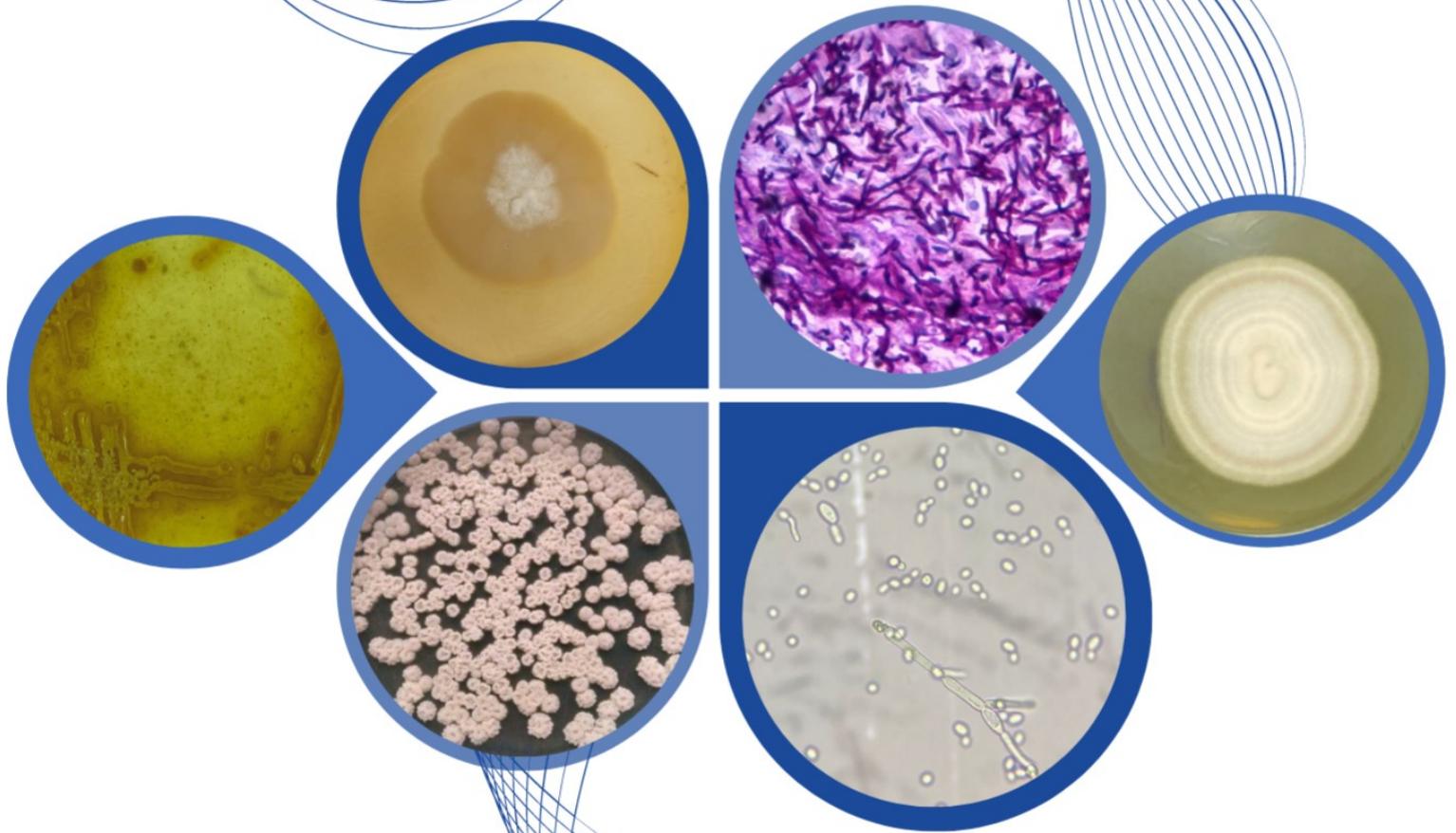


Atualidades em Micologia Médica



Autoras

Géssica dos Santos Araújo

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca



ATUALIDADES EM MICOLOGIA MÉDICA

GÉSSICA DOS SANTOS ARAÚJO

XHAULLA MARIA QUARIGUASI CUNHA FONSECA

(Autoras)



2022

2022 by Editora In Vivo
Copyright © Editora In Vivo
Copyright do Texto © 2022 O autor
Copyright da Edição © 2022 Editora In Vivo



Esta obra está licenciada com uma Licença [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY 4.0).
O conteúdo desta obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Editor Chefe

Dr. Everton Nogueira Silva
Diretora Técnico-Científica
MSc. Marisa Guilherme da Frota

Conselho Editorial

1 Colégio de Ciências da Vida

1.1 Ciências Agrárias

Dr. Aderson Martins Viana Neto
Dra. Ana Paula Bezerra de Araújo
MSc. Edson Rômulo de Sousa Santos
Dr. Fágner Cavalcante P. dos Santos
MSc. Filomena Nádia Rodrigues Bezerra
Dra. Lina Raquel Santos Araújo
Dr. Luis de França Camboim Neto
MSc. Maria Emília Bezerra de Araújo
MSc. Yuri Lopes Silva

1.2 Ciências Biológicas

Dra. Antonia Moemia Lúcia Rodrigues Portela

1.3 Ciências da Saúde

Dra. Ana Luiza M. Cazaux de Souza Velho
Dr. Isaac Neto Goes Silva
Dra. Maria Verônyca Coelho Melo
Dra. Paula Bittencourt Vago
MSc. Paulo Abílio Varella Lisboa
Dra. Vanessa Porto Machado
Dr. Victor Hugo Vieira Rodrigues

2 Colégio de Humanidades

2.1 Ciências Humanas

Dra. Alessandra Maria Sousa Silva
MSc. Francisco Brandão Aguiar
MSc. Julyana Alves Sales

2.2 Ciências Sociais Aplicadas

MSc. Cícero Francisco de Lima
MSc. Erivelton de Souza Nunes
Dra. Maria de Jesus Gomes de Lima
MSc. Maria Rosa Dionísio Almeida
MSc. Marisa Guilherme da Frota

3 Colégio de Ciências Exatas, Tecnológica e Multidisciplinar

3.1 Ciências Exatas e da Terra

MSc. Francisco Odécio Sales
Dra. Irvila Ricarte de Oliveira Maia

3.2 Engenharias

MSc. Amâncio da Cruz Filgueira Filho
MSc. Gilberto Alves da Silva Neto
MSc. Henrique Nogueira Silva
Dr. João Marcus Pereira Lima e Silva
MSc. Ricardo Leandro Santos Araújo

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP

A658a Araújo, Géssica dos Santos.
Atualidades em micologia médica [livro eletrônico]. / Géssica dos Santos Araújo e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca. - Fortaleza: Editora In Vivo, 2022.
89 p.

Bibliografia.
ISBN: 978-65-87959-13-9
DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9

1. Micologia médica. 2. Microbiologia. 3. Fungos. I. Título. II. Autoras.

CDD 576

Denise Marques Rodrigues – Bibliotecária – CRB-3/CE-001564/O

APRESENTAÇÃO

A Micologia Médica é um ramo da Microbiologia que estuda os fungos causadores de doenças em seres humanos e animais, uma área que vem crescendo e ganhando destaque devido à emergência e a reemergência de patógenos fúngicos, às mudanças nos padrões epidemiológicos das doenças, o surgimento de novos aspectos associados aos fatores de virulência, e os avanços tecnológicos nas pesquisas, os quais tem permitido explorar os fungos em prisms diferentes.

Nesse contexto, o primeiro volume do livro *Atualidades em Micologia Médica* traz um compêndio de informações relevantes acerca dos principais aspectos dos gêneros fúngicos de relevância clínica: *Cryptococcus* sp., *Candida* sp., *Malassezia* sp., *Sporothrix* sp., *Trichosporon* sp., além dos dermatófitos, os quais são frequentemente encontrados causando doenças tanto na medicina humana quanto na veterinária. Este livro foi construído por uma equipe multidisciplinar composta por médicos-veterinários, farmacêuticos, biólogos, biomédicos e enfermeiros a fim de integrar todas as áreas de conhecimento acerca dos temas abordados.

Atualidades em Micologia Médica é direcionado para todos que tenham interesse em conhecer, aprofundar e atualizar os conhecimentos a respeito dos patógenos envolvidos nas mais diversas doenças causadas por fungos. Procuramos aqui compilar achados e dados atualizados a fim de promover uma melhor compreensão desse universo.

Esperamos que este livro desperte a sede de conhecimento no leitor à procura de informações atualizadas em relação a Micologia Médica e todas as singularidades descritas.

Excelente leitura!

Géssica dos Santos Araújo

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca



SUMÁRIO

Capítulo 1 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-1

Autores: Géssica dos Santos Araújo, Maria Gleiciane da Rocha, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Anderson da Cunha Costa, Daniel Vieira Martins, Lara de Aguiar, Lívia Maria Galdino Pereira, Mariana Lana Mendes Pergentino, Raissa Geovanna Pereira Lopes, Renan Vasconcelos da Graça-Filho e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca.

VIRULÊNCIA DO COMPLEXO DE ESPÉCIES *Cryptococcus neoformans*: PRODUÇÃO DE CÁPSULA, MELANINA E CÉLULA TITÃ..... 06

Capítulo 2 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-2

Autores: Renan Vasconcelos da Graça-Filho, Daniel Vieira Martins, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Anderson da Cunha Costa, Géssica dos Santos Araújo, Lara de Aguiar, Lívia Maria Galdino Pereira, Maria Gleiciane da Rocha, Mariana Lana Mendes Pergentino, Raissa Geovanna Pereira Lopes e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca.

LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida*: ASPECTOS GERAIS, ESTRUTURA, IDENTIFICAÇÃO E FATORES DE VIRULÊNCIA..... 17

Capítulo 3 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-3

Autores: Lara de Aguiar, Raissa Geovanna Pereira Lopes, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Anderson da Cunha Costa, Daniel Vieira Martins, Géssica dos Santos Araújo, Lívia Maria Galdino Pereira, Maria Gleiciane da Rocha, Mariana Lana Mendes Pergentino, Renan Vasconcelos da Graça-Filho e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca.

DERMATOFITOSE: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO..... 33

Capítulo 4 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-4

Autores: Maria Gleiciane da Rocha, Mariana Lana Mendes Pergentino, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Anderson da Cunha Costa, Daniel Vieira Martins, Géssica dos Santos Araújo, Lara de Aguiar, Lívia Maria Galdino Pereira, Raissa Geovanna Pereira Lopes, Renan Vasconcelos da Graça-Filho e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca.

ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Malassezia* spp..... 44

Capítulo 5 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-5

Autores: Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca, Anderson da Cunha Costa, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Daniel Vieira Martins, Géssica dos Santos Araújo, Lara de Aguiar, Lívia Maria Galdino Pereira, Maria Gleiciane da Rocha, Mariana Lana Mendes Pergentino, Raissa Geovanna Pereira Lopes e Renan Vasconcelos da Graça-Filho.

ESPOROTRICOSE: ASPECTOS GERAIS, EPIDEMIOLOGIA, IDENTIFICAÇÃO, PATOGENIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA..... 59

Capítulo 6 - DOI: 10.47242/978-65-87959-13-9-6

Autores: Lívia Maria Galdino Pereira, Ana Luiza Ribeiro Aguiar, Anderson da Cunha Costa, Daniel Vieira Martins, Géssica dos Santos Araújo, Lara de Aguiar, Maria Gleiciane da Rocha, Mariana Lana Mendes Pergentino, Raissa Geovanna Pereira Lopes, Renan Vasconcelos da Graça-Filho e Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca.

O GÊNERO *Trichosporon*: ASPECTOS GERAIS.....73

SOBRE OS ORGANIZADORES..... 87

ÍNDICE REMISSIVO..... 89



VIRULÊNCIA DO COMPLEXO DE ESPÉCIES *Cryptococcus neoformans*: PRODUÇÃO DE CÁPSULA, MELANINA E CÉLULA TITÃ

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Livia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Informações sobre o

artigo:

Recebido em:

15/06/2022

Aceito em:

21/06/2022

Data de publicação:

14/07/2021

Palavras-chave:

Basidiomiceto

Cápsula

Termotolerância

Biofilmes

Patogenicidade

RESUMO

O complexo de espécies *Cryptococcus neoformans* é formado por basidiomicetos, saprófitos, que infectam animais domésticos e selvagens, além dos humanos. Essas leveduras encapsuladas desenvolveram diversos mecanismos adaptativos, os quais as tornaram dotadas de um amplo arsenal de virulência, concedendo a um fungo ambiental a capacidade de infectar hospedeiros mamíferos. Esse arsenal contribui para a patogenicidade e para a sobrevivência do complexo de espécies *C. neoformans* nos animais, através do escape ao sistema imune do hospedeiro e da tolerância à terapia antifúngica. Presença de cápsula polissacarídica, produção de melanina e, mais recente, a formação de células titã têm tido destaque entre os fatores de virulência de *C. neoformans* já descritos. Dessa forma, nesta revisão serão explorados diversos aspectos de alguns fatores de virulência do complexo de espécies *C. neoformans* e a atuação desses na patogenicidade desse fungo.

VIRULENCE OF *cryptococcus neoformans* SPECIES COMPLEX: CAPSULE, MELANIN AND TITAN CELL PRODUCTION.

ABSTRACT

Cryptococcus neoformans complex species is compound by basidiomycete, saprophyte, which infect domestic and wild animals, in addition to humans. These encapsulated yeasts has developed several adaptive mechanisms, which have given it a wide virulence arsenal, giving a saprophytic environmental fungus the ability to infect mammalian hosts. This arsenal contributes to the pathogenicity and survival of *C. neoformans* in animals, through the escape of the host's immune system and tolerance to antifungal therapy. Presence of polysaccharide capsule, melanin production and, lately, giant cells formation have been highlighted among the virulence factors of *C. neoformans* complex species already

Keywords:
Basidiomycete
Capsule
Thermotolerance
Biofilms
Pathogenicity

described. Thus, in this review, several aspects of some virulence factors of the *C. neoformans* species complex and their role in the pathogenicity of this fungus will be explored.

1 INTRODUÇÃO

O complexo de espécies *Cryptococcus neoformans* é formado por fungos encapsulados que infecta animais, como gatos, cães, furões e coalas, assim como seres humanos (ABREU et al., 2017; Schlacks et al., 2019; Zaragoza, 2019).

A ocorrência nas infecções pelo complexo de espécies *C. neoformans* em animais está associado a diversidade de fatores de virulência expressos por esse fungo, como a cápsula polissacarídica, a produção de melanina, a termotolerância, a formação de células titã, a produção de enzimas extracelulares, entre outros (CASADEVALL et al., 2018; GARCÍA-RODAS et al., 2019; Bloom et al., 2019; KUMARI et al., 2019; Chrissian et al., 2020; TOPLIS et al., 2020). A cápsula polissacarídica dificulta a fagocitose por células do sistema imune inato, enquanto a produção de melanina protege contra o estresse oxidativo da resposta imune (Camacho et al., 2019; Zaragoza, 2019). Já as células titã impedem a fagocitose e protegem contra os danos oxidativos (Trevijano-contador et al. 2018).

Todos esses fatores estão relacionados a patogenicidade do complexo de espécies *C. neoformans*. Desse modo, a presente revisão tem como objetivo explorar os aspectos inerentes aos principais fatores de virulência de *C. neoformans* e a atuação desses fatores na patogenicidade dessa levedura nos animais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Cryptococcus neoformans*

As espécies do gênero *Cryptococcus* são amplamente encontradas no meio ambiente, mas existem dois complexos de espécies que têm sido associados a doenças: o complexo de espécies *C. neoformans* e o complexo de espécies *C. gattii*, sendo o primeiro de maior ocorrência no mundo (Desjardins et al., 2017; AGUSTINHO et al., 2018; Zaragoza, 2019).

A classificação em “complexos de espécie *C. neoformans*” tem sido utilizada como um passo intermediário à nova classificação taxonômica de *C. neoformans* proposta por Hagen et al. (2015), entretanto ainda não há consenso sobre a formação de novas espécies (HAGEN et al., 2017; KWON-CHUNG et al., 2017).

Anteriormente, os agentes causadores da criptococose eram divididos em *C. neoformans* (*C. neoformans* var. *grubii* e *C. neoformans* var. *neoformans*) e *C. gattii*. Entretanto, análises filogenéticas demonstraram uma alta taxa de complexidade genética entre essas espécies, e desta forma, foi proposta uma classificação de sete espécies com base na diversidade fenotípica e genotípica do complexo de espécies *C. neoformans*/*C. gattii* (HAGEN et al., 2015).

Nesse sentido, *C. neoformans lato sensu*, passou a compreender as espécies *C. neoformans stricto sensu* (antiga var. *grubii*) e *C. deneoformans* (antiga var. *neoformans*). Por outro lado, *C. gattii lato sensu* foi separado em cinco espécies: *C. gattii stricto sensu*, *C. bacillisporus*, *C. deuterogattii*, *C. tetragattii* e *C. decagattii* (Tabela 1) (HAGEN et al., 2015). Entretanto, Kwon-Chung et al. (2017) recomendam apenas o uso da nomenclatura complexo de espécies *C. neoformans*/*C. gattii*, como uma estratégia para reconhecer a importância da diversidade genética; assim como para evitar confusão entre a comunidade científica. É importante ressaltar, que extensas comparações biológicas entre as várias espécies continuam a ser realizadas (CASADEVALL et al., 2018).

O complexo de espécies *C. neoformans* tem distribuição mundial e habita locais ricos em matéria orgânica, como fezes de aves, principalmente as de pombos no ambiente urbano, e em ocos de troncos de árvores em decomposição, por isso é caracterizado como um micro-organismo saprófito (REAGAN et al., 2019).

Esses fungos têm capacidade de infectar, além do ser humano, uma variedade de animais, sejam eles domésticos ou selvagens, já tendo sido relatado causando infecção em gatos, cães, furões, cavalos, camelídeos, cabras, ovelhas, gado, golfinhos, coalas e outros marsupiais (ABREU et al., 2017; Schlacks et al., 2019).

Para causar infecção, o complexo de espécies *C. neoformans* possui um vasto arsenal de virulência, composto por três fatores primários: a cápsula de polissacarídeo, que inibe a fagocitose; a melanina, que protege de estresses oxidativos; e a capacidade de crescer à temperatura de 37 °C. Além desses, outros fatores também fazem parte desse arsenal, como a produção de enzimas, fosfolipases e urease principalmente; e as mudanças fenotípicas, como o desenvolvimento de células gigantes, as células titã, e a formação de biofilmes (Desjardins et al., 2017). Por crescer predominantemente no ambiente, *C. neoformans* interage

de forma ocasional com os hospedeiros mamíferos. Portanto, muitos de seus fenótipos associados à virulência desempenham papéis na sobrevivência ambiental geral (alspaugh et al., 2015).

A infecção por complexo de espécies *C. neoformans* ocorre, predominantemente, por via respiratória, pela inalação ocasional de basidiósporos ou leveduras dessecadas durante a exposição ambiental, e por inoculação cutânea raramente (ABREU et al., 2017; Schlacks et al., 2019).

Ao dispor desses fatores descritos, o complexo de espécies *C. neoformans* pode colonizar o pulmão, após inalação dos conídios, escapar da resposta imune local e sobreviver no ambiente pulmonar, podendo ocasionar a criptococose pulmonar. Além disso, esses fungos também podem atravessar a barreira hematoencefálica e se disseminar para o sistema nervoso central, podendo acarretar na meningoencefalite criptocócica (AGUSTINHO et al., 2018; ZARAGOZA, 2019).

2.2 Fatores de virulência do complexo de espécies *C. neoformans*

2.2.1 Cápsula polissacarídea

A cápsula espessa e hidrofílica que recobre a superfície da parede celular do complexo de espécies *C. neoformans* é o fator de virulência mais importante desse fungo, contribuindo com aproximadamente 25% da virulência total (CASADEVALL et al., 2018; KUTTEL et al., 2020). Esse fator de virulência é tão importante para *Cryptococcus* spp. que as classificações em sorotipos são baseadas em diferenças antigênicas decorrentes de variações estruturais dos componentes capsulares (KUTTEL et al., 2020).

A cápsula do complexo de espécies *C. neoformans* é composta principalmente por dois polissacarídeos, glucuronoxilomanano (GXM) e glucuronoxilomanogalactano (GXMGal), com traços de manoproteínas, sendo GXM (1700–7000 kDa) responsável por cerca de 90% da massa da cápsula e formado pela estrutura de α -(1,3)-manose com substituições de β -(1,2)-xilose e de β -(1,2)-ácido glucurônico (CASADEVALL et al., 2018; WANG et al., 2018; KUTTEL et al., 2020).

Esses compostos são sintetizados principalmente no citoplasma, embora ainda existam muitos aspectos da síntese da cápsula que permanecem desconhecidos. Nos últimos anos, há evidências crescentes de que os componentes dos polissacarídeos são sintetizados no retículo endoplasmático e exportados dentro de pequenas vesículas (AGUSTINHO et al.,

2018; WANG et al., 2018; Zaragoza, 2019). O processo de crescimento capsular ocorre por várias vias de sinalização (cAMP e Hog1) e fatores de transcrição (como Cir1, Nrg1, Ada2 e Gat201) (TRAVIJANO-CONTADOR et al., 2017).

O tamanho da cápsula não é constante e muda com as condições ambientais, variando de indetectável a até 30 μm . Durante a infecção, o tamanho dela aumenta significativamente, fato que pode ser reproduzido *in vitro* por incubação em meio com baixo teor de ferro, ambiente enriquecido com CO_2 , em soro de mamífero, manitol ou nutrientes diluídos em pH básico (TRAVIJANO-CONTADOR et al., 2017; WANG et al., 2018; Esher et al., 2018). *In vitro*, a cápsula pode crescer tão rápido quanto 0,3-2,5 $\mu\text{m}^3/\text{min}$. A idade celular influencia nas características da cápsula, pois a de células mais velhas exibem maior rigidez e redução da permeabilidade (CASADEVALL et al., 2018).

Os componentes capsulares GXM e GXMGal foram implicados na virulência de *Cryptococcus* spp. como moduladores da imunidade do hospedeiro, inibindo o reconhecimento e ativação da resposta imune (WANG et al., 2018). Além disso, GXMGal e manoproteínas são altamente diversas e imunogênicas (CASADEVALL et al., 2018).

A explicação mais plausível para a evasão do sistema imune é que a maioria dos epítomos que se ligam aos receptores dos macrófagos estão na parede celular, e a presença da cápsula os protege da célula fagocítica (Zaragoza, 2019). Além disso, a cápsula também desempenha um papel importante na sobrevivência intracelular, extinguindo os fluxos de radicais livres no fagossoma (De Leon-Rodriguez et al., 2018; KUTTEL et al., 2020).

A cápsula ainda tem importância na dispersão ambiental do complexo de espécies *C. neoformans*, pois, segundo Vij et al. (2018), a presença de uma cápsula reduz a densidade desse fungo em soluções aquosas de tal forma que também reduz a velocidade de sedimentação dessa levedura nas mesmas soluções, o que poderia favorecer a dispersão ambiental.

2.2.2 Melanina

A melanização no complexo de espécies *C. neoformans* é considerada um dos mais importantes fatores de virulência juntamente com a cápsula polissacarídica, pois atende a uma infinidade de funções, incluindo aumento da força da parede celular, redução da sensibilidade ao calor e ao frio, resistência à radiação ultravioleta e proteção contra

predadores ameboides, ou seja, fatores ambientais estressantes (Agustinho et al., 2018; Perez-Dulzaides et al., 2018; Chrissian et al., 2020).

As melaninas têm altas massas moleculares, cargas negativas e hidrofobicidade e podem ser de três tipos principais: 1,8-di-hidroxi-naftaleno (DHN) melanina, pioelanina e 3,4-di-hidroxi-fenilalanina (DOPA) -melanina (eumelanina), sendo esta última produzida por *C. neoformans* (Lee et al., 2019).

A síntese de melanina ocorre na parede celular de *C. neoformans* por meio da oxidação de substâncias fenólicas, como L-DOPA, dopamina, epinefrina e norepinefrina em quinonas que, então, se polimerizam em produtos pigmentados de melaninas, sendo composta de partículas esféricas compactadas, variando de 40 a 130 nm de diâmetro, que se encontram dispostas em camadas concêntricas na parede celular (Perez-Dulzaides et al., 2018; et al., 2019; Chrissian et al., 2020).

A melanina tem ligações covalentes com polissacarídeos da parede celular, por isso, quando a síntese de quitina ou quitosana é alterada, as células do complexo de espécies *C. neoformans* liberam mais melanina no meio circundante (Camacho et al., 2017; Perez-Dulzaides et al., 2018; Chrissian et al., 2020). A síntese dessa melanina depende de uma enzima lacase, a difenol oxidase, codificada por dois genes, LAC1 e LAC2, sendo LAC1 a principal gene envolvida na produção deste pigmento. LAC2 pode se localizar na parede celular na ausência de LAC1 (Esher et al., 2018; Orner et al., 2019; Zaragoza, 2019).

Em infecções pelo complexo de espécies *C. neoformans*, as células melanizadas são capazes de modular a resposta imune do hospedeiro através de múltiplos mecanismos, como: alteração nos perfis de citocinas, redução da fagocitose mediada por anticorpos, redução das espécies reativas de oxigênio e do efeito dos antifúngicos (Camacho et al., 2019; Lee et al., 2019; Tajima et al., 2019). Além disso, foi relatado que cepas produtoras de melanina diminuem os linfócitos específicos de *Cryptococcus* ao suprimir a imunidade das células T e a produção do fator de necrose tumoral α (TNF- α) por macrófagos (Tajima et al., 2019).

As cepas de *Cryptococcus* spp. produtoras de melanina podem suprimir a resposta imune e a resposta inflamatória do hospedeiro, e podem resultar em infecções fatais no sistema nervoso central com danos ao cérebro, enquanto as cepas não produtoras de melanina são menos invasivas (Tajima et al., 2019). Além disso, a terapêutica das infecções graves por células melanizadas do complexo de espécies *C. neoformans* são dificultadas pela maior tolerância às drogas antifúngicas, como a anfotericina B (Esher et al., 2018; Cordero et al., 2020).

2.2.3 Células Titã

As células titã são células com alterações fenotípicas, as quais foram caracterizadas em infecções pulmonares por *Cryptococcus* spp. capazes de promover a sobrevivência e disseminação pulmonar (Crabtree et al. 2012; Zaragoza et al., 2013; GARCÍA-RODAS et al., 2019).

Essas células gigantes têm várias características que as diferenciam das células de tamanho normal, como estrutura de cápsula alterada, sendo altamente reticulada e tolerante a métodos químicos ou físicos; e espessamento da parede celular, aproximadamente 30-50 vezes mais espessa do que em células normais (Crabtree et al. 2012; Mukaremera et al. 2018).

A alteração fenotípica em células titã no complexo de espécies *C. neoformans* ocorre em resposta ao ambiente pulmonar *in vivo*, mas o mecanismo de formação delas ainda precisa ser completamente elucidado, apesar das vias de sinalização envolvidas na produção de células de titã terem começado a ser esclarecidas (Crabtree et al. 2012; GARCÍA-RODAS et al., 2019). Estudos recentes mostram que a produção de células titã é regulada, em parte, pela mesma via AMP cíclica central e proteína quinase A (Zaragoza et al., 2013; GARCÍA-RODAS et al., 2019).

Mukaremera et al. (2018) comprovaram um remodelamento em parede celular e na cápsula polissacarídica *in vivo*, pois as células titã aumentam a quitina da parede celular, a qual está associada a uma resposta imune anti-inflamatória; e modificaram a composição da parede celular com presença de mais glucosamina e menos glicose do que as células *in vitro*. Baixos níveis de galactosamina também foram detectados em carboidratos de células *in vivo* e *in vitro* (Mukaremera et al. 2018).

As células titã contribuem para a virulência através de diferentes mecanismos, como polarização das respostas imunes do tipo Th2, replicação, resistência ao dano oxidativo e fuga da fagocitose (Trevijano-contador et al. 2018). Ademais, as células titã são muito grandes para serem fagocitadas pelas células imunes do hospedeiro nos pulmões, o que pode promover a sobrevivência *in vivo* (Crabtree et al. 2012; Zaragoza et al., 2013; GARCÍA-RODAS et al., 2019). Além disso, essas células exibem ligação anômala às proteínas do sistema complemento, o que provavelmente resulta em uma alteração na resposta do hospedeiro induzida pelo complemento, alterando as interações patógeno-hospedeiro (Crabtree et al. 2012; GARCÍA-RODAS et al., 2019; trevijano-contador et al. 2018).

Uma limitação importante para estudar o papel das células titã na virulência de *C. neoformans* é a dificuldade em produzi-las *in vitro*. Métodos *in vitro* para induzir a formação de células titã envolvem elementos-chave, como: soro fetal bovino em meio de nutrientes limitados, hipóxia, CO₂ e lipídios polares (Trevijano-contador et al. 2020). É possível que *in vitro* as células não atinjam o mesmo tamanho que células obtidas em infecções *in vivo* porque são consumidos os nutrientes do meio ou os fatores que favorecem essa alteração morfológica (Trevijano-contador et al. 2018).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os fungos do complexo de espécies *C. neoformans* têm afetado seres humanos e animais ao redor do mundo, e o estabelecimento das infecções por esses fungos está atrelado aos aspectos ligados ao binômio agente fúngico-hospedeiro, o que destaca a relevância das informações acerca dos fatores de virulência desses patógenos, como a produção cápsula polissacarídea, de melanina e a formação de células titã, as quais foram descritas nesta revisão. Assim, é possível ressaltar a importância desses fatores para compreensão da patogenia das infecções fúngicas pelo complexo de espécies *C. neoformans*.

REFERÊNCIAS

- ABREU, D. P. B. et al. Intestinal lesion in a dog due to *Cryptococcus gattii* type VGII and review of published cases of canine gastrointestinal cryptococcosis. **Mycopathologia**, v.182, n.5-6, p.597-602. 2017.
- AGUSTINHO, D. P. et al. Peeling the onion: the outer layers of *Cryptococcus neoformans*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.113, n.7, e180040. 2018.
- ALSPAUGH, J.A. Virulence mechanisms and *Cryptococcus neoformans* pathogenesis. **Fungal Genetics and Biology**, v.78, p.55-58. 2015.
- BLOOM, A. L. M. et al. Thermotolerance in the pathogen *Cryptococcus neoformans* is linked to antigen masking via mRNA decay-dependent reprogramming. **Nature Communications**, v.10, n.1, p.4950. 2019.
- CAMACHO, E. et al. The structural unit of melanin in the cell wall of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. **The Journal of Biological Chemistry**, v.294, n.27, p.10471-10489. 2019.
- CASADEVALL, A. et al. The Capsule of *Cryptococcus neoformans*. **Virulence**, v.10, n.1 .2018.
- CHRISIAN, C. et al. Melanin deposition in two *Cryptococcus* species depends on cell-wall composition and flexibility. **Journal of Biological Chemistry**, v. 295, n.7. 2020.

- CRABTREE, J. N. et al. Titan cell production enhances the virulence of *Cryptococcus neoformans*. **Infection and Immunity**, v.80, n.11, p.3776-3785. 2012.
- DE LEON-RODRIGUEZ, C.M. et al. The capsule of *Cryptococcus neoformans* modulates phagosomal pH through its acidbase properties. **mSphere**, v.3, e00437-18. 2018.
- DESJARDINS, C. A. et al. Population genomics and the evolution of virulence in the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. **Genome Research**, v.27, n.7, p.1207-1219. 2017.
- ESHER, S. K. et al. Cryptococcal pathogenic mechanisms: a dangerous trip from the environment to the brain. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.113, n.7, e180057. 2018.
- GARCÍA-RODAS, R. et al. Cryptococcal titan cells: when yeast cells are all grown up. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, v.422, p.101-120. 2019.
- HAGEN, F. et al. Importance of resolving fungal nomenclature: the case of multiple pathogenic species in the *Cryptococcus* genus. **mSphere**, v.2, n.4, e00238-17. 2017.
- HAGEN, F. et al. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. **Fungal Genetetics and Biology**, v.78, p.16-48. 2015.
- KUMARI, P. et al. Delineating the biofilm inhibition mechanisms of phenolic and aldehydic terpenes against *Cryptococcus neoformans*. **ACS Omega**, v.4, n.18, p.17634-17648. 2019.
- KUTTEL, M. M. et al. *Cryptococcus neoformans* capsular GXM conformation and epitope presentation: a molecular modelling study. **Molecules**, v.25, n.11, p.2651. 2020.
- KWON-CHUNG, K. J. et al. The case for adopting the "species complex" nomenclature for the etiologic agents of cryptococcosis. **mSphere**, v.2, n.1, e00357-16. 2017.
- LEE, D. et al. Unraveling melanin biosynthesis and signaling networks in *Cryptococcus neoformans*. **mBio**, v. 10, e02267-19. 2019.
- MUKAREMERA, L. et al. Titan cell production in *Cryptococcus neoformans* reshapes the cell wall and capsule composition during infection. **The Cell Surface**. 2018.
- ORNER, E. P. et al. Cell wall associated virulence factors contribute to increased resilience of old *Cryptococcus neoformans* cells. **Frontiers in Microbiology**, v.10, p.2513. 2019.
- PEREZ-DULZAIDES, R. et al. Cell-wall dyes interfere with *Cryptococcus neoformans* melanina deposition. **Microbiology**, v.2018, n.164, p.1012–1022. 2018.
- REAGAN, K. L. et al. Evaluation of the clinical performance of 2 point-of-care cryptococcal antigen tests in dogs and cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.33, n.5, p.2082-2089. 2019.
- SCHLACKS, S. et al. CT identifies pulmonary cryptococcosis in a domestic feline. **Veterinary Radiology and Ultrasound**. 2019.

TAJIMA, K. et al. Solubilized melanin suppresses macrophage function. **FEBS openbio**, v.9, n.4, p.791-800. 2019.

TOPLIS, B. et al. The virulence factor urease and its unexplored role in the metabolism of *Cryptococcus neoformans*. **FEMS Yeast Research**, v.20, n.4. 2020.

TREVIJANO-CONTADOR, N et al. Human IgM inhibits the formation of titan-like cells in *Cryptococcus neoformans*. **Infection and Immunity**, v.88, e00046-20. 2020.

VIJ, R, et al. The buoyancy of *Cryptococcus neoformans* is affected by capsule size. **mSphere**, v.3, e00534-18. 2018.

WANG, Z. A. et al. Unraveling synthesis of the cryptococcal cell wall and capsule. **Glycobiology**, v.28, n.10, p.719-730. 2018.

ZARAGOZA, O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. **Virulence**, v.10, n.1, p. 490-501. 2019.



LEVEDURAS DO GÊNERO *Candida*: ASPECTOS GERAIS, ESTRUTURA, IDENTIFICAÇÃO E FATORES DE VIRULÊNCIA

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Lívia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Informações sobre o

artigo:

Recebido em:

15/06/2022

Aceito em:

21/06/2022

Data de publicação:

14/07/2021

Palavras-chave:

Micologia médica

Candida spp

Candida não-albicans

RESUMO

As leveduras do gênero *Candida* possuem aproximadamente 150 espécies, sendo esse um grupo parafilico. Estes fungos podem ser encontrados em diversos ambientes, incluindo a microbiota de humana e animal. Algumas espécies do gênero têm relevância clínica, uma vez que causam infecções em uma gama de espécies, dentre elas estão: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. Estas espécies possuem diversas características que as ajudam no processo de patogenicidade, estas são denominadas de fatores de virulência.

YEASTS OF THE GENUS *Candida*: GENERAL ASPECTS, STRUCTURE, IDENTIFICATION AND VIRULENCE FACTORS

ABSTRACT

The yeasts of the genus *Candida* have approximately 150 species, this being a paraphilic group. These fungi can be found in many environments, including the human and animal microbiota. Some species of the genus have clinical relevance, since they cause infections in a range of species, among them are: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis* e *Candida glabrata*. These species have several characteristics that help them in the pathogenicity process, these are called virulence factors.

Keywords:

Medical mycology

Candida spp

Nonalbicans *Candida*

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Candida* compreende aproximadamente 150 espécies. Estas leveduras são diploides, pertencem ao Reino *Fungi*, sub-reino *Dikarya*, filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes* e a família *Saccharomycetaceae* (SCHOCH *et al.*, 2020), e estão associadas a doenças em seres humanos e animais.

Infecções por *Candida* spp. variam quanto ao tecido atingido, ocasionando desde colonizações superficiais até infecções sistêmicas (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018). Dentre as espécies causadoras de candidemias, apenas cinco (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*) reúnem mais de 92% dos casos, sendo a espécie *C. albicans* a mais comum, com aproximadamente 62% dos casos (GUINEA, 2014). Candidemias podem apresentar complicações ainda mais graves ao colonizarem tecidos internos do coração, levando ao quadro clínico de endocardite fúngica por *Candida* spp., sendo essa condição muitas vezes associada a doenças que acometem as valvas cardíacas (mitral, aórtica, tricúspide pulmonar) (FOONG *et al.*, 2019).

Para desenvolver todos esses quadros infecciosos, *Candida* spp. apresentam diversos fatores de virulência, entre eles, formação de biofilme, proteínas relacionadas à tolerância ao estresse, enzimas hidrolíticas (proteases, lipases, hemolisinas) e produção de toxinas (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018; Staniszewska, 2020).

Assim, em consequência de sua relevância clínica, caráter oportunista e residência na microbiota natural, além dos diversos fatores de virulência relatados, o objetivo desta revisão é trazer informações relevantes acerca dos diversos aspectos das espécies de maior incidência, bem como seus fatores de virulência e métodos precisos de identificação.

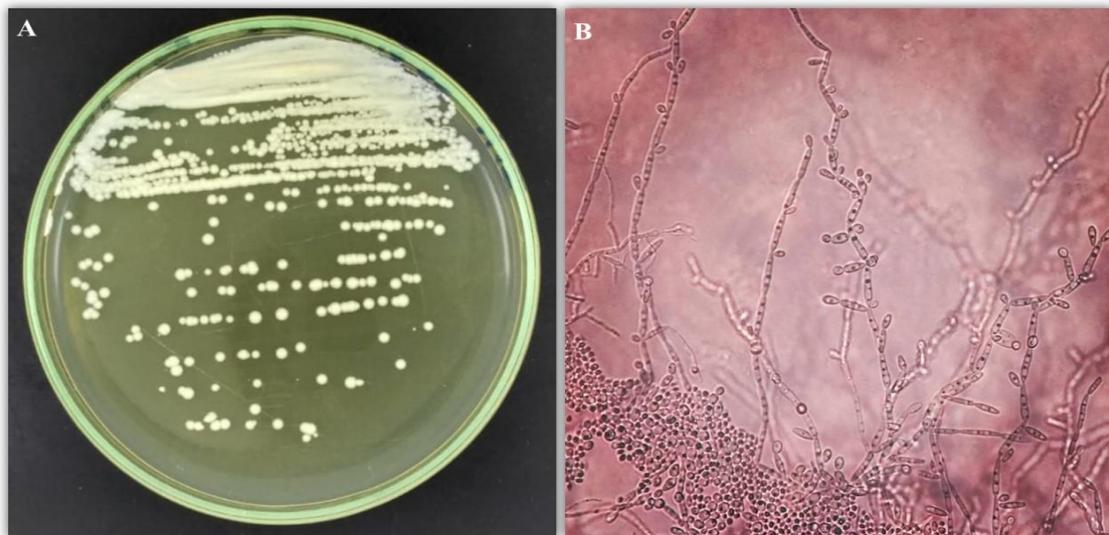
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Gênero *Candida*

O gênero *Candida* compreende aproximadamente 150 espécies. Estas leveduras são diploides, pertencem ao Reino *Fungi*, sub-reino *Dikarya*, filo *Ascomycota*, Classe *Saccharomycetes* e a família *Saccharomycetaceae* (SCHOCH *et al.*, 2020). Quanto às suas características macroscópicas, possuem colônias glabras de coloração branca. Microscopicamente, são

unicelulares, e grande parte das espécies apresentam pseudohifas em sua estrutura microscópica (Figura 1). Estas leveduras podem ser encontradas em diversos ambientes, incluindo a microbiota de seres humanos e são consideradas como agentes oportunistas de infecções (KURTZMAN; FELL; BOEKHOUT, 2011).

Figura 1 — Colônia e microscopia do gênero *Candida*. A- Colônias de leveduras do gênero *Candida* em ágar batata. B- Microcultivo de *Candida parapsilosis lato sensu* em ágar corn-meal acrescido de Tween 80%



Fonte: Graça-Filho, 2020.

Infecções por *Candida* spp. variam quanto ao tecido atingido, ocasionando desde colonizações superficiais até infecções sistêmicas (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018). Em casos de candidíase cutâneo-mucosa, há o acometimento de pele, unhas, mucosas orofaríngeas e genitais. Dentre os citados anteriormente, se destacam casos de candidíase na cavidade oral e vulvovaginites, representando as infecções fúngicas predominantes em ambos os sítios. Quadros de candidíase mucocutânea estão associados a maus hábitos higiênicos, imunossupressão e alterações na microbiota residente (Talapko, 2021).

Ao atingirem a corrente sanguínea, as infecções por *Candida* spp. são denominadas candidemias, consistindo uma grave ameaça a saúde pública por necessitarem de longos períodos de internação e apresentarem altas taxas de morbimortalidade que variam de 15-30% em adultos e 10-15% em neonatais (GIOLO & SVIDZINSKI, 2010; GUINEA, 2014). Dentre as espécies causadoras de candidemias, apenas cinco (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C.*

tropicalis, *C. parapsilosis* e *C. krusei*) reúnem mais de 92% dos casos, sendo a espécie *C. albicans* a mais comum, com aproximadamente 62% dos casos (GUINEA, 2014).

Candidemias podem apresentar complicações ainda mais graves quando atingem os tecidos internos do coração, levando a um quadro clínico de endocardite fúngica por *Candida* spp., sendo essa condição muitas vezes associada a doenças que acometem as valvas cardíacas (mitral, aórtica, tricúspide pulmonar) (FOONG *et al.*, 2019).

2.1.1 *Candida albicans*

Candida albicans é um microorganismo comumente comensal da microbiota de humanos e de alguns mamíferos. Esta espécie coloniza a superfície da mucosa de indivíduos saudáveis e é considerada como um componente normal da microbiota do trato gastrointestinal e das vias genitourinárias (KAM; XU 2002). *C. albicans* se reproduz, predominantemente, de forma assexuada, por formação de clones (MATA *et al.*, 2000).

A espécie de *C. albicans* difere das demais *Candida* spp. por apresentarem, principalmente, uma importante característica, esta espécie pode existir em três fases: levedura, pseudo hifa e hifa (polimorfismo). A flexibilidade do micélio é um fator determinante da resistência ao antifúngicos e importante durante o processo de infecção (SAGHROUNI *et al.*, 2013; THOMSONS *et al.*, 2015). Por conta desta variedade morfológica, a *C. albicans* consegue adaptar-se a diversos ambiente microecológicos (CHEN *et al.*, 2020).

As células de levedura, morfologia padrão na maioria das condições *in vitro*, são redondas ou ovóides, têm uma morfologia unicelular, podendo estar envolvidas na formação de biofilmes, com toxicidade, ou permanecer de forma simbiótica na pele, vagina ou cavidade oral (ANDES *et al.*, 2012; CHEN *et al.*, 2020). Já as células encontradas como pseudo hifas têm formas longas, elípticas e multicelulares, podendo ser induzidas a pH 6,0, temperatura de 35°C e em meio pobre em nitrogênio e sólido (SOL; STASI; BEDELL, 1978; SUBDERY, 2001). Segundo Chen et al, (2020) as pseudohifas de *C. albicans* podem variar vastamente quanto a sua largura e comprimento, de modo que, em um extremo, se assemelham a hifas e, em outro, assemelham-se a brotamentos alongados de blastoconídeos. Assim, as pseudohifas possuem largura de cada segmento do micélio inconstante, sendo mais larga no centro do que nas extremidades (CHEN *et al.*, 2020).

As células da hifa de *C. albicans* assumem formas tubulares e multicelulares, que podem ser induzidas quando submetidas a 37°C, em contato com N-acetil-glucosamina, baixa disponibilidade de oxigênio, alta disponibilidade de CO₂ e pH alcalino, *in vitro* (NAMBA *et al.*, 2009; KONG *et al.*, 2016). A hifa se desenvolve a partir de uma célula de levedura não germinada, sem constrição colo da célula mãe e com lados paralelos ao longo de seu comprimento (CHEN *et al.*, 2020).

Além disso, a *C. albicans* se destaca das demais por apresentar clamidoconídios, que são células esféricas com parede celular dupla e relacionadas a resistência. Estas estruturas podem ser encontradas na região terminal das hifas ou aparecer de forma intercalada na estrutura hifal. Os clamidoconídios não possuem função biológica conhecida e descrita na literatura e pouco se sabe sobre seu desenvolvimento. Estas formas têm sido relatadas ocasionalmente em hospedeiros humanos sem indícios de uma participação direta no processo de infecção e patogenicidade da *C. albicans* (STAIB; MORSCHHÄUSER, 2007). Estes microrganismos mostram-se altamente adaptados, podendo assim causar desde disfunções fisiológicas até infecções invasivas graves. (VARANO *et al.*, 2019).

2.1.2 *Candida* spp. não-*albicans*

Apesar de *Candida albicans* ser o patógeno mais representativo entre o gênero, levantamentos clínicos vêm reportando uma ascendência de cepas não-*albicans* em infecções, tendo como espécies mais expressivas: *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis lato sensu*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis* (Deorukhkar, 2014; GUINEA, 2014; WHALEY, 2017). Acredita-se que esse aumento na incidência decorra de diferentes fatores como imunossupressão, longos tratamentos com antibióticos e uso excessivo de drogas antifúngicas. Embora sejam consideradas menos patogênicas devido a menor ou incapacidade de produzir filamentos densos, cepas de *Candida* não-*albicans* demonstraram progressivamente a produção de fatores de virulência uma vez atribuídos a *C. albicans*, além de uma expressiva resistência ao grupo de antifúngicos azólicos, evidenciando a importância clínica de conhecer esses microrganismos (Deorukhkar, 2014; WHALEY, 2017; Banerjee, 2019; KADOSH, 2019).

Dentre as espécies não-*albicans*, *C. glabrata* é a mais comumente isolada de pacientes com candidemia na América do Norte e Norte da Europa, com exceção apenas na América Latina, totalizando 29% dos casos de candidemia mundial (WHALEY, 2017; KUMAR, 2019). Inicialmente nomeada como *Cryptococcus glabrata* e alternando para *Torulopsis glabrata*, a nomenclatura da levedura foi concluída como *Candida glabrata* uma vez que a formação

de pseudohifas não foi critério confiável para classificar leveduras em nível de gênero, onde os gêneros *Torulopsis* e *Candida* foram fundidos sob o nome do gênero *Candida* (KUMAR, 2019). Morfologicamente apresentam-se como pseudohifas ou blastoconídeos de tamanho pequeno (1-4 µm) caracterizadas pela ausência de hifas verdadeiras e apresentando colônias brancas grandes e brilhantes de rosa pálido a violeta em meio cromogênico. *C. glabrata* representa um emergente patógeno e segunda maior agente etiológico da candidíase vulvovaginal (WHALEY, 2017; KUMAR, 2019)

Devido à heterogeneidade genética referente a genes polimórficos, cepas de *C. parapsilosis lato sensu* foram agrupadas taxonomicamente, formando o complexo *Candida parapsilosis*, composto pelas espécies *C. parapsilosis sensu stricto*, *C. orthopsilosis* e *C. metapsilosis*, sendo suas diferenças ainda pouco compreendidas (TAVANTI et al., 2005). *Candida parapsilosis* é de particular importância, pois formam biofilmes em cateteres venosos centrais (CVCs) e outros dispositivos médicos implantados, ameaçando assim os pacientes que foram submetidos a procedimentos médicos invasivos e intervenções (TÓTH, 2019). É reconhecido o isolamento de *Candida parapsilosis* em mãos humanas, apontando sua capacidade de transmissão por profissionais da saúde, que aliado à sua habilidade para formar biofilmes recalcitrantes a drogas antifúngicas, torna-se uma ameaça para neonatos, pacientes receptores de transplantes e pacientes que necessitam de nutrição parenteral (PRISTOV & GHANNOUM, 2019).

C. parapsilosis compõe uma reconhecida ameaça à população pediátrica, sendo responsável por 17-50% de todas as fungemias em lactentes e neonatos, além de ser a segunda maior a segunda maior causadora de candidemias em alguns países da Europa e América Latina (GUINEA, 2014; PRISTOV & GHANNOUM, 2019). No Brasil, a *C. parapsilosis* é responsável por 15-30% das ocorrências de candidemias (COLOMBO et al., 2013). Morfologicamente, espécies do complexo *C. parapsilosis lato sensu* podem ser encontradas nas formas de blastoconídeos e pseudohifas e apresentam coloração branco e rosa em meio cromogênico (TÓTH, 2019)

Candida krusei pode ser encontrada na forma de blastoconídeo ou pseudohifas, sendo incapazes de formar hifas verdadeiras. Apresentam colônias grandes, planas, espalhadas, rosa pálido com superfícies foscas em meio cromogênico. É um saprófito facultativo, amplamente distribuído na natureza, sendo geralmente considerado como um comensal humano transitório e um habitante da mucosa em indivíduos saudáveis. Representantes dessa espécie possuem resistência intrínseca ao fluconazol, enquanto

também desenvolve rapidamente resistência a outras drogas antifúngicas (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018; JAMIU, 2021).

Candida tropicalis tem sido amplamente considerada a segunda espécie de *Candida* mais virulenta, apenas precedida por *C. albicans*, devido a sua capacidade de formar hifas verdadeiras e biofilmes densos que aderem a mucosa epitelial e endotelial, dentre outros fatores de virulência associados a *C. albicans*. *C. tropicalis* tem sido considerado um microrganismo osmotolerante e essa capacidade de sobreviver a altas concentração de sal promove a persistência do fungo em ambientes hipersalinos, contribuindo para a expressão de fatores de virulência *in vitro* e resistência a antifúngicos. Taxonomicamente estão mais próximas de *C. albicans* e morfológicamente apresentam-se em formas de blastoconídeos, pseudohifas ou hifas verdadeiras, com colônias azuis opaco em meio cromogênico. É um dos principais agentes de candidíase, destacando-se em casos de infecções da corrente sanguínea e urinária em pacientes hospitalizados (ANN Chai, 2010; ZUZA-Alves, 2017).

2.2 Identificação

A identificação laboratorial de cepas de *Candida* spp. é tradicionalmente realizada por testes fenotípicos baseado nas características macro e micromorfológicas, além de testes bioquímicos (ZHAO *et al.*, 2017). O uso de meios de cultura diferenciais como *CHROMagar Candida*® para a identificação sugestiva de espécies de *Candida* spp. diretamente de amostras clínicas, demonstra eficiência em ambientes com recursos limitados, proporcionando resultados rápidos e de grande utilidade no desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas (NADEEM, 2010).

Sistemas de identificação automatizados são de grande utilidade na rotina em laboratórios de microbiologia clínica, como *Vitek2* sistema *ID YST* (*bioMérieux*, França), proporcionando uma rápida identificação de isolados clínicos baseados nas propriedades fenotípicas do micro-organismo em comparação a um banco de dados para diferentes táxons e podendo fornecer resultados e identificação de suscetibilidade em apenas 5 horas. Ademais, vale ressaltar algumas desvantagens, como, banco de dados limitados e erros na identificação de algumas espécies (DURÁN-VALLE *et al.*, 2014).

Técnicas ainda mais robustas como o MALDI-TOF MS e técnicas moleculares compõem atualmente os métodos mais precisos para a identificação de leveduras do gênero *Candida*. A espectrometria de massa MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight*) é uma técnica analítica física capaz de fornecer a identificação dos gêneros e

espécies de fungos de forma rápida e eficaz, além de fornecer outras informações úteis para o diagnóstico clínico, como genotipagem. Entretanto, exige altos custos financeiros, manutenção e treinamento operacional do sistema, além de limitações no banco de dados. Já técnicas baseadas em biologia molecular como PCR (reação em cadeia da polimerase) e sequenciamento da região 28S nrDNA e ITS constituem o padrão ouro para identificação de leveduras coletadas de um laboratório de microbiologia clínica (ZHAO et al., 2017).

2.3 Fatores de virulência

Pode-se definir fatores de virulência como “arsenais” ou “maquinários” de microrganismos que estão envolvidos na patogenicidade, conferindo a eles mais capacidade de burlar as defesas do hospedeiro e criar condições adequadas para a sua propagação, crescimento e desenvolvimento nos tecidos infectados. Assim a virulência de um microrganismo se dá pelo resultado de uma multiplicidade de fatores que atuam concomitantemente para vencer as barreiras do hospedeiro (NAGLIK; ALBRECHT; BADER 2004; SCHALLER *et al.*, 2005). Dentre os principais fatores de virulência em espécies de *Candida*, se destacam a presença de parede celular, dimorfismo, formação de biofilme, proteínas relacionadas à tolerância ao estresse, enzimas hidrolíticas (proteases, lipases, hemolisinas) e produção de toxinas (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018; Staniszewska, 2020).

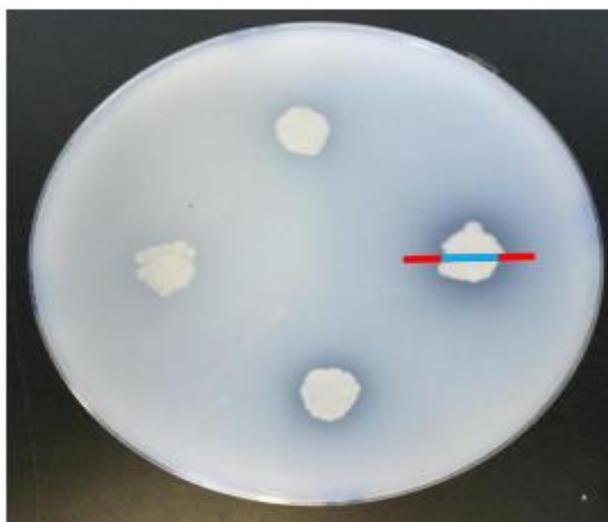
A parede celular está encarregada de conferir proteção contra agentes físicos, químicos e biológicos do meio, contribuindo para a patogenicidade, interação célula-hospedeiro, resposta imune e dinâmismos durante o processo de crescimento e estresse celular. Os principais constituintes desta parede são: polissacarídeos, glicanos, mananas e quitinas (NATHER; MUNRO, 2008). Manoproteínas e mananas são geralmente distribuídas ao longo da superfície da parede celular, já a camada mais interna é composta, principalmente de quitina e glicanos (POULAIN; JOUAULT 2004; LENARDON *et al.*, 2010).

A quitina é um componente essencial para o desenvolvimento, crescimento e viabilidade de fungos patogênicos (LENARDON *et al.*, 2010) A plasticidade da parede celular é estabelecida pelas moléculas de glicano, sendo esta também responsável por interação hospedeiro-levedura, além de desempenhar um papel crucial no equilíbrio saprófito, no parasitismo, na resistência a medicamentos e infecção (POULAIN; JOUAULT 2004).

Genes da biossíntese do ergosterol (principal esteroide da membrana fúngica) desempenham um papel importante no estresse celular e são essenciais para a patogênese de leveduras do gênero *Candida*, especialmente quando associadas a produção de enzimas hidrolíticas como proteases e fosfolipases. Essas enzimas contribuem para a invasão do tecido do hospedeiro digerindo ou destruindo as membranas celulares e degradando as moléculas da superfície do hospedeiro (Staniszewska, 2020).

Existem vários métodos para avaliação enzimática da produção dessas enzimas, como por exemplo a avaliação da produção de proteases *in vitro*. Este consiste na utilização de um meio de cultura contendo albumina sérica bovina (BSA – Sigma, USA), assim é observado a formação de uma zona de precipitação (Pz) ao redor da colônia, quando a atividade de proteases é positiva (Figura 2) (AOKI *et al.*, 1994).

Figura 2 - Avaliação da produção de enzimas proteolíticas em meio BSA



Legenda: Pode-se observar uma zona esbranquiçada e opaca (halo), sendo indicativa de atividade enzimática. A linha azul expressa o diâmetro da colônia e a vermelha o diâmetro total, quando mensurados os diâmetros da colônia e do halo de precipitação. **Fonte:** Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM), 2017.

No caso da avaliação da produção de fosfolipases, existe um método descrito por Price *et al.* (1982) que utiliza ágar Sabouraud dextrose acrescido de gema de ovo, a qual é rica em fosfolipídios. Assim o fungo é semeado neste meio e quando há atividade enzimática é possível observar uma densa zona de precipitação (Pz) ao redor da colônia.

Estas enzimas alteram, danificam e até mesmo destroem a integridade da membrana plasmática do hospedeiro, interrompendo as atividades fisiológicas celulares. Leveduras como *C. albicans* e *C. tropicalis*, que são capazes de promover a filamentação, conseguem

penetrar em tecidos, o que, possivelmente está associado com a eficácia destas enzimas hidrolíticas em promover a disseminação do fungo (CAMPOS; BARONI, 2010).

A adesão da levedura ao tecido se dá através de uma combinação de interações específicas e não específicas, bem como as interações eletrostáticas e hidrofóbicas da superfície celular (GONG *et al.*, 2020). As adesinas são componentes de *Candida* spp. que auxiliam no reconhecimento e colonização de tecidos do hospedeiro, elas constituem um importante fator na manutenção dos estados comensais e patogênicos (DEHULLU *et al.*, 2019). Estas interações entre leveduras do gênero *Candida* e a superfície celular do hospedeiro são mediadas por componentes da parede celular do fungo (BRAUNER *et al.*, 2018). As adesinas, são cruciais na colonização e formação de biofilme, um importante fator de virulência para candidíase (Staniszewska, 2020).

Biofilme fúngico é uma comunidade complexa e dinâmica de células aderidas a um substrato, biótico ou abiótico, e protegidas por uma matriz extracelular (MEC). As etapas de formação do biofilme são as seguintes: adesão, colonização, produção de matriz extracelular, maturação e dispersão (RAMAGE *et al.*, 2012).

Acreditava-se que a maioria dos microrganismos vivia de uma maneira autônoma, tanto no ambiente como no hospedeiro, a chamada forma planctônica. Contudo, há mais de duas décadas, descobriu-se que microrganismos em seu hábitat natural podem viver em comunidades microbianas sésseis, chamadas de biofilme. Essa descoberta tornou-se particularmente importante, uma vez que foi atribuída à patogenicidade de muitas enfermidades (RAMAGE *et al.*, 2012, SUN *et al.*, 2013).

O seu principal atributo é a produção da matriz extracelular, cuja composição varia dependendo da espécie fúngica, reduzindo a capacidade de penetração, permitindo ao fungo montar estratégias de sobrevivência ou tolerância, podendo surgir, desse modo, as células persistentes. A resistência do biofilme fúngico é complexa e envolve vários mecanismos, dentre eles a superexpressão da bomba de efluxo codificadas pelos genes *CDR1*, *CDR2* e *MDR1*, a interação com o sistema imunológico do hospedeiro e a expressão de proteínas que conduzem à filamentação (RAMAGE *et al.*, 2012; SUN *et al.*, 2013). A complexa interação com fatores externos e a resistência de biofilmes de *Candida* spp., principalmente envolvendo antifúngicos já estabelecidos na terapêutica como azólicos e equinocandinas, constituem os maiores desafios no ponto de vista clínico. Ainda há muito a ser explorado no assunto, como aspectos sobre a formação de biofilmes por espécies de *Candida* não-*albicans*, cujo estudo está

décadas atrás do de *C. albicans* (CAVALHEIRO & TEIXEIRA, 2018; PRISTOV & GHANNOUM, 2019).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As leveduras do gênero *Candida* estão rotineiramente presentes no ambiente, nas microbiotas e associadas as doenças tanto em seres humanos quanto em animais. Conhecer os aspectos morfológicos e os fatores de virulência dessas espécies é de suma importância para identificação e associação aos dados clínicos das infecções por *Candida* spp. Assim, este capítulo ressalta os principais fatores de identificação e os aspectos de virulência das diversas espécies de *Candida* associadas a doenças.

REFERÊNCIAS

ANDES DR, SAFDAR N, BADDLEY JW, et al. Impacto da estratégia de tratamento nos resultados em pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva: uma revisão quantitativa em nível de paciente de estudos randomizados. **Clin Infect Dis.** 54 (8): 1110 – 1122, 2012.

ANN CHAI, L. Y., Denning, D. W., & Warn, P. (2010). *Candida tropicalis* in human disease. **Critical Reviews in Microbiology**, 36(4), 282–298.

AOKI, S.; ITO-KUWA, S.; NAKAMURA, K.; KATO, J.; NINOMIYA, K.; VIDOTTO, V. Extracellular proteolytic activity of *Cryptococcus neoformans*. **Mycopathologia**, v. 128, p. 143-150, 1994.

BADIEEL, P.; CHOOPANIZADEH M.; MOGHADAM A.G.; et al. Antifungal susceptibility patterns of colonized *Candida* species isolates from immunocompromised pediatric patients in five university hospitals. **Iranian Journal Microbiology**, v. 9, n. 6, p. 363-371, 2017.

BANERJEE, M., Lazzell, A. L., Romo, J. A., Lopez-Ribot, J. L., & Kadosh, D. (2019). Filamentation Is Associated with Reduced Pathogenicity of Multiple Non- *albicans* *Candida* Species. **MSphere**, 4(5).

BRAUNER, A., ALVENDAL, C., CHROMEK, M., STOPSACK, K. H., EHRSTRÖM, S., SCHRÖDER, J. M., & BOHM-STARKE, N. Psoriasin, a novel anti-*Candida albicans* adhesin. **Journal of Molecular Medicine**, 96(6), 537-545, 2018.

CAMPOS, F.L.; BARONI, F.A. Isolados de *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii* e *C. laurentii* produtores de protease e fosfolipase. **Revista de Patologia Tropical**, v. 39, n. 2, p. 83-90, 2010.

CAVALHEIRO, M., & TEIXEIRA, M. C. (2018). Candida Biofilms: Threats, challenges, and promising strategies. **Frontiers in Medicine**, 5(FEB), 1–15.

COLOMBO, A.L. et al., (2013). Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.17, p. 283–312.

DEHULLU, J., VALOTTEAU, C., HERMAN-BAUSIER, P., GARCIA-SHERMAN, M., MITTELVIEFHAUS, M., VORHOLT, JA, ... & DUFRÊNE, YF. A microscopia de força fluida demonstra que a adesão homofílica pelas proteínas Als de *Candida albicans* é mediada por ligações amilóides entre as células. **Nano letras** , 19 (6), 3846-3853, 2019

DEORUKHKAR, S. C., Saini, S., & Mathew, S. (2014). Non- albicans *Candida* infection: An emerging threat. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, 2014.

DURÁN-VALLE, M.T., SANZ-RODRÍGUEZ, N., MUÑOZ-PARAÍSO, C., ALMAGRO-MOLTÓ, M., GÓMEZ-GARCÉS, J.L. Identification of clinical yeasts by Vitek MS system compared with API ID 32 C. **Medical Mycology**, v. 52, p. 342-349, 2014.

FOONG, K. S. et al., (2019). Risk factors predicting *Candida* infective endocarditis in patients with candidemia. **Medical Mycology**, 58(5), 593–599.

GIOLO, M. P., & SVIDZINSKI, T. I. E. (2010). Fisiopatogenia, epidemiologia e diagnóstico laboratorial da candidemia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, 46(3), 225–234.

GONG, J., BING, J., GUAN, G., NOBILE, C. J., & HUANG, G. The Als3 cell wall adhesin plays a critical role in human Serum amyloid A1 (SAA1)-induced cell death and aggregation in *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**.2020

GUINEA, J. (2014). Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. **Clinical Microbiology and Infection**, 20(6), 5–10.

HILLER, E.; ZAVREL, M.; HAUSER, N.; BURGER-KENTISCHER, A.; LEMUTH, K.; RUPP, S. Adaptation, adhesion and invasion during interaction of *Candida albicans* with the host—focus on the function of cell wall proteins. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 301, n. 5, p. 384-389, 2011.

JAMIU, A. T., Albertyn, J., Sebolai, O. M., & Pohl, C. H. (2021). Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. **Medical Mycology**, 59(1), 14–30.

KADOSH, D., & Mundodi, V. (2020). A re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in *Candida* species. **Journal of Fungi**, 6(1), 16–18.

KAM, A.P. AND XU, J. Diversity of commensal yeasts within and among healthy hosts. **Diagn Microbiol Infect Dis** 43, 19–28, 2002.

KUMAR, K., Askari, F., Sahu, M. S., & Kaur, R. (2019). *Candida glabrata*: A lot more than meets the eye. **Microorganisms**, 7(2), 1–22.

KURTZMAN, C.; FELL, J.W.; BOEKHOUT T. **The yeasts**: a taxonomic study. 5 ed. Washington: Elsevier, 2011.

LENARDON MD, MILNE SA, MORA-MONTES HM, et al. Phosphorylation regulates polarisation of chitin synthesis in *Candida albicans*. **J Cell Sci**. 123(13), 2010.

MATA, A.L., ROSA, R.T., ROSA, E.A.R., GONCALVES, R.B. AND HOFLING, J.F. Clonal variability among oral *Candida albicans* assessed by allozyme electrophoresis analysis. **Oral Microbiol Immunol** 15, 350–354, 2000.

NADEEM, S. G., Hakim, S. T., & Kazmi, S. U. (2010). Use of CHROMagar *Candida* for the presumptive identification of *Candida* species directly from clinical specimens in resource-limited settings. **Libyan Journal of Medicine**, 5(1), 1–6.

NAGLIK J, ALBRECHT A, BADER O. *Candida albicans* proteinases and host/pathogen interactions. **Cell Microbiol**, v. 6, n. 10, p. 915-26, 2004.

NATHER K, MUNRO CA. Generating cell surface diversity in *Candida albicans* and other fungal pathogens. **FEMS Microbiol Lett**. 285(2):137-145, 2008.

OLIVEIRA LP. Avaliação da presença de *Candida* spp. e *Streptococcus* spp. na dentina cariada de crianças com cárie precoce da infância [Trabalho de Conclusão de Curso]. Londrina (SP): Universidade Estadual de Londrina; 2012.

POULAIN D, JOUAULT T. *Candida albicans* cell wall glycans, host receptors and responses: elements for a decisive crosstalk. **Curr Opin Microbiol**. 7(4):342-349, 2004.

PRICE, M.F.; WILKINSON, I.D.; GENTRY, L.O. Plate method for detection of phospholipase activity of *Candida albicans*. **Sabouraudia**, v. 22, p. 201-207, 1982.

PRISTOV, K. E., & GHANNOUM, M. A. (2019). Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, 25(7), 792–798.

RAMAGE, G.; RAJENDRAN, R.; SHERRY, L.; WILLIAMS, C. Fungal biofilm resistance. **International Journal of Microbiology**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

SAGHROUNI F., BEN ABDELJELIL J., BOUKADIDA J. et al. Métodos moleculares para tipagem de linhagens de *Candida albicans*: uma revisão. **J Appl Microbiol**. 114 (6): 1559 – 1574, 2013.

SCHALLER M, KORTING HC, BORELLI C, HAMM G, HUBE B. *Candida albicans*-Secreted Aspartic Proteinases Modify the Epithelial Cytokine Response in an In Vitro Model of Vaginal Candidiasis. **Infection and Immunity**. v. 73, no 5, p. 2758-2765, 2005.

SCHALLER, M., Borelli, C., Korting, H. C., & Hube, B. (2005). Hydrolytic enzymes as virulence factors of *Candida albicans*. **Mycoses**, 48(6), 365–377.

SCHOCH CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, Leipe D, McVeigh R, O'Neill K, Robbertse B, Sharma S, Soussov V, Sullivan JP, Sun L, Turner S, Karsch-Mizrachi I. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and

tools. **Database (Oxford)**. 2020 Jan 1;2020:baaa062. doi: 10.1093/database/baaa062. PMID: 32761142; PMCID: PMC7408187.

SOLL DR, STASI H, BEDELL L. Regulação da migração e divisão nuclear durante o crescimento de pseudo-micélio na levedura dimórfica *Candida albicans*. **Exp Cell Res**. 116 (1): 207 – 215, 1978.

STAIB P, MORSCHHÄUSER J. Chlamyospore formation in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*--an enigmatic developmental programme. **Mycoses**. 2007;50(1):1-12, 2007.

STANISZEWSKA M., (2020). Virulence Factors in *Candida* species, **Current Protein & Peptide Science** 2020;21(3).

SUDBERY PE. Os tubos germinativos das hifas e pseudo-hifas de *Candida albicans* mostram diferentes padrões de localização do anel de septina. **Mol Microbiol.**; 41 (1): 19 – 31, 2001.

SUN, F.; QU, F.; LING, Y.; MAO, P.; XIA, P.; CHEN, H.; ZHOU, D. Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. **Future Microbiology**, v. 8, p. 877-886, 2013.

TAVANTI, A., DAVIDSON, A. D., GOW, N. A., MAIDEN, M. C., ODDS, F. C. *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* spp. nov. to replace *Candida parapsilosis* groups II and III. **Journal of Clinical Microbiology**, v.43, p. 284–292, 2005

TALAPKO, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. **Journal of Fungi**, 7(2), 1–19.

THOMSON DD, WEHMEIER S, BYFIELD FJ, et al. A assimetria apical induzida por contato conduz as respostas trigmotrópicas das hifas de *Candida albicans*. **Cell Microbiol**. 17 (3): 342 – 354. 2015.

TÓTH, R., Nosek, J., Mora-Montes, H. M., Gabaldon, T., Bliss, J. M., Nosanchuk, J. D., Turner, S. A., Butler, G., Vágvolgyi, C., & Gácsér, A. (2019). *Candida parapsilosis*: From genes to the bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, 32(2).

VARANO, N.; LIMA, M.F.M.; CARDOSO, I.R.; BARBOSA, G.G.; JESUS, A.L.L.; PRADO, C.R.; MARQUES, L.A.; SILVA, N.B.S.; RÖDER, D.V.D.B. Infecções por *Candida* spp. em pacientes imunodeprimidos. **Journal of Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 17-23, 2019.

WHALEY, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* Species. **Frontiers in Microbiology**, 7(JAN), 1–12.

ZHAO, Y., TSANG, C.C., XIAO, M., CHAN, J.F.W., LAU, S.K.P., KONG, F., XU, Y., WOO, P.C.Y. Yeast identification by sequencing, biochemical kits, MALDITOF MS and rep-PCR DNA fingerprinting. **Medical Mycology**, 2017.

ZUZA-ALVES, D. L., Silva-Rocha, W. P., & Chaves, G. M. (2017). An update on *Candida tropicalis* based on basic and clinical approaches. *Frontiers in Microbiology*, 8(OCT), 1–25.



DERMATOFITOSE: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Lívia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Informações sobre o

artigo:

Recebido em:

15/06/2022

Aceito em:

21/06/2022

Data de publicação:

14/07/2021

Palavras-chave:

Dermatófito

Microsporum spp.

Trichophyton spp.

Diagnóstico

Antifúngicos

RESUMO

Dermatofitose é uma micose superficial dos tecidos queratinizados causada por dermatófitos. É uma doença cosmopolita, contagiosa e zoonótica, sendo sua incidência, prevalência e espécies fúngicas envolvidas determinados por fatores geoclimáticos e sociais. Possui alta prevalência em humanos e outros animais, ocasionando lesões que vão desde simples alopecia não pruriginosa a quadros generalizados e graves, por vezes associados a infecções secundárias. As espécies mais comumente isoladas em culturas fúngicas de cães e gatos são *Microsporum canis*, *M. gypseum* e *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, dependendo da região geográfica e dos reservatórios naturais presentes. Os sinais clínicos são: prurido, eritema, escamas e crostas associadas à alopecia. O padrão lesional é o "ringworm" – configuração anular, de crescimento centrífugo, com pápulas e crostas na periferia. O diagnóstico laboratorial é feito através do exame direto para visualização e caracterização de hifas e arthroconídios, e do cultivo micológico para a evidência das estruturas de frutificação e/ou ornamentação. O tratamento é feito com antifúngicos e a terapia sistêmica deve ser associada à tópica nos quadros disseminados e recidivantes. Os principais medicamentos utilizados são: itraconazol, griseofulvina, miconazol, cetoconazol e a terbinafina. O objetivo foi caracterizar a clínica, o diagnóstico e o tratamento de animais com dermatofitose. Os métodos utilizados nas pesquisas deram-se por intermédio de um levantamento bibliográfico sobre a dermatofitose na medicina veterinária. Conclui-se que a dermatofitose figura entre as principais dermatopatias nos animais, sendo a sua rápida identificação e correto tratamento cruciais para cura dessa zoonose.

DERMATOPHYTOSIS: CLINIC, DIAGNOSIS AND TREATMENT

ABSTRACT

Dermatophytosis is a superficial mycosis of keratinized tissues caused by dermatophytes. It is a cosmopolitan, contagious and zoonotic disease, and its incidence, prevalence and fungal species involved are determined by geoclimatic and social factors. It has a high prevalence in humans and other animals, causing lesions that range from simple non-pruritic alopecia to generalized and severe conditions, sometimes associated with secondary infections. The most isolated species from fungal cultures of dogs and cats are *Microsporum canis*, *M. gypseum* and *Trichophyton mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, depending on the geographic region and the natural reservoirs present. Clinical signs are pruritus, erythema, scales and crusts associated with alopecia. The lesion pattern is the "ringworm" – annular configuration, with centrifugal growth, with papules and crusts on the periphery. The laboratory diagnosis is made through direct examination for visualization and characterization of hyphae and arthroconidia, and mycological culture for evidence of fruiting and/or ornamentation structures. Treatment is with antifungals and systemic therapy should be associated with topical therapy in disseminated and relapsing cases. The main drugs used are itraconazole, griseofulvin, miconazole, ketoconazole and terbinafine. The objective was to characterize the clinic, diagnosis and treatment of animals with dermatophytosis. The methods used in the research were carried out through a bibliographic survey on dermatophytosis in veterinary medicine. Results: It is concluded that dermatophytosis is among the main skin diseases in animals, and its rapid identification and correct treatment are crucial for curing this zoonosis.

Keywords:

Dermatophytosis

Microsporum spp.

Trichophyton spp.

Diagnostic

Antifungal

1 INTRODUÇÃO

Dermatófitos são os únicos fungos capazes de invadir, colonizar e causar lesões em tecidos queratinizados de humanos e outros animais (WEITZMAN et al. 1995; BALDA, 2016). São patógenos oportunistas que produzem fatores de virulência para deflagrar uma infecção (CHINNAPUN, 2015). A forma clássica de identificação preconiza que os dermatófitos, e seus parentes congênicos não patogênicos, estão alocados nos gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton* (METIN & HEITMAN, 2016). Ademais, são classificados em geofílicos, zoofílicos e antropofílicos de acordo com seu habitat natural (WEITZMAN et al. 1995).

Gatos são reservatórios de *M. canis* por poderem apresentar cultura positiva para esse fungo, sem nenhum sinal clínico aparente, inclusive, gatos hígidos podem carrear *M. canis* em seu meato acústico externo sem a presença de sinais clínicos de otite. Felinos da raça Persa são os mais acometidos entre os gatos, podendo apresentar quadros recidivantes e graves (BALDA, 2016; SEYEDMOUSAVI et al. 2018). Os animais assintomáticos com dermatofitose são preocupantes, pois estima-se que 50% das pessoas expostas a esses animais possam infectar tanto humanos como outros animais, e, assim, contribuir para os casos de surtos de dermatofitoses (GNAT et al. 2021). Nos animais, as principais manifestações clínicas da dermatofitose são lesões alopecias, eritematosas e descamativas. Além disso, as lesões podem ser focais, multifocais ou generalizadas (TAWFIK et al. 2020).

O diagnóstico das dermatofitoses poderá ser feito durante o atendimento médico veterinário através do exame direto, com a visualização de estruturas fúngicas parasitando os pelos, a pele e/ou as unhas dos animais (MORIELLO, 2001). A dermatofitose pode ser autolimitante em animais hígidos, porém animais com doenças de base necessitam de tratamentos longos e multimodais, a saber: oral, tópico e ambiental (MORIELLO, 2004). O entendimento clínico e o correto diagnóstico são cruciais para estabelecer a conduta adequada do tratamento, bem como, prevenir e controlar fômites da infecção. O objetivo do presente estudo foi caracterizar a clínica, o diagnóstico e o tratamento de animais com dermatofitose.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Apresentações clínicas da dermatofitose nos animais

Os aspectos clínicos das lesões dermatofíticas são variáveis e dependem da associação da degradação da queratina combinada a resposta inflamatória, isso pode ocorrer de maneira intensa ou não, dependendo da interação do binômio parasito/hospedeiro (BARANOVÁ et al. 2018). Assim, as apresentações clínicas se correlacionam aos fatores: espécie, sítio anatômico e estado imunológico do hospedeiro (REIS et al. 2019).

Apesar das lesões da dermatofitose em animais serem variáveis, os sintomas clínicos comumente relatados são alopecia, eritema e descamação (BAJWA, 2020). Em cães, as lesões causadas por dermatófitos, possuem predileção a acometer com maior frequência as regiões faciais, tronco e membros (CUNHA et al. 2019), em gatos, possuem predileção a acometer face e região distal dos membros com característica inflamatória e descamativa (PAL; MAHENDRA, 2017).

2.2 Métodos empregados no diagnóstico das dermatofitoses nos animais

O diagnóstico das dermatofitoses pode ser feito com a utilização da lâmpada de Wood, pesquisa de esporos e hifas através do exame direto, cultivo micológico ou exame histopatológico (MATTEI et al. 2014). A lâmpada de Wood é amplamente utilizada na clínica veterinária como um método de triagem e acompanhamento da eficácia do tratamento para dermatofitose por *M. canis*, sendo um exame rápido e simples. A luz ultravioleta reage com alguns metabólitos fúngicos (triptofano) apresentando fluorescência, porém um teste positivo é apenas sugestivo, não diagnóstico (FERREIRO et al. 2016).

O exame direto é feito em pelos e escamas, podendo ser utilizadas substâncias clarificantes (hidróxido de potássio 10% ou 20%). Os achados microscópicos podem ser invasão fúngica em haste pilosa e a presença de hifas e/ou arthroconídios. Testes feitos em pelos fluorescentes na lâmpada de Wood demonstram facilmente uma infecção ectotrix, pois *M. canis* apresenta formação de esporos na superfície dos pelos (BALDA, 2016).

O cultivo micológico é o padrão ouro para o diagnóstico da dermatofitose e deverá ser feito para a evidenciação das estruturas de frutificação e/ou ornamentação. Em alguns casos se faz necessário o microcultivo em lâmina e o estudo das necessidades nutricionais dos dermatófitos (GNAT et al. 2018). Porém, essa prática laboratorial não demonstra ser factível na rotina clínica, pois um tratamento para dermatofitose requer sucessivas culturas; desse modo utiliza-se com mais praticidade e celeridade os testes rápidos para dermatófitos. As amostras poderão ser obtidas por avulsão do pelame, raspado superficial das lesões ou pelo método Mackenzie – utilizando escova de dente ou carpete (MORIELLO et al. 2017).

Exames histopatológicos de pele podem diagnosticar até 80% dos casos de dermatofitose em gatos. A amostra deverá ser retirada do centro da lesão e os achados geralmente são esporos fúngicos e hifas (MORIELLO, 2004).

2.3 Fatores de Virulência

2.3.1 Produção de enzimas

O pH ácido da pele estimula o dermatófito a adaptar e modificar o pH, por meio das liberações enzimáticas (AL-KHIKANI et al. 2020). Os dermatófitos produzem e secretam inúmeras enzimas, dentre as mais conhecidas estão queratinase, protease, lipase,

DNase e hemolisinas (RAMOS et al. 2020). As enzimas são essências para garantir a fonte de substrato nutritivas aos agentes causadores da dermatofitose e permanecer no estrato córneo do hospedeiro (GNAT et al. 2019). Assim, as queratinases produzidas pelos dermatófitos degradam a queratina, presente na pele e anexos do hospedeiro, em aminoácidos, sendo assimilados pelo fungo. Já as proteases, auxiliam no processo de adesão do tecido do hospedeiro (GNAT et al. 2018).

Com relação as lipases, essas enzimas auxiliam para que os dermatófitos penetrem em camadas da epiderme em busca de regiões com fontes de proteínas. A DNase está relacionada ao desenvolvimento da fase inicial da infecção. As hemolisinas atuam no equilíbrio entre a resistência da célula do hospedeiro e a capacidade fúngica em tentar diminuir a resposta imune (ŁAGOWSKI et al. 2019).

As enzimas desempenham um papel importante na patogênese dos dermatófitos que podem ser usados como testes diagnósticos para diferenciar diferentes espécies de dermatófitos, e o entendimento da ação dessas enzimas pode fornecer dados cruciais para o entendimento, identificação e combate desse fungo (AL-KHIKANI et al. 2020).

2.3.2 Capacidade de formar biofilme

Os biofilmes são comunidades microbianas aderidas a um substrato biótico ou abiótico envolto por uma matriz extracelular polimérica (KARYGIANNI et al. 2020). A matriz é constituída por polissacarídeos, lipídeos, proteínas e DNA extracelular, secretados pelas células sésseis (HU et al. 2018). Essa comunidade possui maior tolerância aos antimicrobianos em comparação com células planctônicas, sendo associada aos casos de persistência de infecções (BRILHANTE et al. 2018).

A capacidade dos micro-organismos em formar biofilme oferece proteção contra o ambiente externo, estresses físicos e químicos (KRSMANOVIC et al. 2021). Costa-Orlandi et al (2014) apresentou que os dermatófitos são capazes de formar biofilme *in vitro*, em espécies de *Trichophyton rubrum* e de *Trichophyton mentagrophytes*.

Estudos de Brilhante et al (2018) demonstraram que os dermatófitos das espécies de *M. canis*, *M. gypseum*, *T. rubrum*, *T. tonsurans* e *T. mentagrophytes* foram capazes de formar biofilmes tanto *in vitro* quanto *ex vivo*, e por meio de análises microscópicas foi possível observar que os biofilmes são constituídos por uma densa camada hifas entrelaçadas e conídios recobertos por matriz extracelular polimérica (MEC). Esses biofilmes apresentaram tempo de maturação de 72h *in vitro* e 21 dias no *ex vivo*. Estudos utilizando modelos *in vitro*

e *ex vivo* demonstraram que a adesão dos artroconídios aos queratinócitos dependem do fator tempo, além de apresentarem biofilmes diferentes (BRILHANTE et al. 2017).

Brilhante *et al* (2018) e Castelo-Branco *et al* (2020) apresentaram em estudo, *in vitro* e *ex vivo*, a diminuição na responsividade às drogas antifúngicas em biofilme quando comparado a forma planctônica dos dermatófitos. Dessa forma, diante da proteção e da resistência que o biofilme confere ao micro-organismo, faz-se necessária a busca por novas estratégias que visem à inibição desse patógeno.

2.4 Tratamento farmacológico de dermatofitose nos animais

A tosa de gatos se faz necessária para uma maior eficácia do tratamento e remoção de pelos infectados, tomando-se sempre o cuidado de não agravar a infecção por lesões infligidas na pele (MORIELLO et al. 2017).

O tratamento da dermatofitose pode ser tópico e/ou oral. Por se tratar de uma doença infecciosa e devido à grande resistência ambiental dos artroconídios, torna-se necessário o uso de banhos medicamentosos, porém, o tratamento oral é imprescindível nos casos disseminados devido à dificuldade de detecção completa das lesões (MORIELLO; DeBOER, 2012). Os animais contactantes deverão fazer somente tratamento tópico, e o ambiente deverá ser rigorosamente limpo com substâncias capazes de destruir os artroconídios ambientais (REIS et al. 2013).

A dermatofitose pode ter cura espontânea dentro de 60 a 100 dias após infecção em animais imunocompetentes (MORIELLO, 2001). Cães e gatos em tratamento geralmente apresentam melhora clínica em 4 a 8 semanas do início da terapêutica, porém suas culturas podem apresentar-se positivas por mais tempo. Desse modo, a monitoração clínica deverá ser feita através de sucessivas culturas, a começar com 3 a 4 semanas do início da terapia, até apresentarem 2 ou 3 culturas negativas sucessivas (BALDA, 2016).

Os principais medicamentos tópicos utilizados são xampus, rinses e mousses; os princípios ativos são: Cetoconazol 2%, Miconazol 2%, Enilconazol 0,2%, Climbazol 0,5% e Clorexidine 2% com Miconazol 2%. Já o tratamento oral é feito com Griseofulvina, Cetoconazol, Itraconazol e Terbinafina (MATTEI et al. 2014; BALDA, 2016).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pele e os anexos de humanos e animais são predispostos a serem acometidos pelos dermatófitos, diante da disponibilidade da queratina. Além de fatores extrínsecos e intrínsecos inerentes ao hospedeiro, é observado que entre as espécies de dermatófitos há diferentes predileções nas regiões da epiderme. Isso pode ser correlacionado pela produção enzimática identificadas em mais de 250 proteínas, analisadas em diferentes espécies. As enzimas produzidas por dermatófitos desempenham um papel crucial na patogênese. Ademais, a formação do biofilme dificulta no tratamento da dermatofitose, que pode estar relacionado aos casos de recidivas e cronicidade das doenças.

A dermatofitose é uma doença de alta prevalência nos animais. O reconhecimento das lesões e o rápido diagnóstico nos animais sintomáticos e assintomáticos são de suma importância para uma correta terapêutica, bem como para o acompanhamento da eficácia do tratamento. Vale ressaltar que a desinfecção ambiental e a erradicação do estado de carreador assintomático nos animais fazem parte do tratamento.

REFERÊNCIAS

- AL-KHIKANI, F. H. O. Dermatophytosis a worldwide contiguous fungal infection: Growing challenge and few solutions. **Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)**, v. 4, n. 2, p. 117. 2020.
- BALDA, A. C.; Dermatofitose. In: LARSSON, C.E. (Org.). 1a ed. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Paulo: Interbook, 2016. p.243-265.
- BARANOVÁ, Z.; KAMPE, T.; DORKO, E.; RIMÁROVÁ, K. Epidemiological and clinical aspects of dermatophytoses in Eastern Slovakia: A retrospective three-year study. **Central European Journal of Public Health**, v. 26, p. S72-S75. 2018.
- BEGUM, J.; MIR, N. A.; LINGARAJU, M. C.; BUYAMAYUM, B.; DEV, K. Recent advances in the diagnosis of dermatophytosis. **Journal of Basic Microbiology**, v. 60, n. 4, p. 293-303. 2020.
- BRILHANTE, R. S. N.; CORREIA, E. E. M.; GUEDES, G. M.; PEREIRA, V.S.; OLIVEIRA, J. S.; BANDEIRA, S. P.; ALENCAR, L. P.; ANDRADE, A. R. C.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; CORDEIRO, R. A.; ROCHA, M. F. G. Quantitative and structural analyses of the *in vitro* and *ex vivo* biofilm-forming ability of dermatophytes. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 7, p. 1045-1052. 2017.

BRILHANTE, R.S N; CORREIA, E. E. M.; GUEDES, G. M. D. M.; DE OLIVEIRA, J. S.; CASTELO-BRANCO, D. D. S. C. M.; CORDEIRO, R. D. A.; PINHEIRO, A. Q.; HAVES, L. J.Q.; NETO, W. A. P.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M.F.G. *In vitro* activity of azole derivatives and griseofulvin against planktonic and biofilm growth of clinical isolates of dermatophytes. **Mycoses**, v. 61, n. 7, p. 449-454. 2018.

CASTELO-BRANCO, D. D. S. C. M.; AGUIAR, L. D.; ARAÚJO, G. D. S.; LOPES, R. G. P.; SALES, J. D. A.; PEREIRA-NETO, W. A.; PINHEIRO, A. Q.; PAIXÃO, G. C.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J. C.; BRILHANTE, R. S. N.; ROCHA, M. F. G. *In vitro* and *ex vivo* biofilms of dermatophytes: a new panorama for the study of antifungal drugs. **Biofouling**, v. 36, n. 7, p. 783-791. 2020.

CHINNAPUN, D. Virulence factors involved in pathogenicity of dermatophytes. **Walailak Journal Society Technology**. v.12. n.7. p. 573-580. 2015.

COSTA-ORLANDI, C. B.; SARDI, J. C. O.; SANTOS, C. T.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; MENDES-GIANNINI, M. J. S. *In vitro* characterization of *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* biofilms. **Biofouling**, v. 30, n. 6, p. 719-727. 2014.

COYNER, KIMBERLY S. Dermatology lesions and differential diagnoses. **Clinical Atlas of Canine and Feline Dermatology**, p. 23-46. 2019.

CUNHA, M. M.; CAPOTE-BONATO, F.; CAPOCI, I. R. G.; BONATO, D. V.; GHIZZI, L. G.; PAIVA-LIMA, P.; BAEZA, L. C.; INEZ, T.; SVIDZINSKI, T. I. E. Epidemiological investigation and molecular typing of dermatophytosis caused by *Microsporum canis* in dogs and cats. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 167, p. 39-45. 2019.

FERREIRO, L.; SPANAMBERG, A.; ALVES, S.H.; SANTURIO, J.M. Diagnóstico Micológico. In: LARSSON, C.E. (Org.). 1a ed. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. São Paulo: Interbook, 2016. p.17-74.

GNAT, S.; ŁAGOWSKI, D.; NOWAKIEWICZ, A.; DYLAŁG, M. A global view on fungal infections in humans and animals: infections caused by dimorphic fungi and dermatophytoses. **Journal of Applied Microbiology**, v.131, n.6, p. 2688-2704. 2021.

GNAT, S.; ŁAGOWSKI, D.; NOWAKIEWICZ, A.; ZIĘBA, P. Phenotypic characterization of enzymatic activity of clinical dermatophyte isolates from animals with and without skin lesions and humans. **Journal of Applied Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 18–24. 2018.

GNAT, S.; NOWAKIEWICZ, A.; ŁAGOWSKI, D.; ZIĘBA, P. Host-and pathogen-dependent susceptibility and predisposition to dermatophytosis. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 6, p. 823-836. 2019.

HU, X.; HUANG, Y. Y.; WANG, Y.; WANG, X.; & HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1299. 2018.

KARYGIANNI, L.; REN, Z.; KOO, H.; THURNHEER, T. Biofilm matrixome: extracellular components in structured microbial communities. **Trends in Microbiology**, v. 28, n. 8, p. 668-681. 2020.

KRSMANOVIC, M.; BISWAS, D.; ALI, H.; KUMAR, A.; GHOSH, R.; DICKERSON, A. K. Hydrodynamics and surface properties influence biofilm proliferation. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 288, p. 102336. 2021.

LAGOWSKI, D.; GNAT, S.; NOWAKIEWICZ, A.; OSIŃSKA, M.; ZIĘBA, P. The prevalence of symptomatic dermatophytoses in dogs and cats and the pathomechanism of dermatophyte infections. **Postępy Mikrobiologii-Advancements of Microbiology**, v. 58, n. 2. 2019.

MATTEI, A. S.; BEBER, M. A.; MADRID, I. M.; SOUZA MATTEI, A. Dermatophytosis in small animals. **SOJ Microbiology & Infectious Diseases**, v. 2, n. 3, p. 1–6. 2014.

METIN, B.; HEITMAN, J. Sexual reproduction in dermatophytes. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1, p. 1–11. 2016.

MORARU, RAMONA; CHERMETTE, RENÉ; GUILLOT, JACQUES. Superficial mycoses in dogs and cats. In: **Recent Trends in Human and Animal Mycology**. Springer, Singapore, p. 27-45. 2019.

MORIELLO, K. A. Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: Review of published studies. **Veterinary Dermatology**, v. 15, n. 2, p. 99–107. 2004.

MORIELLO, K. A.; COYNER, K.; PATERSON, S.; MIGNON, B. Diagnosis and treatment of dermatophytosis in dogs and cats.: Clinical Consensus Guidelines of the World Association for Veterinary Dermatology. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 3, p. 266–268. 2017.

MORIELLO, K. Feline dermatophytosis: aspects pertinent to disease management in single and multiple cat situations. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 16, n. 5, p. 419–31. 2001.

MORIELLO, K.A.; DeBOER, D.J. Cutaneous fungal infections. In: GREENE, C.E. (org.) 4o ed. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Georgia. Elsevier, 2012.

PAL, MAHENDRA; MAHENDRA, RAJ. Dermatophytosis-A Highly Infectious Mycosis of Pet Animals. **International Journal of Livestock Research**, v. 7, n. 1, p. 1-7. 2017.

RAMOS, M. L. M.; COELHO, R. A.; BRITO-SANTOS, F.; GUIMARÃES, D.; PREMAZZI, M.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; OROFINO-COSTA, R.; FIGUEIREDO-CARVALHO, M. H. G.; ALMEIDA-PAES, R. Comparative Analysis of Putative Virulence-Associated Factors of *Microsporum canis* Isolates from Human and Animal Patients. **Mycopathologia**, v. 185, n. 4, p. 665-673. 2020.

REIS, A. P. C.; CORREIA, F. F.; JESUS, T. M.; PAGLIARI, C.; SAKAI-VALENTE, N. Y.; BELDA, W.; CRIADO, P. R.; BENARD, G.; SOUSA, M. G. T. In situ immune response in human dermatophytosis: possible role of Langerhans cells (CD1a+) as a risk factor for dermatophyte infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 61. 2019.

REIS, C. S.; TADEU, P.; PAIVA, T. Proceedings Book. **Entenp** 2013, n. April, p. 180, 2013.

SEYEDMOUSAVI, S.; BOSCO, S.; DE HOOG, S.; EBEL, F.; ELAD, D.; GOMES, R. R.; JACOBSEN, I. D.; MARTEL, A.; MIGNON, B.; PASMANS, F.; PIECKOVÁ, E.; RODRIGUES, A. M.; SINGH, K.; VICENTE, V. A.; WIBBELT, G.; WIEDERHOLD, N. P.; GUILLOT, J. Fungal infections in animals: A patchwork of different situations. **Medical Mycology**, v. 56, p. S165–S187. 2018.

TAWFIK, MAGGIE F.; ODA, SAMAH S.; KHAFAGA, ASMAA F. Pathological Study of Skin Disorders in Dogs and Cats at Alexandria Governorate, Egypt. **Alexandria Journal for Veterinary Sciences**, v. 65, n. 1. 2020.

WEITZMAN, I.; SUMMERBELL, R. C. The dermatophytes. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 8. n. 2. p. 240-259. 1995.



ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES DE VIRULÊNCIA DE *Malassezia* spp.

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Lívia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Xhaulla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Informações sobre o

artigo:

Recebido em:

15/06/2022

Aceito em:

21/06/2022

Data de publicação:

14/07/2021

Palavras-chave:

Malassezia

Taxonomia

Identificação

Fatores de virulência

RESUMO

A pele de seres humanos e outros animais é colonizada por uma grande quantidade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus e fungos, constituindo, dessa forma, o microbioma da pele. As leveduras do gênero *Malassezia* são importantes comensais da pele de seres humanos e outros animais, as quais podem ser encontradas em sítios anatômicos em que há uma maior concentração de sebo, como a região do couro cabeludo, do tronco e da face. No entanto, as leveduras do gênero *Malassezia* podem se tornar patogênicas para os seres humanos a partir de fatores predisponentes, como a hiperidrose, a desnutrição, o uso de corticosteroides sistêmicos e a imunossupressão. Além disso, podem agir como patógenos oportunistas em outros animais, atuando como um importante agente associado à otite externa, à dermatite seborreica e, mais raramente, às infecções sistêmicas. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo descrever características das espécies pertencentes ao gênero *Malassezia*, envolvendo sua taxonomia e identificação, aspectos clínicos das infecções e os fatores de virulência dessas espécies.

CLINICAL ASPECTS AND VIRULENCE FACTORS OF Malassezia spp.

ABSTRACT

The skin of humans and other animals is colonized by many microorganisms, including bacteria, viruses and fungi, thus constituting the skin microbiome. Yeasts of the *Malassezia* genus are important commensals of the skin of humans and other animals, which can be found in anatomical sites where there is a higher concentration of sebum, such as the scalp, trunk and face. However, yeasts of the *Malassezia* genus can become pathogenic for humans from predisposing factors, such as hyperhidrosis, malnutrition, the use of systemic corticosteroids and immunosuppression. In addition, they can act as opportunistic pathogens in other animals, acting as an important agent associated

Keywords:
Malassezia
Taxonomy
Identification
Virulence factors

with otitis externa, seborrheic dermatitis and, more rarely, systemic infections. Therefore, the present work aims to describe characteristics of species belonging to the genus *Malassezia*, involving their taxonomy and identification, clinical aspects of infections and virulence factors of these species.

1 INTRODUÇÃO

As espécies do gênero *Malassezia* são leveduras lipofílicas, pertencentes ao filo Basidiomycota (GAITANIS et al., 2012). Essas espécies são conhecidas por fazerem parte do microbioma da pele de seres humanos e animais (HARADA et al., 2015; LIN et al., 2020; CHANDRA et al., 2021). A pele é colonizada por uma grande diversidade de microrganismos que coexistem no mesmo ambiente e o seu equilíbrio é importante para a manutenção de uma pele saudável (Tao et al., 2022). Entretanto, diferentes fatores podem contribuir para o seu desequilíbrio, no qual esses microrganismos passam de comensais a patógenos oportunistas de doenças da pele como pitiríase versicolor, dermatite seborreica e caspa (MORARU et al., 2019; GUILLOT, J.; BOND, R., 2020).

Para estabelecer a infecção e causar doença, diferentes fatores de virulência, como formação de biofilme, produção de proteases, fosfolipases, e melanina, podem contribuir para uma maior patogenicidade e resistência à terapia convencional nessas espécies fúngicas (FIGUEREDO et al., 2013; ORTIZ et al., 2013; BUOMMINO et al., 2016).

Embora já tenha sido descrita a ocorrência do fenômeno de resistência *in vitro*, testes de sensibilidade antifúngica ainda não foram padronizados para o gênero *Malassezia*. Neste contexto, diversos estudos têm sido desenvolvidos com vistas à esta padronização, uma vez que o conhecimento do perfil de sensibilidade a antifúngicos é de grande valia para o estabelecimento de condutas terapêuticas e profiláticas adequadas (CAFARCHIA et al., 2012).

Nesse sentido, essa revisão de literatura tem como objetivo descrever as características das espécies pertencentes ao gênero *Malassezia*, envolvendo sua taxonomia e identificação, aspectos clínicos das infecções e os fatores de virulência dessas espécies.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

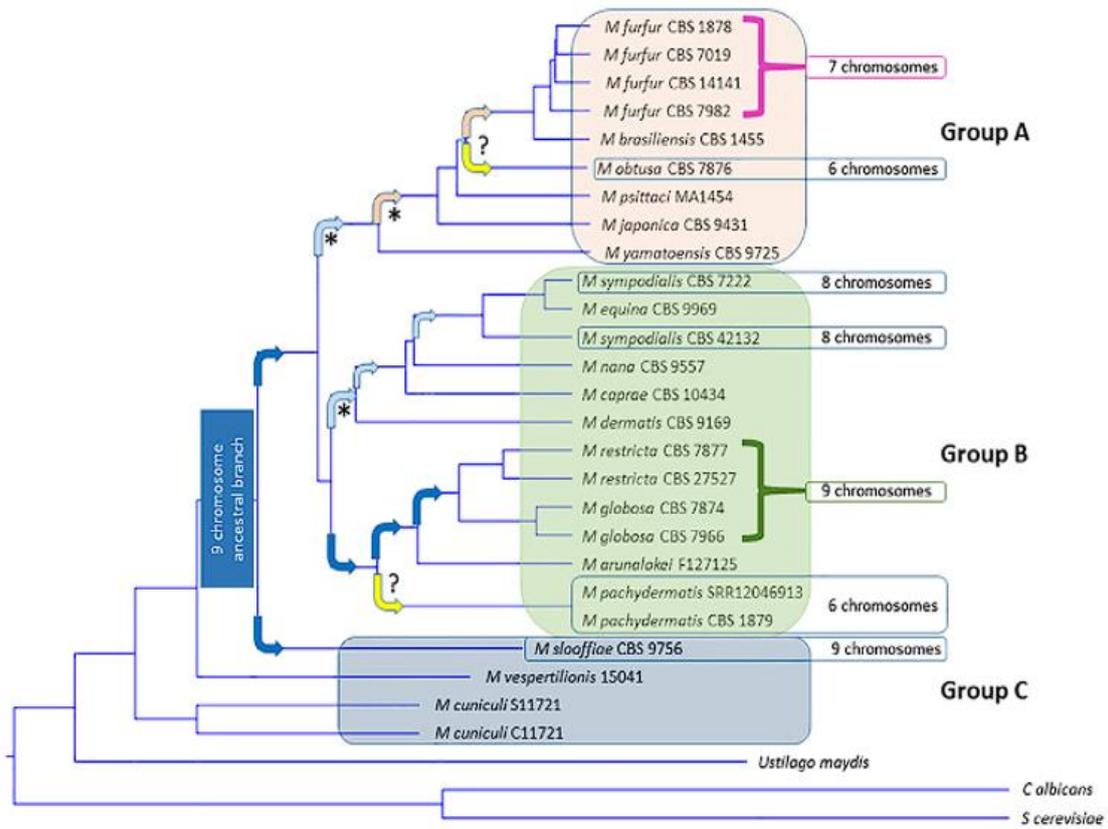
2.1 O Gênero *Malassezia*

2.1.1 Taxonomia

Malassezia spp. são fungos pertencentes ao filo Basidiomycota, subfilo Ustilaginomycotina, classe Malasseziomycetes, ordem Malasseziales, e família Malasseziaceae (GAITANIS et al., 2012; WANG et al., 2014). O gênero *Malassezia* é composto por 18 espécies, tais como *M. furfur*, *M. pachydermatis*, *M. sympodialis*, *M. slooffiae*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. equina*, *M. caprae*, *M. nana* e *M. cuniculi*, *M. brasiliensis*, *M. psittaci*, *M. arunalokei* e *M. vespertilionis* (Harada et al. 2015; CABAÑES et al., 2016; HONNAVAR et al., 2016; LORCH et al., 2018). A filogenia das espécies de *Malassezia* está descrita na Figura 1.

Todas as espécies de *Malassezia*, com exceção de *M. pachydermatis*, são dependentes de lipídios externos para a sobrevivência. A dependência de lipídios está diretamente relacionada à inexistência do gene responsável pela síntese de ácidos graxos em *Malassezia spp.* (PROHIC, 2014) e, devido a este fator, as espécies são comumente encontradas em regiões do corpo com altos índices de sebo, como a região do couro cabeludo, do tronco e da face (PROHIC et al., 2016).

Figura 1 - Árvore filogenética de todas as 18 espécies de *Malassezia* atualmente descritas



Fonte: CHANDRA *et al.* (2021).

2.1.2 Identificação de *Malassezia* spp.

Em relação a identificação das espécies, é importante incluir dados morfológicos, bioquímicos e moleculares (GAIANIS *et al.*, 2012). Sobre os dados morfológicos, deve-se levar em consideração as características macroscópicas e microscópicas, incluindo a macroscopia das colônias, como sua forma, tamanho, cor e consistência, e microscopia das células após a coloração com lactofenol azul de algodão ou Gram, observando-se o tamanho e a base de brotamento das leveduras predominantes (PROHIC *et al.*, 2014).

Quanto aos testes bioquímicos, é importante investigar a habilidade das espécies em assimilar diferentes suplementos lipídicos, tais como Tween 20, Tween 40, Tween 60 e Tween 80, além dos testes cremophor EL, beta-glucosidase, reações de catalase e, tolerância a diferentes temp/eraturas como 32 °C, 37 °C e 40 °C, fornecendo assim um algoritmo de identificação fenotípica para a identificação dos isolados de *Malassezia* spp. (Tabela 1) (GATANS *et al.*, 2012).

Em relação aos aspectos moleculares, o conhecimento dos genomas de *Malassezia* spp. atribui importantes possibilidades para desenvolver novos métodos de explorar a genética populacional, epidemiologia e ecologia. Ademais, proporciona uma base sólida para realizar estudos comparativos das características bioquímicas e fisiológicas em espécies e genótipos individuais, a relação entre determinadas espécies e genótipos de *Malassezia* e o hospedeiro nos níveis molecular e bioquímico, além de facilitar a descoberta de novos métodos para a prevenção, tratamento e controle de infecções causadas pelo gênero *Malassezia* (CAFARCHIA et al., 2011).

As ferramentas moleculares estabelecidas e utilizadas para a identificação e diferenciação de *Malassezia* spp. e para a detecção de variação genética intraespecífica, incluem sequenciamento direto de DNA, DNA-RAPD (Random amplification of polymorphic), AFLP (Amplified fragment length polymorphism), DGGE (Denaturing gradient gel electrophoresis), PCR em tempo real, dentre outras (CAFARCHIA et al., 2011).

Para Ilahi et al. (2017), o uso de PCR em tempo real para a detecção específica de espécies de *Malassezia* aumenta de forma significativa as taxas de detecção e reduz o tempo de resultado em comparação com diagnósticos baseados em cultura. Dessa forma, a aplicação desse método molecular fornece um sistema de identificação inteligente e sensível para espécies de *Malassezia*, podendo ser aplicado em pesquisas epidemiológicas e na prática rotineira.

Ademais, Kolecka et al. (2014) criaram uma extensa base de dados dos principais espectros de massa para uma identificação rápida e precisa de 14 espécies de *Malassezia* por MALDI-TOF MS. Sendo os resultados de MALDI-TOF MS concordantes com análises moleculares das regiões ITS1/ITS2 e os domínios D1/D2 da subunidade grande do DNA ribossômico. Assim, puderam concluir que a implementação do sistema MALDI-TOF MS como ferramenta de identificação de rotina contribui para a identificação correta das leveduras de *Malassezia*.

2.1.3 Aspectos clínicos das infecções ocasionadas por *Malassezia* spp.

Embora as espécies do gênero *Malassezia* sejam encontradas na pele normal de seres humanos e animais, podem se tornar patogênicas a partir de fatores predisponentes, como a hiperidrose, a desnutrição, a síndrome de Cushing, o uso de corticosteroides sistêmicos e a imunossupressão (SNEKAVALLI et al., 2018). As espécies de *Malassezia* são comumente associadas a etiologia de doenças superficiais cutâneas como a dermatite, otite externa, pitíriase versicolor, foliculite e, mais raramente, a infecções sistêmicas (GUPTA et al., 2004; VELEGRAKI et al., 2015; THEELEN et al., 2018). *Malassezia* spp. podem ocasionar infecções superficiais e sistêmicas tanto em indivíduos imunocomprometidos como em imunocompetentes, assim, estas leveduras são consideradas importantes patógenos emergentes (ANGIOLELLA et al., 2017).

A dermatite por *Malassezia* spp. em animais, é caracterizada clinicamente por lesões eritematosas, muitas vezes associadas a exsudação gordurosa, principalmente em dobras cutâneas e tecido interdigital. Em casos crônicos, a alopecia traumática é acompanhada de hiperpigmentação, liquenização e mal-estar proeminente. Embora as lesões cutâneas possam ser confinadas a uma área, muitas regiões geralmente são afetadas, especialmente os membros, ventre, orelha e face (BOND, 2010).

A otite externa é uma afecção do epitélio do meato acústico externo, podendo também acometer a aurícula e a cavidade auricular. A evolução clínica ocorre em três fases: inflamação aguda e edema, inflamação crônica, o qual envolve alterações glandulares, fibrose e cicatrizes, e estenose progressiva, seguida de oclusão do canal auditivo (CERBO et al., 2016). A infecção é caracterizada pela presença de cerúmen excessivo, prurido, eritema do meato acústico externo, acompanhados por uma descarga ceruminosa amarela ou acastanhada e eritema dos maneios cefálicos. Além disso, a estenose é comum em casos crônicos, e pode haver infecção bacteriana simultânea ou progressiva na otite média (BOND, 2010).

A pitíriase versicolor é uma infecção fúngica superficial crônica caracterizada por uma despigmentação de regiões da pele. Essa doença é comumente associada a adolescentes e jovens adultos, visto que nesse período há um alto nível de produção sebácea (DIONGUE et al., 2018). Já a foliculite ocasionada por *Malassezia* apresenta-se caracteristicamente como pústulas eritematosas localizadas principalmente nas costas, tórax e parte superior dos braços (HARADA et al., 2015).

Além das doenças cutâneas citadas, estas espécies também estão sendo associadas como fator agravante para outras doenças de cunho imunológico, como psoríase, dermatite seborreica e dermatite atópica. Em estudos realizados por Harada et al. (2015), *M. furfur* e *M. pachydermatis* foram as principais espécies isoladas de infecções sistêmicas em pacientes imunocomprometidos. Além disso, Theelen et al. (2018) afirmam que em bebês prematuros e em pacientes com mecanismos imunológicos deficientes, o uso de cateteres para nutrição parenteral pode levar a infecções sanguíneas ocasionadas por *Malassezia* (VELEGRAKI et al., 2015).

A dermatite seborreica é um distúrbio cutâneo crônico, recorrente e inflamatório, que possui como característica a presença de descamação de regiões da pele, com presença de prurido ou desconforto leve (HAY, 2011). A psoríase caracteriza-se pela hiperproliferação e hiperqueratinização da epiderme. Segundo Gupta et al. (2004), as lesões da psoríase assemelham-se às lesões da dermatite seborreica; no entanto, possuem características histológicas distintas. Já a dermatite atópica está associada a outros distúrbios atópicos, como rinite alérgica e asma (HARADA et al., 2015), e possui como característica eczemas com prurido intenso, os quais culminam em ressecamento da pele. Darabi et al. (2009), afirmam que pacientes com dermatite atópica possuíam como característica clínica uma refratariedade terapêutica, devido à falha no tratamento convencional com esteroides e hidratantes tópicos (HARADA et al., 2015).

2.2 Fatores de Virulência

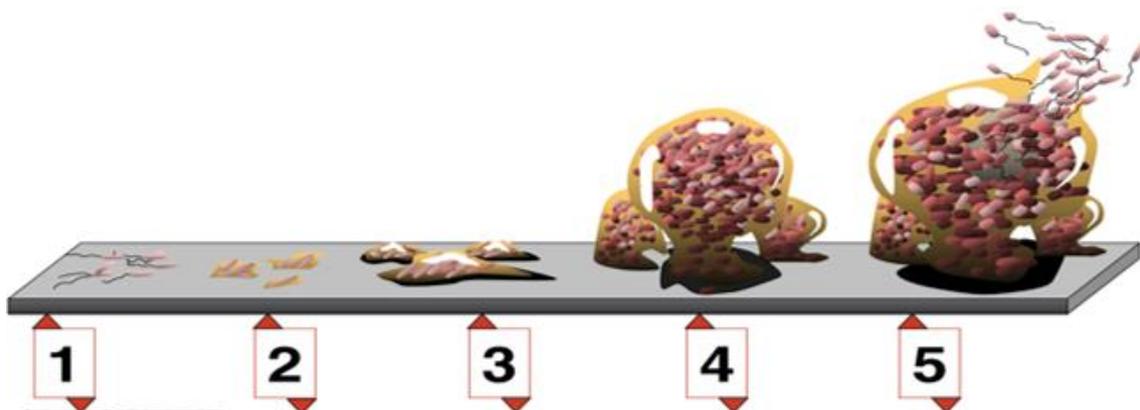
A capacidade das espécies fúngicas, inclusive as pertencentes ao gênero *Malassezia*, em infectar animais e humanos está intimamente relacionada à produção de diferentes fatores de virulência, que conferem ao fungo resistência e maior patogenicidade, facilitando a proliferação e sobrevivência no hospedeiro. Fatores de virulência, como exemplo a formação de biofilme, contribuem para o *status* crônico dessas doenças, resultando em sintomas recorrentes, mesmo após o término do tratamento (FIGUEREDO et al., 2013). Diferentes fatores de virulência já foram evidenciados em *Malassezia* spp., como formação de biofilme (FIGUEREDO et al., 2013), produção de enzimas hidrolíticas (ORTIZ et al.; 2013; BUOMMINO et al., 2016) e melanina (YOUNGCHIM et al., 2013).

2.2.1 Biofilme

Biofilmes são comunidades microbianas dinâmicas, que possuem estrutura tridimensional aderida a uma superfície biótica ou abiótica, seguido de uma cascata de expressão gênica diferencial que resulta na formação de biofilmes, no qual suas células se encontram circundadas por uma matriz extracelular polimérica. Após a fase de adesão, há o processo de formação e maturação do biofilme, no qual participam diferentes morfotipos celulares envolvidos em uma matriz extracelular polimérica (GULATI; NOBILE, 2016). Por fim, há a dispersão de células desse biofilme, com o intuito de aderir novos locais (RAMAGE et al., 2012; TABBENE, et al., 2016).

As células planctônicas aderem às superfícies de forma reversível por meio de polissacarídeos de adesão. Posteriormente, as células microbianas se multiplicam, tornando-se firmemente ligadas, e, portanto, imobilizadas sobre as superfícies de forma irreversível devido à produção de polissacarídeos e proteínas da matriz extracelular. Em seguida, essas células crescem uma sobre a outra, e começam a secretar componentes da matriz circundante e se transformam em conjuntos de células chamados microcolônias, as quais crescem em tamanho, formando macrocolônias, que compõem o biofilme maduro. Em seguida, as células podem se dispersar e formar um novo biofilme (Figura 2) (SUN et al., 2013).

Figura 2 - Estágios do desenvolvimento do biofilme: 1. Adesão; 2. Colonização; 3. Produção da matriz extracelular; 4. Maturação; 5. Dispersão



Fonte: Adaptada de Monroe, 2007.

A matriz extracelular é composta por um complexo de polímeros, nutrientes, produtos de lise celular e partículas de materiais do meio onde vivem, e equivale a cerca de 85% do volume total do biofilme. Essa matriz possui a capacidade de preservar a viabilidade celular, proporcionando resistência à resposta imunológica do hospedeiro, a estresses ambientais, além da resistência a estresses físicos e químicos, cooperação metabólica e regulação da expressão gênica baseada na comunidade. A matriz possui constituição química complexa e funciona como barreira físico-química, e, portanto, é capaz de reduzir a ação dos antifúngicos. Os constituintes da matriz atuam também como quelantes das drogas, fazendo com que sejam necessárias concentrações mais elevadas dos fármacos (RAMAGE *et al.*, 2012).

A formação de biofilme em espécies do gênero *Malassezia* foi estudado *in vitro*, a exemplo da espécie *M. pachydermatis* (CANNIZZO *et al.*, 2007; FIGUEREDO *et al.*, 2012; BUOMMINO *et al.*, 2016). Sua estrutura consiste em aglomerados de blastoconídios, organizados em mono ou multicamadas com produção variável de matriz extracelular (FIGUEREDO *et al.*, 2012).

Cannizzo *et al.* (2007) em seus estudos, analisaram a formação de biofilme em placas de microtitulação de polipropileno e em cateteres venosos e gastro-duodenal. As cepas foram capazes de aderir e formar biofilme em diferentes superfícies de biomateriais, como poliestireno e poliuretano. Os biofilmes maduros apresentaram uma arquitetura heterogênea que consistiu em uma rede de leveduras com brotamento unipolar apresentando colarêtes e matriz extracelular, sem hifas. É importante destacar que o biofilme pode atuar em sinergia com a produção de fosfolípases, induzindo ou exacerbando lesões na pele de cães (FIGUEREDO, *et al.*, 2013). Conseqüentemente, alguns isolados de *M. pachydermatis*, em virtude da sua capacidade de produzir esses fatores de virulência, poderiam se adaptar a um novo habitat melhor do que outros, tornando-se mais virulentos e resistentes (BUOMMINO *et al.*, 2016).

O biofilme é um importante fator de virulência, atribuindo ao fungo maior resistência a pressão do sistema imune do hospedeiro, bem como a terapia antifúngica convencional. Além da densidade de população, estado fisiológico em que as células se encontram, presença de células persistentes e a matriz extracelular, a resistência está associada a superexpressão de bombas de efluxo codificadas pelos genes *CDR1*, *CDR2* e *MDR1*, podendo ser responsável pela falha do tratamento em infecções por *Malassezia* (FIGUEREDO *et al.*, 2013).

2.2.2 Enzimas Hidrolíticas

As enzimas degradantes de lipídios desempenham um papel importante no processo de invasão do hospedeiro. Um total de 50 enzimas lipídicas foram identificadas no genoma de *M. pachydermatis*, incluindo 35 lipases e 15 esterases (TRIANA et al., 2015). Essas enzimas hidrolíticas são importantes fatores de virulência, e as principais enzimas já descritas para essa espécie incluem: proteases, fosfolipases, hialuronidasas, esterases, lipoxigenases, condroitinas sulfatases, dentre outras (ORTIZ et al., 2013).

As proteases desempenham um papel importante no colágeno, elastina, fibrinogênio, imunoglobulina e fatores do complemento, ocasionando danos teciduais, fornecendo nutrientes para o patógeno e proteção contra o sistema imune do hospedeiro, assim contribuem para a invasão tecidual e colonização e, por conseguinte, para o estabelecimento da infecção. Essas enzimas permitem um maior número de fontes de nitrogênio disponíveis para o fungo, devido à degradação de proteínas (MOHAN; BALLAL, 2008).

As fosfolipases causam lise das células hospedeiras, resultando em alterações na superfície delas, facilitando os processos de aderência e de penetração. Assim desempenham um papel patogênico importante para a colonização do tecido do hospedeiro em casos de lesões cutâneas e otite crônica em cães, o que contribui para a virulência de *M. pachydermatis* (ORTIZ et al., 2013). Entretanto, as fosfolipases provavelmente devem ser consideradas um de muitos fatores envolvidos na complexa interação entre levedura e hospedeiro levando ao desenvolvimento de infecções (TERAMOTO et al., 2015).

2.2.3 Melanina

A melanina é uma macromolécula caracterizada pelas pigmentações castanho escuro e preto, formada por polimerização oxidativa de compostos fenólicos e/ou indólicos. São moléculas hidrofóbicas carregadas negativamente com pesos moleculares elevados e são insolúveis em solventes tanto aquosos como orgânicos (WALKER et al., 2010). As melaninas podem ser classificadas como eumelaninas, formada por um processo de polimerização complexo envolvendo quinonas e radicais livres, feomelaninas, derivada de tirosina e cisteína, e alomelaninas, formadas a partir de precursores sem nitrogênio (YOUNGCHIM et al., 2013).

Para *Malassezia* spp. já foi investigada a produção de melanina usando a coloração Fontana- Masson, que demonstrou o acúmulo de pigmento preto na parede celular dessas leveduras, tanto *in vitro*, como durante a infecção (GAITANIS; CHASAPI; VELEGRAKI, 2005). Posteriormente, Youngchim et al. (2013) confirmaram experimentalmente a capacidade de *M. furfur* em sintetizar melanina através da oxidação de uma fenoloxidase (L-DOPA), sendo um substrato essencial para a produção de melanina em *Malassezia* spp. Esses autores concluíram que os resultados da pesquisa fornecem evidências sólidas de que *Malassezia* pode sintetizar compostos de melanina ou do tipo melanina *in vitro* e *in vivo*.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O gênero *Malassezia* tem sido comumente associado a diferentes doenças em humanos e animais. E, a terapêutica dessas afecções cutâneas com derivados azólicos tem sido descrita na literatura como a mais usual. Todavia, a resistência a estes antifúngicos *in vitro* tem sido descrita de forma crescente. Ademais, diferentes fatores de virulência já foram evidenciados, os quais contribuem para uma maior patogenicidade e resistência a terapia convencional. Assim, o monitoramento destas espécies com o intuito de compreender o seu processo infeccioso e elaborar novas alternativas terapêuticas torna-se urgente.

REFERÊNCIAS

- ANGIOLELLA, L.; LEONE, C.; ROJAS, F.; MUSSIN, J.; SOSA, M.A.; GIUSIANO, G. Biofilm, adherence, and hydrophobicity as virulence factors in *Malassezia furfur*. **Medical Mycology**, v. 0, p. 1-7, 2017.
- BOND, R. Superficial veterinary mycoses. **Clinics in Dermatology**, v. 28, p. 226-236, 2010.
- BUOMMINO, E.; NOCERA, F.P.; PARISI, A.; RIZZO, A.; DONNARUMMA, G.; MALLARDO, K.; FIORITO, F.; BARONI, A.; MARTINO, L. Correlation between genetic variability and virulence factors in clinical strains of *Malassezia pachydermatis* of animal origin. **New Microbiologica**, v. 39, p. 216-223, 2016.
- CABAÑES, F.J.; COUTINHO, S.D.; PUIG, L.; BRAGULAT, M.R.; CASTELLÁ, G. New lipid-dependent *Malassezia* species from parrots. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. xxx, p. 2-8, 2016.

CAFARCHIA, C.; GASSER, R.B.; FIGUEREDO, L.A.; LATROFA, M.S.; OTRANTO, D. Advances in the identification of *Malassezia*. **Molecular and Cellular Probes**, v. 25, p. 1-7, 2011.

CAFARCHIA, C.; FIGUEREDO, L.A.; FAVUZZI, V.; SURICO, M.R.; COLAO, V.; IATTA, R.; MONTAGNA, M.T.; OTRANTO, D. Assessment of the antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* in various media using a CLSI protocol. **Veterinary Microbiology**, v. 159, p. 536-540, 2012.

CANNIZZO, F.T.; ERASO, E.; EZKURRA, P.A.; VILLAR-VIDAL, M.; BOLLO, E.; CASTELLA, G.; CABANES, F.J.; VIDOTTO, V.; QUINDOS, G. Biofilm development by clinical isolates of *Malassezia pachydermatis*. **Medical Mycology**, v. 45, p. 357-361, 2007.

CERBO, A.D.; CENTENARO, S.; BERIBÈ, F.; LAUS, F.; CERQUETELLA, M.; SPATERNA, A.; GUIDETTI, G.; CANELLO, S.; TERRAZZANO, G. Clinical evaluation of an antiinflammatory and antioxidant diet effect in 30 dogs affected by chronic otitis externa: preliminary results. **Veterinary Research Communications**, v. 40, p. 29-38, 2016.

CHANDRA, S.H., SRINIVAS, R., DAWSON T.L. Jr, COMMON, J.E. Cutaneous *Malassezia*: Commensal, Pathogen, or Protector?. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** 2021.

DARABI, K., HOSTETLER, S. G., BECHTEL, M. A., & ZIRWAS, M. (2009). The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 60(1), 125–136. doi:10.1016/j.jaad.2008.07.058

DIONGUE, K., KÉBÉ, O., FAYE, M. D., SAMB, D., DIALLO, M. A., NDIAYE, M., ... & NDIAYE, D. MALDI-TOF MS identification of *Malassezia* species isolated from patients with pityriasis versicolor at the Seafarers' Medical Service in Dakar, Senegal. *Journal de mycologie medicale*, v. 28, n. 4, p. 590-593, 2018.

FIGUEREDO, L.A.; CAFARCHIA, C.; DESANTIS, S.; OTRANTO, D. Biofilm formation of *Malassezia pachydermatis* from dogs. **Veterinary Microbiology**, v. 160, p. 126-131, 2012.

FIGUEREDO, L.A.; CAFARCHIA, C.; OTRANTO, D. Antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* biofilm. **Medical Mycology**, v. 51, p. 863-867, 2013.

GAITANIS, G.; CHASAPI, V.; VELEGRAKI, A. Novel application of the masson-fontana stain for demonstrating *Malassezia* species melanin-like pigment production *in vitro* and in clinical specimens. **Journal of clinical microbiology**, v. 43, p. 4147-4151, 2005.

GAITANIS, G.; MAGIATIS, P.; HANTSCHKE, M.; BASSUKAS, I.D.; VELEGRAKI, A. The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, p. 106-141, 2012.

GUILLOT, J., BOND, R. *Malassezia* Yeasts in Veterinary Dermatology: An Updated Overview. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, 2020.

GULATI, Megha; NOBILE, Clarissa J.. *Candida albicans* biofilms: development, regulation, and molecular mechanisms. *Microbes And Infection*, [S.L.], v. 18, n. 5, p. 310-321, 2016.

GUPTA, Aditya K. et al. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol*, Londres, v. 5, n. 51, p. 785-797, nov. 2004.

HARADA, KAZUTOSHI; SAITO, MAMI; SUGITA, TAKASHI; TSUBOI, RYOJI. *Malassezia* species and their associated skin diseases. *The Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 250-257, 2015.

HAY, R. J. *Malassezia*, dandruff and seborrhoeic dermatitis: an overview. *British Journal of Dermatology*, v. 165, p. 2-8, 2011.

HONNAVAR, P.; PRASAD, G.S.; GHOSH, A.; DOGRA, S.L.; HANDA, S.; RUDRAMURTHY, M. *Malassezia arunalokei* sp. nov., a novel yeast species isolated from seborrhoeic dermatitis patients and healthy individuals from India. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, p. 1826-34, 2016.

ILAHY, A.; HADRICH.; NEJI, S.; TRABELSI, H.; MAKNI, F.; AYADI, A. Real-Time PCR identification of six *Malassezia* species. **Current Microbiology**, v. 74, p. 671-677, 2017.

KOLECKA, A.; KHAYHAN, K.; ARABATZIS, M.; VELEGRAKI, A.; KOSTRZEWA, M.; ANDERSSON, A.; SCHEYNIUS, A.; CAFARCHIA, C.; IATTA, R.; MONTAGNA, M.T.; YOUNGCHIM, S.; CABANES, F.J.; HOOPMAN, P.; KRAAK, B.; GROENEWALD, M.; BOEKHOUT, T. Efficient identification of *Malassezia* yeasts by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). **British Journal of Dermatology**, v. 170, p. 332-341, 2014.

LIN, Q., PANCHAMUKHI, A., LI, P., SHAN, W., ZHOU, H., HOU, L., CHEN, W. *Malassezia* and *Staphylococcus* dominate scalp microbiome for seborrhoeic dermatitis. **Bioprocess Biosyst Eng.** ;44(5):965-975. (2020)

LORCH, J. M., PALMER, J. M., VANDERWOLF, K. J., SCHMIDT, K. Z., VERANT, M. L., WELLER, T. J., et al. *Malassezia vespertilionis* sp nov.: a new cold-tolerant species of yeast isolated from bats. **Persoonia** 41, 56–70. (2018).

MOHAN, V.; BALLAL, M. Proteinase and phospholipase activity as virulence factors in *Candida* species isolated from blood. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 25, p. 208-210, 2008.

MORARU, R., CHERMETTE, R., GUILLOT, J. Superficial mycoses in dogs and cats. **Recent Trends in Human and Animal Mycology**. 2019.

ORTIZ, G., MARTÍN, M.C., CARRILLO-MUNÓZ, A.J., PAYÁ, M.J. Producción de fosfolipasa y proteinasa en cepas de *Malassezia pachydermatis* aisladas de perros con otitis y sin otitis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 30, p. 235-238, 2013.

PROHIC, A.; SIMIC, D.; SADIKOVIC, T.J.; KRUPALIJA-FAZLIC, M. Distribution of *Malassezia* species on healthy human skin in Bosnia and Herzegovina: correlation with body part, age and gender. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 6, p. 253-262, 2014.

PROHIC, A.; SADIKOVIC, T.J.; KRUPALIJA-FAZLIC, M.; KUSKUNOVIC-VLAHOVLJAK, S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. **International Journal of Dermatology**, v. 55, p. 494-504, 2016.

RAMAGE, G.; RAJENDRAN, R.; SHERRY, L.; WILLIAMS, C. Fungal biofilm resistance. **International Journal of Microbiology**, v. 2012, p. 1-14, 2012.

SNEKAVALLI1, R. MADHU2, A. RAMESH2, C. JANAKI2, U. R. DHANALAKSHMI2. Clinico epidemiological and mycological study of pityriasis versicolor. **International Journal of Research in Medical Sciences**. Jun;6(6). 2018.

SUN, F.; QU, F.; LING, Y.; MAO, P.; XIA, P.; CHEN, H.; ZHOU, D. Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. **Future Microbiology**, v. 8, p. 877-886, 2013.

TABBENE, O. *et al.* Bacillomycin D and its combination with amphotericin B: promising antifungal compounds with powerful antibiofilm activity and wound-healing potency. **Journal of Applied Microbiology**, v. 120, n. 2, p. 289- 300, 2016.

TAO, R.; LI, R.; W, R. Dysbiosis of skin mycobiome in atopic dermatites. **Mycoses**. 65:285–293, 2022.

TERAMOTO, H.; KUMEDA, Y.; YOKOIGAWA, K.; HOSOMI, K.; KOZAKI, S.; MUKAMOTO, M.; KOHDA, T. Genotyping and characterization of the secretory lipolytic enzymes of *Malassezia pachydermatis* isolates collected from dogs. **Veterinary Record Open**, v. 2, p. 1-8, 2015.

THEELEN, B., CAFARCHIA, C., GAITANIS, G., BASSUKAS, I. D., BOEKHOUT, T., & DAWSON, T. L. *Malassezia* ecology, pathophysiology, and treatment. **Medical Mycology**, v. 56, 2018.

TRIANA, S.; GONZÁLEZ, A.; OHM, R.A.; WÖSTEN, H.A.B.; COCK, H.; RESTREPO, S.; CELIS, A. Draft Genome Sequence of the Animal and human pathogen *Malassezia pachydermatis* strain CBS 1879. **Genome Announcements**, v. 3, p. 1-2, 2015.

VELEGRAKI, A.; CAFARCHIA, C.; GAITANIS, G.; IATTA, R.; BOEKHOUT, T. *Malassezia* infections in humans and animals: pathophysiology, detection, and treatment. **Plos Pathogens**, v. 11, p. 1-6, 2015.

WANG, Q.M.; THEELEN, B.; GROENEWALD, M.; BAI, F.Y.; BOEKHOUT, T. Moniliellomycetes and Malasseziomycetes, two new classes in Ustilaginomycotina. **Persoonia**, v. 33, p.41-47, 2014.

YOUNGCHIM, S.; NOSANCHUK, J.D.; PORNSUWAN, S.; KAJIWARA, S.; VANITTANAKOM, N. The Role of L-DOPA on Melanization and Mycelial Production in *Malassezia Furfur*. **Plos One**, v. 8, p. 1-12, 2013.



ESPOROTRICOSE: ASPECTOS GERAIS, EPIDEMIOLOGIA, IDENTIFICAÇÃO, PATOGENIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA

Xhauilla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Lívia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Informações sobre o

artigo:

Recebido em:

15/06/2022

Aceito em:

21/06/2022

Data de publicação:

14/07/2021

Palavras-chave:

Esporotricose

Sporothrix spp

Antifúngicos

RESUMO

A esporotricose é uma doença de distribuição ampla ao redor do mundo, sendo predominante em áreas que possuem o clima quente e temperado. O perfil epidemiológico da esporotricose é caracterizado principalmente por homens que trabalham com o manejo da terra. Outro grupo de risco é composto por crianças, idosos e mulheres que geralmente têm contato com gatos. Sua transmissão ocorre através da inoculação no fungo que pode acontecer através de lesões ocasionada por espinhos, objetos, dentre outros, que estejam contaminados. O complexo de espécies *Sporothrix schenckii* tem característica termodimórfica e engloba espécies na forma filamentosa em seu estágio saprófitico ou em cultivo a temperatura de 25 a 28 °C; e na forma leveduriforme em temperaturas próximas a 37 °C. É uma micose que apresenta lesões do tipo nodulares cutâneas ou subcutâneas, sendo considerada uma doença crônica que acomete seres humanos e animais. O tratamento da esporotricose é longo, variando de 2 a 3 meses. A cura clínica é considerada quando não há evidências clínicas da doença. Os fármacos que fazem parte do arsenal clássico para o tratamento da esporotricose são iodeto de potássio, itraconazol, terbinafina, assim como a anfotericina B.

SPOROTRICHOSIS: GENERAL ASPECTS, EPIDEMIOLOGY, IDENTIFICATION, PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT – A REVIEW

ABSTRACT

Sporotrichosis is a disease with a wide distribution around the world, being predominant in areas that have a warm and temperate climate. The epidemiological profile of sporotrichosis is mainly characterized by men who work with land management. Another risk group is children, the elderly and women who usually have contact with cats. Its transmission occurs through inoculation in the fungus that can happen through lesions caused by thorns, objects, among others, that are contaminated. The *Sporothrix schenckii* species complex is thermodimorphic and encompasses species in the filamentous form in their saprophytic stage or in cultivation at a temperature of 25 to 28 °C; and in the yeast form at temperatures close to 37 °C. It is a mycosis that presents cutaneous or subcutaneous nodular lesions, being considered a

Keywords:
Sporotrichosis
***Sporothrix* spp**
Antifungals

chronic disease that affects humans and animals. The treatment of sporotrichosis is long, ranging from 2 to 3 months. Clinical cure is considered when there is no clinical evidence of the disease. The drugs that are part of the classic arsenal for the treatment of sporotrichosis are potassium iodide, itraconazole, terbinafine, as well as amphotericin B..

1 INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma infecção subcutânea causada por fungos dimórficos pertencentes ao complexo de espécies *Sporothrix schenckii* (LOPES-BEZERRA; MORA-MONTES; BONIFAZ, 2017). Considerada uma doença cosmopolita, ela ocorre geralmente em regiões de clima tropical e subtropical, sendo endêmica nas Américas, com alta ocorrência no Brasil, sendo responsável por diversos surtos ao redor do país (BRANDOLT et al., 2019; CHAKRABARTI et al., 2015). Esta doença é causada pela inoculação traumática no tecido subcutâneo de conídios oriundos do solo, das plantas, animais ou de materiais orgânicos contaminados por fungos do complexo de espécies *Sporothrix schenckii* (SASAKI et al., 2014; BONIFAZ et al., 2016; MASCHIO-LIMA et al., 2021).

Sporothrix schenckii é um fungo que possui dimorfismo térmico, assumindo a forma filamentosa em temperaturas de 25 a 28 °C no seu estágio saprofítico, responsável pela infecção; e em cultivos com temperaturas em torno de 35 a 39°C assumindo a forma de levedura (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011).

Para se estabelecer no organismo hospedeiro os fungos apresentam diversos fatores de virulência, dentre eles a capacidade de formação de biofilme, a qual proporciona defesa contra à ação de agentes antifúngicos e à resposta imune (BRILHANTE et al., 2018a, 2018b). Dentre os fármacos descritos para o tratamento da esporotricose, iodeto de potássio, itraconazol, terbinafina e anfotericina B são os mais utilizados na rotina clínica (GARCÍA CARNERO et al., 2018). Diante do exposto. O objetivo desta revisão de literatura é discorrer sobre a esporotricose, os aspectos importantes para o entendimento do patógeno responsável por essa doença, desde os aspectos morfológicos até seu tratamento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Epidemiologia da esporotricose

A esporotricose é uma doença cosmopolita, sendo predominante em áreas que possuem o clima quente e temperado, no qual acometer homens e animais (CHAKRABARTI et al., 2015). O perfil epidemiológico da esporotricose ao redor do mundo é caracterizado principalmente por homens que trabalham com o manejo da terra. Outro grupo de risco é composto por crianças, idosos e mulheres que geralmente têm contato com gatos, a infecção zoonótica é a mais comum no Brasil (OROFINO-COSTA et al., 2017; ALMEIDA-PAES et al., 2014). Ela é endêmica no Sul da África, na Índia, no Japão, nos Estados Unidos da América (EUA) e em vários países latino-americanos como Peru, Brasil, México, Colômbia, Uruguai, Costa Rica e Guatemala (Figura 3) (LÓPEZ-ROMERO et al., 2011).

Na Europa os casos de esporotricose são atualmente escassos. (VENTIN et al., 1987; BARILE et al., 1993). Na China, entre os anos de 2007 a 2016 houve um aumento no número de casos de esporotricose, sendo publicados 467 casos humanos (SONG et al., 2013). Na América do Sul, casos de esporotricose foram registrados na Venezuela; Peru, Chile, Colômbia, México, e principalmente, no Brasil (ZHANG et al., 2015; OYARCE et al., 2016).

No Brasil, as ocorrências de esporotricose envolvendo a transmissão clássica pelo solo ou por matéria orgânica são relatados nos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, porém o perfil epidemiológico da doença tem se modificado ao longo dos anos no qual têm aumentado as ocorrências de casos que envolvem a transmissão zoonótica, envolvendo principalmente o gato.

No nordeste brasileiro, são raros os casos de esporotricose reportados, entretanto surtos estão sendo observados. Recentemente o estado de Pernambuco em 2016 através da portaria Portaria SES N° 390 de 14/09/2016 decidiu instituir a notificação compulsória dos casos de esporotricose em seu território (GREMIÃO et al., 2020).

Com os avanços do campo microbiológico e a utilização de novas ferramentas moleculares foi possível um aprimoramento dos estudos epidemiológicos, possibilitando a identificação de espécies de *Sporothrix* difundidas em 14 estados, demonstrando que essa é uma doença que está se disseminando pelo território brasileiro (OROFINO-COSTA et al., 2017). Diferente dos demais países onde a esporotricose está intimamente ligada a ocupação, acometendo principalmente homens jovens, no Brasil a epidemiologia da doença está mais

relacionada com o contato com gatos domésticos infectados e atinge mais mulheres e crianças (LOPES-BEZERRA et al., 2018).

2.2 Aspectos morfológicos e ecológicos de *Sporothrix schenckii sensu lato*

O complexo de espécies *Sporothrix schenckii* tem característica termodimórfica e engloba espécies na forma filamentosa em seu estágio saprofítico ou em cultivo a temperatura de 25 a 28 °C; e na forma leveduriforme em temperaturas próximas a 37 °C (BARROS et al., 2011; RODRIGUES et al., 2013; SASAKI et al., 2014). Em laboratório, quando esses fungos são cultivados em ágar Sabouraud Dextrose ou em meios enriquecido à temperatura ambiente, apresentam macromorfologia de colônias úmidas, planas, com coloração branca ou marfim na forma filamentosa, podendo adquirir uma coloração escura dependendo do isolado. Na micromorfologia, observa-se presença de hifas hialinas, septadas e ramificadas, medindo de 1 a 2 µm de espessura com presença de conídios piriformes, medindo de 1,5 a 3 µm em grupos, com arranjo remetendo à forma de cachos, conhecido como “flor de margarida” (DE MEYER et al., 2008; BARROS et al., 2011; RODRIGUES et al., 2016a).

A forma leveduriforme de *Sporothrix* spp. é obtida através da incubação das colônias a 37°C em meios ricos, como BHI suplementado com sangue de carneiro a 5%, apresentando macromorfologia de colônias de aspecto cremoso, de coloração branca ou creme e superfície irregular. A micromorfologia dessas colônias exibe estruturas ovais, esféricas ou em forma de charuto com diâmetros de 1-3 × 3-10 µm (RODRIGUES et al., 2015a).

2.3 Patogenia

A apresentação clínica da esporotricose pode variar de acordo com o estado imunológico do paciente, a patogenicidade, a tolerância térmica da cepa, dentre outros fatores. É uma micose que apresenta lesões do tipo nodulares cutâneas ou subcutâneas, sendo considerada uma doença crônica que acomete seres humanos e animais (BARROS et al., 2011; BAZZI et al., 2016).

A esporotricose se inicia por uma inoculação traumática do fungo por objetos ou matérias orgânicas contaminadas (RODRIGUES et al., 2013a); por transmissão zoonótica,

especialmente por mordeduras e arranhões de gatos e cães ou ainda por inalação de conídios, esta última sendo menos frequente (LOPEZ-ROMERO et al., 2011; GONÇALVES, et al., 2017).

De acordo com a localização das lesões, a esporotricose pode ser classificada em formas cutâneas, mucosas e extracutâneas, podendo ocorrer disseminação linfática ou visceral e osteoarticular em pacientes imunocomprometidos (BARROS et al., 2011; LOPEZ-ROMERO et al., 2011; ALMEIDA-PAES et al., 2016b).

2.4 Aspectos clínicos e diagnóstico da esporotricose

A esporotricose é caracterizada como uma doença crônica que pode apresentar-se de diversas formas, desde a forma cutânea localizada, com lesão restrita ao local da inoculação, até a forma disseminada. Em casos raros, a esporotricose pode desenvolver-se como uma doença extracutânea grave. O espectro da doença tem sido atribuído a fatores como o modo de inoculação, o tamanho e a profundidade do inóculo traumático, a imunidade do hospedeiro, a virulência e a termotolerância do fungo (MAHAJAN, 2014; OYARCE et al., 2016; RODRIGUES et al., 2016b).

A forma linfocutânea é a manifestação clínica mais comum da doença e é responsável por 70% a 80% dos casos de esporotricose (MAHAJAN, 2014; BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Geralmente pode ser lesão ulcerada de base infiltrada e eritematosa, podendo ser também pápula, nódulo, placa vegetante e uma lesão úlcero-gomosa. Desenvolve-se com formações de nódulos indolores ao longo dos vasos linfáticos, que podem amolecer e ulcerar. Esse desenvolvimento pode ocorrer estendendo-se do local da lesão em sentido aos vasos linfáticos ou permanecer próximo a essa cadeia de nódulos (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011).

A esporotricose localizada é a segunda forma mais comum de esporotricose, porém possui menor ocorrência em áreas endêmicas. Caracteriza-se pela presença de uma única lesão no local de inoculação do fungo e o acometimento facial ocorre mais frequentemente nesta forma de esporotricose (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; MAHAJAN, 2014). As lesões são assintomáticas, eritematosas, pápulas, papulopústulas, nódulos ou placas verrucosas e ocasionalmente úlceras não curadas ou pequenos abscessos (MAHAJAN, 2014).

Já a forma cutânea disseminada está interligada a algum tipo de imunocomprometimento ou doenças associadas e geralmente ocorre juntamente com a

forma extracutânea. Essa forma raramente descrita atinge menos de 5% dos pacientes (FREITAS et al., 2014; MAHAJAN, 2014; ALMEIDA-PAES et al., 2015). A disseminação hematogênica do fungo ocorre logo após inoculação através da pele ou por inalação fúngica. Inicialmente observa-se lesões cutâneas que após semanas ou meses podem ulcerar-se.

O diagnóstico da esporotricose é constituído através da correlação das manifestações clínicas apresentadas e da coleta de material para análise (LÓPEZ-ROMERO et al., 2011; RUDRAMURTHY; CHAKRABARTI, 2017).

A cultura é considerada o padrão ouro, sendo o método definitivo para a detecção do agente etiológico da esporotricose, onde a partir da amostra obtida essa deve ser cultivada em meios de cultura empregados na rotina, à 25 a 30°C, no qual entre 5 a 15 dias ocorre a formação de colônias filamentosas (OROFINO-costa et. al, 2017; RUDRAMURTHY; CHAKRABARTI, 2017).

O exame histopatológico é um teste auxiliar utilizado para o diagnóstico da esporotricose. A observação da reação de Splendore-Hoepli é um forte indício de um caso de esporotricose ao se fazer a observação do fungo. Os corpos asteróides, geralmente são vistos em 40 a 85% dos casos de esporotricose crônica, extracelulares e dentro dos abscessos. Contudo a observação dessa reação não é de fácil visualização (SIDRIM; ROCHA, 2004; GEZUELE; DA ROSA, 2005; ZHANG et al., 2011; MAHAJAN, 2014; OYARCE et al., 2016).

O fungo é melhor corado pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE), Ácido Periódico Schiff (PAS) ou métodos de impregnação pela prata de Grocott, nos quais os elementos fúngicos quando presentes aparecem na forma de células globosas, semelhantes a leveduras, medindo 3-8 µm de diâmetro interno (em 84% dos casos), em forma de charuto com tamanho de 1-2×4-5 µm (em 33% dos casos) ou ovais a arredondas ou simples formas das leveduras no citoplasma de células gigantes ou no centro dos corpos de asteróides (ZHANG et al., 2011; MAHAJAN, 2014).

Várias técnicas têm sido descritas para o diagnóstico imunológico da esporotricose, o uso de testes mais sensíveis como os ensaios imunoenzimáticos, especialmente ELISA e *Western blotting*, ambos com resultados mais rápidos (OROFINO-costa et. al, 2017). Outro teste utilizado e bastante simples é o teste cutâneo de intradermorreação com esporotriquina, o qual detecta hipersensibilidade tardia, sendo um teste de exclusão da doença, pois reage positivamente em infecções recentes e antigas reagindo de forma positiva em cerca de 90% dos casos de esporotricose (RUDRAMURTHY; CHAKRABARTI, 2017).

Os métodos moleculares foram desenvolvidos com a finalidade de melhorar o diagnóstico fúngico, mantendo ou melhorando a especificidade, sensibilidade e precisão quando comparado à cultura fúngica (OLIVEIRA et al., 2014).

A utilização da biologia molecular para o diagnóstico da esporotricose é vista de forma promissora, pois com sua utilização existe uma otimização do tempo de trabalho e maior sensibilidade e especificidade do resultado em relação a outros testes empregados, porém ainda possui custo elevado em relação ao material utilizado e equipamentos necessários (OLIVEIRA et al., 2014; RUDRAMURTHY; CHAKRABARTI, 2017).

2.5 Abordagens terapêuticas

Os fármacos que fazem parte do arsenal clássico para o tratamento da esporotricose são iodeto de potássio, itraconazol e terbinafina. Outro medicamento empregado no tratamento é a anfotericina B, que é empregada nas manifestações sistêmicas e extracutâneas da doença (MAHAJAN, 2014; ALMEIDA-PAES et al., 2016b).

Além dos fármacos utilizados para o tratamento de esporotricose, tratamento com termoterapia com aplicação de calor local (42 a 43 ° C) usando compressas térmicas ou aquecedor portátil de bolso, aquecedor infravermelho ou infravermelho distante para a forma fixa da doença, sendo este método muito utilizado no tratamento da esporotricose em gestantes (MAHAJAN et al., 2014).

O iodeto de potássio tem sido utilizado no tratamento da esporotricose desde 1903, o mecanismo de ação do iodeto de potássio não é completamente elucidado, porém sua ação já é reconhecida sobre a resposta imune, bem como sobre a fagocitose de células de *Sporothrix* spp., apresentando eficácia sobre às formas cutânea fixa e linfocutânea da esporotricose. (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; MAHAJAN, 2014; OROFINO-costa et. al, 2017).

O itraconazol é uma droga fungistática considerada de escolha para o tratamento da esporotricose devido a sua eficácia e segurança, sendo um agente antifúngico oral, pertencete à classe dos azólicos (GLUJOY et al., 2014; BORBA-SANTOS et al., 2016b; OROFINO-costa et. al, 2017).

A terbinafina é um derivado alilamina que atua bloqueando a síntese do ergosterol pela inibição da enzima esqualeno epoxidase, sendo uma excelente opção terapêutica para pacientes com contraindicações ao uso de itraconazol e ao iodeto de potássio, pois possui grande eficácia no tratamento da esporotricose nas formas cutânea e linfocutânea. Essa droga

é uma alternativa no tratamento de gestantes com esporotricose. (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011).

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico, lipofílico, sintetizado de *Streptomyces nodosus*, que se liga ao ergosterol da membrana fúngica, modificando sua permeabilidade ocasionando a formação de poros na célula fúngica. Esses poros permitem o escape de constituintes citoplasmáticos, ocasionando desequilíbrio eletrolítico e homeostático. No entanto, tem sido atribuída como principal atividade fungicida à sua capacidade de causar auto-oxidação da membrana citoplasmática e liberação de radicais livres letais (MAHAJAN, 2014). Essa droga é utilizada em casos mais graves da esporotricose, como a forma disseminada, a esporotricose pulmonar, e as formas associadas a pacientes imunocomprometidos (MAHAJAN, 2014; ALMEIDA-PAES et al., 2016b).

O tratamento da esporotricose é longo, variando de 2 a 3 meses. A cura clínica é considerada quando não há evidências clínicas da doença. Já a forma sistêmica da doença exige um tratamento mais longo, podendo se estender de 6 a 12 meses (OROFINO-costa et. al, 2017).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esporotricose é uma doença negligenciada e limitante que além de levar ao óbito nos casos mais severos, leva a pessoa acometida a se desligar de suas funções sociais como: trabalho, estudo e atividades familiares. O fármaco de escolha é o Itraconazol 100-200 mg/dia por no mínimo 90 dias, totalizando um custo aproximado de R\$ 145,00 mensais, levando em conta as demais despesas, como exames médicos, a doença acarreta um prejuízo financeiro que impacta os doentes. O diagnóstico da doença também é um desafio, o que leva o paciente muitas vezes ter que afastar do trabalho para tratar da doença, sabendo que a esporotricose é responsável por surtos em todo o país isso leva a um impacto grande nas famílias e receitas dos estados e municípios. Portanto é de suma importância o conhecimento e divulgação de informações sobre a esporotricose visando assim a diminuição de casos e maior produção científica acerca da doença.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-PAES, R.; OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, D. F.; VALLE, A. C.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to *in vivo* resistance. **Medical Mycology**, v. 55, n. 5, p. 507–517, 2016b.
- ALMEIDA-PAES, R.; OLIVEIRA, M. M. E.; FREITAS, D. F. S.; DO VALLE, A. C. F.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, doi: 10.1371/journal.pntd.0003094, 2014.
- ALMEIDA-PAES, R.; OLIVEIRA, L. C.; OLIVEIRA, M. M. E.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Phenotypic characteristics associated with virulence of clinical isolates from the *Sporothrix* complex. **BioMedResearchInternational**, v. 2015, p. 1–11, 2015.
- ARAM, H. Sporotrichosis. **International Journal of Dermatology**, v. 25, n. 3, p.203-206,1986.
- BARILE, F.; MASTROLONARDO, M.; LOCONSOLE, F.; RANTUCCIO, F. Cutaneous sporotrichosis in theperiod 1978–1992 in theprovince of Bari, Apulia, Southern Italy. **Mycoses**, v. 36, n. 5, p. 181–185, 1993.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; OLIVEIRA, R. V. C.; MARTINS, E.B.; TEIXEIRA, J. L.; WANKE, B. Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole--study of 645 patients. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 12, p. 200-206, 2011.
- BARROS, M. B. D. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p.633-654, 2011.
- BAZZI, T.; MELO, S. M. P.; FIGHERA, R. A.; KOMMERS, G. D. Clinical, epidemiological, histomorphological and histochemical characteristics of the feline sporotrichosis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 4, p. 303–311, 2016.
- BONIFAZ, A.; ROJAS-PADILLA, R.; TIRADO-SÁNCHEZ, A.; PONCE, R. M. Sporotrichosis: The-State-of-The-Art. **Medical Mycology**, p. 234–253, 2016.
- BONIFAZ, A.; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: current status of a complex disease. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 6, p. 1–13, 2017.
- BORBA-SANTOS, L. P.; VISBAL, G.; GAGINI, T.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; LOPES-BEZERRA, L. M.; ROZENTAL, S. $\Delta 24$ -Sterol methyltransferase plays animportant role in the growth and development of *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 311, 2016b.
- BRILHANTE, R. S. N.; AGUIAR, F. R. M.; SILVA, M. L. Q.; OLIVEIRA, J. S.; CAMARGO, Z. P.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, V. S.; SERPA, R.; CASTELO-BRANCO, D. S.C.; CORREIA, E. E. M.; PEREIRA-NETO, W. A.; CORDEIRO, R.A.; ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Antifungal susceptibility of *Sporothrix schenckii* complex biofilms. **Medical Mycology**, v. 56, n. 3, p. 297–306, 2018a.

BRILHANTE, R. S.; PEREIRA, V. S.; OLIVEIRA, J. S.; LOPES, R. G.; RODRIGUES, A. M.; CAMARGO, Z. P.; PEREIRA-NETO, W. A.; CASTELO-BRANCO, D. S.; CORDEIRO, R. A.; SIDRIM, J. J.; ROCHA, M. F. Pentamidine inhibits the growth of *Sporothrix schenckii* complex and exhibits synergism with antifungal agents. **Future Microbiology**, v.13, p. 1129-1140, 2018b.

CARRADA-BRAVO, T.; OLVERA-MACÍAS, M. I. New observations on the ecology and epidemiology of *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis 2. Ecological niches of *S. schenckii* and zoonotic outbreaks. **Revista Latinoamericana de Patología Clínica**, v. 60, n. 1, p. 5-24, 2013.

CASTREJÓN, O. V.; ROBLES, M.; ARROYO, O. E. Fatal fungaemia due to *Sporothrix schenckii*. **Mycoses**, v. 38, n. 9-10, p. 373-376, 1995.

CASTRO, V. S., DA SILVA, A. S., COSTA, M. M., PAIM, F. C., ALVES, S. H., LOPES, S. T.; DUARTE, M. M. Cholinergic enzymes and inflammatory markers in rats infected by *Sporothrix schenckii*. **Microbial Pathogenesis**, v. 97, p. 94-102, 2016.

CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; MOCHIZUKI, T.; LI, S. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 3-14, 2015.

CORDEIRO, F. N.; PAULA, C. D. R.; BRUNO, C. B.; MOTTA, J. O. C. Orientação familiar esporotricose zoonótica. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 121-124, 2011.

CRUZ, L. C. H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte da literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, p. 08-28, 2013.

DE MEYER, E. M.; SUMMERBELL, R. C.; MOHARRAM, A. M.; DE HOOG, G. S.; ISMER, H. F.; WINGFIELD, M. J. Taxonomy and phylogeny of new wood and soil inhabiting *sporothrix* species in the *Ophiostomastenoceas* – *Sporothrix schenckii* complex. **Mycologia**, v.100, n. 4, p.647-661, 2008.

DIXON, D.M.; SALKIN, I.F.; DUNCAN, R.A.; HURD, N.J.; HAINES, J.H.; KEMNA, M.E.; COLES, F.B. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with largest U.S. epidemic of sporotrichosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v.29, n.6, p.1106-1113, 1991.

DOOLEY, D.P.; BOSTIC, P.S.; BECKIUS, M.L. Spook house sporotrichosis. A point-source outbreak of sporotrichosis associated with hay bale props in a Halloween haunted-house. **Archives in Medical**, v.157, n.16, p.1885-1887, 1997.

FREITAS, D. F. S.; DO VALLE, A. C. F.; DA SILVA, M. B. T.; CAMPOS, D. P.; LYRA, M. R.; DE SOUZA, R. V.; VELOSO, V. G.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; BASTOS, F. I.; GALHARDO, M. C. G. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 8, doi: 10.1371/journal.pntd.0003110, 2014.

FREITAS, D.; MIGLIANO, M.; ZANI NETO, L. Esporotricose: Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade São Paulo**, v. 5, n. 4, p. 601–604, 1956.

GEZUELE, E.; DA ROSA, D. Importance of the sporotrichosis asteroid body for therapid diagnosis of sporotrichosis. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 22, n. 3, p. 147–150, 2005.

GLUJOY, M.; SALERNO, C.; BREGNI, C.; CARLUCCI, A. M. Percutaneous drug delivery systems for improving antifungal therapy effectiveness: A review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, p. 8-16, 2014.

GONÇALVES, A. C.; FERREIRA, L. S.; MANENTE, F. A.; FARIA, C. M. Q. G.; POLESI, M. C.; ANDRADE, C. R.; ZAMBONI, D. S.; CARLOS, I. Z. The NLRP3 inflammasome contributes to host protection during *Sporothrix schenckii* infection. **Immunology**, v. 151, n. 2, p. 154-166, 2017.

GRAY, K. C.; PALACIOS, D. S.; DAILEY, I.; ENDO, M. M.; UNO, B. E.; WILCOCK, B. C.; BURKE, M. D. Amphotericin primarily kills yeast by simply binding ergosterol. **Proceeding of National Academy Sciencies**, v. 109, n. 7, p. 2234–2239, 2012.

GREMIÃO, I. D.; MIRANDA, L. H.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, S. A. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **Plos Pathogens**, v.13, n.1, p.1-7, 2017.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*: A new pathogenic fungus. **Journal of Experimental Medicine**, v. 5, n. 1, p. 77, 1900.

HELM, M. A. F.; BERMAN, C. The clinical, therapeutic and epidemiological features of the sporotrichosis infection on the mines. In: **Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association. Sporotrichosis Infection on Mines of the Witwatersrand**. Johannesburg: The Transvaal Chamber of Mines; p. 59-74., 1947.

LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; BONIFAZ, A. *Sporothrix* and Sporotrichosis. **Current Progress Medical Mycology**, v. 2017, p. 309–331, 2017.

LÓPEZ-ROMERO, E.; DEL ROCÍO REYES-MONTES, M.; PÉREZ-TORRES, A.; RUIZ-BACA, E.; VILLAGÓMEZ-CASTRO, J. C.; MORA-MONTES, H. M.; FLORES-CARREÓN, A.; TORIELLO, C. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. **Future Microbiology**, v. 6, n. 1, p. 85–102, 2011.

MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. **Dermatology Research and Practice**, v. 1, n. 272376, p. 1–13, 2014.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; SUTTON, D. A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3198–3206, 2007.

MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. DA S.; GARRIDO, L. H. A.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. Felino doméstico como agente

transmissor de esporotricose para humano - relato do primeiro caso no estado de alagoas. **Revista Baianade Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 490–498, 2014.

MELLO, C. X. DE; SCHUBACH, A. DE O.; MADEIRA, M. DE F. Canyeast-like form of *Sporothrix schenckii* confuse the direct parasitological diagnosis of American cutaneous leishmaniasis. **Revista da Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 127, 2011.

NUNES, G. D. L.; CARNEIRO, R. S.; FILGUEIRA, K. D.; FILGUEIRA, F. G. F.; FERNANDES, T. H. T. Esporotricose felina no município de Itaporanga, estado da Paraíba, Brasil: relato de um caso. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 14, n. 2, p. 157-161, 2013.

OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. **Revista de Iberoamericana de Micologia**, v. 31, n. 1, p. 2–6, 2014.

OROFINO-COSTA, R.; DE MACEDO, P. M.; RODRIGUES, A. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p.606-620, 2017.

OYARCE, J. A.; GARCÍA, C.; ALAVE, J.; BUSTAMANTE, B. Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de esporotricosis en pacientes de un hospital de tercer nivel en Lima-Perú, entre los años 1991 y 2014. **Revista Chilena de Infectología**, v. 33, n. 3, p. 315–321, 2016.

RAMOS, A. C. M. O.; OLIVEIRA, I. V. P. M.; REIS-LIMA, R. K.; DE PAULA, V. V.; FILGUEIRA, K. D. Zoonotic transmission of canine sporotrichosis in north eastern Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 11, n. 1, p. 79–84, 2017.

RODRIGUES, A. M.; CHOAPPA, R. C.; FERNANDES, G. F.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fungal Biology**, v. 120, n. 2, p. 246–264, 2016.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 78, n. 4, p. 383-387, 2014.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G.; ZHANG, Y.; DE CAMARGO, Z. P. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. **Emerging Microbes & Infections**, v. 3, n. 5, doi: 10.1038/emi.2014.33., 2014b.

RODRIGUES, A. M.; DE MELO TEIXEIRA, M.; DE HOOG, G. S.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M. L.; FELIPE, M. S.; DE CAMARGO, Z. P. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, e2281, 2013.

RODRIGUES, A. M.; KUBITSCHKEK-BARREIRA, P. H.; FERNANDES, G. F.; DE ALMEIDA, S. R.; LOPES-BEZERRA, L. M.; DE CAMARGO, Z. P. Two-dimensional gel electrophoresis data for proteomic profiling of *Sporothrix* yeast cells. **Data in Brief**, v. 2, p. 32–38, 2015a.

RUDRAMURTHY, S. M.; CHAKRABARTI, A. Sporotrichosis: Update on Diagnostic Techniques. **Current Fungal Infection Reports**, v. 11, p. 134–140, 2017.

SASAKI, A.A.; FERNANDES, G.F.; RODRIGUES, A.M.; LIMA, F.M.; MARINI, M.M.; DOS S FEITOSA, L.; DE MELO TEIXEIRA, M.; FELIPE, M.S.; DA SILVEIRA, J.F.; DE CAMARGO, Z.P. Chromosomal polymorphism in the *Sporothrix schenckii* complex. **PLoS ONE**, v. 9, n. 1, e86819, 2014.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 396 p., 2004.

SONG, Y.; LI, S.; ZHONG, S.; LIU, Y.; YAO, L.; HUO, S. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **Journal of European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 313–318, 2013.

TÉLLEZ, M.D.; BATISTA-DUHARTE, A.; PORTUONDO, D.; QUINELLO, C.; BONNE-HERNÁNDEZ, R.; CARLOS, I.Z. *Sporothrix schenckii* complex biology: environment and fungal pathogenicity. **Microbiology**, v. 160, p. 2352-2365, 2014.

VENTIN, M.; RAMÍREZ, C.; RIBERA, M.; FERRANDIZ, C.; SAVALL, R.; PEYRI, J. A significant geographical area for the study of the epidemiological and ecological aspect of Mediterranean sporotrichosis. **Mycopathologia**, v. 99, n. 1, p. 41–43, 1987.

ZHANG, Y.; HAGEN, F.; STIELOW, B.; RODRIGUES, A. M.; SAMERPITAK, K.; ZHOU, X.; FENG, P.; YANG, L.; CHEN, M.; DENG, S. Phylogeography and devolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14000 human and animal case reports. **Personia Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi**, v. 35, p. 1–20, 2015.

ZHANG, Y. Q.; XU, X. G.; ZHANG, M.; JIANG, P.; ZHOU, X. Y.; LI, Z. Z.; ZHANG, M. F. Sporotrichosis: clinical and histopathological manifestations. **The America Journal of Dermatopathology**, v. 33, n. 3, p. 296–302, 2011.



O GÊNERO *Trichosporon*: ASPECTOS GERAIS

Livia Maria Galdino Pereira

Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1247987922856068>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3630-9646>

Ana Luiza Ribeiro Aguiar

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5625760747018642>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9587-8067>

Anderson da Cunha Costa

Universidade Federal do Ceará, Centro Especializado em Micologia Médica, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/7164530466821124>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-4000>

Daniel Vieira Martins

Universidade Federal do Ceará, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3527488401626716>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8272-8702>

Géssica dos Santos Araújo

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3707-6717>

Lara de Aguiar

Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2241857856992572>

ORCID: <https://orcid.org/my-orcid?orcid=0000-0003-3129-1384>

Maria Gleiciane da Rocha

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado de Micologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/1584507015218245>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8014-5976>

Mariana Lana Mendes Pergentino

Departamento de Patologia e Medicina Legal, Faculdade de Medicina, Centro Especializado em Micologia Médica, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia Médica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2332851355462605>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0309-9697>

Raissa Geovanna Pereira Lopes

Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5638455926972658>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3294-8237>

Renan Vasconcelos da Graça-Filho

Universidade Federal de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Belo Horizonte – Minas Gerais.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0074936557815086>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1910-8367>

Xhauilla Maria Quariguasi Cunha Fonseca

Universidade Federal do Ceará, Laboratório de doenças infecciosas-LDI, Faculdade de Medicina, Fortaleza – Ceará.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9675-5608>

Informações sobre o	RESUMO
artigo:	<p><i>Trichosporon</i> sp. é um fungo amplamente distribuído na natureza, podendo estar presente no solo, na água e na microbiota humana e animal. Trata-se de um basidiomiceto leveduriforme, mas pode apresentar características morfológicas diversas. Embora a maioria das espécies seja considerada comensal da pele humana e do trato gastrointestinal, esse fungo é responsável por casos crescentes de infecções, sejam elas superficiais ou sistêmicas. O diagnóstico precoce é fundamental para a escolha da terapia adequada. O presente estudo tem o objetivo de abordar aspectos gerais do gênero <i>Trichosporon</i> e patogenicidade. Para isso, fez-se um levantamento bibliográfico acerca de assuntos gerais e atuais sobre o patógeno. Concluiu-se que a disseminação e o curso da doença estão relacionados aos fatores de virulência do agente etiológico, bem como à resposta imunológica do paciente, sendo o conhecimento do comportamento do fungo um fator fundamental para o diagnóstico correto e precoce, impactando na escolha da terapia adequada para cada caso clínico de tricosporonose.</p>
Recebido em:	
15/06/2022	
Aceito em:	
21/06/2022	
Data de publicação:	
14/07/2021	
Palavras-chave:	
<i>Trichosporon</i>	
Fatores de virulência	
Tricosporonose	

THE GENUS *Trichosporon*: GENERAL ASPECTS

ABSTRACT

Trichosporon sp. is a fungus widely distributed in nature and can be present in soil, water and human and animal microbiota. It is a yeast-like basidiomycete, but it may have different morphological characteristics. Although most species are considered commensal of the human skin and gastrointestinal tract, this fungus is responsible for increasing cases of superficial and systemic infections. Early diagnosis is essential for choosing the appropriate therapy. The objective of the present study was to approach general aspects of the genus *Trichosporon*. For this, a bibliographic survey was carried out on general and current issues about the pathogen. It was concluded that the spread and course of the disease are related to the virulence factors of the etiologic agent, as well as to the patient's immune response, with knowledge of the fungus behavior being a fundamental factor for the correct and

Keywords:
Trichosporon
Virulence factors
Trichosporonosis

early diagnosis, impacting the choice of appropriate therapy for each clinical case of trichosporonosis.

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Trichosporon* compreende fungos pertencentes ao filo Basidiomycota, predominantemente leveduriformes (MARINÉ et al. 2015; URS et al. 2018). Atualmente, o gênero é subdividido em 5 clados: *cutaneum*, *ovoides*, *brassicae*, *gracile* e *porosum*, compreendendo 51 espécies de *Trichosporon* aceitas, sendo 16 clinicamente relevantes (TAVERNA, 2014; MILAN et al. 2018).

Trichosporon spp. são encontrados no solo, água e como constituinte da microbiota humana, tanto residente quanto transitória (MILAN et al. 2018). Apesar de o gênero *Trichosporon* ser comumente relatado como agente causador de infecções cutâneas de fácil tratamento como *piedra* branca, nos últimos anos, este gênero tem sido associado às infecções sistêmicas, como pneumonias, endocardites, principalmente em pacientes com desequilíbrio imunológico (ESCARRÁ et al. 2017). As espécies *T. asabii* e *T. inkin* são as principais relatadas em infecções invasivas, estando associadas, principalmente, a formação de biofilmes em dispositivos médicos invasivos acarretando cerca de 85% de mortalidade em pacientes com debilidade imunológica (BONGOMIN, et al. 2019; RAMÍREZ, MONCADA, 2019).

Espécies do gênero *Trichosporon* apresentam grande capacidade de formação de biofilmes (CORDEIRO et al. 2015; KURAKADO et al. 2020) que são células microbianas fortemente aderidas a um substrato e envolto por uma matriz extracelular formada por substâncias poliméricas autoproduzidas (SUGIMOTO et al. 2018). Essa conformação acarreta maior virulência das cepas, de modo que células associadas em biofilme possuem maior expressão dos fatores de virulência, além do fenótipo de tolerância aumentada aos antifúngicos do que as células planctônicas (CORDEIRO et al. 2015; SADAMOTO et al. 2020).

Também é percebido que as espécies de *Trichosporon* capazes de formar biofilmes apresentam uma ampla variedade de estruturas morfológicas, como blastoconídios, artroconídios e produção de hifas no interior dessas estruturas (CORDEIRO et al. 2017,

ITURRIETA-GONZÁLES et al. 2014), bem como liberação de ácidos nucleicos para o meio extracelular compondo a matriz extracelular durante o desenvolvimento do biofilme, o que pode ser um fator impactante na patogenia da tricosporonose invasiva (CORDEIRO et al. 2015).

Tendo em vista a gravidade das infecções sistêmicas e a crescente resistência aos antimicrobianos atualmente utilizados na clínica, é preciso uma constante atualização acerca da patogenia da doença e da interação entre o fungo e o hospedeiro, bem como o correto diagnóstico, considerando os fatores de virulência e seus potenciais alvos farmacológicos (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017; ABBES et al., 2021; MEHTA et al., 2021).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O gênero *Trichosporon*

Trichosporon sp. consiste em basidiomicetos leveduriformes, apresentando diversas características morfológicas: blastoconídeos (células globosas simples, ovóides ou elipsoidais), artroconídeos (esporos assexuados resultantes da divisão das hifas), hifas verdadeiras septadas hialinas e pseudohifas hialinas (CHAGAS-NETO, CHAVES e COLOMBO, 2008; MARINÉ et al., 2015^a). Sua reprodução ocorre de forma assexuada (KURAKADO et al., 2021). Além disso, esse gênero fúngico é complexo e suas espécies possuem estruturas morfológicas diferenciadas, as quais auxiliam em sua caracterização fenotípica, como apressórios, sarcinas e conidiação meristemática (CHAGAS-NETO, CHAVES e COLOMBO, 2008; MARINÉ et al., 2015^a).

Taxonomicamente, *Trichosporon* sp. pertence ao filo Basidiomycota, subfilo Agaricomycotina, classe Tremellomycetes, ordem Trichosporonales, família Trichosporonaceae (LIU et al., 2015; DO ESPÍRITO SANTO et al., 2020). Atualmente, mais de 50 espécies de *Trichosporon* já foram descritas, nas quais 17 são consideradas patogênicas para os seres humanos, dentre elas destacando-se: *T. ovoides*, *T. inkin*, *T. asabii*, *T. asteroides*, *T. japonicum*, *T. coremiiforme*, *T. dobaense*, *T. lactis*, *T. faecale* (MARINÉ et al., 2015^a; LIU et al., 2015; DE ALMEIDA JÚNIOR et al., 2017).

As condições ideais para o crescimento e desenvolvimento do fungo se dão em cultivo feito em ágar Sabouraud dextrose e incubação de dois a sete dias em temperatura de 35°C (ITURRIETA-GONZÁLES et al., 2014). Suas características macromorfológicas podem variar intra e interespecies, podendo apresentar colônias úmidas ou secas, de coloração branca a creme (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). A topografia pode ser plana,

cerebriforme, ou umbilicada com depressão central lembrando a forma de cratera de vulcão, e a superfície pode ser lisa, rugosa ou de aspecto farináceo (DE HOOG et al., 2000).

Além das variações macromorfológicas, as espécies de *Trichosporon* também apresentam diversidades fisiológicas e bioquímicas, assimilando diferentes tipos de carboidratos, como monossacarídeos (pentoses e hexoses), dissacarídeos (celobiose, lactose, maltose, sacarose, trealose), bem como polissacarídeos (amido e xilano) (LIU et al., 2015; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). Quanto ao metabolismo, esse gênero fúngico é capaz de assimilar outras fontes de carbono, como compostos aromáticos (fenol, cresol, aminoácidos aromáticos, benzoatos e salicilatos) e fontes de nitrogênio, sendo positivo no teste da urease. Porém, esses fungos não são capazes realizar fermentação de açúcares, apresentando apenas o metabolismo oxidativo (LIU et al., 2015; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017).

Na natureza, estão amplamente distribuídos (em solo, água, madeiras em decomposição e excreta de animais) e são adaptados a ambientes tropicais e temperados (COLOMBO, PADOVAN e CHAVES, 2011; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). Fazem parte da microbiota humana, podendo estar presentes na mucosa oral e do trato gastrointestinal, assim como da microbiota transitória da pele, do trato respiratório superior e da área perigenital e perianal, e sua presença em diversos sítios anatômicos pode contribuir para a ocorrência de infecções oportunistas (COLOMBO, PADOVAN e CHAVES, 2011; HALLEN-ADAMS E SUHR, 2016).

2.2 Infecções Causadas pelo gênero *Trichosporon*

Trichosporon sp. é considerado um fungo emergente, pois o número de casos de tricosporonose vem crescendo ao longo dos anos (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). Além disso, também recebe a classificação de fungo oportunista, pois, quando há alterações do estado imunológico do paciente, podem causar infecções localizadas ou disseminadas (LIAO et al., 2015; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). Contudo, os primeiros relatos de *Trichosporon* spp. como agentes primários de infecções humanas foram atribuídos a infecções superficiais, como a *pedra* branca e a onicomiose (MONTROYA et al. 2014; ESCARRÁ et al. 2017).

Piedra branca é uma infecção fúngica crônica da cutícula dos pelos das axilas, barba, bigode, áreas genitais e couro cabeludo (Figura 1 A), caracterizada pela presença de nódulos friáveis de coloração branca a amarela (Figura 1 B). A doença não mostra predileção por grupos étnicos, sexo e idade, mas tem relação com as condições higiênico-sanitárias dos

pacientes (SIDRIM; ROCHA, 2004; MILAN et al. 2018). Já onicomicose, infecção que acomete a unha, muitas vezes, pode estar associada aos fungos dermatófitos. Contudo, dependendo da área geográfica, *Trichosporon* spp. pode ser o agente etiológico responsável por até 40% destas infecções, nas quais a espécie mais isolada é *T. cutaneum* (COLOMBO et al., 2011; MARINÉ et al., 2015).

Figura 1 - Infecções superficiais causadas por *Trichosporon*



Legenda: *Piedra* branca acometendo cabelo (A); Microscopia de uma infecção do pelo, mostrando nódulo externo ao pelo; (C) Onicomicose causada por *Trichosporon* spp., com onicodistrofia da lâmina ungueal e paroníquia. **Fonte:** Marques & Camargo, 2012.

Entretanto, nos últimos anos, é crescente o isolamento de *Trichosporon* spp. em infecções sistêmicas em pacientes imunocomprometidos, sendo considerado um sério problema para a saúde pública devido às altas taxas de mortalidade dos pacientes acometidos na América do Norte, Europa, Ásia e América do Sul (ESCARRÁ et al., 2017; CHALLAPILLA et al., 2019). As espécies do gênero *Trichosporon* representam 10,7% das espécies não *Candida* em infecções invasivas, acarretando índices de mortalidade de cerca de 80% em pacientes adultos no Brasil (BONGOMIN et al. 2019).

Tricosporonose é uma doença fúngica do tipo invasiva, sistêmica, que acomete, principalmente, pacientes imunocomprometidos, com doenças hematológicas malignas, transplantados, principalmente de medula óssea, pacientes em uso prolongado de corticosteroides, indivíduos que realizaram cirurgia de válvulas cardíacas e pacientes infectados pelo vírus HIV (ESCARRÁ et al., 2017; BONGOMIN et al. 2019).

Existem duas apresentações clínicas de tricosporonose, a localizada e a disseminada. A primeira forma se caracteriza por acometer apenas um único órgão ou sistema, como válvulas cardíacas. Já a segunda forma se caracteriza por acometer vários órgãos com disseminação hematogênica, como infecções do sistema nervoso central (MILAN et al. 2018).

Infecções hospitalares invasivas causadas por *Trichosporon* spp. são geralmente associadas a uso de cateteres venosos centrais, cateteres vesicais e dispositivos médicos de uso prolongado, pois facilita a adesão das células fúngicas para formar biofilmes, onde a espécie mais frequentemente isolada é *T. asabii* (MARINÉ et al., 2015; CHALLAPILLA et al. 2019).

Dados epidemiológicos mostram que *T. inkin* é a segunda espécie mais comumente associada a tricosporonose invasiva, isolada de amostras clínicas como urina, sangue e cateteres (ALMEIDA JÚNIOR & HENNEQUIN, 2016). Contudo, outras espécies têm sido relatadas causando infecções invasivas, como *T. dermatis*, *T. japonicum*, *T. mucoides* e *T. ovoides* (TAVERNA et al., 2014; CHALLAPILLA et al. 2019; GUO et al. 2019).

As infecções superficiais, normalmente, respondem bem aos tratamentos com azólicos como: fluconazol, itraconazol e voriconazol. Entretanto, as infecções invasivas representam um desafio, pois não há padronização terapêutica. Vários estudos relatam que o tratamento das infecções por *T. asabii* tem pouco sucesso com a administração de anfotericina B e caspofungina (VAZQUEZ, 2010; MARINÉ et al., 2015; CONG et al., 2016).

Os novos antifúngicos azólicos, como o voriconazol, mostraram ótima eficiência para o tratamento de tricosporonose invasiva. Uma vez que apresentam boa atividade tanto *in vitro* quanto *in vivo* contra espécies de *Trichosporon*. Contudo, o alto custo desses medicamentos limita seu uso na clínica (MARINÉ et al., 2015; CONG et al., 2016).

2.3 Fatores de Virulência

A patogenia e a gravidade dos casos de tricosporonose dependem de múltiplos fatores, como à condição clínica debilitada dos pacientes, mas, também, aos fatores de virulência do fungo, os quais correspondem às suas características que permitem a evasão dos sistemas de defesa do hospedeiro (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017). Entretanto, existem relatos de infecção em pacientes imunocompetentes, quando há disbiose, tratamento prévio com antibióticos, ou comorbidades associadas, como a diabetes (LIAO et al., 2015; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017).

Trichosporon spp. podem expressar diversos fatores de virulência, sendo os principais: diferenciação em hifas e produção de enzimas extracelulares (favorecendo a invasão tecidual), produção de glucoronoxilomanana (GXM) na parede celular (que contribui

para o escape da ação do sistema imunológico), termotolerância, o *switching* fenotípico morfológico das colônias, expressão de genes resistentes a antifúngicos, a capacidade de se associar na forma de biofilme e, mais recentemente, a formação de células persistentes (BENTUBO et al., 2014; MONTOYA et al., 2017; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017; CORDEIRO et al., 2021).

A diferenciação em hifas está diretamente associada à invasão tecidual, contribuindo para a disseminação fúngica e para a potencialização das infecções (MARINÉ et al., 2015a). Uma complicação da tricosporonose invasiva é a embolia vascular que ocorre devido à angioinvasão pelas hifas, seguido de infarto multifocal e falência dos órgãos acometidos (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017; MADA et al., 2018).

Outro fator de virulência, porém ainda não muito bem elucidado, é a produção de melanina, na presença do precursor L-DOPA, a qual protege as células fúngicas contra estresse oxidativo e contra a fagocitose (FIGUEIREDO-CARVALHO et al., 2014). Em contrapartida, o *switching* fenotípico morfológico é a mudança nas características macroscópicas das colônias e está relacionado com a adesão celular em *T. asabii* (BENTUBO et al., 2014).

Trichosporon sp. também é capaz de produzir exoenzimas líticas, as quais são relacionadas ao dano tecidual, contribuindo para o estabelecimento do parasitismo do hospedeiro e para a disseminação do fungo (HAZIROLAN, KOÇAK E KARAGÖZ, 2018). Dentre elas, estão: proteases, lipases, fosfolipases, DNase, estearases e hemolisinas as quais danificam as proteínas de defesa do hospedeiro e favorecem a obtenção de nutrientes (MARINÉ, 2015^a; DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017).

A glicuronoxilomanana (GXM) tem função estrutural, compondo a parede celular de *Trichosporon* spp. e exercendo, também, função antigênica, o que lhe torna um fator importante na patogenia, tendo em vista que dificulta a fagocitose por neutrófilos e macrófagos (MARINÉ et al., 2015b). Estruturalmente, é formada por blocos de polissacarídeos similares à α -1,3- D-manana, com glicosilações nas posições O-2, O-4 e O-6 dos resíduos de manose na parede celular, semelhante ao produzido por *Cryptococcus neoformans* (MARINÉ et al., 2015b).

Outro importante fator de virulência é a formação de biofilmes, pois, ao se aderir às superfícies de dispositivos médicos intracorpóreos, bem como em tecidos, consegue formar um agrupamento de células organizadas e envoltas por uma matriz extracelular polimérica, que dificulta a ação dos antifúngicos e promove a sobrevivência do fungo aos

estresses físicos e químicos, facilitando sua disseminação e potencializando o processo infeccioso (MONTROYA et al., 2017; MEHTA et al. 2021).

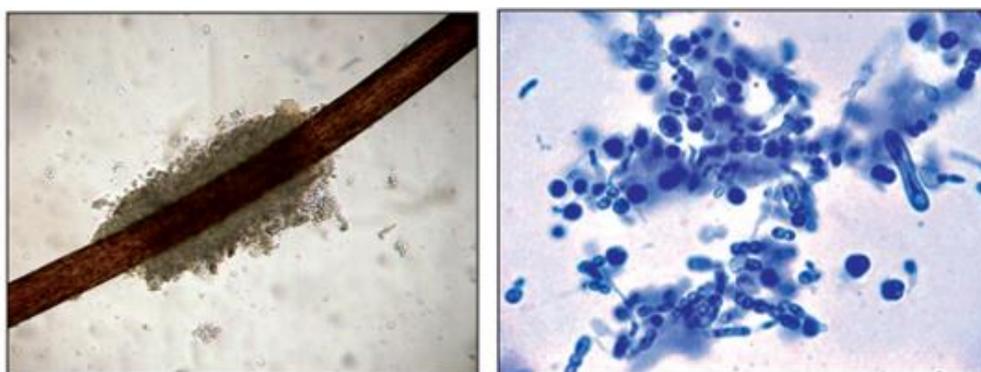
Por fim, estudos recentes demonstraram que espécies de *Trichosporon* possuem a capacidade de formar células persistentes, o que pode contribuir para a cronicidade das infecções e à baixa resposta ao tratamento com antifúngicos, tendo em vista que suas células permanecem dormentes sob condições de estresse, mas, posteriormente conseguem reativar e manter o seu metabolismo (PADOVAN et al., 2019; CORDEIRO et al., 2021).

2.4 Métodos diagnósticos

A coleta do material biológico depende do local e o do tipo de micose. Se for micose em pele, é realizado um raspado na borda da lesão com auxílio de uma lâmina ou bisturi. Quando a infecção é no pelo, retira-se o com auxílio de uma pinça estéril e coloca numa placa de Petri com correta identificação para posterior processamento (SIDRIM & ROCHA, 2004).

O exame direto é feito diretamente do espécime biológico, no qual coloca-se numa lâmina com KOH a 10-40% no qual permite a visualização de estruturas micelianas. Microscopicamente é evidenciado hifas artrosporadas hialinas e presença de artroconídeos e blastoconídeos (SIDRIM & ROCHA, 2004).

Figura 2: A - microscopia óptica: nódulos brancos-amarelados aderidos ao pelo de modo perpendicular. B - microscopia evidenciando hifas hialinas com artroconídeos e blastoconídeos



Fonte: RICHINI-PEREIRA et al. 2012.

A cultura de espécies do gênero *Trichosporon*, em meio Sabouraud dextrose, formam colônias leveduriformes com matiz de coloração que variam de brancas a bege, textura cremosas a secas e com aspecto característico com sulcos cerebriiformes radiados (Figuras 1A e 1B) (BENTUBO et al, 2013; MONTOYA et al., 2015).

Na análise microscópica, na fase assexuada, os fungos do gênero *Trichosporon* se caracterizam pela presença de blastoconídios e arthroconídios (Figuras 1C e 1D), que são estruturas assexuadas que se desprendem das hifas verdadeiras, além de pseudo-hifas (Figura 1E) e hifas hialinas, com fase sexuada desconhecida. Entretanto, outras espécies possuem estruturas que as diferem morfológicamente, como apressório, macroconídio ou conidiação meristemática (GUÉHO et al., 1994; SUGITA, 2004; BENTUBO et al., 2013).

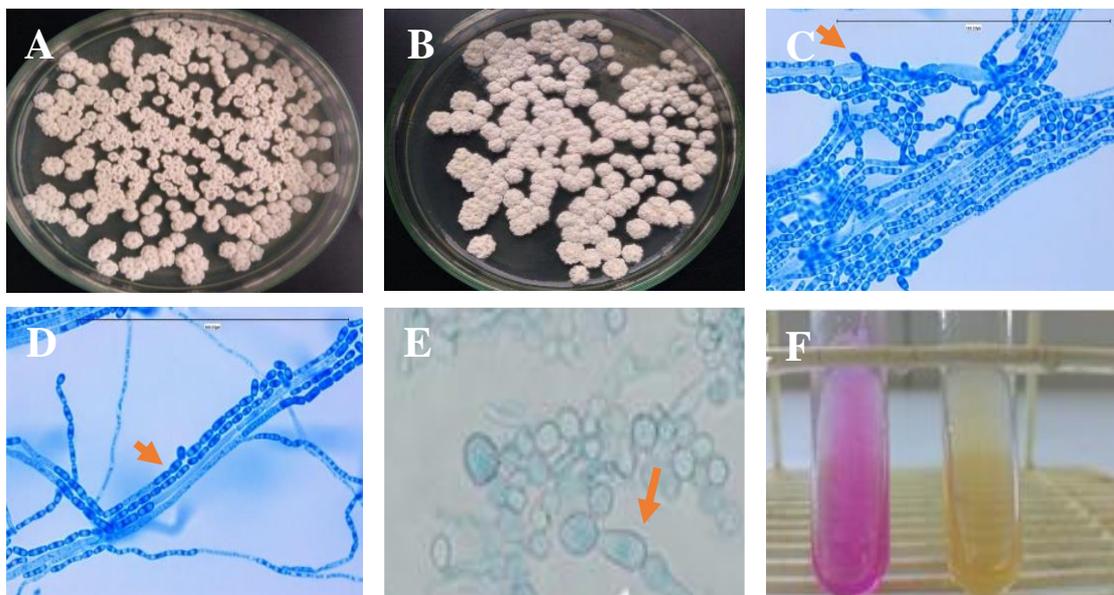
Na identificação por métodos bioquímicos e fisiológicos, todas as espécies de *Trichosporon* são capazes de assimilar diferentes carboidratos, não assimila o nitrato e decompõe a arbutina, além de degradar ureia (Figura 1F), porém, não realizam fermentação (COLOMBO et al, 2011; MONTOYA et al., 2015). Algumas espécies do referido gênero apresentam tolerância a cicloheximida, crescendo em meios de cultivo com concentração de 0,1% do composto (MONTOYA et al., 2015).

A taxonomia de *Trichosporon* spp. baseada nas técnicas de identificação fenotípica, por meio das características macro e micromorfológicas, fisiologia e ecologia gera resultados inconsistentes e muita controvérsia devido as semelhanças entre as espécies. Como o perfil de sensibilidade pode variar de acordo com as espécies, a identificação de *Trichosporon* spp. é de fundamental importância para ajudar nos parâmetros epidemiológicos e definir a associação clínica com o tratamento a antifúngicos (TAVERNA et al., 2014; Milan et al. 2018).

Assim, para a identificação precisa, a utilização de métodos de identificação por galerias, como API®/ ID32 (Biomerieux, França) e VITEK® MS™ (Biomerieux, França), bem como métodos de identificação moleculares estão cada vez mais sendo utilizados (DE ALMEIDA JÚNIOR et al., 2017; RUHNKE et al., 2018). As técnicas moleculares para análise das regiões intergênica do DNA ribossômico e da sequência 26S do DNA ribossômico, além da quantificação de guanina-citosina (mol% G-C) têm se mostrados muito eficientes na prática laboratorial (COLOMBO et al, 2011; MONTOYA et al., 2015). Os genes ribossomais são alvos de regiões de conservação evolutiva, cujas regiões pesquisadas são as IGS (*Intergenic Spaces*) e ITS (*Internal Transcriber Spaces*) das subunidades 26S e 5S do RNA ribossomal (COLOMBO et al, 2011; MONTOYA et al., 2015). Nos últimos anos, foi mostrada a utilidade da técnica de espectrometria de massa para análise de perfis proteicos

por MALDI-TOF, a qual foi capaz de identificar até 16 espécies de relevância clínica. (DUARTE-OLIVEIRA et al., 2017).

Figura 3 - Aspectos macro e micromorfológicos de *Trichosporon* spp.



Legenda: Morfologia das colônias de *T. inkin* (A) e *T. asahii* (B) em cultivo em ágar Sabouraud dextrose, revelando colônias com coloração creme e branca, além de relevo cerebriforme. (C) a seta mostra um blastoconídios; (D) Artroconídios em hifas verdadeiras; (E) Pseudo-hifa e (F) prova da urease mostrando reação positiva (cor rosa) e reação negativa (cor amarela). **Fonte:** Centro Especializado em Micologia Médica – CEMM/UFC (2017).

A identificação precisa desses fungos é muito significativo no cenário clínico para melhorar o tratamento com antifúngico, pois dados da literatura mostram resistência de *T. asahii* a anfotericina B (AMB) – droga considerada padrão-ouro no tratamento das infecções fúngicas sistêmicas (MONTROYA et al., 2015; MILAN et al. 2018; BONGOMIN et al. 2019). Além disso, as outras espécies de relevância clínica parecem ser menos sensíveis *in vitro* a agentes triazólicos em comparação a AMB (CONG et al. 2016; CHALLAPILLA et al. 2019).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o aumento dos casos de infecções causadas por *Trichosporon*, este patógeno tem ganhado destaque como um fungo oportunista e emergente, podendo causar infecções de difícil tratamento. Dessa forma, compreender como o fungo se comporta, bem como suas

características gerais e fatores de virulência são fatores importantes para um diagnóstico precoce e aplicação da terapia adequada.

REFERÊNCIAS

- ABBES, S.; SELLAMI, H.; NEJI, *et al.* Implication of efflux pumps and ERG11 genes in resistance of clinical *Trichosporon asahii* isolates to fluconazole. **J Med Microbiol**, v. 70, p. 001236. 2021.
- ALMEIDA JÚNIOR, J. N.; HENNEQUIN, C. Invasive *Trichosporon* infection: a systematic review on a re-emerging fungal pathogen. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 1629, 2016.
- BENTUBO, H. D. L.; GOMPERTZ, O. F. Effects of temperature and incubation time on the *in vitro* expression of proteases, phospholipases, lipases and DNAses by different species of *Trichosporon*. **SpringerPlus**, v. 3, n. 1, p. 377-387, 2014.
- BONGOMIN, F.; OUT, A.; CALISTI, G., *et al.* *Trichosporon japonicum* Fungemia and Ventricular Assist Device Infection in an Immunocompetent Patient. **Open Forum Infectious Diseases**, 2019.
- BENTUBO, H. D. L.; GAMBALE, W.; FISCHMAN, O. Caracterização laboratorial e comportamento cromogênico de leveduras do gênero *Trichosporon*. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 15, n.1, p. 69-74, 2013.
- CHAGAS-NETO, T. C.; CHAVES, G. M.; COLOMBO, A. L. Update on the Genus *Trichosporon*. **Mycopathologia**, v. 166, p. 121-132, 2008.
- CHALLAPILLA, M.; PATEL, K.; PATEL, B., *et al.* *Trichosporon* – Blood Stream Infection. **Journal of The Association of physicians of India**, v. 67, 2019.
- COLOMBO, A. L.; PADOVAN, A. C. B.; CHAVES G. M. Current knowledge of *Trichosporon* spp. and *Trichosporonosis*. **Clinical Microbiology Reviews.**, v. 24, n. 4, p. 682–700, 2011.
- CONG, L.; LIAO, Y.; YANG, S., *et al.* *In Vitro* Antifungal Activity of Sertraline and Synergistic Effects in Combination with Antifungal Drugs against Planktonic Forms and Biofilms of Clinical *Trichosporon asahii* Isolates. **PLoS One**, v. 11, n. 12, p. 1-12, 2016.
- CORDEIRO, R.A.; SERPA, R.; ALEXANDRE, C.F.U, *et al.* *Trichosporon inkin* biofilms produce extracellular proteases and exhibit resistance to antifungals. **Journal of Medical Microbiology**, v. 159, p. 1-10, 2015.
- CORDEIRO, R.A.; AGUIAR, A.L.R.; DA SILVA, B.N., *et al.* *Trichosporon asahii* and *Trichosporon inkin* Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. **Front Cell Infect Microbiol**, v.11, p. 645812. 2021.
- DE ALMEIDA JÚNIOR, J. N.; FAVERO GIMENES, V.M.; FRANCISCO, E.C., *et al.* Evaluating and Improving Vitek MS for Identification of Clinically Relevant Species of *Trichosporon* and the Closely Related Genera *Cutaneotrichosporon* and *Apiotrichum*. **Journal Clinical Microbiology**, v. 55, n.8, p. 2439-2444, 2017.

DE HOOG, G. S.; GUARRO, J.; GENE, J.; FIGUERRAS, M. J. **Atlas of clinical fungi**. 2th ed., Guanabara, Rio de Janeiro, 2000.

DO ESPÍRITO SANTO, E.P.T.; MONTEIRO, R.C.; DA COSTA, A.R.F, *et al.*. Molecular Identification, Genotyping, Phenotyping, and Antifungal Susceptibilities of Medically Important *Trichosporon*, *Apiotrichum*, and *Cutaneotrichosporon* Species. **Mycopathologia**, v.185, n.2, p. 307-317. 2020.

DUARTE-OLIVEIRA, C.; RODRIGUES, F.; GONÇALVES, S.M., *et al.*. The Cell Biology of the *Trichosporon*-Host Interaction. **Front Cell Infect Microbiol**, v. 7, n. 7, p. 118, 2017.

ESCARRÁ, F.; LEMA, J.; CARACCILO, B., *et al.* *Trichosporon asabii* sepsis associated with urinary catheter in a pediatric burn unit: 2 case reports. **Archivos Argentinos de Pediatría**, v. 115, n. 5, 2017.

FIGUEIREDO-CARVALHO, M.H.; DOS SANTOS, F.B.; NOSANCHUK, J.D., *et al.* L-Dihydroxyphenylalanine induces melanin production by members of the genus *Trichosporon*. **FEMS Yeast Res**, v. 14, n. 6, p. 988-91. 2014.

GUO, L.; YU, S.; HSUEH, P., *et al.* Invasive infections Due to *Trichosporon*: Species Distribution, Genotyping, and Antifungal Susceptibilities from a Multicenter Study in China. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 57, nº 2, 2019.

HALLEN-ADAMS, H.E.; SUHR, M.J. Fungi in the healthy human gastrointestinal tract. **Virulence**, v. 8, n. 3, p. 352-358, 2016.

HAZIROLAN, G.; KOÇAK, N.; KARAGÖZ, A. Sequence-based identification, genotyping and virulence factors of *Trichosporon asabii* strains isolated from urine samples of hospitalized patients (2011-2016). **J Mycol Med**, v. 28, n. 3, p. 452-456. 2018.

ITURRIETA-GONZÁLEZ, I.A.; PADOVAN, A.C.; BIZERRA, F.C., *et al.* Multiple species of *Trichosporon* produce biofilms highly resistant to triazoles and amphotericin B. **PLoS One**, v. 9, n. 10, p.e109553. 2014.

KURAKADO, S.; MIYASHITA, T.; CHIBA, R., *et al.* Role of arthroconidia in biofilm formation by *Trichosporon asabii*. **Mycoses**, v. 64, n. 1, p. 42-47. 2021.

LIU, X.Z.; WANG, Q.M.; GÖKER, M., *et al.* Towards an integrated phylogenetic classification of the Tremellomycetes. **Studies in Mycology**, v. 81, p.85–147, 2015.

MADA, P.K.; AYOADE, F.; LI, A., *et al.*, *Trichosporon asabii* septic thrombophlebitis following lower extremity amputation in an immunocompetent host. **BMJ case reports**, 2018.

MARINÉ, M; BROWN, N.A.; RIAÑO-PACHÓN, D.M.; *et al.* On and under the skin: emerging basidiomycetous yeast infections caused by *Trichosporon* species. **PLoS Pathogens**, v. 11, n. 7, p. e1004982, 2015a.

MARINÉ, M; BOM, V. L. P.; CASTRO, P. A., *et al.* The development of animal infection models and antifungal efficacy assays against clinical isolates of *Trichosporon asabii*, *T. asteroides* and *T. inkin*. **Virulence**, v. 6, n. 5, p. 476-486, 2015b.

MEHTA, V.; NAYYAR, C.; GULATI, N., *et al.* Comprehensive Review of *Trichosporon* spp.: An Invasive and Emerging Fungus. **Cureus**, v. 13, n. 8, p. e17345. 2021.

MILAN, E. P.; SILVA-ROCHA, W. P.; ALMEIDA, J. J. S., *et al.* *Trichosporon inkin* meningitis in Northeast Brazil: first case report and review of the literature. **BMC Infectious Diseases**, 2018.

MONTOYA, A.M.; GONZÁLEZ, G.M. *Trichosporon* spp.: an emerging fungal pathogen. **Med. Univers.**, v. 16, n. 62, p. 37-43, 2014.

MONTOYA, A. M.; GONZÁLEZ, A. S.; PALMAS-NICOLÁS, J. P., *et al.* Genotyping, extracellular compounds, and antifungal susceptibility testing of *Trichosporon asabii* isolated from Mexican patients. **Medical Mycology**, v. 53, n. 5, p 505-511, 2015.

MONTOYA, A.M.; LUNA-RODRIGUEZ, C.E.; TREVIÑO-RANGEL, R. DE J., *et al.* In vivo pathogenicity of *Trichosporon asabii* isolates with different *in vitro* enzymatic profiles in an immunocompetent murine model of systemic trichosporonosis. **Medical Mycology**, v. 00, p. 1-8, 2017.

PADOVAN, A.C.B.; ROCHA, W.P.D.S.; TOTI, A.C.M., *et al.* Exploring the resistance mechanisms in *Trichosporon asabii*: Triazoles as the last defense for invasive trichosporonosis. **Fungal Genet Biol**, v. 133, p. 103267. 2019.

RICHINI-PEREIRA, V. B.; CAMARGO, R. M. P; BAGAGLI, E., *et al.* White piedra: molecular identification of *Trichosporon inkin* in members of the same family. **Revista sociedade brasileira de medicina tropical**, v. 45, n. 3, 2012.

RUHNKE, M.; BEHRE, G.; BUCHHEIDT, D.; *et al.* Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). **Mycoses**, v. 61, n. 11, p. 796-813. 2018.

SIDRIM, J. J.; ROCHA, M. F. G. **Micologia Média à Luz dos Autores Contemporâneos**. Guanabara Koogan, 2004.

SUGITA T.; IKEDA, R.; NISHIKAWA, A. Analysis of *Trichosporon* isolates obtained from the houses of patients with summer -type hypersensitivity pneumonitis. **Journal Clinical Microbiology**, v. 42, n. 12, 2004.

TAVERNA, C. G; CÓRDOBA, S.; MURISENGO, O. A., *et al.* Molecular identification, genotyping, and antifungal susceptibility testing of clinically relevant *Trichosporon* species from Argentina. **Medical Mycology**, v. 52, n. 4, 2014.

VAZQUEZ, J. A. *Trichosporon* Infection. **Current Fungal Infection Reports**, v. 4, n. 1, p. 52-58, 2010.

SOBRE AS AUTORAS

GÉSSICA DOS SANTOS ARAÚJO



Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual do Ceará (2017). Mestre em Ciências Veterinárias pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará (2019), com ênfase em sanidade animal no setor de microbiologia veterinária. Doutoranda em Ciências Veterinárias pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Estadual do Ceará, com desenvolvimento de pesquisas no Centro Especializado em Micologia Médica (CEMM) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) nos seguintes temas: fatores de virulência microbiana, sensibilidade antifúngica e mecanismos de resistências a antimicrobianos. Atualmente, é Professora do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Estácio do Ceará, responsável pelas disciplinas: Virologia e Imunologia Veterinária e Bacteriologia e Micologia Veterinária. Também é Professora do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO), responsável pelas disciplinas: Farmacologia Veterinária, Terapêutica Veterinária e Toxicologia e Plantas Tóxicas. Tem experiência em Microbiologia Veterinária, com ênfase em Micologia veterinária.

CV lattes: <http://lattes.cnpq.br/0990041610353739>

XHAULLA MARIA QUARIGUASI CUNHA FONSECA



Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Vale do Acaraú (2017); especialização em Bioquímica e Biologia Molecular aplicadas, com ênfase em saúde, meio ambiente e agropecuária pela Universidade Estadual Vale do Acaraú (2019); mestrado em Microbiologia Médica pelo Programa de Pós-graduação em Microbiologia Médica pela Universidade Federal do Ceará (2020). Doutoranda em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará. Atualmente, é pesquisadora do Laboratório de Doenças infecciosas- LDI do Núcleo de Biomedicina da Universidade Federal do Ceará -NUBIMED/UFC. Tem experiência nas áreas de parasitologia e microbiologia com ênfase em micologia e bacteriologia, cultura de células e biologia molecular.

CV lattes: <http://lattes.cnpq.br/9703002183812190>

ÍNDICE REMISSIVO

- A**
- Antifúngicos, 34, 61
- B**
- Basidiomiceto, 7
Biofilmes, 7, 52
- C**
- Candida* spp, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 27, 28, 30, 31
Compostos, 7, 18, 34, 45, 61, 76
- D**
- Dermatófito, 34
- E**
- Esporotricose, 61, 71, 72
- F**
- Fatores de virulência, 10, 25, 45, 52, 76
- M**
- Malassezia*, 3, 4, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59
Micologia médica, 2, 18, 73
Microsporum, 34, 35, 41, 42
- P**
- Patogenicidade, 7
- S**
- Sporothrix* spp, 61, 64, 67
- T**
- Taxonomia, 45, 47
Termotolerância, 7
Trichophyton, 34, 35, 38, 41
Trichosporon, 3, 5, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89
Tricosporonose, 76, 80



EDITORA

INVIVO

JUNTOS SOMOS +

WWW.EDITORAINVIVO.COM