenciadas, para permitir o diagnóstico e condução clínica adequados.

A epidemiologia das infecções fúngicas, protozoonose e micobacteriose que compõem o acrônimo PLLECCTH tem se alterado nos últimos anos em função do aumento de pacientes imunossuprimidos, que frequentemente apresentam manifestações clínicas atípicas como infiltrações e lesões sarcoídeas. É preciso desconfiar destas doenças quando as lesões não melhoram ou se agravam com imunossupressores ou anti-inflamatórios no tratamento dos diagnósticos diferenciais

Com relação às micoses que compõem o acrônimo, elas podem acometer a derme e o tecido subcutâneo ou outros órgãos, no caso das micoses sistêmicas. Todas estas doenças cursam com alta morbidade, dificuldade de diagnóstico e tratamento. Apesar disso, atualmente ainda há escasso material científico a respeito de micologia médica, o que dificulta o estudo e adequada condução clínica dos pacientes acometidos por estas patologias.

No que diz respeito à tuberculose cutânea e à leishmaniose, ambas as doenças compõem importantes diagnósticos diferenciais não apenas nas formas vegetante-verrucosas, mas nas inúmeras apresentações clínicas possíveis, que as caracterizam como grandes mimetizadoras de diversas doenças, sendo assim essencial o amplo conhecimento pelo dermatologista.

Na suspeita das doenças que compõem o PLLECCTH, é necessário insistir na demonstração dos agentes por biópsias profundas em fuso nos locais adequados, com culturas em meios adequados e eventualmente até mesmo considerar discutir os resultados com o laboratório e associar métodos diagnósticos modernos, como o PCR.

Para concluir, com a finalidade de suprir a deficiência de materiais de estudo acerca do tema, o trabalho em questão utilizou o acrônimo PLLECCTH para facilitar a memorização e aumentar a taxa de suspeição destas doenças na presença de uma lesão clínica de aspecto vegetante-verrucoso. Ademais, foram abordadas as diferentes formas clínicas de cada doença para que fosse realizada revisão aprofundada e minuciosa acerca do tema, tendo como produto final um manual prático.

6. CONCLUSÃO

O presente estudo busca reforçar a importância do estudo das doenças infecciosas de acometimento cutâneo verrucoso e da disseminação do acrônimo PLLECCTH para que a condução clínica seja facilitada e haja redução da morbimortalidade destas doenças.

Foi realizada revisão narrativa acerca das doenças que compõem o acrônimo PLLECCTH e levantamento de casos ilustrativos do serviço de Dermatologia do

Hospital de Clínicas da Unicamp, culminando na elaboração de manual prático atualizado. O próximo passo será a publicação do material científico.

7. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. da Costa-Llanos FA, Martinez C, Azulay L. PLECT: Enfermedades tropicales de manifestación verrucosa. *Revista Chilena de Dermatología*. 2019 Mar 5;34(3).
2. Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. Vol. 17, *The Lancet Infectious Diseases*. Lancet Publishing Group; 2017. p. e367–77.
3. Chang P, Rodas C. Skin lesions in histoplasmosis. *Clinics in Dermatology*. 2012 Nov;30(6).
4. Lacaz CS, Porto E, Martins JEC. *Micologia médica: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*. 8th ed. São Paulo: Sarvier; 1991.
5. Richardson MD, Warnock DW. *Fungal Infection: Diagnosis and Management*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2012.
6. Gow NAR, Netea MG. Medical mycology and fungal immunology: new research perspectives addressing a major world health challenge. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2016 Dec 5;371(1709).
7. Martins JEC, Melo NT de, Heins-Vaccari EM. *Atlas de micologia médica*. Barueri: Manole; 2005.
8. Hoenigl M, Gangneux J-P, Segal E, Alanio A, Chakrabarti A, Chen SC-A, et al. Global guidelines and initiatives from the European Confederation of Medical Mycology to improve patient care and research worldwide: New leadership is about working together. *Mycoses*. 2018 Nov;61(11).
9. Carr AC. Fungal Infection. In: Bersten A, Handy J, editors. *Oh's Intensive Care Manual*. Elsevier; 2019. p. 866–76.
10. White PL. Recent advances and novel approaches in laboratory-based diagnostic mycology. *Medical Mycology*. 2019 Jun 1;57(Supplement_3).
11. Brito AC de, Bittencourt M de JS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Aug;93(4).
12. Agarwal R, Singh G, Ghosh A, Verma KK, Pandey M, Xess I. Chromoblastomycosis in India: Review of 169 cases. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 2017 Aug 3;11(8).
13. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015 Sep;57(suppl 19).
14. Korte RL, Ferreira Junior C, Castilho AEK, Feitosa LF, Porto AS. Plastic surgery for the treatment of contagious diseases: lobomycosis. *Revista*

- Brasileira de Cirurgia Plástica (RBCP) – Brazilian Journal of Plastic Sugery. 2019;34(1).
15. Arju R, Kothadia JP, Kaminski M, Abraham S, Giashuddin S. Jorge Lobo's disease: a case of keloidal blastomycosis (lobomycosis) in a nonendemic area. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2014 Jun 19;2(3–4).
 16. Araújo MG, Cirilo NS, Santos SNMB dos, Aguiar CR, Guedes ACM. Lobomycosis: a therapeutic challenge. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018 Mar;93(2).
 17. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. *The Lancet*. 2018 Sep;392(10151).
 18. Coutinho De Oliveira B, Duthie MS, Alves Pereira VR. Vaccines for leishmaniasis and the implications of their development for American tegumentary leishmaniasis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020 Apr 2;16(4).
 19. Gurel MS, Tekin B, Uzun S. Cutaneous leishmaniasis: A great imitator. *Clinics in Dermatology*. 2020 Mar;38(2).
 20. Monge-Maillo B, López-Vélez R. Therapeutic Options for Old World Cutaneous Leishmaniasis and New World Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Drugs*. 2013 Nov 30;73(17).
 21. Pena HP, Belo VS, Xavier-Junior JCC, Teixeira-Neto RG, Melo SN, Pereira DA, et al. Accuracy of diagnostic tests for American tegumentary leishmaniasis: a systematic literature review with meta-analyses. *Tropical Medicine & International Health*. 2020 Oct 10;25(10).
 22. Cabral FV, Souza TH dos S, Sellera FP, Fontes A, Ribeiro MS. Towards effective cutaneous leishmaniasis treatment with light-based technologies. A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2021 Aug;221.
 23. Conceição-Silva F, Morgado FN. Leishmania Spp-Host Interaction: There Is Always an Onset, but Is There an End? *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019 Sep 19;9.
 24. Khadka P, Koirala S, Thapaliya J. Cutaneous Tuberculosis: Clinicopathologic Arrays and Diagnostic Challenges. *Dermatology Research and Practice*. 2018 Jul 9;2018.
 25. Gao W, Zeng Y, Chen W. Multiple subcutaneous tuberculous abscesses in a dermatomyositis patient without pulmonary tuberculosis: a case report and literature review. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Dec 12;20(1).
 26. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, Telles F de Q, Kono A, Paniago AMM, et al. II Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose - 2017. *Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saúde do Brasil*. 2018 Aug 16;27(spe):e0500001.

27. Rosa Júnior M, Baldon IV, Amorim AFC, Fonseca APA, Volpato R, Lourenço RB, et al. Imaging paracoccidioidomycosis: A pictorial review from head to toe. Vol. 103, *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 147–62.
28. Martinez R. Epidemiologia da paracoccidioidomicose. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2015 Sep 1;57:11–20.
29. Bocca AL, Amaral AC, Teixeira MM, Sato P, Shikanai-Yasuda MA, Soares Felipe MS. Paracoccidioidomycosis: Eco-epidemiology, taxonomy and clinical and therapeutic issues. Vol. 8, *Future Microbiology*. 2013. p. 1177–91.
30. Peçanha-Pietrobon PM, Falqueto A, Gandarella ADR, Moyzès JV, Rangel KA, Miranda LB, et al. Case report: Paracoccidioidomycosis in solid organ transplantation: Disseminated disease in a liver recipient and literature review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;101(5):1100–6.
31. de Abreu e Silva MÀ, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects of oral paracoccidioidomycosis-a literature review. Vol. 56, *Mycoses*. 2013. p. 189–99.
32. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Cutaneous involvement in the Deep Mycoses: A Review. Part II-Systemic Mycoses. Vol. 107, *Actas Dermosifiliogr*. 2016.
33. Marques SA. Paracoccidioidomycosis: epidemiological, clinical, diagnostic and treatment up-dating. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013 Oct;88(5).
34. Marques SA, Cortez DB, Lastória JC, Camargo RMP de, Marques MEA. Paracoccidioidomicose: frequência, morfologia e patogênese de lesões tegumentares. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007 Oct;82(5).
35. Marques SA, Lastória JC, Putinatti MS de MA, Camargo RMP de, Marques MEA. Paracoccidioidomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2008 Feb;50(1).
36. Medeiros VLS de, Arruda L. Sarcoid-like lesions in paracoccidioidomycosis: immunological factors*. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013 Feb;88(1).
37. Ramos-e-Silva M, Saraiva L do ES. Paracoccidioidomycosis. *Dermatologic Clinics*. 2008 Apr;26(2).
38. Goto H. Review of the current treatments for leishmaniasis. *Research and Reports in Tropical Medicine*. 2012 Jul;
39. Gomes CM, de Paula NA, Moraes OO de, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RNR. Complementary exams in the diagnosis of american tegumentary leishmaniasis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014 Sep;89(5).
40. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar- Ministério da Saúde. Brasília (DF); 2017.

41. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015 Dec;73(6).
42. Roatt BM, de Oliveira Cardoso JM, de Brito RCF, Coura-Vital W, de Oliveira Aguiar-Soares RD, Reis AB. Recent advances and new strategies on leishmaniasis treatment. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2020 Nov 2;104(21):8965–77.
43. Francesconi F, Francesconi do Valle V, Klein AP, Botelho Gualda Santos AP, Ramasawmy R. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014 Oct;
44. Paniz-Mondolfi A, Talhari C, Sander Hoffmann L, Connor DL, Talhari S, Bermudez-Villapol L, et al. Lobomycosis: an emerging disease in humans and delphinidae. *Mycoses*. 2012 Jul;55(4).
45. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological Findings of Deep Cutaneous Fungal Infections. *The American Journal of Dermatopathology*. 2014 Jul;36(7).
46. Nogueira L, Mendes L, Rodrigues CAC, Santos M, Talhari S, Talhari C. Lobomycosis and squamous cell carcinoma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2013 Apr;88(2).
47. Lima RM, Silva WLF da, Lazzarini J de A, Raposo NRB. Esporotricose brasileira: desdobramentos de uma epidemia negligenciada. *Revista de APS*. 2020 Jun 23;22(2).
48. Falcão EMM, de Lima Filho JB, Campos DP, Valle ACF do, Bastos FI, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). *Cadernos de Saúde Pública*. 2019;35(4).
49. Ventura-Flores R, Guzman-Velasquez JM, Ángel Tarrillo-Dávila M, Juan C, Valdés V. Esporotricosis: una enfermedad ocupacional y desatendida Sporotrichosis: an occupational and neglected disease [Internet]. Vol. 44, *Revista Cubana de Salud Pública*. 2018. Available from: <http://scielo.sld.cu>
50. Gnat S, Łagowski D, Nowakiewicz A, Dyląg M. A global view on fungal infections in humans and animals: infections caused by dimorphic fungi and dermatophytoses. *Journal of Applied Microbiology*. 2021 Apr 13;
51. Sizar O, Talati R. Sporotrichosis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020;
52. Barros MB de L, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011 Oct;24(4).
53. Rasamoelina T, Raharolahy O, Rakotozandrindrainy N, Ranaivo I, Andrianarison M, Rakotonirina B, et al. Chromoblastomycosis and sporotrichosis, two endemic but neglected fungal infections in Madagascar. *Journal de Mycologie Médicale*. 2017 Sep;27(3).

54. Orofino-Costa R, Macedo PM de, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017 Oct;92(5).
55. Poester VR, Mattei AS, Madrid IM, Pereira JTB, Klafke GB, Sanchotene KO, et al. Sporotrichosis in Southern Brazil, towards an epidemic? *Zoonoses and Public Health*. 2018 Nov;65(7).
56. García Carnero L, Lozoya Pérez N, González Hernández S, Martínez Álvarez J. Immunity and Treatment of Sporotrichosis. *Journal of Fungi*. 2018 Aug 20;4(3).
57. Gaviria-Giraldo CM, Cardona-Castro N. Esporotricosis y cromoblastomycosis: revisión de la literatura. *Ces Medicina*. 2017;31(1).
58. Ventura-Flores R, Failoc-Rojas V, Silva-Díaz H. Cromoblastomycosis: características clínicas y microbiológicas de una enfermedad desatendida. *Revista chilena de infectología*. 2017 Aug;34(4).
59. Kurien G, Sugumar K, Chandran V. Chromoblastomycosis. In: *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2020.
60. Santos DWCL, Vicente VA, Weiss VA, de Hoog GS, Gomes RR, Batista EMM, et al. Chromoblastomycosis in an Endemic Area of Brazil: A Clinical-Epidemiological Analysis and a Worldwide Haplotype Network. *Journal of Fungi*. 2020 Oct 3;6(4).
61. Narendranath S, Sudhakar GK, Pai MRSM, Kini H, Pinto J, Pai MRSM. Safety and efficacy of oral potassium iodide in chromoblastomycosis. *International Journal of Dermatology*. 2010 Mar;49(3):341–3.
62. Maranhão FCA, Fonseca DLH, Santos GSA, Fonseca LA v., Santos EJM, Silva DMW. Disseminated and cutaneous cryptococcosis by *C. neoformans* VNI in an immunocompetent patient. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2020;56.
63. Xue X, Deng H, Zhao L, Zang X, Asuquo IP, Meng M, et al. Cryptococcosis caused by *cryptococcus gattii*. *Medicine*. 2020 Dec 11;99(50).
64. Nowak M, Putynkowska A, Barańska-Rybak W, Czarnacka K, Dębska-Ślizień M. Cutaneous cryptococcosis: an underlying immunosuppression? Clinical manifestations, pathogenesis, diagnostic examinations and treatment. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2020;37(2).
65. Markman DL, Oliveira PPB de, Takano DM, Cambuim IIFN. Cutaneous and pulmonary cryptococcosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2020 May;95(3).
66. Noguchi H, Matsumoto T, Kimura U, Hiruma M, Kusuhara M, Ihn H. Cutaneous Cryptococcosis. *Medical Mycology Journal*. 2019;60(4).
67. Gov.br. Criptococose. Gov.br. 2020.
68. Mada PK, Jamil RT, Alam MU. Cryptococcus. In: *StatPearls [Internet]*. 2020.

69. Ruschel MAP, Thapa B. Cryptococcal Meningitis. In: StatPearls [Internet]. 2020.
70. Noguchi H, Hiruma M, Maruo K, Jono M, Miyata K, Tanaka H, et al. Localized Cutaneous Cryptococcosis: Summary of Reported Cases in Japan. *Medical Mycology Journal*. 2016;57(3).
71. Fisher KM, Montrieff T, Ramzy M, Koyfman A, Long B. Cryptococcal meningitis: a review for emergency clinicians. *Internal and Emergency Medicine*. 2021 Jun 9;16(4).
72. Chammard TB, Temfack E, Lortholary O, Alanio A. Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2018 May 7;113(7).
73. Zaitz C, Campbell I, Marques SA, Ruiz LRBR, Framil VM de S. *Compêndio de Micologia Médica*. 2015.
74. Chen Q, Chen W, Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clinics in Dermatology*. 2019 May;37(3).
75. Charifa A, Mangat R, Oakley AM. Cutaneous Tuberculosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
76. Machan A, Hanafi T, Hjira N, Boui M. Tuberculous gummas: Epidemiological, clinical, bacteriological, immunological, and therapeutic features. *International Journal of Mycobacteriology*. 2018;7(3).
77. van Zyl L, du Plessis J, Viljoen J. Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens. *Tuberculosis*. 2015 Dec;95(6).
78. Franco-Paredes C, Marcos LA, Henao-Martínez AF, Rodríguez-Morales AJ, Villamil-Gómez WE, Gotuzzo E, et al. Cutaneous Mycobacterial Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018 Dec 19;32(1).
79. Dias MFRG, Bernardes Filho F, Quaresma MV, Nascimento LV do, Nery JA da C, Azulay DR. Update on cutaneous tuberculosis. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014 Dec;89(6).
80. Santos JB dos, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH de, Silva PG da, Medeiros VLS de. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - Part I. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2014 Apr;89(2).
81. Hill MK, Sanders C v. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiology Spectrum*. 2017 Feb 24;5(1).
82. Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília (DF); 2019.
83. Bonifaz A, Vázquez-González D, Perusquía-Ortiz AM. Endemic systemic mycoses: coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis and blastomycosis. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2011 Sep;9(9).

84. Batista JM, Martins MAP, Bertollo CM. Primary cutaneous histoplasmosis difficult to treat in immunocompetent patient: case report and literature review. *Einstein (São Paulo)*. 2021 May 13;19.
85. Sun NZ, Augustine JJ, Gerstenblith MR. Cutaneous histoplasmosis in renal transplant recipients. *Clinical Transplantation*. 2014 Oct;28(10).
86. Zattar GA, Cardoso F, Nakandakari S, Soares CT. Cutaneous histoplasmosis as a complication after anti-TNF use - Case report. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2015 Jun;90(3 suppl 1).

Anexo 1- Parecer Consubstanciado do CEP

 CEPUNICAMP COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	UNICAMP - CAMPUS CAMPINAS													
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA Título da Pesquisa: Micologia Médica: prática clínica do dermatologista e a necessidade de elaboração de Atlas e Guia Terapêutico Atualizado Pesquisador: CAROLINA QUITETE BARRETO Área Temática: Versão: 3 CAAE: 29640220.3.0000.5404 Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP Patrocinador Principal: Financiamento Próprio DADOS DO PARECER Número do Parecer: 4.243.252 Apresentação do Projeto: A Micologia Médica é o ramo da Microbiologia que estuda os fungos agentes de infecções. Os fungos são seres vivos com DNA delimitado por dupla membrana envolvente (eucariontes), aeróbicos, de nutrição heterotrófica por absorção e armazenamento de glicogênio. As infecções são, em grande maioria, originadas por fontes exógenas e são adquiridas através de inalação, ingestão ou implantação traumática. As infecções fúngicas têm ganhado grande importância em função da crescente incidência de pacientes com imunossupressão por tratamento de diversas doenças, AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida), câncer, transplantes, nutrição parenteral, uso excessivo de antibióticos e corticosteroides, além do aumento do número de viagens nacionais e internacionais, que facilitam a disseminação dos microorganismos em nível mundial. Novos patógenos surgiram, enquanto outros que estavam praticamente erradicados emergiram. Além disso, fungos antes considerados inócuos passaram a serem causadores de doença. Os Centros de Prevenção e Controle de Doenças estimam que cerca de 1.5 milhões de fungos existam e que cerca de 600 são reconhecidos como patogênicos. Atualmente, qualquer fungo capaz de crescer na temperatura do receptor (37 graus) e sobreviver em um estado de baixa redução oxidativa deve ser considerado como potencial patógeno. A micologia em dermatologia é importante porque cerca de 25% da população mundial é acometida por micoses superficiais (dermatofitoses, pitíriase versicolor e candidíase) e entre 30 e														
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="3">Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126</td> </tr> <tr> <td>Bairro: Barão Geraldo</td> <td>CEP: 13.083-887</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: SP</td> <td>Município: CAMPINAS</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Telefone: (19)3521-8936</td> <td>Fax: (19)3521-7187</td> <td>E-mail: cep@fcm.unicamp.br</td> </tr> </table>			Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126			Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887		UF: SP	Município: CAMPINAS		Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br
Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126														
Bairro: Barão Geraldo	CEP: 13.083-887													
UF: SP	Município: CAMPINAS													
Telefone: (19)3521-8936	Fax: (19)3521-7187	E-mail: cep@fcm.unicamp.br												



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.243.252

70% dos adultos são portadores assintomáticos. As micoses profundas, que acometem derme e subcutâneo, cursam com maior morbidade, dificuldade de diagnóstico e tratamento (esporotricose, paracoccidioidomicose, cromomicose). Dentre os diagnósticos diferenciais destas entidades, a leishmaniose cutânea, a tuberculose, as micobacterioses e a botriomicose/micetoma, são importantes. A epidemiologia destas doenças tem se modificado nos últimos anos e o dermatologista não costuma ter atualização sobre este tema.

Alguns fungos são conhecidos por causarem infecções limitadas à pele, enquanto outros causam infecções sistêmicas. Estima-se que os óbitos causados por fungos são mais frequentes do que as mortes causadas por malária, câncer de mama e próstata e são semelhantes aos da tuberculose e HIV. Estima-se também que mais de 1 milhão de pessoas morram ao ano por infecções fúngicas e que mais de 1 bilhão de pessoas sofram de infecções cutâneas.

Atualmente, há pouco material científico e livros a respeito de Micologia Médica, o que dificulta o estudo e o diagnóstico correto das doenças. Além disso, não há vacinas para micoses e há apenas um arsenal limitado de antifúngicos para tratar as infecções.

Dada a importância da Micologia e da escassez de fontes para estudo, faz-se necessário o desenvolvimento de bibliografia atualizada. Desse modo, o objetivo deste trabalho é avaliar como os dermatologistas fazem o diagnóstico das micoses superficiais e desenvolver um Atlas de Micologia Médica e Guia Terapêutico atualizados, condizentes com a epidemiologia dos dias atuais, que facilite o diagnóstico correto das doenças e assim, reduza morbimortalidade dos pacientes portadores de infecções fúngicas.

Hipótese:

As infecções fúngicas são frequentes e importante causa de morbimortalidade, no entanto, o estudo da Micologia Médica na dermatologia tem sido desvalorizada nos últimos anos. Há escassez de serviços especializados, material bibliográfico atualizado e cursos formativos.

Metodologia Proposta:

1. Revisão da literatura

Será realizada revisão sistemática sobre micoses superficiais e profundas, sua epidemiologia na atualidade, agentes, formas clínicas existentes, métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis.

2. Avaliação do material didático existente

Será realizado um levantamento e uma análise dos atlas de micologia existentes para comparação, atualmente usados para a formação em dermatologia e cobrados na prova de título de especialista da SBD. Os temas abordados serão comparados e revistos quanto à epidemiologia atual para estas dermatoses.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.243.252

3. Busca de casos ilustrativos

Será realizada a busca dos casos de micoses superficiais e profundas no arquivo de imagens da dermatologia e no banco de exames da micologia do HC Unicamp, para compor exemplos de micoses cutâneas e casos disseminados, ressaltando a apresentação clínica e demonstração do agente à microscopia e cultura. A compilação do material e organização de casos clínicos atendidos no serviço de Dermatologia do Hospital de Clínicas da Unicamp será a parte final, sendo que informações sobre evolução dos casos serão buscadas nos prontuários dos pacientes.

4. Questionário para médicos dermatologistas

Será elaborado questionário (survey-monkey) a respeito do manejo das micoses em consultório (realização de exame micológico, terapia empírica, local para realizar culturas, indicação de técnicas moleculares) e enviado a médicos dermatologistas por e-mail através da base de dados da SBD RESP. Espera-se receber resultado de 100 participantes. As perguntas incluirão: formação, tempo de formado em dermatologia, se tem microscópio no consultório e realiza pessoalmente a coleta e o exame micológico direto, se realiza a coleta e encaminha ao laboratório, se solicita cultura e com que frequência e se trata empiricamente. Os dados deste questionário serão submetidos a uma análise estatística para cálculos de frequência.

5. Elaboração do produto do mestrado profissional

- Atlas de micologia médica para clínicos e dermatologistas;
- Guia terapêutico baseado em revisão sistemática de tratamentos;
- Artigo científico para a revista Anais Brasileiros de Dermatologia da SBD sobre o manejo das suspeitas de micoses superficiais na prática do dermatologista na atualidade;
- Recomendação para a SBD sobre o material didático e sobre carga horária e formação do dermatologista em micologia médica.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

O objetivo deste trabalho é avaliar como os dermatologistas fazem o diagnóstico das micoses superficiais e elaborar um Atlas de Micologia Médica e guia terapêutico atualizado.

Objetivo Secundário:

1. Fazer revisão de literatura sobre micoses superficiais e profundas;
2. Aplicar questionário sobre recursos diagnósticos para médicos do consultório;
3. Fazer levantamento de casos ilustrativos do serviço de dermatologia e micologia do serviço;
4. Elaborar um atlas baseado em casos reais, com métodos de diagnóstico e guia terapêutico, para

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.243.252

formação dos residentes em dermatologia e para auxiliar o médico clínico e dermatologista na sua prática diária.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo a autora, são considerados riscos:

Não há riscos previsíveis aos pacientes e médicos durante o estudo.

Segundo a autora são considerados benefícios:

Condução clínica correta de micoses dermatológicas através do desenvolvimento de Atlas de Micologia Médica e guia terapêutico atualizados, reduzindo a morbimortalidade destas doenças.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto de Mestrado de Carolina Quitete Barreto, médica residente de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP, sob orientação da Profa Dra Renata Ferreira Magalhães, professora doutora da disciplina de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP. O projeto tem como objetivo aprimorar o estudo e promover atualização sobre o tema para que sejam realizados mais diagnósticos de infecções fúngicas, abordagem mais adequada e se reduza a morbimortalidade dessas doenças, por meio de revisão bibliográfica, revisão do arquivo de imagens da dermatologia e no banco de exames da micologia do HC Unicamp e aplicação de questionário a médicos dermatologistas a respeito do manejo das micoses em consultório e desenvolvimento de Atlas de Micologia Médica e Guia Terapêutico atualizados e voltados para necessidades atuais dos profissionais. O cronograma apresentado aponta início em Março de 2020, com elaboração de questionário em Setembro de 2020, e término previsto para Dezembro de 2021, com orçamento estimado em R\$ 500,00.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto - Folha_de_rosto.pdf de 03/03/2020
2. Informações Básicas do Projeto - PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1488798.pdf de 02/07/2020
3. TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência
- 3.1 TCLE_Questionario.docx de 02/07/2020
- 3.2 TCLE_Imagens.docx de 02/07/2020
4. Projeto Detalhado / Brochura Investigador - Projeto_Mestrado_Carolina_Barreto.docx de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.243.252

02/07/2020

5. Declaração de Pesquisadores - AtestadoMatricula.pdf de 03/03/2020

6. Outros

6.1 Carta_Resposta2.docx de 02/07/2020

6.2 Questionario.docx de 05/06/2020

6.3 Oficio_correio_eletronico.jpeg de 05/06/2020

Recomendações:

1-TCLE:

No item "Benefícios" inserir a informação: "Você não terá benefícios diretos em participar desta pesquisa".

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), do Conselho Nacional de Saúde (CNS) orienta a adoção das diretrizes do Ministério da Saúde (MS) decorrentes da pandemia causada pelo Coronavírus SARS-CoV-2 (Covid-19), com o objetivo de minimizar os potenciais riscos à saúde e a integridade dos participantes de pesquisas e pesquisadores.

De acordo com carta circular da CONEP intitulada "ORIENTAÇÕES PARA CONDUÇÃO DE PESQUISAS E ATIVIDADE DOS CEP DURANTE A PANDEMIA PROVOCADA PELO CORONAVÍRUS SARS-COV-2 (COVID-19)" publicada em 09/05/2020, referente ao item II. "Orientações para Pesquisadores":

- Aconselha-se a adoção de medidas para a prevenção e gerenciamento de todas as atividades de pesquisa, garantindo-se as ações primordiais à saúde, minimizando prejuízos e potenciais riscos, além de prover cuidado e preservar a integridade e assistência dos participantes e da equipe de pesquisa.
- Em observância às dificuldades operacionais decorrentes de todas as medidas impostas pela pandemia do SARS-CoV-2 (COVID- 19), é necessário zelar pelo melhor interesse do participante da pesquisa, mantendo-o informado sobre as modificações do protocolo de pesquisa que possam afetá-lo, principalmente se houver ajuste na condução do estudo, cronograma ou plano de trabalho.
- Caso sejam necessários a suspensão, interrupção ou o cancelamento da pesquisa, em decorrência dos riscos imprevisíveis aos participantes da pesquisa, por causas diretas ou indiretas, caberá aos investigadores a submissão de notificação para apreciação do Sistema CEP/Conep.
- Nos casos de ensaios clínicos, é permitida, excepcionalmente, a tramitação de emendas

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.243.252

concomitantes à implementação de modificações/alterações no protocolo de pesquisa, visando à segurança do participante da pesquisa, assim como dos demais envolvidos no contexto da pesquisa, evitando-se, ainda, quando aplicável, a interrupção no tratamento dos participantes da pesquisa. Eventualmente, na necessidade de modificar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o pesquisador deverá proceder com o novo consentimento, o mais breve possível.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado com RECOMENDAÇÕES (VIDE ITEM ACIMA "RECOMENDAÇÕES").

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



UNICAMP - CAMPUS
CAMPINAS



Continuação do Parecer: 4.243.252

aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1488798.pdf	02/07/2020 14:52:06		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Questionario.docx	02/07/2020 14:51:27	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Imagens.docx	02/07/2020 14:51:09	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Mestrado_Carolina_Barreto.docx	02/07/2020 14:51:01	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
Outros	Carta_Resposta2.docx	02/07/2020 14:50:49	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
Outros	Questionario.docx	05/06/2020 16:00:22	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
Outros	Oficio_correio_eletronico.jpeg	05/06/2020 15:58:34	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AtestadoMatricula.pdf	03/03/2020 18:41:21	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-867
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 4.243.252

Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	03/03/2020 18:40:34	CAROLINA QUITETE BARRETO	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	-----------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 28 de Agosto de 2020

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br