



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFEÇÕES FÚNGICAS EMERGENTES

Trabalho submetido por
Inês Nunes Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INFEÇÕES FÚNGICAS EMERGENTES

Trabalho submetido por
Inês Nunes Santos
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Maria Helena Barroso

Outubro de 2015

Dedicatória

À minha mãe, **Lúcia**, sem ela não teria chegado ao fim destes difíceis cinco anos, que nunca me deixou desistir, mesmo quando isso parecia único caminho possível.

Ao meu irmão, **Gonçalo**, que todos os dias o seu sorriso me dá força para continuar a lutar.

Muito obrigada aos dois.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente, ao **Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz**, instituição que me formou, e a todo corpo docente que me acompanhou ao longo destes cinco anos, por me fornecer todos os meios para concretizar este curso e exercer a minha profissão no futuro.

Aos meus colegas, que me acompanharam no decorrer do curso, em especial à minha colega e amiga **Leonor Maciel**, por todas as horas que passamos juntas, todo o apoio mutuo existente, não só em momentos e exames mais complicados, mas também na partilha de muitas vitórias.

Destaco também o meu agradecimento à minha orientadora de estágio de farmácia hospitalar, **Dra. Sandra Carreira**, pela ajuda, apoio e compreensão prestados e pelo seu valor não só como profissional mas também como mulher.

Por último, também bastante importante, agradeço à minha **mãe, irmão**, avós **Henriqueta e Daniel** e às minhas **amigas** de longa data, por me terem apoiado sempre, independentemente das minhas decisões.

Resumo

As infeções fúngicas emergentes são um grande problema do século XXI. A incidência destas patologias deve-se maioritariamente ao facto do número de indivíduos imunodeprimidos estar a aumentar, por diversas razões, entre elas, as mais comuns, doenças infecto-contagiosas, transplantes ou terapêuticas prolongadas com determinados fármacos que promovem uma baixa na imunidade.

Outros factos que levam a este aumento é o próprio microrganismo sofrer alterações intrínsecas, como resistências adquiridas aos fármacos disponíveis atualmente para o tratamento destas infeções, alterações no seu nível de patogenicidade, ou seja, fungos que não apresentavam ser responsáveis por doenças graves reemergem com um nível de patogenicidade superior, e também a mobilidade existente nas populações podendo transferir o agente patogénico para outra zona que nunca permaneceu.

Os géneros *Candida* e *Aspergillus* apresentam-se como os principais responsáveis pelas infeções fúngicas emergentes, mas outros géneros têm emergido com uma patogenicidade superior, são eles *Coccidioides*, *Zygomycetes*, e os géneros responsáveis pelas hialohifomicoses, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Fusarium* e *Paecilomyces*.

Com o intuito de controlar estas infeções estão a ser estudados novos fármacos para combater o problema das resistências, novas estratégias estão a ser testadas para tentar diminuir a acentuada incidência destas patologias.

Outros pontos importantes para controlar estas patologias é intervir no diagnóstico e prevenção, novos investimentos estão a ser feitos nestas áreas, mas também ao nível tecnológico, conduzindo assim para um avanço, com o objectivo de diminuir as infeções fúngicas emergentes.

Palavras-chave : Infeções fúngicas emergentes, terapêutica, epidemiologia, factores de risco, etiologia, aspergilose, candidíase, coccidioidomicose, zigomicose, hialohifomicoses

Abstract

The emerging fungal infections are a major problem of the 21th century. The incidence of these pathologies is mainly due to the fact that the number of immunocompromised individuals is increasing for several reasons, among them the most common are infectious-diseases, transplant, and prolonged therapeutics with certain drugs that lead to a low immunity status.

Other facts that lead to this increase is the microorganism itself, it can suffer intrinsic changes such as acquisition of resistance to drugs that are available for the treatment of the diseases, changes at a pathogenicity level, which means, that the fungi that did not appear to be responsible for severe diseases reemerges with a higher level of pathogenicity and also the populations mobility is making the pathogenic agents able to spread to a place where it has never been before.

The genus *Candida* and *Aspergillus* present themselves as the main responsible for the emerging fungal infections, but other genus have emerged with a higher pathogenicity, they are *Coccidioides*, *Zygomycetes*, and genus responsible for hyalohyphomycoses, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Fusarium* and *Paecilomyces*.

In order to control these infections, new studies with new drugs are being developed to try to fight the problem of acquired resistance, also new strategies are being tested to try to reduce this pathologies.

Other important fact to control these diseases is to intervene in the diagnosis and prevention, new investments are being made in these areas, but also in a more technological level, thus leading to an improvement, with the aim of reducing the emerging fungal infections.

Key-words: Emerging fungal infections, therapy, epidemiology, risk factors, etiology, aspergillosis, candidiases, coccidioidomycosis, zygomycosis and hyalohyphomycose

Índice

Índice tabelas.....	Pág.13
Lista de abreviaturas	Pág.14
Capítulo 1 - Introdução	
1.1 - Introdução.....	Pág.15
Capítulo 2 - Desenvolvimento	
2.1 - Fatores risco	Pág.22
2.2 - Epidemiologia	Pág.24
2.3 - Etiologia das infecções emergentes	Pág.26
2.3.1 - Candidíase	Pág.27
2.3.2 - Zigomicoses	Pág.32
2.3.3 - Aspergiloses	Pág.38
2.3.4 - Coccidiomicose	Pág.45
2.3.5 - Hialohifomicoses	Pág.49
2.3.5.1 - <i>Fusarium spp</i>	Pág.49
2.3.5.2 - <i>Scedosporium spp</i>	Pág.53
2.3.5.3 - <i>Acremonium spp</i>	Pág.57
2.3.5.4 - <i>Paecilomyces spp</i>	Pág.61
2.4 - Novos fármacos	Pág.65
Capítulo 3 - Conclusão	
3.1 - Conclusão	Pág.67
Bibliografia.....	Pág.69

Índice de tabelas

Tabela 1 - Actividade antifúngica de alguns fármacos do grupo azol	Pág18
Tabela 2 - Classificação taxonómica do género <i>Candida</i>	Pág.27
Tabela 3 - Terapêutica para os vários tipos de candidíase	Pág30
Tabela 4 - Classificação taxonómica do <i>Zygomycetes</i>	Pág32
Tabela 5 - Tipos e sintomatologia de zigomicoses.....	Pág33
Tabela 6 - Factores de risco para zigomicoses	Pág35
Tabela 7 - Classificação taxonómica do género <i>Aspergillus</i>	Pág.38
Tabela 8 - Tipos e sintomatologia de aspergiloses	Pág.39
Tabela 9 - Classes de risco para a aspergilose.....	Pág.42
Tabela 10 - Classificação taxonómica do género <i>Coccidioides</i>	Pág.45
Tabela 11 - Classificação taxonómica do género <i>Fusarium</i>	Pág.49
Tabela 12 - Classificação taxonómica do género <i>Scedosporium</i>	Pág.53
Tabela 13 - Classificação taxonómica do género <i>Acremonium</i>	Pág.57
Tabela 14 - Classificação taxonómica do género <i>Paecilomyces</i>	Pág.61
Tabela 15 - Tipo de Patologias provocadas por <i>Paecilomyces</i>	Pág.62

Índice de abreviaturas

5- FC - 5- fluorocitosina

ABPA - Aspergilose Broncopulmonar Alérgica

ADN - Ácido Desoxirribonucleico

ADNr - Ácido Desoxirribonucleico ribossomal

ARN - Ácido Ribonucleico

CDC - Centro de Controlo e Prevenção de Doenças

OMS - Organização Mundial de Saúde

SNC - Sistema Nervoso Central

TT - Tuberculose Tratada

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1 – Introdução

1.1 – Introdução

Na segunda metade do século XX verificou-se um aumento da incidência das infeções fúngicas (Fisher et al., 2012; Jesus, 2013). O número de infeções fúngicas sistémicas aumentou cerca de 207% nas últimas décadas (Robbins et al., 2011). Este aumento significativo tem contribuído para uma taxa excessiva de morbilidade e mortalidade (Pfaller & Diekema, 2004; Stanzani, Tumietto, Vianelli, & Baccarani, 2007).

A micologia médica é de extrema importância para o estudo das infeções causadas pela ampla variedade de fungos existentes, dada a complexidade dos pacientes em risco de infeção e o constante crescimento de espécies fúngicas patogénicas, estas doenças são consideradas um grande desafio no campo do diagnóstico e terapêutica (Pfaller & Diekema, 2004).

A micologia médica destaca-se na primeira metade do século XIX, com a descoberta da primeira infeção provocada por um fungo, nomeadamente por *Tinea favos*, por Gruby e Remak. Já no final deste século, Raimond Jacques Sabouraud efectuou um estudo detalhado sobre fungos patogénicos que causam infeções nos humanos nomeadamente dermatófitos, e Robin descobriu *Candida albicans* como agente etiológico da mucosite (Gomes Paróla, 2010).

O desenvolvimento da terapia antimicrobiana foi um dos principais avanços na história da medicina. As micoses (infeções provocadas por fungos) (Nobre, Esteves, & Cabrita, 1990) são menos frequentes que uma infeção provocada por um vírus ou por bactérias, mas apesar disso não deixam de provocar doenças graves e cada vez mais comuns (Minneman & Wecker, 2006).

Nos Estados Unidos, é na década de 40 que surgem os primeiros estudos sobre actividade antifúngica. Surge o primeiro azol, benzimidazol, estudado por Wooley em 1944, e a griseofulvina por Oxford em 1939 (Espinel-Ingroff, 1996; Anaissie, McGinnis, & Pfaller, 2009).

Verificou-se um aumento significativo de infeções fúngicas sistémicas na década de 1980, o número reduzido de antifúngicos existentes na altura dificultaram o tratamento de doentes com infeções graves. Durante cerca de 30 anos a anfotericina B foi o

fármaco eleito para o tratamento das infeções invasivas, mas a nefrotoxicidade associada a este limitou bastante a sua utilização, só apenas perto dos anos 90 se registaram novos resultados para antifúngicos (Barroso, Meliço-Silvestre, & Taveira, 2014).

O tratamento das infeções fúngicas emergentes ainda é um desafio constante, pois os dados existentes sobre a dose ideal e o tipo de terapêutica adequada estão condicionados, devido à ausência de ensaios efetuados. A duração dos tratamentos tende a ser muito alargada, muitos fármacos antifúngicos são demasiados caros e tem um grande potencial de causar interações com outros tipos de medicamentos ou toxicidade (Huprikar & Shoham, 2013).

Atualmente os antifúngicos existentes são divididos em seis classes, alilaminas, antimetabolitos, o grupo azol, griseofulvina, equinocandinas e polienos (Minneman & Wecker, 2006; Barroso et al., 2014). Estes podem actuar como fungistáticos inibindo o crescimento do microrganismo, ou seja, determina-se a concentração mínima inibitória, ou actua como fungicida em que o fármaco provoca a morte do microrganismo, ou seja, determina-se a concentração necessária para matar 99,9% da população de microrganismos (P. Murray, Rosenthal, & Pfaller, 2014).

As alilaminas são uma classe de antifúngicos que engloba a terbinafina e a naftifina, que actuam inibindo a enzima esqualeno-epoxidase, interferindo na síntese do ergosterol, conduzindo à acumulação de esqualenos tóxicos na membrana citoplasmática (Page, Curtis, Sutter, Walker, & Hoffman, 2004; Minneman & Wecker, 2006; Anaissie et al., 2009; M. Chaudhary, G. Tupe, & V. Deshpande, 2013).

No que respeita à terbinafina, esta é utilizada como fungistático, por via oral e tópica, tem uma absorção superior a 70%, por via oral, em que se utiliza para tratar dermatofitoses da pele e unhas, a nível tópico a absorção é cerca de 5%, e é usada para candidíase cutânea, dermatofitoses e pitiríase versicolor (Minneman & Wecker, 2006; Barroso et al., 2014). A naftifina é utilizada por via tópica para o tratamento de dermatofitoses (Murray et al., 2014).

Nos antimetabolitos encontra-se a 5- fluorocitosina (5- FC), é um antimetabolito da citosina, o seu mecanismo de acção está relacionado com a inibição da síntese do ácido

ribonucleico (ARN), ácido desoxirribonucleico (ADN) e proteínas. Este fármaco penetra na célula fúngica e é convertido em 5- fluorouracil no citoplasma, onde este é convertido em ácido 5- fluorouridílico que então compete com o uracil na síntese do ARN, que resulta em ARN defeituoso e consequente inibição posterior do ADN e síntese proteica (Chaudhary et al., 2013; Murray et al., 2014).

A 5-FC não é utilizada em monoterapia devido à probabilidade de ocorrer resistência secundária por parte dos fungos, as combinações efectuadas com anfotericina B e fluconazol mostram-se eficazes no tratamento da criptococose e candidíase (Murray et al., 2014).

Existem fungos resistentes a este fármaco como os dermatófitos, zigomicetes, fungos dimórficos endémicos e *Aspergillus spp* (Barroso et al., 2014). Pode ter uma acção sinérgica com o FLC e com a anfotericina B, contra o *Cryptococcus* (Minneman & Wecker, 2006; Murray et al., 2014).

A sua administração pode ser oral ou em infusão, esta é bem absorvida no trato gastro intestinal, e bem difundida no organismo humano (Barroso et al., 2014).

O grupo azol, pode dividir-se em imidazóis e triazóis, são na generalidade fungistáticos, quanto aos imidazóis estes podem dividir-se em (Minneman & Wecker, 2006; Barroso, et al., 2014):

- Cetoconazol
- Miconazol
- Clotimazol
- Econazole
- Tioconazol

No que respeita aos triazóis estes são classificados como (Minneman & Wecker, 2006 Barroso et al., 2014):

- Fluconazol
- Itraconazol
- Voriconazol
- Posaconazol
- Ravuconazol

A diferença entre estes tem a ver com presença de dois nitrogénios nos imidazóis e três nitrogénios no triazóis. O seu mecanismo de acção está relacionado com a inibição da 14 α -desmetilase, uma enzima responsável pela conversão de lanosterol em ergosterol, desequilibrando assim a estrutura da membrana celular (Anaissie et al., 2009; Robbins et al., 2011; Chaudhary et al., 2013; Barroso et al., 2014; Murray et al., 2014).

Na tabela 1 irá ser apresentada a actividade antifúngica do grupo azol, em determinados microrganismos destacados para este trabalho (Anaissie et al., 2009):

Tabela 1 - Actividade antifúngica de alguns fármacos do grupo azol. Adaptada de (Anaissie et al., 2009)

Legenda: ++ excelente actividade, +actividade moderada, +/- actividade variável, - actividade nula

* A espécie *Fusarium solani* é resistente à maioria do grupo azol, existe susceptibilidade variável por parte das outras espécies. ** *Rhizopus spp.* apresenta uma susceptibilidade maior que as outras espécies.

Fungos	Fluconazol	Itraconazol	Voriconazol	Posaconazol	Cetoconazol
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++	+
<i>Coccidioides immitis</i>	+	++	++	++	+
<i>Aspergillus</i>	-	++	++	++	-
<i>Fusarium</i>	-*	-*	+/-*	+/-*	-
<i>Zygomycetes</i>	-	+/-**	-	-	-
<i>Scedosporium prolificans</i>	-	-	-	-	+/-

Quanto à griseofulvina este é produzida pelo microrganismo *Penicillium griseofulvum*, o seu mecanismo está relacionado com a inibição da mitose fúngica, pela interação com os microtúbulos existentes dentro da mesma, é usada para o tratamento de dermatofitoses (Barroso et al., 2014; Murray et al., 2014).

No que respeita às equinocandinas, esta classe engloba os fármacos, caspofungina, micafungina, anidulafungina. Existem apenas na formulação intravenosa, estes

fármacos vão inibir a biossíntese do β -1,3 -D- glicano, que provoca alterações na parede celular do fungo, e conduz à sua lise (Anaissie et al., 2009; Barroso et al., 2014; Murray et al., 2014).

Por último os polienos, que são produzidos por bactérias do género *Streptomyces* e são compostos por um anel macrólido. Dentro desta classe são denominadas a anfotericina B e a nistatina. Estes actuam inibindo a síntese do ergosterol na membrana celular fúngica, formando um poro de anfotericina que vai resultar numa perda de macromoléculas e iões da célula (Chaudhary et al., 2013; Page et al., 2004). A formulação convencional da anfotericina B para administração intravenosa é anfotericina B desoxicolato (Murray et al., 2014). Com o objectivo de evolução e principalmente para tentar reduzir os efeitos tóxicos deste medicamento, tem-se inserindo este mesmo fármaco em vesículas fosfolipídicas, lipossomas, o que permite a administração em doses muito maiores e uma diminuição nos efeitos secundários (Barroso et al., 2014).

Em relação à nistatina, esta foi o primeiro antibiótico a ser usado no tratamento das micoses, o seu mecanismo de acção é semelhante ao da anfotericina B, é administrada por via oral e tópica para profilaxia das micoses gastrointestinais e tratamento das candidíases mucocutâneas, respectivamente (Barroso et al., 2014).

Segundo o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) as infeções emergentes caracterizam-se como patologias em que a incidência nos seres humanos cresceu nos últimos vinte anos ou ameaça reemergir num futuro próximo (Centers for Disease Control and Prevention, 2014g).

Estas podem incluir novas infeções resultantes de alterações ocorridas no meio ambiente, evolução do próprio microrganismo como consequência da resistência adquirida pelo mesmo à terapêutica instituída, introdução de um microrganismo patogénico numa nova região ao qual este não estava adaptado, ou então através de um agente que aparentemente se mostrava inofensivo e que reemerge com um nível patogénico bastante superior, que nestes casos se pode espalhar por novas áreas geográficas, ou populações, aumentando assim o risco para a saúde pública (Silva, 2007).

O desenvolvimento no âmbito da agricultura há cerca de 10 000 anos, levou à entrada de diversos microrganismos infecciosos nas populações (Barroso et al., 2014b). Contudo actualmente, o tema das doenças infecciosas está em destaque e por isso levou ao aumento de apoio financeiro, que combinado com fatores de evolução tecnológica, possibilitou um avanço na investigação das mesmas (Fauci, 2001).

Atualmente são conhecidas cerca de 1400 espécies de agentes que originam doença para o ser humano, mas apenas cerca de 177 são designadas como emergentes ou reemergentes. É difícil prever quando, onde e que tipo de microrganismo irá emergir ou reemergir, o que faz com que o controlo e a sua prevenção sejam de elevada importância (Barroso et al., 2014).

Os principais objetivos para resolver a problemática das infeções emergentes é a própria identificação e análise da infeção, assim como a compreensão dos fatores patogénicos do microrganismo (CDC, 2014k).

O processo de infeção pode ocorrer através da entrada do agente por uma via natural ou artificial. Quanto ao grau de infeção este é determinado de acordo com as características do microrganismo e também com o estado imunológico do hospedeiro infetado. As precursões que posteriormente poderão ter dependem do tratamento efetuado e da forma como esta é controlada. Contudo, o mais importante no que respeita a esta matéria é prevenir. De acordo com o CDC, dois terços desta prevenção é feita em meios médicos de forma a controlar a contaminação, minimizando as portas de entrada e apostando na proteção (Heinasmaki & Fawcett-Henesy, 2001).

Outro desafio importante quando se fala nas doenças emergentes é a deteção, e como tratá-las, esta temática está relacionada com a participação dos profissionais de saúde, que serão os primeiros a contactar com este tipo de situações. É necessário que estes estejam capacitados para a deteção de uma doença, considerada emergente (Luna, 2002).

No presente trabalho serão abordadas mais especificamente infeções emergentes relacionadas com fungos. Fungos, segundo Ferreira e colaboradores, (2010) define-se como um “ ser ubiqüitário que desempenha um papel importante na vida do homem, quer de uma maneira benéfica quer de um modo prejudicial”.

A célula fúngica distingue-se da animal por possuir ergosterol na membrana citoplasmática e não colesterol. A parede fúngica, constituída por quitina, é um fator de destaque nos fungos patogénicos, sendo importante na interação fungo-hospedeiro e também no progresso de fármacos antifúngicos (Barroso et al., 2014).

Este tema é bastante relevante devido à panóplia de fungos existente e também pelo facto de nos últimos anos ter-se registado um aumento de patologias provocadas por estes seres, principalmente em indivíduos com o sistema imunitário deficiente (Low & Rotstein, 2011).

A capacidade destes microrganismos sobreviverem de uma forma independente com o seu hospedeiro e possuírem esporos que sobrevivem a diversas condições ambientais, são talvez as características mais importantes para conduzir ao aumento da emergência de fungos patogénicos (Fisher et al., 2012).

Os fungos pertencem ao reino *Eumycota*, em que este inclui os filós *Ascomycota*, *Basidiomycota*, *Zygomycota* e *Chytridiomycota*. O último filo referenciado não está identificado como tendo características patogénicas para o ser humano. Com mais pormenor irão ser destacados os microrganismos, dentro do filo *Zygomycota*, as zigomicoses ligadas o género *Mucor* e *Rhizopus*, no filo *Ascomycota*, onde se inserem a maioria dos fungos que provocam infeção nos humanos, (Barroso et al., 2014) o género *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides*, e em relação às hialohifomicoses os géneros *Scedosporium*, *Acremonium*, *Paecilomyces* e por último *Fusarium*.

As infeções fúngicas emergentes ainda são um constante desafio para os profissionais de saúde que as diagnosticam, monitorizam e tratam. O aumento do leque de microrganismos que provocam estas doenças e o facto do número de indivíduos imunodeprimidos ainda ser bastante superior ao desejável, também tem tornado o controlo desta situação mais difícil.

Capítulo 2 – Desenvolvimento

2.1 – Factores de risco

As doenças provocadas por fungos denominam-se micoses (Nobre et al., 1990), estas podem ser classificadas como cutâneas, subcutâneas e sistémicas. A grande maioria das micoses são de origem oportunista (Barroso et al., 2014), ou seja, infetam o hospedeiro quando este se encontra com a resistência imunológica baixa (Porto editora, 2015).

De uma maneira geral os principais grupos de risco associados às infeções fúngicas emergentes são doentes imunodeprimidos, ou seja, que o seu sistema imunitário não se encontra em condições normais, (Porto editora, 2015) que apresentam doenças infecto-contagiosas, sofreram transplantes, com leucemia aguda ou terapêuticas concomitantes que provocam imunodepressão (Low & Rotstein, 2011).

A maior parte das infeções iniciam-se ao nível do trato respiratório ou da pele, que posteriormente se pode disseminar para múltiplos órgãos, incluído o sistema nervoso central (SNC) (Huprikar & Shoham, 2013).

Como exemplo de doentes mais susceptíveis a este tipo de patologias existem os indivíduos portadores do vírus de imunodeficiência humana (VIH). Nestes pacientes é mais frequente ocorrer infeções ligadas ao *Cryptococcus*, mais especificamente a espécie *neoformans*, verificando-se lesões principalmente no SNC (Rachid Costa, Luli, Carneiro, & Cardoso, 2014).

Neste grupo enquadram-se também doentes transplantados, em que estes podem ser divididos em transplantados de células estaminais hematopoéticas e transplantados de órgãos sólidos. Referente a este último grupo a incidência das infeções fúngicas é cerca de 4 a 50% provocada pelos fungos do género *Candida* e *Aspergillus*, onde 7.9% das infeções ocorrem em transplante pulmonar, 3.4% no transplante cardíaco, 3.1% no fígado, 1.1% no rim e por último 0.7% no pâncreas (Brás et al., 2015).

No caso particular de transplante de órgãos sólidos, 7-10% das infeções fúngicas que ocorrem, surgem posteriormente ao transplante, ou seja, a infeção ocorre no indivíduo recetor do órgão (Huprikar & Shoham, 2013).

Nos doentes hepáticos transplantados por este mesmo órgão, a incidência de infeções fúngicas é de 4% provocadas por *Candida* e 50% por *Aspergills* (Brás et al., 2015).

Dentro dos grupos de risco destacam-se ainda doentes com cancro, com doenças crónicas, quando há utilização excessiva de determinados fármacos nomeadamente terapêutica com citotóxicos, antibióticos, corticosteroides e doentes submetidos a técnicas cirúrgicas agressivas ou submetidos a longos períodos de hospitalização (Costa-de-Oliveira et al., 2007; Barroso et al., 2014; Marin, Stefano, Sinhorelli, & Mendes, 2014).

Um dos principais problemas é que nestes indivíduos, com problemas ao nível do sistema imunitário, os fungos podem originar infeções assintomáticas, apresentando assim manifestações clínicas não detetáveis, doenças ligeiras ou mais acentuadas. Estes agentes são muitas vezes designados como oportunistas, aproveitando-se dos sistemas imunitários deficientes para gerar uma infeção, e nos indivíduos com este quadro de imunossupressão, muitas vezes as manifestações clínicas diferem do habitualmente conhecido e por isso faz com que não sejam diagnosticadas correctamente (Martins, Melo, & Heins-Vaccari, 2005).

As infeções fúngicas associadas às partes cutânea e subcutânea também possuem elevada importância, pois podem estar frequentemente associadas a pessoas com atividade profissional ligada à agricultura, à pecuária ou ao trabalho de jardinagem, em que estes podem estar expostos a ocorrência de pequenas lesões provocadas por exemplo por espinhos, ou qualquer material cortante ou agressivo para a pele, sendo assim, considerado também, estes indivíduos como um grupo de risco de contaminação fúngica através das lesões provocadas (Marin et al., 2014; Brás et al., 2015).

2.2 – Epidemiologia

A epidemiologia é o “ estudo da distribuição e fatores determinantes das doenças e lesões nas populações humanas” (Kramer & Pinhão, 2004).

No que respeita à epidemiologia na infecção fúngica, esta tem evoluído ao longo das últimas duas décadas visto que a incidência de micoses esta a aumentar (Nucci & Marr, 2005; McCall & Baddley, 2010).

Para clarificar se um surto de uma doença infecciosa, tem origem natural ou num acto de terrorismo, recorre-se a investigações epidemiológicas, um laboratório de microbiologia é essencial para este processo, pelo apoio prestado na parte de isolamento e identificação dos patogénicos, também na identificação de reservatórios e modos de transmissão (Barroso et al., 2014).

Cada indivíduo apresenta um perfil de doença singular, assim como cada população, o quadro de doença vai diferir no modo de interacção entre indivíduos, e do ambiente em que a população vive o seu quotidiano (Barroso et al., 2014).

Das infeções fúngicas sistémicas existentes na Europa, as provocadas por *Candida* encontram-se em sétimo lugar (Leroy et al., 2009).

As espécies de *Candida* e *Aspergillus*, representam cerca de 70% das espécies que provocam infeções fúngicas. Um dos fatores para esta elevada percentagem é o facto destes dois microrganismos, mencionados anteriormente, possuírem uma determinada tendência para a formação de biofilmes nos aparelhos médicos., como é o caso de cateteres venosos e urinários. Sendo por estas razões a *C. albicans* a terceira causa de infeções ligadas a contaminação de dispositivos médicos, responsável por cerca de 30% da mortalidade associada a esta problemática (Robbins et al., 2011).

A ocorrência de patologias invasivas provocadas por *Aspergillus* e por *Fusarium*, aumentaram significativamente, no entanto também tem sido reportado que algumas espécies de *Zygomycetes*, seguiram a tendência de crescimento das anteriores. (Nucci & Marr, 2005) Muitos fatores têm contribuído para este aumento, como factores ambientais, o uso crescente de dispositivos intravenosos, nutrição parentérica (Rolston, 1960) ou uso de antimicrobianos como profilaxia. Pois o uso empírico destes de uma forma generalizada e liberal, pode causar danos involuntários na saúde, como alterações

no hospedeiro aumentado a probabilidade de imunossupressão e conseqüentemente irá elevar o risco de ocorrer uma infecção (Singh, 2001; Nucci & Marr, 2005).

A taxa de infecção por fungos e a sua emergência, pode variar consoante a região demográfica, pois são dependentes de factores de risco subjacentes ao local, e também consoante as práticas médicas locais (Nucci & Marr, 2005; Anaissie et al., 2009; Faria-Ramos et al., 2014).

Actualmente em Portugal, existem dados escassos sobre a epidemiologia das infecções fúngicas, apenas existe alguma informação epidemiológica sobre alguns microrganismos em particular, como *Candida*.

O primeiro estudo epidemiológico sobre fungos, realizado em Portugal, foi efectuado num hospital universitário do Porto, por Costa de Oliveira e colaboradores, que avaliou a epidemiologia das infecções fúngicas sistémicas. Teve uma duração de 12 meses, em que foram obtidas amostras sanguíneas dos respectivos doentes. Este estudo revelou uma incidência de infecção por *Candida* de 2,7 casos por cada 1000 internamentos hospitalares, em que 35 % foi provocado por *C.albicans*, seguido de *C. parapsilosis* (25.6%), com uma mortalidade de 39.3% em que neste caso estava associado maioritariamente a *C.glabrata* e *C.tropicalis* (Costa-de-Oliveira et al., 2007).

Em 2009, foi realizada outra investigação epidemiológica na unidade de cuidados intensivos (UCI) do Hospital Egas Moniz, de entre Maio e Dezembro, numa população de 46 doentes, onde foram efectuados testes de susceptibilidade dos isolados aos antifúngicos como voriconazol, fluconazol, caspofungina, anidulafungina e anfotericina B. Foi efectuada também a identificação das espécies de *Candida* existentes nas amostras. Observou-se uma incidência de 12,8% de candidíase invasiva. A distribuição de espécies foi de *C. albicans*, 59,3%, *C. glabrata*, 15,5%, *C.krusei*, 12,4%, *C. tropicalis*, 9,7% e *C. parapsilosis*, 3,1%. A resistência ao fluconazol verificou-se num pequeno número de isolados, nomeadamente em *C. krusei* e *C. glabrata*. Não foi observada resistência ao voriconazol ou à anfotericina B (Gomes Paróla, 2010).

Devido à elevada importância médica das infecções fúngicas sistémicas e sua forte associação a desfechos menos favoráveis é urgente e necessário estudos de vigilância epidemiologia a fim de avaliar a distribuição geográfica das espécies e potenciais mudanças nos perfis de susceptibilidade antifúngica (Faria-Ramos et al., 2014).

2.3 - Etiologia das infecções emergentes

Como já referido anteriormente, nas décadas recentes, determinadas espécies de fungos têm emergido, sendo responsáveis por diversas doenças no ser humano. (Nucci & Marr, 2005; Pfaller, Pappas, & Wingard, 2006; McCall & Baddley, 2010; Low & Rotstein, 2011; Abu-Elteen & Hamad, 2012; Fisher et al., 2012; Jesus, 2013)

As espécies associadas aos género *Candida* e *Aspergillus* destacam-se significativamente ao nível da etiologia das infecções fúngicas emergentes (Singh, 2001; Fortún, 2011). Mas ao longo das últimas décadas também outros géneros se têm destacado e têm aumentado as suas implicações ao nível das doenças fúngicas emergentes, como é o caso de espécies ligadas ao género *Zygomycetes*, (Ribes, Vanover-Sams, & Baker, 2000; Chayakulkeeree, Ghannoum, & Perfect, 2006) *Fusarium*, (Nucci & Marr, 2005) *Scedosporium*, *Paecilomyces*, (Pfaller & Diekema, 2004) *Acremonium*, e *Coccidioides immitis* (Idemyor, 2003; Pfaller, et al., 2006; Fortún, 2011; Abu-Elteen & Hamad, 2012; Fisher et al., 2012; Huprikar & Shoham, 2013).

O número acentuado, e cada vez maior de hospedeiros com a imunidade comprometida, como doentes com diabetes, infetados com VIH, transplantados, com cancro, entre outros, assim como a utilização de determinados métodos médicos invasivos, o aumento da resistência aos antifúngicos disponíveis, formam todos juntos, um conjunto de fatores que promovem o aumento das infecções fúngicas emergentes (McCall & Baddley, 2010; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Diversos estudos e investigações têm sido desenvolvidos para determinar a importância clínica dos fungos emergentes, assim como as infecções provocadas pelos mesmos, o seu correcto diagnóstico e terapêutica, são pontos a destacar para uma evolução positiva no controle destas doenças (Nucci & Marr, 2005).

2.3.1 – Candidíase

Tabela 2 – Classificação taxonómica do género *Candida* (National Center for Biotechnology Information, 2015a):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Saccharomycetes</i>
Ordem	<i>Saccharomycetales</i>

As espécies do género *Candida* são habitantes comuns da flora normal humana, estão presentes por exemplo, na pele, no trato gastrointestinal ou no genital, são também encontradas muitas vezes no meio ambiente, especialmente em superfícies (Lass-Flörl, 2009).

A apresentação clínica

Candida é a principal causa de infeções fúngicas, cerca de 70-90% no total de micoses são provocadas pela mesma. A doença provocada por este microrganismo é denominada de candidíase (Lass-Flörl, 2009; Leroy et al., 2009).

Nas últimas duas décadas a incidência de infeções ao nível sistémico por *Candida* têm aumentado em indivíduos imunodeprimidos (Sabino et al., 2010).

A espécie *Candida albicans* é predominante, na causa desta patologia (Pfaller et al., 2006; Lass-Flörl, 2009; Leroy et al., 2009; Low & Rotstein, 2011; Faria-Ramos et al., 2014; Orasch et al., 2014). Embora espécies como *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* estejam a emergir como responsáveis por desencadear candidíase (Lass-Flörl, 2009; Low & Rotstein, 2011).

A infeção provocada pelo género *Candida* é a infeção fúngica sistémica mais frequente ao nível hospitalar, normalmente associada a uma estadia hospitalar longa e com uma elevada taxa de mortalidade (Sabino et al., 2010).

De acordo com o CDC o tipo de patologias mais comuns provocadas pelo género *Candida* são (CDC, 2014g):

- Candidíase orofaríngea e esofágica

Este é um tipo de patologia incomum nos indivíduos saudáveis, desenvolve-se na boca ou garganta, caracteriza-se por apresentar manchas brancas ou placas na língua e noutras membranas mucosas orais (CDC, 2014g).

- Candidíase genital

Ocorre quando existe crescimento excessivo da levedura na vagina. Esta infeção é relativamente comum, quase 75% das mulheres adultas tiveram pelo menos um episódio desta infeção ao longo da vida (CDC, 2014g).

- Candidíase invasiva

Este tipo de infeção é apresentada como a mais grave, sendo comum em pacientes hospitalizados, está instalada na corrente sanguínea e pode afectar órgãos como o coração, cérebro, os olhos e os ossos (CDC, 2014g).

Factores de risco

De acordo com um estudo efetuado em Portugal em 2007, o mesmo reportou que a incidência de *C. albicans* era mais visível em doentes que apresentavam terapêutica com corticosteroides, amins vasoactivas ou nutrição parentérica, quanto à *C. glabrata* foi mais comum em doentes a fazer hemodialise ou dialise peritoneal (Costa-de-Oliveira et al., 2007).

A colonização na membrana mucosa por parte do género *Candida* é considerada crítica e de elevada importância, principalmente em pacientes que apresentam uma terapêutica prolongada com antibióticos (Lass-Flörl, 2009).

Outros fatores de risco associados são o uso de técnicas médicas invasivas, como a utilização de cateteres, nutrição parentérica, procedimentos cirúrgicos invasivos, ocorrência de falha renal, uso de esteróides, neutropenia, doenças auto-imunes, cirurgia

abdominal, transplante de órgãos, queimaduras, e uma longa estadia nas UCIs (Costa-de-Oliveira et al., 2007; Lass-Flörl, 2009; Sabino et al., 2010; CDC, 2015a).

As infeções invasivas causadas por este microrganismo estão associadas a altas taxas de mortalidade, especialmente nas UCI. A rápida intervenção ao nível da terapêutica é essencial para o controlo da doença, reduzindo assim a taxa de mortalidade (Leroy et al., 2009).

Evidência clínica

De acordo com uma pesquisa efetuada pela Confederação Europeia de Micologia Médica, a incidência de infeções fúngicas provocadas pelas espécies de *Candida* que não a *C. albicans* é de 14% para *C. glabrata* e *C. parapsilosis*, 7% para *C. tropicalis* e 4% para *C. krusei* (Lass-Flörl, 2009).

Um estudo realizado, sobre infeções fúngicas invasivas pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do cancro, reportou *C. albicans* como responsável por 70% de doença nos pacientes com tumores sólidos e 36% de doença em pacientes com doenças hematológicas (Lass-Flörl, 2009).

Em Portugal, uma investigação sobre distribuição de espécies fúngicas e susceptibilidade antifúngica, reportou que a incidência da infeção fúngica sistémica foi de 0.88 em cada 1000 admissões. Em que 40 % das infeções eram por *C. albicans*, a mais prevalente, seguida por *C. parapsilosis* (23%) e *C. glabrata* (13%), a maior parte dos isolados recolhidos tinham origem em doentes internados na UCI ou em doentes admitidos para cirurgias. A taxa de mortalidade associada à infeção fúngica sistémica foi de 25%, em que na maiorida dos casos estava associada a *C. glabrata* (Faria-Ramos et al., 2014).

Outro estudo realizado também em Portugal, num hospital de oncologia durante 6 anos, avaliou a distribuição das espécies de *Candida* e a sua susceptibilidade antifúngica. As condições médicas presentes eram de 64,5% para tumores sólidos e 28,2% para doenças hematológicas. A incidência de infeção foi de 2 casos em 1000 internados e a taxa de mortalidade foi de 31,9%. As espécies mais frequentemente encontradas foram *C.*

albicans (48,7%), seguida por *C. parapsilosis* (20,2%), *C. tropicalis* (8,4%), *C. krusei* (6,7%) e por último *C. glabrata* (5,0%) (R. Sabino et al. 2010).

Em Espanha, em 2012 , foi realizada também uma investigação sobre a distribuição de espécies de fungos, nas amostras apresentadas, e a sua susceptibilidade antifúngica, a incidência foi de 0.92 episódios em cada 1000 internamentos, e verificou que a maioria dos infectados (65.2%) foram doentes que se encontravam na UCI, a espécie predominante foi a *C. albicans* com 44.66% seguida da *C. parapsilosis* com 26.58% (Peman et al., 2012).

Terapêutica

Quando se trata de infeções cutâneas e mucocutâneas, em pacientes que não apresentam problemas ao nível do sistema imunitário, o tratamento tópico é sempre preferencial (P. R. Murray, Rosenthal, Kobayashi, & Pfaller, 2002).

A terapêutica instituída para a candidíase disseminada vai depender do órgão envolvido e do estado imune do paciente (Murray et al., 2002).

A tabela seguinte irá apresentar, de acordo com as *guidelines* de prática clínica, o tratamento mais adequado para os vários tipos de candidíase (Pappas et al., 2009):

Tabela 3 - Terapêutica para os vários tipos de candidíase, Adaptado de (Pappas et al., 2009).

Tipo de infeção	Terapia primária	Terapia alternativa
Infecção do tracto urinário e genital	Fluconazol durante 2 semanas	Cistite : Anfotericina B desoxicolato ou flucitosina Pielonefrite : Anfotericina B desoxicolato conjugada ou não com 5 -FC ou apenas 5 -FC
Candidíase disseminada crónica	Fluconazol - pacientes estáveis Anfotericina lipossomal - pacientes muito doentes	Equinocandinas durante algumas semanas seguida de fluconazol

Pericardite, miocardite e tromboflebite.	Anfotericina B lipossomal, Fluconazol ou equinocandinas	Fluconazol após estabilização do doente
Endocardite	Anfotericina lipossomal com ou sem 5-FC ,ou Anfotericina B desoxicolato conjugada ou não com 5-FC ou ainda equinocandinas	Fluconazol
Infeção no SNC	Anfotericina lipossomal com ou sem 5-FC, durante bastantes semanas seguida de fluconazol	Para intolerantes a anfotericina B lipossomal utilizar fluconazol
Endoftalmite	Anfotericina B desoxicolato conjugada com 5-FC ou uso de fluconazol Aconselhada a intervenção cirúrgica em doentes com o olho muito afetado	Anfotericina lipossomal, voriconazol e equinocandinas
Candidíase neonatal	Anfotericina B desoxicolato ou fluconazol	Anfotericina lipossomal
Candidíase esofágica	Fluconazol, equinocandinas ou anfotericina B desoxicolato	Itraconazol, voriconazol ou posaconazol
Candidíase orofaríngea	Clotrimazol, nistatina, fluconazol	Itraconazol, posaconazol, voriconazol, equinocandinas e anfotericina B desoxicolato

Quando o teste, ao nível das secreções respiratórias, se apresenta positivo para o género *Candida*, a terapêutica imediata não é recomendada, pois é necessário um teste histopatológico posterior para confirmar o diagnóstico (Pappas et al., 2009).

2.3.2 - Zigomicoses

Tabela 4 - Classificação taxonómica de *Zygomycetes* (Dalboge & Lange, 1998; Kwon-Chung, 2012):

Filo	<i>Zygomycota</i>
Classe	<i>Zygomycetes</i>
Ordem	<i>Mucorales/Entomophthorales</i>

Dentro da classe dos *Zygomycetes* as espécies patogénicas para o homem pertencem à ordem *Mucorales* e *Entomophthorales*, que dão origem a uma infeção denominada de zigomicose ou mucormicose (Nobre et al., 1990) que está associada a uma alta taxa de mortalidade (Lass-Flörl, 2009; Duffy et al., 2014).

Estes fungos são normalmente encontrados no solo e em associação com a matéria orgânica em decomposição, como plantas mortas ou madeira podre (Nobre, 1990; Nosari et al., 2000; Anaissie et al., 2009; CDC, 2014c).

Apresentação clínica

As infeções fúngicas provocadas por *Zygomycetes*, em populações de risco, correspondem a 5- 12% das infeções fúngicas totais (Ribes et al., 2000).

Zigomicoses provocadas por *Zygomycetes Mucorales*, são responsáveis por um amplo espectro de infeções, mais ao nível citadino, são consideradas raras, mas frequentemente fatais, pois as suas consequências envolvem normalmente mecanismos de invasão vascular e necrose. Por outro lado as zigomicoses provocadas por *Entomophthorales* são mais frequentes em zonas tropicais, são normalmente crónicas, subcutâneas ou intra-abdominais, caracterizam-se por não possuírem invasão vascular (Anaissie et al., 2009).

A grande maioria dos *Zygomycetes* tem uma ampla distribuição geográfica, estes utilizam uma grande variedade de fontes de nutrientes para se alimentarem, todos são bastante tolerantes a temperaturas elevadas, crescendo a mais de 37 °C, especialmente o género *Rhizopus*, exibem uma capacidade de crescimento bastante alta em substratos de hidratos de carbono, (Anaissie et al., 2009) e em vários ambientes (Duffy et al., 2014).

No presente trabalho irão ser destacadas as zigomicoses ligadas à ordem *Mucorales*. Estas patologias podem ser divididas em rinocerebral, pulmonar, as mais comuns devido à inalação de esporangiósporos com disseminação no trato respiratório, gastrointestinal, a menos comum, ocorre essencialmente no estômago, cólon e íleo em pessoas mal nutridas ou indivíduos transplantados, a cutânea, em que esta se pode dividir em primária e secundária, quando a contaminação é feita diretamente através de uma fissura na pele ou quando o patógeno se espalha ao nível sistémico, respetivamente. E por último a disseminada que pode ser consequência de qualquer uma das mencionadas anteriormente, mas também está associada a problemas hematológicos malignos (Nosari et al., 2000; Anaissie et al., 2009; CDC, 2014c).

Em primeiro lugar na etiologia das zigomicoses destaca-se o género *Rhizopus* (Rammaert et al., 2012; Jonathan Duffy et al., 2014) sendo responsável por aproximadamente metade das infeções existentes por *Zygomycetes*, a forma mais frequente é a zigomicose rinocerebral, em segundo lugar destaca-se *Absidia corymbifera* e em terceiro o género *Mucor* (Pfaller & Diekema, 2004; Chayakulkeeree et al., 2006; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

É possível distinguir os tipos de mucormicose através da interpretação dos sintomas reportados pelo doente. Os sintomas apresentados para por cada uma são (CDC, 2014d).

Tabela5 – Tipos e sintomatologia de zigomicoses, Adaptado de (CDC, 2014d).

Tipo de zigomicose	Sintomas
Rinocerebral	Face inchada ao nível unilateral, dores de cabeça, congestão nasal, dor nos seios nasais, corrimento de sangue nasal, febre, quando a infeção se espalha ocorre perda da função muscular ocular, “queda da pálpebra”, distúrbios de visão
Pulmonar	Tosse com ou sem sangue, febre, dor torácica, falta de ar, em casos graves provoca necrose do tecido pulmonar
Gastrointestinal	Dor abdominal inespecífica e distensão associada a náuseas e vômitos, diarreia intercala com obstipação

Cutânea	<p><u>Primária</u> – inflamação com libertação de pus, abscessos , inchaço dos tecidos, a lesão pode aparecer vermelha e dura e muitas vezes evoluir para necrose</p> <p><u>Secundária</u> – lesão já vermelha (eritemosa) e posteriormente evolui para necrose</p>
Disseminada	Letargia, alterações do estado mental

O principal modo de transmissão de uma zigomicose está relacionado com a inalação de esporos destes microrganismo. Existem ambientes considerados de risco elevado para despoletar esta patologia, como é o caso de indústrias de madeira e malte, ou trabalhos de escavação, construção civil ou o contacto com filtros de ar contaminado, nestes casos destaca-se principalmente o tipo pulmonar e rinocerebral. No que respeita à zigomicose cutânea esta pode ter origem em traumas existentes na pele como feridas, queimaduras onde, ocorre contaminação, ou até por picada de um insecto contaminado, quanto ao tipo gastrointestinal ocorre através de comida ou ervas contaminadas (Ribes et al., 2000; Idemyor, 2003; Chayakulkeeree et al., 2006).

Factores de risco

Em anos recentes tem-se verificado um aumento das zigomicoses em doentes imunocomprometidos nomeadamente transplantados quer de células estaminais quer de órgãos sólidos. Outros grupos de risco a destacar são os diabéticos principalmente quando a cetoacidose está evidenciada e os doentes que apresentam doenças malignas ao nível hematológico (Anaissie et al., 2009; Abu-Elteen & Hamad, 2012; Rammaert et al., 2012).

A mucormicose exhibe normalmente uma forma bastante aguda e uma percentagem de evolução para a morte de cerca de 70-100% (Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Na tabela 6 são apresentados os factores de risco associados a esta patologia, quer em pessoas imunocompetentes quer em imunodeprimidos (Anaissie et al., 2009):

Tabela 6 – Factores de risco para zigomicose, Adaptada (Anaissie et al., 2009)

Imunodeprimidos	Imunocompetentes
Diabetes mellitus / cetoacidose	Cirurgia ou uso de materiais contaminados
Doenças malignas hematológicas	Trauma acentuado e consequente contaminação
Transplantes de células estaminais	Uso de medicamentos intravenosos
Transplantes de órgãos sólidos	Terapia com deferoxamina
Falência renal crónica	Problemas de contaminação associados a UCI
Terapêutica imunossupressora	

A influência na terapêutica de deferoxamina na causa da zigomicose já é conhecida desde 1980, a diabetes é um factor predisponente em 40-46% dos casos, leucemia e linfoma em 15-21%, cancro e falha renal em 5%, condições não definidas 20% e por último 9% para pacientes em que não foi identificada outra patologia (Anaissie et al., 2009).

Evidência clínica

Um estudo de revisão feito por M. Roden, Mauren e colaboradores (2005) destacou a zigomicose como sendo uma doença fúngica emergente, investigando 929 casos da mesma. A idade média dos doentes foi de \approx 40 anos (38,8) e 65% eram do sexo masculino. De acordo com os resultados apresentados, ao nível global, dos 36% de doentes existentes com diabetes, 44% morreram, e dos 17% que apresentavam uma doença maligna, 66% morreram.

Os tipos de infecção apresentada pelos doentes foi de 39% para infecção rinocerebral, sem envolvimento cerebral, apenas com infecção dos seios perinasais, 24% de infecção pulmonar, 19% de zigomicose cutânea e por fim em 23% dos casos zigomicose disseminada. Quanto à taxa de mortalidade, esta variou de acordo com o local e infecção 96% de pacientes com doença disseminada, 85% com infecção gastrointestinal e 76%

com infecção pulmonar morreram. Sendo que a taxa de mortalidade ao nível global foi de 54% (Roden et al., 2005).

Em relação à taxa de sobrevivência esta foi de 3% para doentes não tratados com qualquer terapêutica, 61% para os casos tratados com anfotericina B, 57% para casos resolvidos apenas com cirurgia e 70% para casos tratados com antifúngicos e cirurgia (Roden et al., 2005).

Um estudo de revisão realizado em 2006 verificou que doentes com diabetes mellitus tinham predisposição para casos de zigomicoses, reportando cerca de 36-88% dos infetados, em primeiro lugar dentro desta percentagem encontram-se os indivíduos que não possuíam ainda qualquer diagnóstico de diabetes mellitus, ou seja, desconheciam a doença, e em segundo estão então os tipo 1 e tipo 2. A forma mais encontrada de patologia nestes doentes foi de 66% para envolvimento apenas dos seis perinasais, sem envolvimento cerebral, e 16% para a pulmonar. A taxa de sobrevivência neste caso foi de 60% (Chayakulkeeree et al., 2006).

Outra investigação realizada por um conjunto de investigadores da Confederação Europeia de Micologia Médica sobre zigomicoses em que esta foi destacada como uma infeção fúngica emergente, reuniram cerca de 203 casos de zigomicose ocorridos em 13 países da Europa entre 2005 e 2007. Aproximadamente 60% dos pacientes eram homens e tinham idades aproximadas de 50 anos (Saliba, 2012).

As condições médicas foram de 44% para neoplasias hematológicas, 15% para trauma, 9% de transplantados de células hematopoéticas e 9% de doentes com diabetes mellitus. Quanto aos resultados, as manifestações mais comuns foram a zigomicose pulmonar com 30%, rinocerebral com 27%, tecidos moles com 26 % e por fim doença sistémica com 15%. No que respeita à identificação da espécie de fungos verificou-se que em 34% dos casos foi de *Rhizopus* e 19 % para *Mucor* (Saliba, 2012).

A terapêutica instruída foi a remoção cirúrgica sempre que possível, seguida da utilização de formulações com anfotericina B em 39%, posaconazol em 7% e ambos os agentes em 21%. A taxa de mortalidade apresentada foi de 47% (Saliba, 2012).

Terapêutica

O prognóstico contra esta patologia é bastante fraco, por este motivo as tentativas para realizar um diagnóstico precoce é um ato muito importante e incentivado pelo clínicos, em que o tratamento deve ser iniciado rapidamente (Chayakulkeeree et al., 2006).

Foi verificada uma redução na mortalidade por zigomicose após a administração anfotericina B lipossomal, sendo este o fármaco de primeira linha. Foi revelado também eficácia por parte do posaconazol quando administrado contra o género *Mucor* (Chayakulkeeree et al., 2006).

É de destacar o uso da remoção cirúrgica como primeira linha, dada a agressividade ao nível da invasão vascular da doença, e a posterior evolução para necrose. Este será mesmo o tratamento mais recomendado e deve ser efetuado de uma maneira bastante rápida, para evitar consequências mais graves para o doente (Chayakulkeeree et al., 2006; Pfaller & Diekema, 2004).

Outra investigação realizada em 2012, a nível hospital verificou que a utilização de anfotericina B na sua forma lipossomal juntamente com a cirurgia seria o tratamento mais eficaz para a possível cura da zigomicose (Rammaert et al., 2012).

Por fim, um estudo realizado em 2013, direccionado para o tratamento das infeções fúngicas emergentes, comprovou também, terapêutica recomendada no caso de ocorrerem patologias provocadas por *Zygomycetes*. Em primeiro lugar destaca-se novamente a remoção cirúrgica como a opção mais correcta e mais eficaz, quando esta não é possível, recorre-se à administração de anfotericina B lipossomal em isolado, e em terceiro lugar à combinação de uma equinocandina juntamente com anfotericina B lipossomal ou então o uso de posaconazol em doentes com intolerância ou falha em relação ao uso de anfotericina B (Huprikar & Shoham, 2013).

2.3.3 – Aspergiloses

Tabela 7 - Classificação taxonômica do género *Aspergillus* (NBCI, 2015b):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Eurotiomycetes</i>
Ordem	<i>Eurotiales</i>

Os fungos do género *Aspergillus*, são fungos anamórfico (assexuados), filamentosos, que produzem esporos ou conídios. Espécies de *Aspergillus* são comuns em todo o mundo. Causam uma patologia denominada de aspergilose (Pfaller et al., 2006).

São ubiqüitários, têm tendência para crescer em matéria orgânica e são capazes de crescer a uma temperatura de 37 °C (Anaissie et al., 2009). Os conídios ou esporos existentes nestes fungos são facilmente libertados na atmosfera e possíveis fontes de transmissão da doença. (Abu-Elteen & Hamad, 2012; Meersseman, Lagrou, Maertens, & Van Wijngaerden, 2007).

Apresentação clínica

A aspergilose é uma doença provocada pelo género *Aspergillus* (CDC, 2014a), 95% das infeções provocadas por estes fungos estão associadas a, *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* (Anaissie et al., 2009; Pfaller et al., 2006).

As aspergiloses estão associadas a 9 - 34% de infeções emergentes causadas em doentes transplantados de órgãos sólidos, em que os mais comuns são fígado, coração e pulmão. A utilização de antifúngicos como profilaxia não afectou a incidência das aspergiloses nem a mortalidade provocada por esta patologia (Saliba, 2012).

Dentro do género *Aspergillus* nomeadamente os conídios de *A. fumigatus* têm uma elevada tendência para se depositar nos alvéolos pulmonares e a situação clínica evoluir para pneumonia, sendo o principal responsável por esta patologia (Lass-Flörl, 2009; Huprikar & Shoham, 2013). Esta doença pode ser dividida em vários tipos, e apresentar determinadas características ou sintomas, são eles (CDC, 2014e):

Tabela 8 – Tipos e sintomatologia de aspergiloses, Adaptado de (CDC, 2014e).

Tipo de aspergilose	Definição	Sintomas
Broncopulmonar alérgica	Inflamação nos pulmões	Tosse, pieira, falta de ar e febre
Aspergiloma ou “bola de fungo”	Bola de <i>Aspergillus</i> que cresce nos pulmões ou seios paranasais, mas normalmente não se espalha para outras partes do corpo	Tosse com ou sem sangue e falta de ar
Sinusite alérgica por <i>Aspergillus</i>	Inflamação nos seios paranasais	Congestão e corrimento nasal, dor de cabeça, falta de olfacto
Aspergilose pulmonar crónica	Ocorre a longo prazo (3 meses ou mais), em que o <i>Aspergillus</i> pode formar buracos nos pulmões, que se caracterizam por uma ou mais esferas de fungos (aspergilomas)	Perda de peso, tosse com sangue, fadiga, falta de ar
Aspergilose invasiva	Uma infecção grave que geralmente afecta imunodeprimidos. Aspergilose invasiva é mais comum nos pulmões, mas pode também espalhar-se para outras partes do corpo.	Febre, dor no peito, tosse com ou sem sangue, falta de ar

A aspergilose invasiva, ocorre exclusivamente em indivíduos com o sistema imunitário deficiente, por isso torna-se mais complicado saber com certeza quais os sintomas definidos para este tipo de aspergilose. O seu contágio é feito pelo ar inspirado contaminado e posteriormente dá-se a sua fixação nos alvéolos pulmonares (Abu-Elteen & Hamad, 2012; CDC, 2014e). Este é tipo de patologia é a que apresenta níveis mais altos de mortalidade e morbidade dentro das aspergilose (Meersseman et al., 2007).

Outro tipo de aspergilose também de destaque é a aspergilose cutânea, em que o microrganismo entra no corpo através de uma fissura existente na pele e causa uma infecção, normalmente também só decorre em pessoas com o sistema imunitário debilitado e quando não é devidamente cuidada pode evoluir para aspergilose invasiva (CDC, 2014j).

Nos últimos 10 anos, *A. fumigatus* tem mostrado uma prevalência superior a 90% como causa das infeções fúngicas ligadas ao *Aspergillus* (Abu-Elteen & Hamad, 2012).

A aspergilose tem emergido como uma doença de elevada importância ao nível das UCIs nos hospitais. Um estudo realizado em 2007 mostra que a incidência desta patologia é de 2,8 a 50 casos em cerca de 1000 admissões, com uma mortalidade calculada de 75 a 95% (Meersseman et al., 2007).

Factores de risco

Este tipo de infeções estão frequentemente associadas a pacientes com neoplasias hematológicas, recetores de transplante de órgãos sólidos e doentes que fazem hemodialise crónica (Abu-Elteen & Hamad, 2012).

De acordo com o CDC, mais pormenorizadamente, é possível distinguir o grupo de doentes de risco e qual o tipo de aspergilose que é mais provável desenvolverem, são então (CDC, 2014b):

- Aspergilose Broncopulmonar alérgica (ABPA)

Ocorre principalmente em doentes com fibrose cística e asma (CDC, 2014b).

- Aspergiloma

Este tipo de patologia ocorre maioritariamente em indivíduos com problemas como a tuberculose (CDC, 2014b).

- Aspergilose crónica pulmonar

Ocorre maioritariamente em indivíduos com patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica e sarcoidose (CDC, 2014b).

- Aspergilose invasiva

Acontece maioritariamente em doentes imunodeprimidos associados a tratamentos prolongados contra o cancro, com corticosteroides, ou então em transplantados tanto de células hematopoéticas como de órgãos sólidos (CDC, 2014b).

No que respeita a ABPA esta é observada em cerca de 1-2% de pacientes com asma e em 2-15% de doentes com fibrose cística (Wark, Gibson, & Wilson, 2008; Anaissie et al., 2009 ; Jat, Dinesh, & Khairwa, 2013).

O aspergiloma representa uma forma não invasiva de aspergilose, e aparece frequentemente num contexto prévio de tuberculose (Anaissie et al., 2009).

O tipo aspergilose invasiva é responsável por aproximadamente 30% das infeções fúngicas provocadas em pacientes com cancro, 10-25% em doentes com leucemia, e a mortalidade atinge os 80-90% (Rosenhagen, Feldhues, Schmidt, Hoppe-Tichy, & Geiss, 2009; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

A aspergilose permanece comum nos grupos de doentes transplantados com células estaminais hematopoéticas e pacientes infetados, já de uma forma avançada, com VIH, esta patologia também tem emergido destacadamente quando ocorre imunossupressão grave como é caso da administração de infliximab (Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Na tabela 9 são apresentadas 3 classes de risco associado à contaminação por *Aspergillus*, pela forma mais agressiva e grave da doença, aspergilose invasiva. Esta evidência reporta um estudo efetuado numa UCI, por Meersseman e colaboradores, em 2007:

Tabela 9 - Classes de risco para a aspergilose,. Adaptado de (Meersseman et al., 2007).

Alto risco	Risco intermédio	Baixo risco
Neutropenia	O tratamento prolongado com corticosteroides	Queimaduras graves
Transplante alogénico de medula óssea	Transplante autólogo de medula óssea	Desnutrição
Doença hematológica maligna	DPOC (doença pulmonar obstrutiva crónica)	Transplantes de coração, rim ou fígado
	Infeção por VIH	Tratamento com esteróides superior a 7 dias
	Cancro	Permanência numa UCI superior a 121 dias
	Transplante de pulmão	Pós cirurgia cardiovascular
	Uso de imunossupressores	

As doenças provocadas por este microrganismo têm aumentado provavelmente devido ao número crescente de transplantes tanto de órgãos sólidos como de células estaminais hematopoéticas, e também devido à existência de novos imunossupressores (CDC, 2014c).

Evidência clínica

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), pessoas consideradas curadas de tuberculose podem ter posteriormente consequências ao nível pulmonar, uma das complicações que pode ocorrer é a aspergilose pulmonar crónica, sendo esta a mais subtil mas a mais grave (Denning, Pleuvry, & Cole, 2011).

Em 2007, no mundo, é estimado a existência de cerca de 7.7 milhões de casos de tuberculose tratada (TT), a OMS estima que 372 385 de pacientes no mundo com TT desenvolvem aspergilose pulmonar crónica, deste valor 11 420 casos ocorrem na Europa (Denning et al., 2011).

Ainda ao nível mundial, uma investigação feita em 2013, concluiu que dos 193 milhões de adultos com asma activa em todo o mundo, estima-se que 4.837.000 pacientes irão desenvolver posteriormente aspergilose broncopulmonar alérgica e estima-se que desse valor 1.062.00 casos sejam na Europa (Denning, Pleuvry, & Cole, 2013).

No que respeita aos doentes transplantados, a taxa de infeção por *Aspergillus*, é de 2-26% e 1-15% para transplante de células estaminais hematopoéticas e transplante de órgão sólidos, respectivamente. A taxa de mortalidade para pacientes transplantados no geral é de 9-17% (Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Mais especificamente, em relação aos recetores de transplante hepático, a incidência da aspergilose invasiva é 1.5 -10% , a taxa de mortalidade associada a esta problemática é 90% (Rosenhagen, Feldhues, Schmidt, Hoppe-Tichy, & Geiss, 2009). Em relação aos transplantados de pulmão e cardíacos a incidência de aspergilose invasiva é de 3% e de 2.4%, respectivamente (Gavalda et al., 2005; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Terapêutica

De acordo com o sistema de *guidelines* para o tratamento das aspergiloses, pertencentes à Sociedade de Doenças Infeciosas na América, é necessário dividir a aspergilose em três classes, a major, aspergilose invasiva, aspergilose crónica e aspergilose alérgica (Walsh et al., 2008). As *guidelines* apontam para o tratamento de primeira linha no caso da aspergilose invasiva o voriconazol, tendo este uma actividade superior à anfotericina B desoxicolato, em segunda linha temos a anfotericina B na sua forma lipossomal. Como terapia alternativa quando o doente não responde à primeira nem segunda linha, é possível administrar posaconazol, itraconazol, caspofungina ou micafungina, sendo que determinadas condições de aspergilose invasiva devem ser tratadas com ressecção cirúrgica (Walsh et al., 2008).

Quanto às formas crónicas de aspergilose, vai depender da condição da infeção, mas o melhor será a ressecção cirúrgica, quando é necessário uma terapia a longo prazo. No caso da aspergilose broncopulmonar alérgica esta irá envolver a administração de itraconazol e corticosteróides (Walsh et al., 2008).

Um estudo efectuado em 2011 por Low e Rotstein, verificou mais uma vez que no caso de infeções provocadas pelo microrganismo patogénico *Aspergillus*, no caso de aspergilose invasiva, o tratamento de primeira linha seria o voriconazol, e como terapia alternativa seria novamente a anfotericina B lipossomal, caspofungina, micafungina, posaconazol e itraconazol. Mais uma vez a ressecção cirúrgica verificou-se ser uma boa opção também, sempre que seja possível (Low & Rotstein, 2011).

Segundo o CDC, novamente apoia o tratamento mencionado anteriormente para os tipos de aspergilose designados, como sendo o mais correto e mais eficaz (CDC, 2014i).

Mais uma vez é de salientar uma investigação efectuada por Wark e colaboradores, o único agente antifúngico que mostrou eficácia contra *A. fumigatus* foi a anfotericina B e determinados fármacos do grupo azol como itraconazol e fluconazol, sendo que o itraconazol foi mais eficaz quando se tratou do tipo aspergilose invasiva dentro deste género (Wark et al., 2008).

2.3.4 – Coccidiomicose

Tabela 10 - Classificação taxonômica do género *Coccidioides* (NBCI, 2015c):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Eurotiomycetes</i>
Ordem	<i>Onygenales</i>

Os fungos do género *Coccidioides* são fungos dimórficos saprófitas do solo, as duas espécies que apresentam mais relevância clínica são *Coccidioides immitis* e *C. posadasii*. Estes são os agentes responsáveis pela patologia, coccidiomicose, ou também denominada de “febre do vale” (Neafsey et al., 2010; Marsden-Haug et al., 2013; Litvintseva et al., 2015).

Esta patologia é particularmente encontrada na zona de San Joaquin Valley, Califórnia, por parte de *Coccidioides immitis*, e na área sudeste do Estados Unidos, América central e sul e México por parte do *C. posadasii*. Apesar de geneticamente distintos estas espécies ao nível morfológico são bastante semelhantes (Hospenthal, Arsura, Thompson, & Oppenheimer, 2015).

Apresentação clínica

As manifestações clínicas deste fungo podem abranger desde a infeção assintomática (60%) à doença respiratória leve a grave ou então infeções bastantes graves promovendo o risco de vida. Os sintomas mais comuns desta patologia são tosse, febre, fadiga, falta de ar, cefaleias, dor no peito, mais raramente suores nocturnos e dores musculares e nas articulações, os sintomas podem aparecer entre a primeira e terceira semana após contágio (Murray et al., 2002; DiCaudo, 2006; CDC, 2014d; Litvintseva et al., 2015).

Como já referido, nos 60% de pessoas infectadas que não apresentam sintomas, quando esta evolui para doença respiratória leve o doente apresenta sintomatologia semelhante à da gripe que geralmente desaparece normalmente, passadas semanas ou meses (Neafsey et al., 2010; CDC, 2014h).

O arthroconídio de *Coccidioides immitis* e de *C. posadasii*, por si só, é capaz de provocar uma infecção respiratória grave, este instala-se nos alvéolos pulmonares, libertando os endósporos e promove o aparecimento da infecção (Hospenthal et al., 2015).

No caso do *Coccidioides immitis* a manifestação da coccidiomicose é caracterizada pelos elevados grupos de pessoas não imunes existentes na zona mencionada anteriormente de maior prevalência, aproximadamente 40 % da população exposta a este fungo, nesta zona, desenvolve infecção pulmonar sintomática (Murray et al., 2002; DiCaudo, 2006).

A infecção numa fase inicial ocorre por pouco tempo, mas numa pequena percentagem de infetados esta pode progredir para infecção extrapulmonar envolvendo as meninges, pele ou ambos (Murray et al., 2002).

Factores de risco

Em casos extremamente raros a contaminação pode ocorrer ao nível cutâneo (CDC, 2014h).

Na maior parte dos casos onde existe difusão extrapulmonar da doença, esta é resultado de uma disseminação ao nível hematológico. Esta contaminação pode ser bastante rápida e fatal. Teoricamente este fungo pode espalhar-se por qualquer órgão, mas tem mais apetência, como já referido para a pele, meninges, articulações e tecidos moles (Hospenthal et al., 2015).

O nível mais grave da doença ocorre com um nível significativamente elevado em indivíduos imunodeprimidos, como pacientes infetados com VIH, transplantados, com linfoma, tratamento prolongado com corticosteroides, diabéticos mas pode também englobar indivíduos saudáveis (Malo et al., 2014; Hospenthal et al., 2015).

A coccidiomicose pode reaparecer em alguns pacientes, este facto pode levar a um desenvolvimento bastante mais rápido, quando comparado com o primeiro contágio, pode conduzir mais rapidamente a uma doença pulmonar aguda grave, envolvimento cutâneo e ósseo e consequências ao nível do SNC que pode levar à alteração do estado mental (Malo et al., 2014).

Outros grupos de risco que se destacam são as grávidas e indivíduos que se deslocam para as zonas consideradas de risco, esta patologia pode desenvolver-se em qualquer idade, mas torna-se mais comum em pessoas com idade superior a 60 anos (CDC, 2015b).

Evidência clínica

Na última década particularmente nas áreas problemáticas, verificou-se um aumento dramático na ocorrência de coccidiomicose. A maior parte das infecções ocorrem por problemas existentes nos solos que leva à libertação e consequente inalação do artroconídio do fungo (Malo et al., 2014).

Menos de 1% dos doentes desenvolvem a doença disseminada, em alguns casos em que esta situação acontece, a terapêutica efetuada com a medicação antifúngica tem de ser efetuada o resto da vida (DiCaudo, 2006; Neafsey et al., 2010).

Dados recentes indicam que a incidência da doença pulmonar provocada por *Coccidioides* aumentou de 5.3 por 100,000 em 1998 para 42.6 por 100,000 em 2011 nos Estados Unidos (Malo et al., 2014).

As manifestações cutâneas ocorrem raramente, estas apresentam-se na sua característica mais comum como eritema nodoso, (DiCaudo, 2006) que se define como um inchaço vermelho sobre a pele, que pode provocar bastante dor, e aparece normalmente nas canelas e braços (MSD, 2015).

Num caso reportado com 61 mulheres grávidas com coccidiomicose, 30 delas desenvolveram o eritema nodoso mas nestes casos não evoluiu para doença disseminada e apenas 1 desenvolveu uma doença crónica, as restantes 31 não apresentavam eritema nodoso, 11 delas evoluiu para doença disseminada, 11 permaneceram com cronicidade e 1 morreu (DiCaudo, 2006).

Quando ocorre uma evolução para doença disseminada, esta desenvolve-se muitas vezes semanas ou meses após uma infeção primária. Quase todos os casos de doença disseminada têm origem numa infeção pulmonar que depois se espalha ao nível hematológico (DiCaudo, 2006).

Os casos de coccidiomicose, não são endêmicos na Europa, pelo que a prevalência desta infeção não é conhecida, mas pode ocorrer devido a indivíduos que viajam para zonas consideradas de risco para *Coccidioides* (Intituto Nacional Saúde Ricardo Jorge, 2009).

Terapêutica

No caso desta patologia, normalmente o teste de susceptibilidade antifúngica prévio não é comumente efetuado como padrão (Malo et al., 2014).

A maioria dos doentes, sem a forma mais agressiva da doença, recupera sem ser necessário administrar qualquer terapêutica, a decisão de efetuar um esquema terapêutico é baseado na severidade da doença e do estado imune do paciente (Malo et al., 2014).

A duração do tratamento desta infeção é muitas vezes prolongada e podem durar vários meses ou anos, com determinadas interrupções se necessário, em determinados doentes (Hospenthal et al., 2015).

Várias investigações indicam que a terapêutica mais utilizada e aconselhada nas coccidiomicose, é a administração de anfotericina B, itraconazol e fluconazol, (Blair & Logan, 2001; Murray et al., 2002; Hospenthal et al., 2015) no entanto a utilização de voriconazol tem mostrado um aumento positivo no controle da doença (Malo et al., 2014).

A utilização de fluconazol mostra-se eficaz a suprimir a infeção, mas está associado a um reaparecimento da doença quando a terapêutica cessa (Murray et al., 2002).

As infeções nas meninges são particularmente difíceis de tratar, pois a anfotericina B apresenta uma baixa difusão no líquido cérebrospinal (Murray et al., 2002).

2.3.5 – Hialohifomicoses

As micoses ligadas a este grupo englobam diversos fungos, com a característica comum de possuírem hifas hialinas (Anaissie et al., 2009). Vão ser destacadas de entre as hialohifomicoses as provocadas por *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Acremonium spp* e *Paecilomyces spp.*

2.3.5.1 – *Fusarium spp.*

Tabela 11 - Classificação taxonómica do género *Fusarium* (Moretti, 2009):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Ascomycetes</i>
Ordem	<i>Hypocreales</i>

O fungo *Fusarium* é um fungo saprófita responsável por causar doenças no ser humano, pode ser encontrado nos solos, plantas e no ar (Dignani & Anaissie, 2004; Stanzani et al., 2007). O tipo de infeção provocada por este fungo pode ser superficial, invasiva ou disseminada (Nucci & Anaissie, 2007; Stanzani et al., 2007; Shoham, 2013). A espécie associada mais frequentemente à patologia nos humanos é *Fusarium solani*, (Dignani & Anaissie, 2004; Anaissie et al, 2009) e em segundo lugar destaca-se *F. oxysporum*. (Pfaller et al., 2006; Nucci & Anaissie, 2007; Shoham, 2013).

Apresentação clínica

Este género possui diversos fatores patogénicos, como a possibilidade de produção de micotoxinas, que pode provocar supressão da imunidade celular e humoral (Dignani & Anaissie, 2004). As infeções provocadas por este fungo estão associadas a altas taxas de mortalidade e a alguma resistência antifúngica, apresentando por vezes alguma resistência à anfotericina B (Pfaller & Diekema, 2004; Pfaller et al., 2006; Stanzani et al., 2007; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

As espécies de *Fusarium* estão presentes também no ar, através dos seus conídios, em diversos ambientes na comunidade, o que pode conduzir a um potencial contágio do mesmo através de inalação de ar contaminado (Anaissie et al., 2009; Nucci et al., 2013).

A ocorrência de pneumonia, ou sinusite por *Fusarium*, pode ser consequência da inalação dos conídios deste microrganismo, a infecção ocorrida através da pele pode desenvolver-se devido a uma fissura existente na mesma, por trauma ou por queimadura, causando onicomicose no indivíduo imunocompetente ou originando celulite num indivíduo imunodeprimido (Anaissie et al., 2009).

Factores de risco

Nos indivíduos imunodeprimidos as formas de patologia mais comuns causadas por *Fusarium* são a peritonite, em doentes que fazem constantemente diálise peritoneal. Em pacientes que possuem imunodeficiência em relação as células T ocorre maioritariamente a doença do tipo invasiva e disseminada (Nucci & Anaissie, 2007).

Doentes com anomalias hematológicas é mais comum ocorrer infecção por *Fusarium* em pacientes com leucemia aguda ou neutropenia (Nucci & Anaissie, 2007; Anaissie et al., 2009; Jossi, Ambrosioni, Macedo-Vinas, & Garbino, 2010; Abu-Elteen & Hamad, 2012; Nucci et al., 2013).

São responsáveis também por infecções na córnea, pele e unhas em indivíduos imunocompetentes, ou seja, com o seu sistema imunitário normal, mais especificamente onicomicoses e queratite. Também é frequente ocorrer neste grupo sinusite, pneumonia, tromboflebitas, infecções fúngicas sistémicas com ou sem envolvimento de órgãos e endoftalmite (Nucci & Anaissie, 2007; Anaissie et al., 2009).

Evidência Clínica

O tipo fusariose invasiva tem emergido como causa de doença nos indivíduos imunocomprometidos, é primeiramente encontrada em doentes com problemas hematológicos malignos (15%) e transplantados de células estaminais hematopoéticas. Nestes doentes com elevado nível de supressão, a doença pode disseminar-se e evoluir para pneumonia (Jossi, Ambrosioni, Macedo-Vinas, & Garbino, 2010; Nucci et al., 2013).

Entre 2000 e 2010 foi efetuado um estudo de fusariose invasiva num hospital no Brasil, onde foram diagnosticados com esta patologia 21 casos. Deste número, os casos mais comuns são, 57.1% em transplantados com células hematopoéticas, 42.9% apresentavam leucemia mielóide aguda e 81% tinham neutropenia (Nucci et al., 2013).

Num outro estudo, com 84 casos com doentes hematológicos, e com a doença na sua tipologia invasiva, ocorreu maioritariamente em doentes com neutropenia (83%) seguidos de doentes com leucemia aguda (56%) (Nucci & Anaissie, 2007).

Mesmo no caso dos indivíduos imunocompetentes uma queratite provocada por *Fusarium*, pode causar danos elevados, esta caracteriza-se por provocar lesões acentuadas na córnea, por algum trauma ocorrido ao nível ocular. Um factor de risco adicional para a queratite é a ocorrência de outras patologias oculares ou o uso concomitante de esteróides tópicos e antibióticos (Dignani & Anaissie, 2004; Nucci & Anaissie, 2007).

O local mais comum de infeção por *Fusarium*, pode ser considerada a via cutânea, nos indivíduos imunocompetentes as lesões são normalmente localizadas, e ocorrem por algum trauma preexistente na pele ou mesmo onicomicose (Nucci & Anaissie, 2007; Nucci et al., 2013).

As lesões ao nível cutâneo são muitas vezes consideradas como uma “pista” para ocorrer fusariose disseminada, pois nestes casos, aproximadamente em 85% dos casos de doença disseminada, existem também lesões cutâneas (Jossi et al., 2010).

A mortalidade associada à doença disseminada, por infeção causada através do *Fusarium* é cerca de 75% (Jossi et al., 2010).

Terapêutica

Dois estudos realizados em 2013, indicam que o mais aconselhado, no caso de ser possível, é a recorrência à remoção cirúrgica como primeira opção, quando assim não é possível recorre-se então à terapêutica (Nucci et al., 2013; Shoham, 2013).

Quanto à terapêutica aconselhada para o tratamento de uma infeção por *Fusarium*, primeiramente é de destacar que este mostra alguma resistência à administração de anfotericina B, sendo por isso considerado importante, realizar previamente um teste de susceptibilidade antifúngica para determinação da terapêutica mais eficaz (Huprikar & Shoham, 2013; Shoham, 2013).

Foi verificado também um fármaco bastante eficaz contra este género, é o caso do antifúngico triazólico, posaconazol. Diversos estudos verificaram a sua eficácia contra este microrganismo (Pfaller & Diekema, 2004; Pfaller et al., 2006; Stanzani et al., 2007; Low & Rotstein, 2011; Huprikar & Shoham, 2013). Ainda assim, e apesar das resistências mencionadas, quando se trata da espécie *F. solani*, o primeiro fármaco escolhido deverá ser anfotericina B em altas doses (Nucci et al., 2013; Shoham, 2013).

Conclui-se então como primeira linha a administração de posaconazol juntamente com anfotericina B lipossomal (Pfaller et al., 2006; Huprikar & Shoham, 2013).

2.3.5.2 - *Scedosporium* spp.

Tabela12 - Classificação taxonómica do género *Scedosporium* (NCBI, 2015d):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Sordariomycetes</i>
Ordem	<i>Microascales</i>

O *Scedosporium* é um microrganismo encontrado nos solos rurais, águas poluídas e esgotos. Dentro deste grupo a doença é predominantemente causada por três espécies, que são, *Scedosporium apiospermum*, *Scedosporium prolificans* e *Scedosporium aurantiacum* (Harun, Gilgado, Chen, & Meyer, 2010; Kaur et al., 2015).

Apresentação clínica

As infeções causadas por estes microrganismos podem ser localizadas ou estender para tecidos subjacentes ou disseminar para outros órgãos, ocorrem principalmente na pele e tecidos moles, mas poderão prolongar-se para os tendões, ligamentos e ossos (micetoma) (Cortez et al., 2008; Anaissie et al., 2009; Abu-Elteen & Hamad, 2012).

Membros dos géneros *Scedosporium* estão cada vez mais destacados como fungos patogénicos emergentes. As infeções por este género ocorrem tanto em indivíduos imunocomprometidos quer em imunocompetentes (Harun, Gilgado, Chen, & Meyer, 2010).

Scedosporium apiospermum e *S. prolificans*, representam dois microrganismos patogénicos importantes e resistentes aos antifúngicos, como a anfotericina B (Huprikar & Shoham, 2013). No caso de *S. apiospermum* tem uma alta probabilidade de provocar micetoma e infeções profundas, como abscessos do SNC, que pode disseminar dando origem a neutropenia em casos de transplante de medula óssea. Em indivíduos imunodeprimidos a taxa de mortalidade é cerca de 55%. Quanto à espécie *S. prolificans*, provoca principalmente infeções ósseas e de tecidos moles em indivíduos imunocompetentes, é profundamente invasivo, provocando infeções disseminadas em

pacientes imunocomprometidos com uma taxa de mortalidade de 90% (Cortez et al., 2008; Saliba, 2012).

A infecção por *Scedosporium* pode ocorrer por inalação de esporos, ingestão ou contacto com água e comida contaminada, ou por contágio ao nível cutâneo através de algum trauma que provoque uma fissura na pele (Anaissie et al., 2009; Huprikar & Shoham, 2013).

Factores de risco

O risco de infecção por *Scedosporium* em doentes transplantados de órgãos sólidos, está relacionado com a colonização do órgão antes de ser transplantado, apesar de ter sofrido tratamento prévio com anfotericina B. É frequentemente encontrado em doentes com fibrose cística, em que este fungo vai colonizar o tracto respiratório, e por esta razão contribuir para a deterioração progressiva da função do pulmão. Esta infecção por parte do pulmão pode levar a uma infecção disseminada por *Scedosporium* por parte dos doentes em tratamento com fibrose cística (Huprikar & Shoham, 2013; Ghamrawi et al., 2015).

Nos indivíduos saudáveis a infecção ao nível cerebral ocorre secundariamente por penetração cutânea através de um trauma na pele, ou por contacto ou ingestão de águas poluídas. Já nos pacientes imunocomprometidos a infecção ao nível cerebral ocorre por disseminação hematológica. A maioria das patologias existentes ao nível cerebral são abscessos cerebrais, problemas relacionados com as meninges e com os ventrículos (Anaissie et al., 2009).

Uma melhor compreensão da epidemiologia, do modo de transmissão destes agentes, bem como a delimitação de fontes ambientais susceptíveis de infeções por *Scedosporium* é, portanto, importante para compreender melhor os factores de risco para colonização e/ou infecção em grupos de alto risco, como já referido anteriormente se destaca os doentes com fibrose cística (Harun et al., 2010).

Evidência clínica

Uma revisão efectuada sobre a infeção por *Scedosporium apiospermum* e *S. prolificans* em transplantados, verificou que a maior parte das infeções (53%-69%) era do tipo disseminada e ocorreram com um número ligeiramente mais elevado em transplantados de células estaminais quando comparados com transplantados de órgãos sólidos. E ocorrem maioritariamente por infeção com a espécie *S. prolificans*. A taxa de mortalidade associada aos doentes transplantados com infeção por *Scedosporium* foi de 58%, quando há presença de infeção disseminada, as hipóteses de sobrevivência são bastante baixas (Michael Pfaller et al., 2006).

Em 2010, foi realizada uma pesquisa qualitativa ambiental na Austrália, abrangendo 25 áreas incluindo zonas urbanas, semi-rurais e rurais, para determinar a prevalência de *Scedosporium*. Foi revelada uma abundância do género em locais associados a alta atividade humana. A espécie de *Scedosporium aurantiacum* foi a mais frequente (54,6%), seguida por *S. prolificans* (43%) e por último *S. dehoogii* (0,3%). Mais uma vez as infeções associadas a estes microrganismos apresentaram uma prevalência associada a doentes com fibrose cística, e são também destacados novamente a existência de estudos ambientais para avaliar o risco de infeção clínica (Harun et al., 2010).

Foi efectuada recentemente uma investigação na Alemanha, em doentes que apresentavam fibrose cística, de modo a verificar quais as espécies mais frequentes de *Scedosporium* que estavam presentes neste grupo de pacientes, em que a espécie mais frequentemente encontrada foi *Scedosporium apiospermum* (49%), seguida de *Scedosporium boydii* (29%), enquanto que em menor quantidade foi detetado *Scedosporium prolificans* (12%), *Scedosporium aurantiacum* (5%) e *Scedosporium minutispora* (5%) (Sedlacek et al., 2015).

Apesar da terapêutica antifúngica disponível, a taxa de mortalidade por infeções devidas a *Scedosporium* particularmente *S. prolificans*, permanece elevada, uma vez que estes patógenos são resistentes à maioria dos agentes antifúngicos (Harun et al., 2010).

Terapêutica

A resposta dada pelo hospedeiro à terapêutica instituída neste tipo de patologia vai depender do local de infecção e da extensão da disseminação, os resultados de uma possível cura são mais elevados quando o local de infecção é na pele ou no pulmão (Huprikar & Shoham, 2013).

Os resultados tendem a ser mais positivos quando a infecção é provocada por *S. apiospermum*, o que pode estar relacionado com uma melhor resposta aos fármacos antifúngicos (Huprikar & Shoham, 2013).

Quanto à terapêutica aconselhada após uma infecção por *S. prolificans*, o melhor será a remoção cirúrgica, pois vários estudos destacam o facto desta espécie de *Scedosporium* ser bastante resistente a antifúngicos, sendo considerada por isso a ação a determinar em primeira linha (Pfaller & Diekema, 2004; Low & Rotstein, 2011; Huprikar & Shoham, 2013).

Quando, após um teste de susceptibilidade, ainda numa infecção por *S. prolificans*, é possível aplicar terapêutica farmacológica o mais aconselhado será a combinação de equinocandinas juntamente com anfotericina B ou voriconazol. (Pfaller & Diekema, 2004; Pfaller et al., 2006; Huprikar & Shoham, 2013; Shoham, 2013) Como segunda opção de terapêutica recorrer à administração de voriconazol juntamente com terbinafina (Huprikar & Shoham, 2013; Shoham, 2013).

No caso da espécie *Scedosporium apiospermum* a terapêutica mais aconselhada será como primeira linha a administração de voriconazol, e como segunda opção a utilização de equinocandinas juntamente com voriconazol (Huprikar & Shoham, 2013; Shoham, 2013).

Como já referido anteriormente as espécies de *Scedosporium* apresentam baixa susceptibilidade à anfotericina B, começam também a apresentar resistência a atuais fármacos do grupo triazol bem como uma resistência primária à equinocandinas. Existe, portanto, uma necessidade urgente para uma melhor compreensão da biologia destes fungos, a fim de definir novas estratégias terapêuticas (Ghamrawi et al., 2015).

2.3.5.3 - *Acremonium* spp.Tabela 13 – Classificação taxonômica do género *Acremonium* (Giraldo et al., 2015):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Sordariomycetes</i>
Ordem	<i>Hypocreales</i>

O género *Acremonium* é maioritariamente um fungo saprófita no solo e um importante agente patogénico das plantas e animais. (Giraldo et al., 2015) Algumas espécies são reportadas por causar infeções nos seres humanos, como *A. alabamensis*, *A. falciforme*, *A. kiliense*, *A. roseogriseum*, *A. strictum*, *A. potroni* e *A. recifei* (Anaissie et al., 2009). As espécies de *Acremonium* são morfologicamente semelhantes entre si, no melhor dos casos, podem ser distinguidas com base em diferenças subtis, sendo por isso difícil a sua identificação (Perdomo et al., 2011).

Apresentação clínica

Infeções por *Acremonium* nos seres humanos, desenvolvem-se tipicamente após um trauma e a consequente inoculação do fungo, pode posteriormente, e de uma forma mais comum, desenvolver-se infeções como a queratite e o micetoma, embora recentemente *Acremonium* tem tido um papel significativo como causa de onicomicose. Algumas infeções invasivas têm também sido reportadas, associadas a este microrganismo como a osteomielite, sinusite, artrite, peritonite, e com menos frequência infeções do sistema nervoso central (Perdomo et al., 2011).

Baseado em estudos recentes de filogenia molecular ao nível do ADNr (ácido desoxirribonucleico ribossomal), a taxonomia do género *Acremonium* foi revista. Determinadas espécies foram posteriormente transferidas para o género *Sarocladium*. Com base nessas análises filogénicas foi feita a alteração de algumas espécies que ficam mais corretamente colocadas no género *Sarocladium*. Por exemplo *A. terrícola* foi proposto a nova denominação de *S. terrícola*, e também para *A. implicitado* foi proposto *S. implicitado*. Outras espécies consideradas com interesse clínico foram também recolocadas com é o caso de *A. kiliense* e *A. strictum*, para *S. kiliense* e *S. strictum*,

respectivamente. Por último outras espécies também alteradas foram *A. bacillisporum*, *A. bactrocephalum*, *A. glaucum* e *A. ochraceum* para *S. bacillisporum*, *S. bactrocephalum*, *S. glaucum* e *S. ochraceum*, respectivamente. (Giraldo et al., 2015; Summerbell et al., 2011).

Factores de risco

Nos últimos anos, o número de infeções causadas por *Acremonium* têm emergido como uma importante causa de morbilidade e mortalidade em pacientes imunodeprimidos. Uma das causas que pode por em risco o sistema imunitário do doente é a evolução das técnicas médicas, devido ao facto de estas se tornarem mais agressivas (Rodríguez & Ramos, 2014). Estão também relacionados com as doenças micóticas invasivas, em doentes imunocomprometidos, como a sinusite, osteomielite, artrite, peritonite, pneumonia, neutropenia ou outras infeções disseminadas (Purnak, Beyazit, Sahin, Shorbagi, & Akova, 2009).

É de salientar que o tipo de colonização deste género ocorre na pele, na mucosa do trato respiratório superior, seios perinasais e conjuntiva, prevalece também em situações em que a resposta imunitária local é comprometida (Purnak et al., 2009).

Como já referido anteriormente e pelo facto de este microrganismo possuir capacidade de provocar micoses disseminadas, o resultado de uma investigação efetuada verificou que o mesmo acontece com mais frequência em doentes transplantados de células estaminais hematopoéticas e demonstraram que a espécie mais encontrada fenotipicamente foi *A. strictum* por análises efetuadas em laboratórios especializados de micologia clínica (Novicki et al., 2003).

A espécie *A. kiliense*, para além de *A. strictum*, demonstra estar envolvida também em patologias no ser humano, nomeadamente micetoma, queratite e onicomicose. No entanto infeções disseminadas provocadas pelo mesmo têm sido reportadas com um número mais elevado em indivíduos imunocomprometidos e também em pessoas imunocompetentes (Fernandez-Silva, Capilla, Mayayo, Sutton, & Guarro, 2014).

Evidências clínicas

No que respeita as infeções provocadas por *Acremonium*, a determinação do espectro real de espécies e sua incidência no ambiente clínico, tem sido difícil, devido às dificuldades encontradas na identificação e diferenciação de espécies (Perdomo et al., 2011).

A espécie *Acremonium kiliense*, tem sido reportada recentemente como um agente patogénico emergente, causando determinadas infeções nos humanos. Esta espécie destaca-se como clinicamente relevante dentro deste género por apresentar um nível de patogenicidade mais elevado, são no geral infeções de identificação e tratamento complicados (Fernandez-Silva et al., 2013).

Num estudo efetuado nos Estados Unidos para destacar quais as espécies clinicamente importantes de *Acremonium spp*, avaliaram um total de 119 isolados e apenas 75 foram identificados morfológicamente como pertencentes ao género, os restantes (44 isolados) foram identificados como pertencendo a outros géneros morfológicamente semelhantes. A espécie predominante foi *Acremonium kiliense* (15 isolados), seguida de *A. sclerotigenum* e *A. egyptiacum* (11 isolados), com a mesma incidência depois *A. implicitado* e *A. persicinum* (7 isolados) e por último *A. atrogriseum* (4 isolados). Os locais anatómicos onde estavam alojados estes microrganismos foi de 41.3 % para o tracto respiratório, 10.7% nas unhas e 9.3% ao nível ocular (Perdomo et al., 2011).

Foi evidente, também, noutros dois estudos que as infeções por *Acremonium*, ocorrem maioritariamente ao nível pulmonar (Pfaller & Diekema, 2004; Purnak et al., 2009).

Terapêutica

As infeções por este microrganismo são difíceis de tratar e muitas vezes resultam num desfecho fatal. (Fernandez-Silva et al., 2014)

Pelos casos clínicos que têm sido relatados, e alguns estudos de susceptibilidade antifúngica registados, as principais razões para uma ausência de terapêutica antifúngica apropriada para as infeções provocadas por exemplo por *S. kiliense*, são a falta de sequências de identificação confiáveis para a identificação das espécies envolvidas em tais infeções (Purnak et al., 2009; Fernandez-Silva et al., 2014).

A recomendação designada na grande maioria das vezes para este tipo de patologia é a remoção cirúrgica ou remoção de tecidos necróticos (Anaissie et al., 2009; Huprikar & Shoham, 2013). Porém o tratamento ideal ainda não está estabelecido (Pfaller & Diekema, 2004; Fernandez-Silva et al., 2013).

Como já referido previamente a espécie *S. kiliense* tem sido relatada como das mais comuns ao nível clínico, estudos de susceptibilidade antifúngica efectuados, demonstraram uma eficácia moderada contra este por parte do posaconazol, tendo melhores resultados que o voriconazol, anfotericina B e anidulafungina. Num estudo em específico realizado em 2014, foi comprovado que em regra geral o posaconazol mostrou alguma eficácia contra estas infeções, e também verificou um a menor eficácia por parte da anfotericina B e do voriconazol (Fernandez-Silva et al., 2014).

No caso de um paciente que apresentava doença de Addison, este ficou contaminado com a espécie de *Acremonium*, em que a utilização de anfotericina B neste caso foi eficaz. Mas neste mesmo estudo foi reportado que a eficácia deste fármaco está reduzida quando se trata de infeção fúngica sistémica e ao nível de doença disseminada (Fernandez-Silva et al., 2013).

Ainda noutra caso clínico com três doentes, um deles desenvolveu uma infeção pulmonar e outros dois uma infeção mais acentuada, já ao nível sistémico, o tratamento com anfotericina B foi ineficaz, e posteriormente quando administrado voriconazol os pacientes desenvolveram acentuadas melhorias (Purnak et al., 2009).

2.3.5.4 - *Paecilomyces spp.*Tabela 14 - Classificação taxonômica do gênero *Paecilomyces* (Inglis & Tigano, 2006):

Filo	<i>Ascomycota</i>
Classe	<i>Eurotiomycetes</i>
Ordem	<i>Eurotiales/Hypocreales</i>

Os fungos do gênero *Paecilomyces* são fungos saprófitas existentes no ar, solo, água e material orgânico em decomposição. (Castelli et al., 2008; Hughes, Quartermaine, & Harris, 2014) As espécies de *Paecilomyces* são fungos com patogenicidade incomum que podem produzir infecções graves em pacientes imunocomprometidos e, ocasionalmente, em imunocompetentes (Steiner et al., 2013).

Apresentação clínica

Este microrganismo tem interesse clínico devido à sua patogenicidade e à sua resistência antifúngica (Steiner et al., 2013). As espécies mais comuns deste fungo associadas a infecções humanas são *Paecilomyces variotii* e *Paecilomyces lilacinus* (Pastor & Guarro, 2006; Castelli et al., 2008; Anaissie et al., 2009; Abu-Elteen & Hamad, 2012; Steiner et al., 2013). Ocasionalmente as espécies *Paecilomyces marquandii*, *P. javanicus*, podem provocar infecções nos seres humanos (Pastor & Guarro, 2006; Steiner et al., 2013).

A diferença entre as duas espécies patogênicas mencionadas anteriormente, é clinicamente importante, esta encontra-se relacionada com a susceptibilidade antifúngica *in vitro* de cada uma delas (Castelli et al., 2008; Steiner et al., 2013).

A espécie *Paecilomyces variotii* é comum ocorrer no ar e em comida contaminada, está associada a infecções como, endocardite, peritonite, osteomielite e infecções fúngicas sistêmicas (Steiner et al., 2013). Por outro lado já *Paecilomyces lilacinus* tem emergido como agente patogênico nos seres humanos por causar mais frequentemente micoses ao nível ocular (Pastor & Guarro, 2006).

Factores de risco

Como já referido as espécies mais importantes clinicamente dentro deste género são *Paecilomyces variotii* e *Paecilomyces lilacinus*, pois o número de infeções severas e oportunistas provocadas por estes dois fungos tem aumentado. Na generalidade estas infeções estão associadas ao uso de terapia imunossupressora, implantes e cirurgia ocular (Castelli et al., 2008).

Este agente patogénico apresenta uma acentuada resistência aos métodos de esterilização, ocorrendo por isso, frequentemente, contaminação de cremes, loções e materiais usados ao nível clínico, como por exemplo cateteres e implantes (Pastor & Guarro, 2006).

Na tabela 15 encontra-se a comparação entre as patologias que podem ocorrer tanto em indivíduos imunocompetentes como em imunodeprimidos quando infetados com *Paecilomyces* nas duas espécies mais prevalentes patologicamente (Anaissie et al., 2009):

Tabela 15– Tipo de Patologias provocadas por *Paecilomyces*, (Anaissie et al., 2009):

Tipo de hospedeiro	
Hospedeiro imunocomprometido	Hospedeiro imunocompetente
Celulite	Sinusite
Pneumonia	Queratite
Abcessos cerebrais e meningite	Granuloma
Infeção disseminada	Onicomiose
	Endocardite
	Endoftalmite
	Peritonite
	Infeção cutânea

A maior parte dos doentes infetados com *Paecilomyces* são imunodeprimidos, as manifestações clínicas apresentadas são inespecíficas, estas caracterizam-se por febre, tosse produtiva, dor ao nível da pleura com infamação da mesma e dispneia (Steiner et al., 2013). Em relação a *Paecilomyces lilacinus*, na maioria das ocasiões a contaminação

ocorre através de fluídos causando infecção na estrutura ocular, provocando endoftalmite e queratite, ou ao nível da pele (Pastor & Guarro, 2006).

Evidência clínica

Uma revisão publicada em 2006, menciona que foram reportados cerca de 119 casos de infecção por *Paecilomyces lilacinus*, entre 1994-2004, as manifestações clínicas apresentadas por estes doentes foram na maioria micoses oculares (51.3%), infecções cutâneas e subcutâneas (35.3%) e os restantes 13.4% por um conjunto de doenças não especificadas. O implante de lente intra-ocular foi o principal factor de predisposição para a micose ocular, no que respeita às infecções cutâneas e subcutâneas ocorre principalmente em indivíduos transplantados de órgãos sólidos (27.9%), de seguida doentes que apresentam algum tipo de malignidade (20.9%), depois pacientes transplantados por medula óssea (11.6%) e por fim indivíduos com terapêutica corticosteróide (Pastor & Guarro, 2006).

Durante o ano de 2010, no Chile aumentaram os casos de peritonite provocada por fungos no país, cerca de 1-6% desse aumento deveu-se exclusivamente à espécie *Paecilomyces variotii*, este aumento está relacionado com o facto desta espécie estar presente no ambiente de fabrico, armazenagem e uso dos sacos para diálise peritoneal (Hughes et al., 2014).

Num estudo realizado em 2013, dois doentes foram infetados com a espécie *Paecilomyces lilacinus*, apresentaram uma infecção pulmonar com efusão pleural causada por este microrganismo, sem nenhum factor predisponente aparente, ainda neste estudo outros quatro doentes foram contaminados com *Paecilomyces variotii* e desenvolveram pneumonia, mas neste caso, três deles apresentavam problemas prévios ao nível do sistema imunitário como diabetes mellitus, problemas malignos ligados ao sistema hematológico e terapêutica prolongada com corticosteroides, os principais sintomas apresentados foram febre, tosse produtiva e dispneia (Steiner et al., 2013).

Recentemente *Paecilomyces lilacinus* tem sido implicado na causa de rinite e a problemas alérgicos nos alvéolos, em pessoas que habitam em condições precárias em contacto com madeira em decomposição (Steiner et al., 2013).

Terapêutica

Quanto ao tratamento recomendado neste tipo de patologias deve efectuar-se uma remoção cirúrgica do tecido infetado sempre que possível (Abu-Elteen & Hamad, 2012; Huprikar & Shoham, 2013).

Como já referido, as espécies clinicamente de destaque possuem sensibilidades diferentes aos fármacos existentes, posto isto, estudos indicam que a espécie *Paecilomyces lilacinus* mostrou pouca susceptibilidade para a anfotericina B, (Pfaller & Diekema, 2004; Steiner et al., 2013) itraconazol e equinocandinas pelo contrário a espécie *Paecilomyces variotii* mostrou uma susceptibilidade diferente, sendo sensível à grande maioria dos antifúngicos excepto voriconazol e ravuconazol (Steiner et al., 2013).

Num estudo efetuado em 2008, a administração de voriconazol, ou este conjugado com terbinafina mostrou êxito para o tratamento de micose ocular, cutânea e subcutânea provocada por *Paecilomyces lilacinus*. E no caso de infeções provocadas *Paecilomyces variotii* a administração de anfotericina B mostrou resultados positivos, ao contrário do voriconazol neste mesmo caso, (Castelli et al., 2008) comprovando também o dito anteriormente.

Devido a esta diferença de susceptibilidades antifúngica é necessário efectuar testes prévios para determinar qual a espécie correta com a qual o doente se encontra infetado, para posteriormente administrar a terapêutica mais eficaz (Pastor & Guarro, 2006; Castelli et al., 2008; Steiner et al., 2013).

2.4 - Novos fármacos

Estão a ser investigados novos fármacos antifúngicos com o objectivo de clarificar a sua evidência e relevância clínica, a sua importância está relacionada com o desenvolvimento no combate às infeções fúngicas, pois é necessário melhorar o problema das resistências criadas pelos microrganismos aos fármacos existentes, também para obtenção de um resultado mais positivo em relação as taxas de morbidade e mortalidade em determinados grupos de risco.

Fármacos como a nicomicina Z, derivados da sordarina, azasordarina e a nistatina lipossómica, encontram-se então em investigação clínica para comprovar a sua eficácia (Murray et al., 2014).

Estes antifúngicos em investigação incluem já alguns mecanismos de acção estabelecidos, como a nicomicina Z em que esta está relacionada com a inibição da síntese de quitina, um componente da parede fúngica. Pensa-se que este fármaco poderá ser útil quando utilizado em combinação com outros antifúngicos como triazóis e equinocandinas, podendo mostrar sinergismo (Barroso, et al., 2014; Murray et al., 2014).

A nicomicina Z, é activa contra espécies como *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, e apresenta uma actividade variável contra *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. Tem uma actividade fungicida e pode ser administrado por via oral e intravenosa (Barroso, et al., 2014; Murray et al., 2014).

O mecanismo de inibição da nicomicina Z fornece uma nova abordagem que pode ser útil no desenvolvimento de outros inibidores da síntese da parede celular ou da membrana celular (Murray et al., 2014).

Um estudo publicado em 2013, reporta já uma determinada evidência por parte da nicomicina Z, na inibição do crescimento de alguns fungos mencionados anteriormente. Mas a sua importância clinica ainda se encontra em investigação (Chaudhary et al., 2013).

Em relação aos derivados da sordarina, um agente completamente novo, o seu mecanismo de acção esta relacionado com o bloqueio da síntese proteica, através do bloqueio do fator de alongamento 2 (EF-2) (Murray et al., 2014).

O espectro de ação deste fármaco ainda se encontra em investigação, mas reporta já evidência contra *C. albicans* e não-*albicans*, *C. neoformans*, outros fungos leveduriformes, dimórficos endêmicos e *Pneumocystis jiroveci*. Tem uma ação fungicida. (Barroso, et al., 2014; Murray et al., 2014)

Uma investigação publicada em 2009, mostra a atividade *in vitro* deste fármaco, exibindo boa atividade contra espécies de *Candida*, incluindo as espécies *C. albicans* resistentes ao grupo azol, actividade moderada contra *Candida* não-*albicans* *C. neoformans*, e não mostrou atividade contra o género *Aspergillus* (Hanadate et al., 2009).

Por último em relação à nistatina na sua formulação lipossómica, a sua administração na forma intravenosa, o mecanismo de acção é semelhante ao fármaco na sua forma não lipossómica, que é idêntico ao da anfotericina B, atuando então inibindo a síntese do ergosterol, provocando danos diretos na membrana do fungo (Murray et al., 2014).

Este fármaco tem demonstrando menos toxicidade e maior actividade *in vitro*, é activo contra o género *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* e *Aspergillus* (Barroso, et al., 2014).

O desenvolvimento de fármacos com novos mecanismos de acção, é bastante importante, necessário e promissor para os avanços na terapêutica das infeções fúngicas emergentes.

Os novos agentes antifúngicos fornecem melhorias em relação às propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas mais favoráveis ou seja, níveis de toxicidade e interações diminuídos, potenciando assim o combate as infeções.

Capítulo 3- Conclusão

3.1 - Conclusão

As infeções fúngicas emergentes destacam-se como um grande problema do século XXI, o principal fator para este aumento é o elevado número de indivíduos imunodeprimidos, pessoas em que o seu sistema imunitário não está competente para combater infeções. Este aumento é devido principalmente a outras patologias associadas no indivíduo, à utilização de métodos cirúrgicos invasivos, à ocorrência de transplantes ou ao uso de determinadas terapêuticas em demasia, como antibióticos, corticosteroides ou ainda mesmo a uma má alimentação.

De entre os diversos agentes que causam estas doenças destacam-se os géneros *Candida* e *Aspergillus* como principais responsáveis por estas infeções. Dentro do género *Candida* evidencia-se com grande prevalência a espécie *C. albicans* como principal agente patogénico das infeções fúngicas emergentes, mas outras espécies tem emergido com alguma patogenicidade como *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*.

É de destacar também dentro da classe *Zygomycetes* os fungos pertencentes à ordem *Mucorales*, que se caracteriza por causar infeções mais ao nível citadino quando comparado com a ordem *Entomophthorales*, e ainda o *Coccidioides* outro agente que tem reemergido na causa das infeções fúngicas emergentes, apesar de este não ser endémico na Europa é responsável por diversas patologias noutras partes.

Porém outros géneros têm emergido recentemente com relevância clínica nomeadamente o grupo das hialohifomicoses, em que estão englobados fungos com níveis de patogenicidade superior como *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* e *Paecilomyces*.

Este tipo de infeções têm contribuído para o aumento da mortalidade e da morbilidade das populações, a sua presença destaca-se em zonas precárias e em ambiente hospitalar, em particular nas UCI, onde os indivíduos se encontram mais debilitados e susceptíveis a este tipo de patologias.

Ao nível da contaminação, esta ocorre maioritariamente por inalação dos conídios do fungo, através do contacto com ar contaminado ou com matérias em decomposição, também por contacto direto do microrganismo com a corrente sanguínea através de feridas ou queimaduras. Outro problema relevante é no caso de indivíduos

transplantados, caracterizando-se como sendo um dos principais grupo de risco, onde a contaminação do órgão transplantado pode ocorrer antes ou depois do transplante. Os microrganismos que mais se destacam neste caso são *Zygomycetes* da ordem *Mucorales*, *Scedosporium* e *Fusarium*.

Um facto que tem contribuído também para esta emergência é a resistência criada por parte dos microrganismos às terapêuticas atualmente disponíveis, determinados antifúngicos são utilizados de uma forma bastante vulgar, como é o caso do grupo azol, os polienos e equinocandinas, aumentando assim a probabilidade da ocorrência deste problema, o que conseqüentemente leva a uma falta de resposta eficaz por parte do fungo à terapêutica, embora exista grandes desenvolvimentos neste campo, ainda é necessário fazer melhorias.

Novas estratégias ao nível da terapêutica estão a ser investigadas, desenvolvendo novos fármacos para combater o problema das resistências antifúngicas apresentadas por algumas espécies de fungos, e com o objectivo de contornar o problema associado às infecções emergentes.

Com o intuito de controlar e prevenir a emergência deste tipo de infeções, é necessário efetuar mais estudos aos nível da susceptibilidade antifúngica dos géneros mais problemáticos, e apostar essencialmente no diagnóstico e na prevenção.

Bibliografía

- Abu-Elteen, K. H., & Hamad, M. A. (2012). Changing epidemiology of classical and emerging human fungal infections: a review. *Jordan Journal of Biological Sciences (JJBS)*, 5(4), 215–229. Retrieved from <http://jjbs.hu.edu.jo/files/v5n4/Binder1.pdf>
- Anaissie, E. J., McGinnis, M. R., & Pfaller, M. A. (2009). *Clinical mycology*. (Elsevier, Ed.).
- Barroso, H., MeliçoSilvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica* (LIDEL).
- Barroso, H., Meliço-Silvestre, A., & Taveira, N. (2014). *Microbiologia Médica, Voll.* (LIDEL, Ed.).
- Brás, S., Sabino, R., Laureano, A., Simões, H., Fernandes, C., Marques-Pinto, G., ... Veríssimo, C. (2015). Cutaneous infection by different *Alternaria* species in a liver transplant recipient. *Medical Mycology Case Reports*, 8, 1–4. <http://doi.org/10.1016/j.mmcr.2015.01.004>
- Castelli, M. V., Alastruey-Izquierdo, a., Cuesta, I., Monzon, a., Mellado, E., Rodriguez-Tudela, J. L., & Cuenca-Estrella, M. (2008). Susceptibility Testing and Molecular Classification of *Paecilomyces* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(8), 2926–2928. <http://doi.org/10.1128/AAC.00538-08>
- CDC. (2014a). Centers for Disease Control and Prevention - Aspergillosis. Retrieved from http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/index.html?s_cid=cs_748
- CDC. (2014b). Centers for Disease Control and Prevention - Aspergillosis Risk & Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/risk-prevention.html>
- CDC. (2014c). Centers for Disease Control and Prevention - Aspergillosis Statistics. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/statistics.html#two>
- CDC. (2014d). Centers for Disease Control and Prevention - Clinical Features of Mucormycosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/symptoms/clinical-features.html>
- CDC. (2014e). Centers for Disease Control and Prevention - Definition of Aspergillosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/definition.html>
- CDC. (2014f). Centers for Disease Control and Prevention - Definition of Mucormycosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/definition.html>

- CDC. (2014g). Centers for Disease Control and Prevention - Oropharyngeal / Esophageal Candidiasis (“Thrush”). Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/thrush/index.html>
- CDC. (2014h). Centers for Disease Control and Prevention - Symptoms of Valley Fever (Coccidioidomycosis). Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/symptoms.html>
- CDC. (2014i). Centers for Disease Control and Prevention - Treatment for Aspergillosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/treatment.html>
- CDC. (2014j). Centers for Disease Control and Prevention -Symptoms of Aspergillosis. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/aspergillosis/symptoms.html>
- CDC. (2014k). Centers for Disease Control and Prevention-Emerging Infections Disease. Retrieved from <http://wwwnc.cdc.gov/eid/page/background-goals>
- CDC. (2015a). Centers for Disease Control and Prevention - Invasive Candidiasis Risk & Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/invasive/risk-prevention.html>
- CDC. (2015b). Centers for Disease Control and Prevention- Valley Fever (Coccidioidomycosis) Risk & Prevention. Retrieved from <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/coccidioidomycosis/risk-prevention.html>
- Chayakulkeeree, M., Ghannoum, M. A., & Perfect, J. R. (2006). Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(4), 215–229. <http://doi.org/10.1007/s10096-006-0107-1>
- Cortez, K. J., Roilides, E., Quiroz-Telles, F., Meletiadiis, J., Antachopoulos, C., Knudsen, T., ... Walsh, T. J. (2008). Infections Caused by *Scedosporium* spp. *Clinical Microbiology Reviews*, 21(1), 157–197. <http://doi.org/10.1128/CMR.00039-07>
- Costa-de-Oliveira, S., Pina-Vaz, C., Mendonça, D., & Gonçalves Rodrigues, A. (2007). A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital.
- Dalbøge, H., & Lange, L. (1998). Using molecular techniques to identify new microbial biocatalysts. *Trends in Biotechnology*, 16(6), 265–272. [http://doi.org/10.1016/S0167-7799\(98\)01202-5](http://doi.org/10.1016/S0167-7799(98)01202-5)
- Denning, D. W., Pleuvry, A., & Cole, D. C. (2011). WHO - Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. Retrieved from <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/12/11-089441/en/>
- Denning, D. W., Pleuvry, A., & Cole, D. C. (2013). Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Medical Mycology*, 51(4), 361–370. <http://doi.org/10.3109/13693786.2012.738312>

- DiCaudo, D. J. (2006). Coccidioidomycosis: A review and update. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 55(6), 929–942. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.039>
- Dignani, M. C., & Anaissie, E. (2004). Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection : The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 10 Suppl 1(s1), 67–75. <http://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00845.x>
- Duffy, J., Harris, J., Gade, L., Schulster, L., Newhouse, E., O’Connell, H., ... Chiller, T. (2014). Mucormycosis outbreak associated with hospital linens.
- Espinel-Ingroff, A. (1996). History of Medical Mycology in the United States.
- Faria-Ramos, I., Neves-Maia, J., Ricardo, E., Santos-Antunes, J., Silva, A. T., Costa-de-Oliveira, S., ... Pina-Vaz, C. (2014). Species distribution and in vitro antifungal susceptibility profiles of yeast isolates from invasive infections during a Portuguese multicenter survey. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 33(12), 2241–2247. <http://doi.org/10.1007/s10096-014-2194-8>
- Fauci, A. S. (2001). No Title Infectious Diseases: Considerations for the 21st Century.
- Fernandez-Silva, F., Capilla, J., Mayayo, E., Sutton, D. A., Hernandez, P., & Guarro, J. (2013). Evaluation of the Efficacies of Amphotericin B, Posaconazole, Voriconazole, and Anidulafungin in a Murine Disseminated Infection by the Emerging Opportunistic Fungus *Sarocladium (Acremonium) kiliense*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(12), 6265–6269. <http://doi.org/10.1128/AAC.01484-13>
- Fernandez-Silva, F., Capilla, J., Mayayo, E., Sutton, D., & Guarro, J. (2014). Combination therapy in the treatment of experimental invasive fungal infection by *Sarocladium (Acremonium) kiliense*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 44(2), 136–139. <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.03.010>
- Fisher, M. C., Henk, D. A., Briggs, C. J., Brownstein, J. S., Madoff, L. C., McCraw, S. L., & Gurr, S. J. (2012). Emerging fungal threats to animal, plant and ecosystem health. *Nature*, 484(7393), 186–194. <http://doi.org/10.1038/nature10947>
- Fortún, J. (2011). Antifungal therapy update: new drugs and medical uses.
- Gavaldà, J., Len, O., San Juan, R., Aguado, J. M., Fortun, J., Lumberras, C., ... Pahissa, a. (2005). Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(1), 52–59. <http://doi.org/10.1086/430602>
- Ghamrawi, S., Gastebois, A., Zykwincka, A., Vandeputte, P., Marot, A., Mabileau, G., ... Bouchara, J.-P. (2015). A Multifaceted Study of *Scedosporium boydii* Cell Wall Changes during Germination and Identification of GPI-Anchored Proteins. *Plos One*, 10(6), e0128680. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0128680>

- Giraldo, A., Gené, J., Sutton, D. A., Madrid, H., de Hoog, G. S., Cano, J., ... Guarro, J. (2015). Phylogeny of *Sarocladium* (Hypocreales). *Persoonia*, 34, 10–24.
- Gomes Paróla, A. (2010). *Estudo Epidemiológico de Candidíase Invasiva na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Egas Moniz-Centro Hospitalar Lisboa Ocidental*. Universidade de Lisboa Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Hanadate, T., Tomishima, M., Shiraishi, N., Tanabe, D., Morikawa, H., Barrett, D., ... Maki, K. (2009). FR290581, a novel sordarin derivative: Synthesis and antifungal activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(5), 1465–1468.
<http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.01.051>
- Harun, A., Gilgado, F., Chen, S. C., & Meyer, W. (2010). Abundance of *Pseudallescheria/Scedosporium* species in the Australian urban environment suggests a possible source for scedosporiosis including the colonization of airways in cystic fibrosis. *Medical Mycology*, 48(O1), S70–S76.
<http://doi.org/10.3109/13693786.2010.515254>
- Heinasmaki, T., & Fawcett-Henesy, A. (2001). *Infections and infectious diseases - A manual for nurses and midwives in the WHO European Region*.
- Hospenthal, D. R., Arsura, E. L., Thompson, G. R., & Oppenheimer, A. P. (2015). Coccidioidomycosis. Retrieved from
<http://emedicine.medscape.com/article/215978-overview#a2>
- Hughes, P., Quartermaine, G., & Harris, J. (2014). Outbreak of *Paecilomyces variotii* Peritonitis in Peritoneal Dialysis Patients after the 2010 Chilean Earthquake, 34(73), 322–325.
- Huprikar, S., & Shoham, S. (2013). Emerging fungal infections in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13(SUPPL.4), 262–271.
<http://doi.org/10.1111/ajt.12118>
- Idemyor, V. (2003). Emerging opportunistic fungal infections: where are we heading? *Journal of the National Medical Association*, 95(12), 1211–1215.
- Inglis, P. W., & Tigano, M. S. (2006). Identification and taxonomy of some entomopathogenic *Paecilomyces* spp. (Ascomycota) isolates using rDNA-ITS sequences. *Genetics and Molecular Biology*, 29, 132–136.
<http://doi.org/10.1590/S1415-47572006000100025>
- Intituto Nacional Saúde Ricardo Jorge. (2009). Vigilância das infecções por espécies de *Coccidioides* spp na Europa - Um projecto de vigilância da Confederação Europeia de Micologia Médica (ECMM).
- Jat, K. R., Dinesh, W. K., & Khairwa, A. (2013). Use of anti-IgE treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis.
- Jesus, R. S. (2013). Avaliação da formação de biofilme de fungos emergentes e sua susceptibilidade a antifungicos na forma livre e nanocapsulada.

- Jossi, M., Ambrosioni, J., Macedo-Vinas, M., & Garbino, J. (2010). Invasive fusariosis with prolonged fungemia in a patient with acute lymphoblastic leukemia: case report and review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*, *14*(4), e354–e356. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.004>
- Kaur, J., Duan, S. Y., Vaas, L. a. I., Penesyan, A., Meyer, W., Paulsen, I. T., & Nevalainen, H. (2015). Phenotypic Profiling of *Scedosporium aurantiacum*, an Opportunistic Pathogen Colonizing Human Lungs. *Plos One*, *10*(3), e0122354. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0122354>
- Kramer, S., & Pinhão, R. (2004). *Introdução à epidemiologia*. (F. C. Gulbenkian, Ed.).
- Kwon-Chung, K. J. (2012). Taxonomy of Fungi Causing Mucormycosis and Entomophthoromycosis (Zygomycosis) and Nomenclature of the Disease: Molecular Mycologic Perspectives.
- Lass-Flörl, C. (2009). The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*, *52*(3), 197–205. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01691.x>
- Leroy, O., Gangneux, J.-P., Montravers, P., Mira, J.-P., Gouin, F., Sollet, J.-P., ... Lortholary, O. (2009). Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Critical Care Medicine*, *37*(5), 1612–1618. <http://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819efac0>
- Litvintseva, A. P., Marsden-Haug, N., Hurst, S., Hill, H., Gade, L., Driebe, E. M., ... Chiller, T. (2015). Valley Fever: Finding New Places for an Old Disease: *Coccidioides immitis* Found in Washington State Soil Associated With Recent Human Infection. *Clinical Infectious Diseases*, *60*(1), e1–e3. <http://doi.org/10.1093/cid/ciu681>
- Low, C.-Y., & Rotstein, C. (2011). Emerging fungal infections in immunocompromised patients. *F1000 Medicine Reports*, *3*(July), 14. <http://doi.org/10.3410/M3-14>
- Luna, E. J. A. (2002). A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, *5*(3), 229–243. <http://doi.org/10.1590/S1415-790X2002000300003>
- M. Chaudhary, P., G. Tupe, S., & V. Deshpande, M. (2013). Chitin Synthase Inhibitors as Antifungal Agents. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *13*(2), 222–236. <http://doi.org/10.2174/138955713804805256>
- Malo, J., Luraschi-Monjagatta, C., Wolk, D. M., Thompson, R., Hage, C. a., & Knox, K. S. (2014). Update on the Diagnosis of Pulmonary *Coccidioidomycosis*. *Annals of the American Thoracic Society*, *11*(2), 243–253. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201308-286FR>

- Marin, E., Stefano, J., Sinhorelli, M., & Mendes, A. N. (2014). Análise das principais micoses encontradas na rotina de um laboratório de análises clínicas na cidade de jataí, estado de goiás, Brasil, (2), 43–52.
- Marsden-Haug, N., Goldoft, M., Ralston, C., Limaye, A. P., Chua, J., Hill, H., ... Chiller, T. (2013). Coccidioidomycosis Acquired in Washington State. *Clinical Infectious Diseases*, 56(6), 847–850. <http://doi.org/10.1093/cid/cis1028>
- Martins, J. E., Melo, N., & Heins-Vaccari, E. (2005). *Atlas de micologia médica*. (Manole, Ed.).
- McCall, M. J., & Baddley, J. W. (2010). Epidemiology of emerging fungi and fungi-like organisms. *Current Fungal Infection Reports*, 4(4), 203–209. <http://doi.org/10.1007/s12281-010-0028-4>
- Meersseman, W., Lagrou, K., Maertens, J., & Van Wijngaerden, E. (2007). Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(2), 205–216. <http://doi.org/10.1086/518852>
- Minneman, K. P., & Wecker, L. (2006). *Brody, Farmacologia Humana*.
- Moretti, A. (2009). Taxonomy of Fusarium genus: A continuous fight between lumpers and splitters. *Zbornik Matice Srpske Za Prirodne Nauke*, (117), 7–13. <http://doi.org/10.2298/ZMSPN0917007M>
- MSD. (2015). Manual Merk - eritema nodoso. Retrieved from <http://www.manualmerck.net/?id=221&cn=1806>
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Kobayashi, G. S., & Pfaller, M. A. (2002). *Medical Microbiology*. (Mosby, Ed.) (4th ed.).
- Murray, P., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2014). *Microbiologia Médica* (7 edição).
- NBCI. (2015a). National Center for Biotechnology Information - taxonomy browser. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Undef&id=1535326&lvl=3&srchmode=1&keep=1&unlock>
- NBCI. (2015b). National Center for Biotechnology Information - taxonomy browser. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>
- NBCI. (2015c). National Center for Biotechnology Information - Taxonomy Browser. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Tree&id=5500&lvl=3&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock>
- NBCI. (2015d). National Center for Biotechnology Information - taxonomy browser. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=41>

687&lvl=3&p=mapview&p=has_linkout&p=blast_url&p=genome_blast&lin=f&keep=1&srchmode=1&unlock

Neafsey, D. E., Barker, B. M., Sharpton, T. J., Stajich, J. E., Park, D. J., Whiston, E., ... Rounsley, S. D. (2010). Population genomic sequencing of *Coccidioides* fungi reveals recent hybridization and transposon control. *Genome Research*, *20*(7), 938–946. <http://doi.org/10.1101/gr.103911.109>

Nobre, J. A., Esteves, G. N., & Cabrita, J. D. (1990). *Micologia Médica*. (F. C. Gulbenkian, Ed.).

Nosari, A., Oreste, P., Montillo, M., Carrafiello, G., Draisci, M., Muti, G., ... Morra, E. (2000). Mucormycosis in hematologic malignancies: an emerging fungal infection, 342–349.

Novicki, T. J., LaFe, K., Bui, L., Bui, U., Geise, R., Marr, K., & Cookson, B. T. (2003). Genetic Diversity among Clinical Isolates of *Acremonium strictum* Determined during an Investigation of a Fatal Mycosis. *Journal of Clinical Microbiology*, *41*(6), 2623–2628. <http://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2623-2628.2003>

Nucci, M., & Anaissie, E. (2007). Fusarium infections in immunocompromised patients. *Clinical Microbiology Reviews*, *20*(4), 695–704. <http://doi.org/10.1128/CMR.00014-07>

Nucci, M., & Marr, K. A. (2005). Emerging fungal diseases. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, *41*(4), 521–526. <http://doi.org/10.1086/432060>

Nucci, M., Varon, A. G., Garnica, M., Akiti, T., Barreiros, G., Trope, B. M., & Nouér, S. A. (2013). Increased incidence of invasive fusariosis with cutaneous portal of entry, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, *19*(10), 1567–1572. <http://doi.org/10.3201/eid1910.120847>

Orasch, C., Marchetti, O., Garbino, J., Schrenzel, J., Zimmerli, S., Mühlethaler, K., ... Bille, J. (2014). *Candida* species distribution and antifungal susceptibility testing according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and new vs. old Clinical and Laboratory Standards Institute clinical breakpoints: a 6-year prospective candidaemia s. *Clinical Microbiology and Infection*, *20*(7), 698–705. <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12440>

Page, C., Curtis, M., Sutter, M., Walker, M., & Hoffman, B. (2004). *Farmacologia integrada*. (Manole, Ed.).

Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D., Benjamin, Jr., D. K., Calandra, T. F., Edwards, Jr., J. E., ... Sobel, J. D. (2009). Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, *48*(5), 503–535. <http://doi.org/10.1086/596757>

- Pastor, F. J., & Guarro, J. (2006). Clinical manifestations, treatment and outcome of *Paecilomyces lilacinus* infections. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(10), 948–960. <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2006.01481.x>
- Peman, J., Canton, E., Quindos, G., Eraso, E., Alcoba, J., Guinea, J., ... Yague, G. (2012). Epidemiology, species distribution and in vitro antifungal susceptibility of fungaemia in a Spanish multicentre prospective survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(5), 1181–1187. <http://doi.org/10.1093/jac/dks019>
- Perdomo, H., Sutton, D. A., Garcia, D., Fothergill, A. W., Cano, J., Gene, J., ... Guarro, J. (2011). Spectrum of Clinically Relevant *Acremonium* Species in the United States. *Journal of Clinical Microbiology*, 49(1), 243–256. <http://doi.org/10.1128/JCM.00793-10>
- Pfaller, M., & Diekema, D. (2004). Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens : Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus* MINIREVIEW Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens : Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(10), 4419–4431. <http://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4419>
- Pfaller, M., Pappas, P., & Wingard, J. R. (2006). Invasive Fungal Pathogens: Current Epidemiological Trends. *Clinical Infectious Diseases*, 43(Supplement 1), S3–S14. <http://doi.org/10.1086/504490>
- Porto editora. (2015). Infopédia - Dicionário de termos médicos. Retrieved from <http://www.infopedia.pt/dicionarios/termos-medicos/imunocomprometido?homografia=0>
- Purnak, T., Beyazit, Y., Sahin, G. O., Shorbagi, A., & Akova, M. (2009). A novel fungal pathogen under the spotlight -*Acremonium* spp. associated fungaemia in an immunocompetent host. *Mycoses*, 54(1), 78–80. <http://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2009.01762.x>
- Rachid Costa, C., Luli, F. B. D., Carneiro, J. R., & Cardoso, A. M. (2014). Infecções fúngicas em pacientes HIV positivos: revisão da literatura sobre criptococose e histoplasmose, 843–854.
- Rammaert, B., Lanternier, F., Zahar, J.-R., Dannaoui, E., Bougnoux, M.-E., Lecuit, M., & Lortholary, O. (2012). Healthcare-Associated Mucormycosis. Retrieved from http://cid.oxfordjournals.org/content/54/suppl_1/S44.short
- Ribes, J. a., Vanover-Sams, C. L., & Baker, D. J. (2000). Zygomycetes in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(2), 236–301. <http://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236-301.2000>
- Robbins, N., Uppuluri, P., Nett, J., Rajendran, R., Ramage, G., Lopez-Ribot, J. L., ... Cowen, L. E. (2011). Hsp90 governs dispersion and drug resistance of fungal biofilms. *PLoS Pathogens*, 7(9). <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002257>

- Roden, M. M., Zaoutis, T. E., Buchanan, W. L., Knudsen, T. A., Sarkisova, T. A., Schaufele, R. L., ... Walsh, T. J. (2005). Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases.
- Rodríguez, Z. C., & Ramos, M. G. (2014). *Acremonium* species associated fungemia: a novel pathogen in the immunosuppressed patient.
- Rolston, K. V. I. (1960). Fungal Pathogens – The Changing Scene, (18), 18–19.
- Rosenhagen, M., Feldhues, R., Schmidt, J., Hoppe-Tichy, T., & Geiss, H. K. (2009). A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection*, 37(4), 313–319. <http://doi.org/10.1007/s15010-008-8124-x>
- Sabino, R., Veríssimo, C., Brandão, J., Alves, C., Parada, H., Rosado, L., ... Pais, C. (2010). Epidemiology of candidemia in oncology patients: a 6-year survey in a Portuguese central hospital.
- Saliba, F. (2012). Emerging fungal infections, 419–421.
- Sedlacek, L., Graf, B., Schwarz, C., Albert, F., Peter, S., Würstl, B., ... Tintelnot, K. (2015). Prevalence of *Scedosporium* species and *Lomentospora prolificans* in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(2), 237–241. <http://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.12.014>
- Shoham, S. (2013). Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients.
- Silva, J. A. A. da. (2007). Doenças infecciosas emergentes. *OF - Boletim CIM*. Retrieved from http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/doc2260.pdf
- Singh, N. (2001). Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(10), 1692–1696. <http://doi.org/10.1086/323895>
- Stanzani, M., Tumietto, F., Vianelli, N., & Baccarani, M. (2007). Update on the treatment of disseminated fusariosis: Focus on voriconazole. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(6), 1165–1173.
- Steiner, B., Aquino, V. R., Paz, A. a, Silla, L. M. D. R., Zavascki, A., & Goldani, L. Z. (2013). *Paecilomyces variotii* as an Emergent Pathogenic Agent of Pneumonia. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2013(Cmv), 273848. <http://doi.org/10.1155/2013/273848>
- Walsh, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., ... Patterson, T. F. (2008). Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 46(3), 327–360. <http://doi.org/10.1086/525258>

Wark, P. A. B., Gibson, P. G., & Wilson, A. J. (2008). Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews Online*, 3(3), CD001108.
<http://doi.org/10.1002/14651858.CD001108>