



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
FARMÁCIA**

ANA PAULA CARVALHO DE ARAUJO

14/0129740

EPIDEMIOLOGIA DE MICOSES SUPERFICIAIS NO DISTRITO FEDERAL

BRASÍLIA

2018



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE SAÚDE
FARMÁCIA**

ANA PAULA CARVALHO DE ARAUJO

14/0129740

EPIDEMIOLOGIA DE MICOSES SUPERFICIAIS NO DISTRITO FEDERAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito obrigatório para aprovação no Curso de Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Yanna Karla de Medeiros Nóbrega

Coorientadora: Profa. Dra. Amabel Fernandes Correia

BRASÍLIA

2018

ANA PAULA CARVALHO DE ARAUJO

EPIDEMIOLOGIA DE MICOSES SUPERFICIAIS NO DISTRITO FEDERAL

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia da Universidade de Brasília, como requisito obrigatório para aprovação no Curso de Farmácia

RESUMO

As micoses superficiais são infecções fúngicas causadas por fungos filamentosos ou leveduriformes, que acometem principalmente tecidos queratinizados, como pele, unhas e cabelos ou pelos, causando as chamadas onicomicoses, dermatomicoses e dermatofitoses. Estudos de prevalência possuem grande relevância por permitirem identificar com precisão os principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções fúngicas superficiais em uma determinada região. O presente estudo compilou resultados de exames micológicos através de consulta às bases de dados LABTRAK[®] e TRAKCARE[®], selecionando todos os exames realizados no Núcleo de Micologia, da Gerência de Biologia Médica do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (NM/GBM/LACEN-DF), no período de dezembro de 2016 a dezembro de 2017. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar as características epidemiológicas das micoses superficiais no Distrito Federal. Este estudo transversal incluiu o diagnóstico micológico que consiste em cultura e exame direto. A cultura é realizada em meios específicos e o exame direto por meio de análise microscópica com KOH a 40 %, em aumento de 400X. No presente estudo foram utilizados 1606 exames laboratoriais de micoses, destes, 1218 (69,6 %) corresponderam a micoses profundas, enquanto 488 (30,4 %), a micoses superficiais, alvo deste estudo. Uma análise preliminar dos 488 exames micológicos realizados para micoses superficiais, revelaram um perfil mais predominante no sexo feminino (66 %), em pacientes com idade entre 41-70 anos, e os agentes etiológicos mais prevalentes destas infecções foram *Candida albicans* (6,6 %), *Candida parapsilosis* (32,2 %), *Malassezia* spp. (15,7 %), e *Trichophyton rubrum* (8,5 %), sendo *Candida parapsilosis* o micro-organismo mais isolado nos materiais biológicos analisados, principalmente nas onicomicoses evidenciando uma mudança perfil de espécie de *Candida* não-*albicans* mais prevalentes nestas infecções. Estudos de rastreamento epidemiológicos com resultados fidedignos possibilitam às autoridades sanitárias e aos médicos desenvolverem alertas, bem como atenção a novas estratégias de tratamento demonstrando o impacto do diagnóstico laboratorial na vida dos pacientes.

Palavras - chaves: micoses superficiais, fungos, dermatomicoses, dermatofitoses, onicomicoses

ABSTRACT

Superficial mycoses are fungal infections caused by filamentous fungi or yeast, which mainly affect keratinized tissues, such as skin, nails and hair, causing onychomycosis, dermatomycosis and dermatophytosis. Prevalence studies have great relevance because they allow to identify with precision the main etiological agents involved in the superficial fungal infections in a certain region. The present study comprises results of mycological exams through the LABTRAK® and TRAKCARE® databases of the Núcleo de Micologia, da Gerência de Biologia Médica do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (NM/GBM/LACEN-DF) in the period from December 2016 to December 2017. This study aims to evaluate the epidemiological characteristics of superficial mycoses in the Federal District in the year 2017. This cross-sectional study included the mycological diagnosis consisting of culture and direct examination. The culture is carried out in specific medium and direct examination by microscopic analysis with 40% KOH, at 400X magnification. In the present study, 1606 laboratory tests of mycoses were used, which 1218 (69.6%) corresponded to deep mycoses, while 488 (30.4%) were superficial mycoses, the target of this study. A preliminary analysis of the 488 mycological exams performed for superficial mycoses revealed a more predominant profile in females (66%), in patients aged 41-70 years, and the most prevalent etiological agents of these infections were *Candida albicans* (6.6%), *Candida parapsilosis* (32.2%), *Malassezia* spp. (15.7%), and *Trichophyton rubrum* (8.5%), with *Candida parapsilosis* being the most isolated microorganism in the biological materials analyzed, especially in onychomycoses evidencing a changing profile of *Candida non-albicans* species more prevalent in these infections. Epidemiological screening studies with reliable results enable health authorities and doctors to build up alert campaigns, and also demonstrate the importance of new treatment strategies, showing the impact of the laboratory diagnosis in patients' life.

Key-words: superficial mycoses, fungi, dermatomycoses, dermatophytosis, onychomycosis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração das estruturas morfológicas dos fungos: hifas, pseudohifas e leveduras	8
Figura 2 - Aspectos das lesões provocadas por fungos dermatófitos como <i>tineas</i>	10
Figura 3 - Escutula favica característica de <i>tinea capitis</i>	11
Figura 4 - Lesões características da dermatite de fraldas	12
Figura 5 - Perfil de distribuição de micoses superficiais por sexo	17
Figura 6 - Perfil de distribuição de micoses superficiais por material biológico	19
Figura 7 - Perfil de positividade para a presença de fungos encontrados nas micoses superficiais.....	19
Figura 8 - Principais fungos isolados das infecções fúngicas superficiais	20
Figura 9 - Fungos isolados das infecções fúngicas superficiais por materiais biológicos ..	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação das <i>tineas</i>	10
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição por sexo e faixa etária das micoses superficiais	18
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Fungos	8
1.2. Micoses superficiais	9
1.2.1. Dermatofitoses	11
1.2.2. Dermatomicoses	12
1.2.3. Agentes etiológicos ocasionais presentes nas micoses superficiais	13
2. OBJETIVOS	15
2.1. Objetivo geral	15
2.2. Objetivos específicos	15
3. METODOLOGIA	16
4. RESULTADOS	17
5. DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	27
ANEXOS	29

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fungos

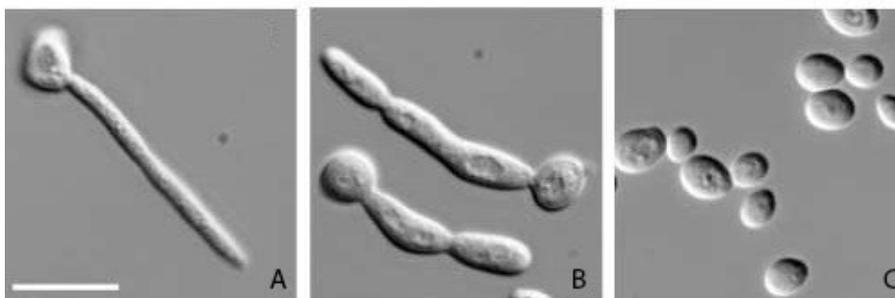
Os fungos são seres eucarióticos e possuem parede celular, composta principalmente por quitina. São seres heterotróficos e apresentam reprodução sexuada e/ou assexuada, podendo ser divididos em filamentosos e leveduriformes, embora alguns fungos possam apresentar as duas formas, quando são chamados de fungos dimórficos (HARVEY et al., 2008).

Os fungos filamentosos caracterizam-se pela presença de hifas, que são estruturas em forma de filamentos, podendo ser septadas ou não. Quando em condições favoráveis, as hifas crescem e formam uma massa denominada micélio, responsável pela absorção de nutrientes essenciais para desenvolvimento do fungo (TORTORA et al., 2012).

As leveduras ou fungos leveduriformes, são organismos unicelulares, de formato oval ou esférico, podem apresentar estruturas semelhantes a hifas (Figura 1), que são denominadas pseudohifas (TORTORA et al., 2012). As pseudohifas crescem a partir de gemulações sucessivas das células leveduriformes, diferente das hifas verdadeiras que resultam de um crescimento sem interrupções a partir da germinação do esporo (MEZZARI & FUENTEFRIA, 2012).

Os fungos estão presentes de forma abundante na natureza. Estima-se que existam 611.000 espécies distintas de fungos (MORA et al., 2011), entre elas, cerca de 600 podem ser classificadas como patogênicas (BROWN et al., 2012). São microorganismos de grande relevância em diversas áreas como, agricultura, veterinária, indústria farmacêutica e de alimentos, além de apresentar atividade saprofítica, atuando na decomposição de matérias orgânicas (OLIVEIRA, 2014).

Figura 1 - Ilustração das estruturas morfológicas dos fungos: hifas, pseudohifas e leveduras



Morfologia dos fungos: (A) Hifas, (B) Pseudohifas e (C) Leveduras

Fonte: Adaptado de WIGHTMAN et al., 2004

Os fungos patogênicos podem causar infecções, intoxicações e reações alérgicas, são capazes de invadir o organismo humano por inalação, contato direto com objetos ou animais contaminados e implantação traumática (MEZZARI; FUENTEFRIA, 2012). As infecções fúngicas são denominadas micoses, e são classificadas em quatro diferentes tipos, superficiais, subcutâneas, sistêmicas e oportunistas (FORBES et al., 2017). Como o escopo deste estudo está delimitado sobre as infecções superficiais, abordaremos apenas essa classe de infecções fúngicas.

1.2. Micoses superficiais

As micoses superficiais acometem principalmente tecidos queratinizados, como pele, unhas e cabelo/pelos, são causadas principalmente por fungos dermatófitos e leveduras como *Candida* spp. e *Malassezia* spp. A gravidade e extensão da doença resultam de diferentes fatores como, condições de saúde do paciente, espécie infectante e local da infecção (ZAMANI et al., 2016; COULIBALY et al., 2018).

Os dermatófitos causam as dermatofitoses, conhecidas por *tinea* (Figura 2), e a depender da localização da infecção podem ser classificadas como *tinea capitis*, *tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea barbae*, *tinea pedis*, *tinea manuum* e *tinea unguium* (Quadro 1). Os fungos não dermatófitos, como as leveduras e outros fungos filamentosos, são responsáveis pelas dermatomicoses, sendo as infecções nas unhas denominadas onicomicoses e as infecções no cabelo, piedra (KHADKA et al., 2016).

Figura 2 - Aspectos das lesões provocadas por fungos dermatófitos como *tineas*



A - *Tinea barbae*; B - *Tinea manuum*; C - *Tinea pedis*; D - *Tinea unguium*; E - *Tinea capitis*; F - *Tinea corporis*
 Fonte: Adaptado de CHARLES, 2009; GHANNOUM, 2014; OKE et al, 2014; VIGUIÉ-VALLANET, 2014

Quadro 1 - Classificação das *tineas*

	LOCALIZAÇÃO DA INFECÇÃO	AGENTE ETIOLÓGICO
<i>TINEA CAPITIS</i>	Couro cabeludo	<i>Microsporum canis</i> ; <i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>TINEA CRURIS</i>	Virilha	<i>Trichophyton rubrum</i> ; <i>Epidermophyton floccosum</i>
<i>TINEA CORPORIS</i>	Corpo (tronco e membro superior e inferior)	<i>Trichophyton rubrum</i> ; <i>Microsporum canis</i>
<i>TINEA BARBAE</i>	Barba	<i>Trichophyton mentagrophytes</i> ; <i>Trichophyton verrucosum</i>
<i>TINEA PEDIS</i>	Pés	<i>Trichophyton tonsurans</i> ; <i>Trichophyton rubrum</i> ; <i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>TINEA MANUUM</i>	Mãos	<i>Trichophyton rubrum</i> ; <i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>TINEA UNGUIUM</i>	Unhas	<i>Trichophyton rubrum</i>

Fonte: GHANNOUM, 2014; MAHREEN, 2010; MEZZARI, 2012

1.2.1. Dermatofitoses

Estima-se que aproximadamente 20 a 25 % da população mundial apresente infecção por dermatófitos. Os três principais gêneros que acometem o ser humano são: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*. As lesões na pele decorrentes da atividade desses micro-organismos se assemelham a um anel, mas dependendo do local de infecção também podem provocar alopecia, descamação, linfadenopatia, pústulas e em casos mais graves *escutulas favicas* ou crostas e escamas amarelas e aderentes (Figura 3) (COULIBALY et al., 2018).

Figura 3 - Escutula favica característica de *tinea capitis*



Fonte: CHARLES, 2009

Os dermatófitos são divididos em três grupos, antropofílico, que são aqueles que provocam infecções exclusivamente em seres humanos, zoofílicos, que apresentam como principal reservatório os animais, mas também podem infectar o homem, e por último os geofílicos, em que os fungos estão presentes no solo e podem infectar animais e humanos através do contato direto (COULIBALY et al., 2018).

A prevalência das dermatofitoses vem aumentando cada vez mais, a *tinea pedis* é a de maior relevância, acometendo aproximadamente 70 % dos adultos. A *tinea unguium* também se destaca, representando 50 % dos casos de infecções, sendo 60 % destes casos em idosos e apenas 2 % em crianças (TOSTI, 2018).

1.2.2. Dermatomicoses

As leveduras *Malassezia* spp. e *Candida* spp. são causadoras de dermatomicoses como pitíriase versicolor e candidíase, respectivamente. São micro-organismos que colonizam a microbiota natural do homem, mas de forma oportuna podem se tornar patogênicas quando o sistema imune do hospedeiro sofre alterações, algo comum, por exemplo, em pacientes portadores de HIV (KELLY, 2012), ou outras doenças consumptivas que levam a imunossupressão grave.

Aproximadamente 97 % da população clinicamente saudável apresenta *Malassezia* sp. no couro cabeludo e 92 % na região do tronco. A pitíriase versicolor na maioria dos casos é assintomática, apesar de ser uma infecção crônica. As manifestações clínicas mais comuns são, lesões maculares múltiplas com descamação reduzida e variação da coloração de branco ao acastanhado. Essas lesões podem aumentar de tamanho e tomar proporções maiores no corpo do paciente (ZAITZ et al., 2010).

A levedura *Candida albicans* é considerada a principal causadora de candidíases na pele, outras espécies como *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida orthopsilosis* podem ser responsáveis também (KÜHBACHER, 2017). Acometem as áreas intertriginosas, unhas e mucosas, além de causarem lesões em bebês na região perianal, a chamada “dermatite de fraldas” (Figura 4) (HEIDRICH et al, 2016; KÜHBACHER, 2017).

Figura 4 - Lesões características da dermatite de fraldas



Fonte: ZAITZ et al., 2010

E a exemplo do que vem acontecendo em outras infecções causadas por espécies de *Candida*, há uma mudança de perfil de espécies desse fungo, cuja ocorrência era predominantemente causada pela espécie *albicans*. Essa mudança vem ocorrendo em vulvovaginites, onde espécies não-*albicans*, como *C. glabrata*, *C. krusei*, e *C. parapsilosis*, são responsáveis por até 30 % dos episódios de candidíase vulvovaginal recorrentes (KENEDY, 2010).

Em pacientes oncológicos, foram identificadas em lesões de pele, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. albicans*, além de *C. guilliermondi*, *C. glabrata*, *C. albicans* e *C. tropicalis* em menor número de casos (GUARANA E NUCCI, 2017), e provavelmente deve estar ocorrendo com as micoses superficiais de maneira geral, tanto as dermatofitoses como as dermatomicoses, alguns dados publicados suportem essa afirmação na literatura (FATAHINIA et al., 2017; SEN et al, 2018; SHIMOYAMA et al, 2018; YOUSSEF et al.,2018).

1.2.3. Agentes etiológicos ocasionais presentes nas micoses superficiais

Nesta pesquisa, dois agentes etiológicos pouco usuais foram isolados em onicomicoses, *Yarrowia lipolytica* e *Prototheca zopfii*. Dada a pouca frequência e descrição na literatura sobre estes agentes etiológicos, essa seção será dedicada a um relato breve sobre os mesmos.

Em estudos recentes, o clado *Yarrowia* consiste em um pequeno número de espécies de leveduras dos ascomicetos, que provavelmente originaram-se de um ancestral comum, incluindo os fungos teleomorfos (aqueles que apresentam apenas fase sexual) *Y. Lipolytica* e *Y. Deformans*, e as espécies de anamorfos (fase sexual) *Candida alimentaria*, *Candida bentonensis*, *Candida galli*, *Candida hispaniensis*, *Candida hollandica*, *Candida incommunis*, *Candida keelungensis*, *Candida lipolytica*, *Candida oslonensis*, *Candida phangngensis* e *Candida yakushimensis* (GALÁN-SÁNCHEZ, 2014).

Embora essas espécies sejam capazes de assimilar algumas fontes de carbono empregadas para a classificação de levedura, geralmente esses fungos são isolados de um variedade de *habitats* e são considerados de grande importância biotecnológica, porque são capazes de crescer em vários tipos de substratos, além de produzirem enzimas e ácidos orgânicos (GALÁN-SÁNCHEZ, 2014).

O segundo agente etiológico encontrado e aqui destacado é *Prototheca zopfii*, uma espécie de alga que não produz clorofila. O aparecimento de uma infecção fúngica ungueal causando onicoprototecose é considerada rara ou incomum em humanos, e geralmente ocorre após inoculação por trauma no tecido subcutâneo (GANDHAM et al., 2015).

Cerca de cinco espécies são identificadas neste gênero, embora apenas duas destas espécies *Prototheca zopfii* e *Prototheca wickerhamii*, tenham sido identificadas como patogênicas ao homem. Clinicamente a prototecose pode ser dividida em três tipos: cutânea, *olecranon bursistis*, e infecção sistêmica ou disseminada. E as mais incomuns ou raras formas de infecção são: infecção do trato urinário, prototecose intestinal, meningite e prototecose ungueal ou onicoprototecose (GANDHAM et al., 2015).

Embora ambos os agentes etiológicos sejam pouco usuais, vale resaltar sua relevância em micoses superficiais.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar as características epidemiológicas das micoses superficiais no Distrito Federal no ano de 2017.

2.2. Objetivos específicos

Classificar os principais agentes etiológicos das micoses superficiais discriminando-os individualmente;

Determinar a prevalência dos agentes etiológicos de acordo com a faixa etária e o sexo.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal descritivo, no qual foram avaliados resultados de exames micológicos, executados no Núcleo de Micologia, da Gerência de Biologia Médica do Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (NM/GBM/LACEN-DF), referente ao período de dezembro de 2016 a dezembro de 2017. Como este estudo foi baseado em registros laboratoriais, não foi possível distinguir entre recrudescência ou reinfecção em relação a amostras recebidas do mesmo paciente, portanto, o número de amostras não foi corrigido.

Foram incluídos, todos os resultados de exames micológicos, representativos de micoses superficiais. Para este estudo foram considerados casos positivos, todas as culturas com isolamento de micro-organismos. As variáveis avaliadas foram: período, paciente (idade e gênero), e sítio de obtenção da amostra biológica. As fontes dos dados foram: LABTRAK[®] e TRAKCARE[®] (bases de dados da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – SES-DF).

O diagnóstico micológico realizado pelo NM/LACEN-DF consiste em cultura e exame direto, de amostras colhidas nas camadas mais superficiais do corpo (pele, unhas e cabelos/pelos), com o propósito de identificar os principais agentes etiológicos. A cultura é realizada em meios específicos e o exame direto por meio de análise microscópica com KOH a 40 %, em aumento de 400X.

Os dados coletados foram introduzidos em planilhas de Excel (Microsoft) e as frequências das micoses foram consideradas como percentuais de espécies isoladas.

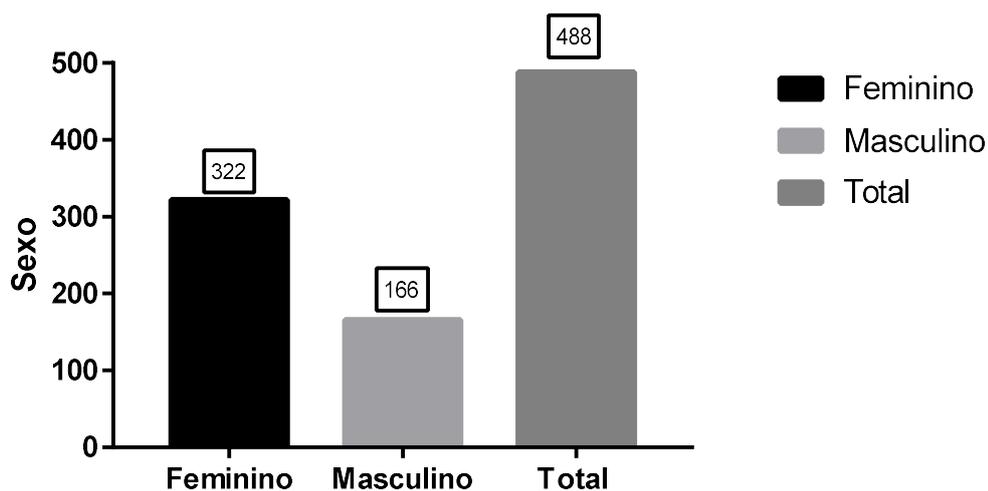
Este estudo é uma vertente de um estudo maior, já submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal - CEP/SES-DF sob o número 336.045, conforme determina os preceitos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196/96.

4. RESULTADOS

No período que corresponde a 01/12/2016 a 31/12/2017 o Laboratório Central de Saúde Pública do Distrito Federal (LACEN-DF), realizou 1606 exames para diagnóstico laboratorial de micoses no Núcleo de Micologia, da Gerência de Biologia Médica do LACEN-DF. Destes, 1218 (69,6 %) corresponderam a micoses profundas, enquanto 488 (30,4 %), a micoses superficiais, alvo deste estudo.

Uma análise preliminar dos 488 exames micológicos realizados para micoses superficiais, revelaram um perfil mais predominante no sexo feminino (322 ou 66 %), do que no masculino (166 ou 34 %) (Figura 5).

Figura 5 - Perfil de distribuição de micoses superficiais por sexo



Na Tabela 1, os 488 exames foram divididos em oito faixas etárias, e as idades com maior número de exames realizados foram 51-60 anos, seguidas por 61-70 e 41-50 anos, sugerindo que as infecções superficiais parecem ser mais prevalentes após os 41 anos.

Se analisarmos dentro da faixa etária de 51-60 anos a distribuição por sexo, observamos que as infecções fúngicas ocorreram predominantemente no sexo feminino, estando exatamente distribuídas em 95 pacientes do sexo feminino e 29 do sexo masculino. Na faixa etária seguinte, em termos de prevalência, 61-70 anos (71 feminino e 31 masculino) e na de 41-50 anos (56 feminino e 22 masculino), confirmando a ocorrência de mais infecções no sexo feminino.

De maneira mais geral, essa distribuição por sexo aparece mais equilibrada e com ligeira predominância no sexo masculino, nas faixas etárias correspondentes a 11-20 anos e de 71-85 anos.

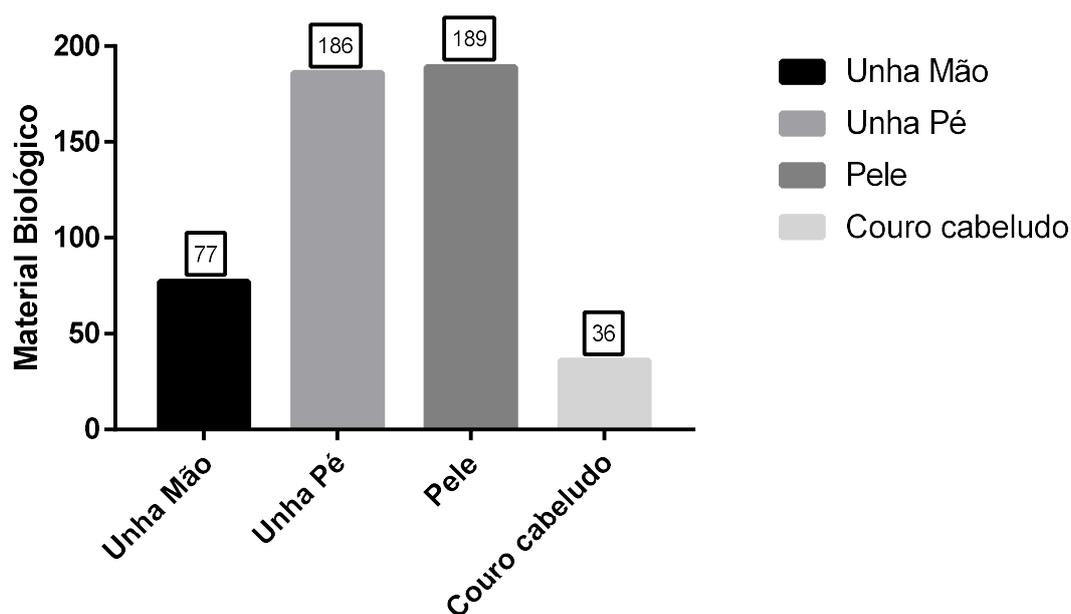
Tabela 1 - Distribuição por sexo e faixa etária das micoses superficiais

FAIXA ETÁRIA	SEXO		Subtotal
	Feminino	Masculino	
2-10	19	12	31
11-20	14	17	31
21-30	23	12	35
31-40	22	19	41
41-50	56	22	78
51-60	95	29	124
61-70	71	31	102
71-85	22	24	46
TOTAL	322	166	488

As micoses superficiais foram caracterizadas de acordo com sua origem em relação ao material biológico, que foram classificados como oriundos ou isolados como: Raspado da Unha da mão, Raspado da Unha do pé, Raspado da Pele e Raspado do Couro Cabeludo.

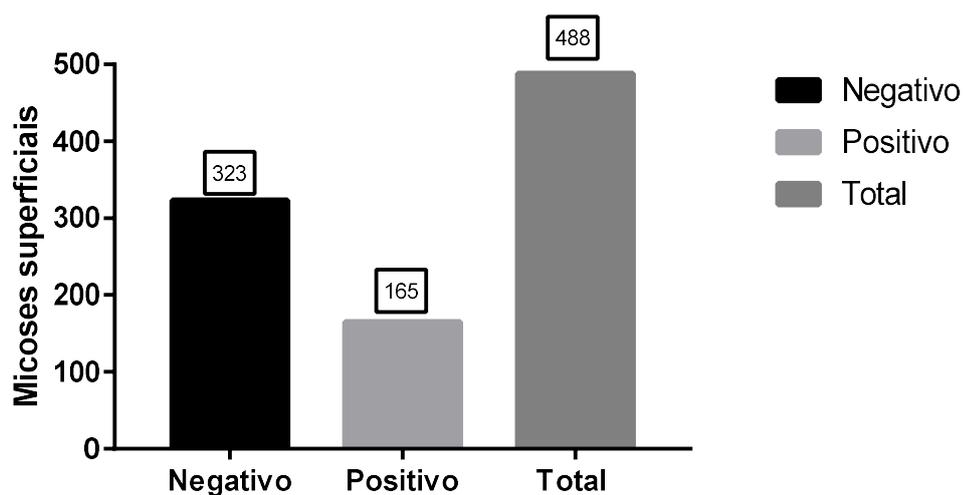
De maneira mais abrangente os fungos isolados foram mais predominantemente isolados de Raspado da Pele e Raspado de Unha do pé, seguidos por Raspado da mão e do Couro Cabeludo, este último representando o material biológico com menor frequência para isolamento de fungos (Figura 6).

Figura 6 - Perfil de distribuição de micoses superficiais por material biológico



Considerando o perfil de positividade para as micoses superficiais, dos 488 isolados fúngicos, 165 foram positivos para a presença de algum fungo, o que representa um percentual de 33,8 %, enquanto 66,2 % (323 amostras) apresentaram resultado negativo (Figura 7).

Figura 7 - Perfil de positividade para a presença de fungos encontrados nas micoses superficiais

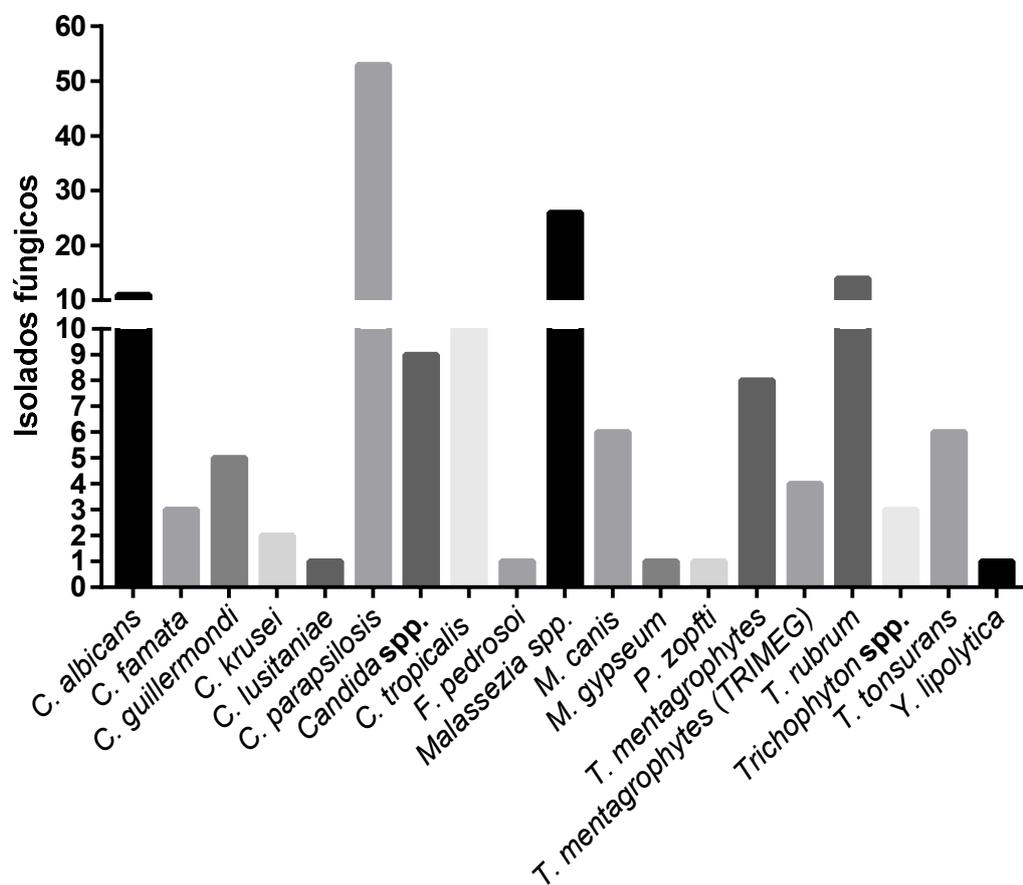


Dentre os principais fungos isolados nas micoses fúngicas superficiais estudadas e que estão descritas na figura 8, podemos evidenciar quatro fungos como sendo os mais

prevalentes: *C. albicans* (11 isolados – 6,6 %), *C. parapsilosis* (53 isolados – 32,2 %), *Malassezia* spp. (26 isolados – 15,7 %) e *Trichophyton rubrum* (14 – 8,5 %). Os demais fungos em conjunto representaram 37,0 % das infecções

Devemos destacar ainda que no total foram identificados 19 fungos diferentes, chamando atenção para o aparecimento de várias espécies de *Candida* não-*albicans*, o que talvez aponte para uma mudança de perfil de fungos presentes nas onicomicoses, e o aparecimento de alguns agentes etiológicos mais raros, tais como: *Yarrowia lipolytica* e *Prototheca zopfii* (Figura 8).

Figura 8 - Principais fungos isolados das infecções fúngicas superficiais



Observando o perfil desses quatro fungos mais prevalentes, *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *Malassezia* spp. e *Trichophyton rubrum*, constatamos que esses fungos estão associados às micoses superficiais causadas nas unhas das mãos e pés e da pele, e o *Malassezia* spp. foi o único destes, identificado no couro cabeludo e também na pele (Figura 9).

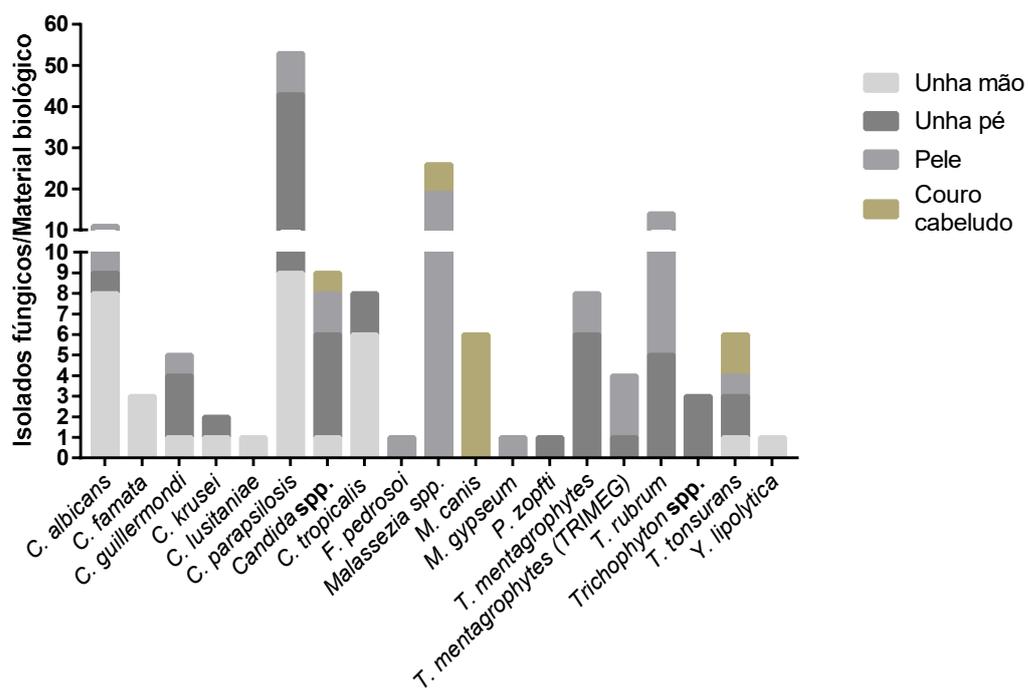
Considerando o gênero *Candida* como um todo, as espécies deste fungo foram encontradas principalmente nas micoses superficiais de unhas da mão e do pé, e eventualmente espécies como *C. albicans*, *C. guilliermondi* e *C. parapsilosis* foram encontrados na pele. Há que se considerar ainda, o aparecimento de 6 espécies não-*albicans* encontradas nestas infecções fúngicas superficiais, o que nos chama atenção para a existência de uma possível mudança de perfil entre as espécies de *Candida* isoladas nestas onicomicoses e nas infecções fúngicas superficiais da pele.

Entre os fungos identificados nas micoses superficiais das unhas dos pés, os fungos mais prevalentes foram os do gênero *Trichophyton*, cujas espécies também prevaleceram nas micoses de pele, a exemplo das espécies *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*.

Na pele, os fungos mais encontrados foram *Malassezia* spp. seguidos pelos fungos do gênero *Trichophyton*, algumas espécies de *Candida*, e o *Microsporum gypseum*. No Couro Cabeludo, três fungos foram identificados: *Malassezia* spp., *Microsporum canis* e *Trichophyton tonsurans*, além de algumas espécies de *Candida* spp.

Essa distribuição dos fungos associadas à unhas, pele e couro cabeludo, corroboram com o que é esperado na literatura, que há espécies fúngicas com predileções para algumas partes do corpo, sendo raramente isolados em locais pouco prováveis de serem encontrados como agentes etiológicos de micoses fúngicas, mas em termos de raridade chama-nos atenção o aparecimento de *Yarrowia lipolytica* e *Prototheca zopfii*, isolados respectivamente de onicomicoses na unha da mão e do pé de dois pacientes distintos (Figura 9).

Figura 9 - Fungos isolados das infecções fúngicas superficiais por materiais biológicos



5. DISCUSSÃO

As micoses embora sejam doenças de importância epidemiológica, não são consideradas doenças de notificação compulsória no Brasil, assim sendo não há uma obrigatoriedade de acompanhamento e registro destas infecções, portanto se faz necessário o levantamento da frequência em que ocorrem, quem são os principais agente etiológicos envolvidos, para o conhecimento epidemiológico destas infecções fúngicas mais usuais. Principalmente em um Laboratório Central de Saúde Pública, responsável por fazer identificação laboratorial das infecções de maior complexidade, e realizar estudos epidemiológicos de cada região do Brasil, pois cada estado brasileiro possui um destes laboratórios.

As micoses superficiais atingem principalmente tecidos queratinizados como unhas, pele e cabelo e acometem grande parte da população mundial. Neste estudo, 30,4 % da população estudada apresenta algum tipo de infecção fúngica superficial, sendo as infecções mais comuns as produzidas na pele (dermatomicoses e dermatofitoses) e nas unhas (onicomicoses), que foram mais prevalente em mulheres 66,0 %, e na faixa etária de 51-60 anos, embora as infecções tenham sido mais prevalente em três faixas etárias, que incluem idades entre 41 a 70 anos.

Em um estudo de onicomicose realizado no Irã, 66,3 % também eram do sexo feminino e possuíam idade de 41-50 anos como sendo a mais prevalente para as infecções fúngicas (FATAHINIA et al., 2017), corroborando com os nossos resultados que incluem onicomicoses como infecções superficiais mais usuais.

Outro estudo de onicomicoses realizado na Tunísia por YOUSSEF et al (2018), avaliou 3458 pacientes no período de cinco anos entre 2012-2016, encontrou cerca da metade dos pacientes com idades superior a 60 anos (variando de 1-85 anos), com 67 % destes pacientes sendo do sexo feminino (YOUSSEF et al., 2018), confirmando nossos achados.

Existem fatores de risco que possibilitam a elevação das chances de infecção e que podem explicar a maior prevalência de micoses superficiais no gênero feminino, como uso de calçados fechados por longos períodos, que proporcionam um ambiente quente e úmido propício para crescimento dos fungos. Além de esta população frequentar locais comunitários, como salões de beleza, onde pode haver uso compartilhado de objetos pessoais, facilitando o contágio de fungos e posteriormente o desenvolvimento de infecções (GHANNOUM, 2014; ZAMANI et al, 2016).

Outro achado importante que parece influenciar a ocorrência das micoses superficiais é a idade, a maior parte dos casos foi constatado em pacientes com faixa etária igual ou superior a 41 anos. Resultados semelhantes foram relatados por COSTA-ORLANDI et al (2012), e que podem ser justificados pelo fato de que indivíduos pertencentes a essa faixa etária estão mais expostos a fatores de risco, como exposição durante jornadas de trabalho, diabetes e má circulação sanguínea (COSTA-ORLANDI et al, 2012; LOO, 2007; MAHREEN, 2010).

Os dermatófitos e as leveduras são os principais causadores de infecções fúngicas nas camadas superficiais da pele. De acordo com HEIDRICH (2016) cerca de 90 % dessas infecções, quando ocasionadas por leveduras, apresentam *Candida* spp. como principal agente etiológico. No presente estudo os agentes etiológicos mais prevalentes foram *Candida albicans* (6,6 %), *Candida parapsilosis* (32,2 %) e *Malassezia* spp. (15,7 %) e o dermatófito *Trichophyton rubrum* (8,5 %).

C. parapsilosis foi o micro-organismo mais isolado nos materiais biológicos analisados, principalmente nas unhas, tanto dos pés quanto das mãos. Isso chama atenção para uma possível mudança na etiologia dessas infecções, que a princípio eram ocasionadas por *C. albicans* (HAVLICKOVA, 2008; PAPON et al, 2013).

Em outro estudo de onicomicoses realizado por YOUSSEF et al (2018) na Tunísia as infecções ocorreram principalmente por leveduras (57,15%), sendo *Candida albicans* a mais frequente (29,35 %), seguida de *C. parapsilosis* (13,8%) e *C. tropicalis* (4,5%). Dermatófitos foram isolados em 38,35 % dos casos, e *T. rubrum* em (5,25 %) das infecções (YOUSSEF et al., 2018).

Estes dados mostram claramente uma inversão entre as espécies de *Candida*, entre o nosso estudo e o de YOUSSEF et al (2018) no Tunísia, mostrando que *C. parapsilosis* é mais predominante que *C. albicans* em nosso estudo, o que é encontrado de forma contrária nos dados obtidos pelo autor.

Observando os agentes infectantes da pele, o gênero *Malassezia* foi o mais prevalente, sendo responsável pela pitiríase versicolor. Essa levedura pode apresentar alta incidência em países de clima tropical, como o Brasil, pois está relacionada a atividade das glândulas sebáceas (CRESPO-ERCHIGA; FLORENCIO, 2006; FRAMIL, 2011), o que justifica os nossos resultados.

Diferente de todos os resultados encontrados até aqui, algo que chama bastante a atenção é a identificação de espécies raras como *Yarrowia lipolytica* e *Prototheca zopfii* nos

isolados clínicos, esses fungos foram encontrados na unha da mão e do pé respectivamente em dois pacientes distintos.

A levedura *Yarrowia lipolytica* faz parte da mesma linhagem genética da *Yarrowia deformans*, *Candida galli*, *Candida lipolytica*, *Candida alimentaria*, entre outras. São organismos raros e existem poucos relatos de isolamentos clínicos de tais espécies em infecções humanas, uma vez que são utilizadas principalmente no campo da biotecnologia para produção de enzimas e ácidos orgânicos (GALÁN – SÁNCHEZ et al, 2014).

Já o micro-organismo *Prototheca zopfii* é uma alga com atividade saprofítica, encontrada na natureza em locais úmidos contendo matéria orgânica, como esgotos, lagos e pântanos, além do solo (OSUMI et al, 2008). Tais características conseguem justificar a presença deste fungo em onicomicoses do pé, uma vez que o paciente pode ter entrado em contato com locais contaminados sem a devida proteção dos pés e adquirido a infecção, embora esta seja uma limitação deste estudo de prevalência, não conseguimos identificar a queixa do paciente ou a forma como a provável infecção possa ter sido adquirida.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo epidemiológico realizado com dados de exames micológicos obtidos do LACEN-DF representa um retrato atual das infecções superficiais mais comuns no Distrito Federal no ano de 2017, e identifica com clareza quem são os principais agentes fúngicos envolvidos nas onicomicose, dermatomicoses e dermatofitoses.

No presente estudo os agentes etiológicos mais prevalentes destas infecções foram *Candida albicans* (6,6 %), *Candida parapsilosis* (32,2 %) e *Malassezia* spp. (15,7 %), e o dermatófito *Trichophyton rubrum* (8,5 %), sendo *C. parapsilosis* o micro-organismo mais isolado nos materiais biológicos analisados, principalmente nas onicomicoses evidenciando uma mudança perfil de espécie de *Candida* mais prevalentes, que a princípio era atribuída a espécie *C. albicans*, e pode representar uma mudança identificada neste estudo, uma vez que foram isoladas seis espécies não-*albicans* nestas infecções fúngicas superficiais, sendo *Candida parapsilosis* a mais prevalente.

Embora estes tenham sido os principais patógenos encontrados, vale ressaltar a prevalência de outros fungos como *T. Mentagrophytes*, *T. Rubrum*, *Microsporum canis* e *Trichophyton tonsurans*, além de espécies não-*albicans* do gênero *Candida*, e ainda outros patógenos pouco usuais a essas infecções, como *Yarrowia lipolytica* e *Prototheca zopfii*, que apareceram como agentes etiológicos de onicomicoses.

Estudos de rastreamento epidemiológicos com resultados fidedignos possibilitam às autoridades sanitárias e aos médicos desenvolverem alertas, bem como atenção a novas estratégias de tratamento baseadas na relevância que um diagnóstico laboratorial pode trazer como benefício a estes pacientes, que têm garantido uma identificação correta do agente etiológico, um tratamento direcionado ao diagnóstico correto, com mais chance de efetividade, além de possibilitar uma avaliação epidemiológica dos resultados encontrados que podem ser comparados com dados publicados na literatura mundial.

REFERÊNCIAS

BROWN, G. D., DENNING, D. W., LEVITZ, S. M. Tackling Human Fungal Infections. **Science**, v. 336, 2012.

CHARLES, A. J. Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries. **Dermatologic Therapy**, v. 22, n. 6, p. 550–559, 2009.

COSTA-ORLANDI, C. B. et al. Prevalence of Dermatophytosis in a Brazilian Tertiary Care Hospital. **Mycopathologia**, p. 489–497, 2012.

COULIBALY, O. et al. Epidemiology of human dermatophytoses in Africa. **Medical Mycology**, v. 56, n. 2, p. 145–161, 2018.

CRESPO-ERCHIGA, V.; FLORENCIO, V. D. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor. **Current Opinion in Infectious Diseases** p.139-47, 2006.

FATAHINIA, M. et al. Mycological aspects of onychomycosis in Khuzestan Province, Iran: A shift from dermatophytes towards yeasts. **Current Medical Mycology**, v. 3, n. 4, p. 26–31, 2017.

FORBES, B.A., SAHM, D.F., WEISSEFELD, A.S. **Diagnostic Microbiology**. 14^a ed. St. Louis: Bailey & Scott's. 2017. 759 p.

FRAMIL, V. M. S. et al. New aspects in the clinical course of pityriasis versicolor. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 6, p. 1135–1140, 2011.

GALÁN - SÁNCHEZ, F. et al. *Candida galli* as a Cause of *Tinea Unguium* - Molecular Characterization of a Rare Clinical Fungal Entity. **Mycopathologia**, v. 178, n. 3, p. 303–306, 2014.

GANDHAM, N. R. et al. Onychoprotectosis: An uncommon presentation of protectosis. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 33, n.3, p. 435-437, 2015.

GUARANA, M.; NUCCI, M. Acute disseminated candidiasis with skin lesions: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v.24, n.3, p. 246-250, 2018.

GHANNOUM, M., ISHAM, N. Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 6, 2014.

HARVEY, R. A.; FISHER, B. D.; CHAMPE, P. C. **Microbiologia Ilustrada**. 2^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2008. 203-205 p.

HAVLICKOVA, B.; CZAIKA, V. A.; FRIEDRICH, M. **Epidemiological trends in skin mycoses worldwide**. v. 51, p. 2–15, 2008.

HEIDRICH, D. et al. Sixteen years of dermatophytosis causes by *Candida* spp. in the metropolitan area of Porto Alegre, southern Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 58, n. 14, p. 1-5, 2016.

KELLY, B. P. Superficial fungal infections. **Pediatrics in review**, v. 33, n. 4, p. e22-e37, 2012.

KENNEDY, M. A., SOBEL, J. D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-*albicans* *Candida* Species: New Insights. **Current Infectious Diseases Report**, v.12, n.6, p.465-470, 2010.

- KHADKA, S. et al. Clinicomycological Characterization of Superficial Mycoses from a Tertiary Care Hospital in Nepal. **Dermatology Research and Practice**, v. 2016, 2016.
- KÜHBACHER, A., BURGER-KENTISCHER, A., RUPP, S. Interaction of *Candida* Species with the Skin. **Microorganisms**, v. 5, n. 2, p. 1–12, 2017.
- LOO, D. S. Onychomycosis in the Elderly Drug Treatment Options. **Drugs Aging**, v. 24, n. 4, p. 293–302, 2007.
- MAHREEN, A. Epidemiology of superficial fungal infections. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n.2, p. 197-201, 2010.
- MEZZARI, A.; FUENTEFRIA, A. M. **Micologia no Laboratório Clínico**. 1ª ed. Barueri - São Paulo: Manole, 2012. 3-11p.
- MORA, C. et al. How Many Species Are There on Earth and in the Ocean?. **PLOS Biology**, v. 9, n. 8, p. 1-8, 2011.
- OLIVEIRA, J. C. **Micologia Médica**. 4ª ed. Rio de Janeiro: [s.n], 2014. 25 p.
- OKE, O. O. et al. The Prevalence and Pattern of Superficial Fungal Infections among School Children in Ile-Ife , South-Western Nigeria. **Dermatology Research and Practice**, v. 2014, p. 1-7, 2014.
- OSUMI, T. et al. Prototheca zopfii genotypes isolated from cow barns and bovine mastitis in Japan. **Veterinary Microbiology** v. 131, p. 419–423, 2008.
- PAPON, N. et al. Emerging and emerged pathogenic *Candida* species: beyond the *Candida albicans* paradigm. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 9, p. 1-4, 2013.
- SEN, A. et al. A Study of Onychomycosis at a Tertiary Care Hospital in Eastern Bihar. **Indian Journal of Dermatology**, v. 63, n. 2, p. 141–146, 2018.
- SHIMOYAMA, H. et al. Epidemiological survey of onychomycosis pathogens in Japan by real-time PCR. **Medical Mycology**, 2018.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. 10ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. 330-339 p.
- TOSTI, A. Infecção dermatofítica. **BMJ Best Practice**. 2018. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/119>. Acesso em: 07/06/2018.
- VIGUIÉ-VALLANET, C.; BONNET, C. Dermatomicosis no tropicales (excepto la pitiriasis versicolor). **EMC-Dermatología**, v. 48, n. 4, p. 1-15, 2014.
- WIGHTMAN, R. et al. In *Candida albicans*, the Nim1 kinases Gin4 and Hsl1 negatively regulate pseudohypha formation and Gin4 also controls septin organization. **Journal of Cell Biology**, v. 164, n.4, p. 581-591, 2004.
- YOUSSEF, A. B. et al. Onychomycosis: Which fungal species are involved? Experience of the Laboratory of Parasitology – Mycology of the Rabta Hospital of Tunis. **Journal de Mycologie Médicale**, 2018.
- ZAITZ, C. et al. **Compêndio de Micologia Médica**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 259-261 p.
- ZAMANI, S. et al. Tendances épidémiologiques des dermatophytoses à Téhéran, Iran: étude rétrospective sur cinq ans. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 26, n. 4, p. 351–358, 2016.

ANEXOS



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE DA UNIVERSIDADE DE
BRASÍLIA - CEP/FS-UNB

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Determinação da Atividade Antifúngica de Plantas do Cerrado frente a espécies de *Candida* isoladas de micoses profundas

Pesquisador: Yanna Karla de Medeiros Nóbrega

Área Temática: Área 8. Pesquisa com cooperação estrangeira.

Versão: 2

CAAE: 09701812.2.0000.0030

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 338.045

Data da Relatoria: 09/07/2013

Apresentação do Projeto:

A proposta deste projeto envolve a caracterização de espécies de *Candida* isoladas de micoses profundas, na busca de formas alternativas de tratamento. Esta caracterização será realizada por métodos fenotípicos e moleculares de identificação, que contribuirão para o melhor entendimento da patologia causada por este microorganismo, assim como, para o tratamento mais eficaz, na prevenção desta doença, redução significativa das taxas de letalidade e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Os métodos moleculares são considerados ferramentas de avanço mais recente empregadas no diagnóstico e tratamento das infecções fúngicas. Dessa forma, a utilização destes métodos no diagnóstico diferencial de *Candida* spp., terá aplicação direta para o serviço de saúde do DF, para o paciente, no que diz respeito a diagnóstico e tratamento mais rápido e preciso, e para a sociedade de forma a prevenir a infecção por este patógeno. Será também determinado o perfil de sensibilidade aos antifúngicos, que permitirá melhor vigilância no controle das infecções fúngicas e reforçará a importância da realização de estudos epidemiológicos para a documentação de espécies fúngicas sensíveis ou resistentes aos antifúngicos testados. A determinação de atividades antifúngicas de extratos vegetais contribuirá para o conhecimento de espécies da biodiversidade brasileira, quanto ao seu potencial farmacológico. Assim como, poderá ser o passo inicial para o desenvolvimento de fitoterápicos ou para a identificação de moléculas novas, com

Endereço: Faculdade de Ciências da Saúde - Campus Darcy Ribeiro
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.910-900
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3107-1947 **Fax:** (61)3307-3799 **E-mail:** cepfs@unb.br