



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



**CROMOBLASTOMICOSE: UMA ABORDAGEM RETROSPECTIVA DA  
LITERATURA**

**ROSEANE DO NASCIMENTO RÉGIS**

**João Pessoa- PB  
2018**

**ROSEANE DO NASCIMENTO RÉGIS**

**CROMOBLASTOMICOSE: UMA ABORDAGEM RETROSPECTIVA DA  
LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso submetido à  
Universidade Federal da Paraíba como parte  
dos requisitos básicos necessários para a  
obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Felipe Queiroga

Sarmento Guerra

**João Pessoa- PB**

**2018**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

R337c Regis, Roseane do Nascimento.

Cromoblastomicose: uma abordagem retrospectiva da literatura / Roseane do Nascimento Regis. - João Pessoa, 2018.

44 f. : il.

Orientação: Felipe Queiroga Sarmiento Guerra.  
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Cromomicose. 2. Epidemiologia. 3. Aspectos clínicos.  
4. Fungos melanizados. 5. Diagnóstico. I. Guerra,  
Felipe Queiroga Sarmiento. II. Título.

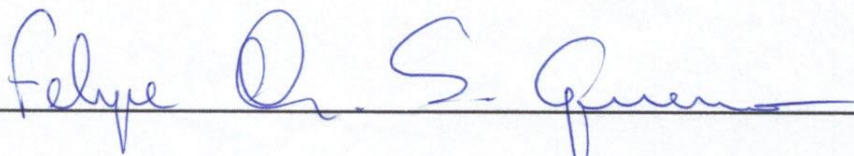
UFPB/BC

Roseane do Nascimento Régis

**Cromoblastomicose: Uma abordagem retrospectiva da literatura**

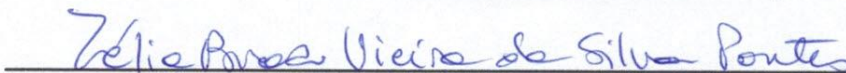
Trabalho de conclusão de curso submetido à Universidade Federal da Paraíba como parte dos requisitos básicos necessários para a obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 17 / 10 / 2018



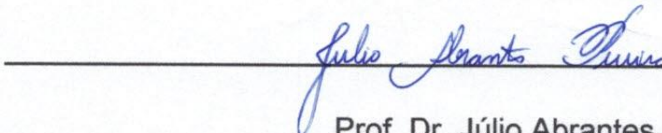
Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra

DCF/CCS/UFPB (ORIENTADOR)



Profa. Dra. Zélia Braz Vieira da Silva Pontes

DCF/CCS/UFPB (1° MEMBRO)



Prof. Dr. Júlio Abrantes Pereira

DCF/CCS/UFPB (2° MEMBRO)

João Pessoa- PB

2018

## Dedicatória

*Dedico este trabalho à minha família em especial à minha mãe pelo apoio inestimável e incondicional sempre presente na minha vida me impedindo de desistir desta jornada muito importante em direção às minhas conquistas.*

## **Agradecimentos**

Inicialmente, agradeço à minha família, tios, primos, irmãos e sobrinhos pelo incentivo e encorajamento durante toda a minha vida.

Agradeço ao orientador Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra pelos conhecimentos passados, dedicação, compromisso e contribuição imensuráveis neste importante momento da minha jornada.

Aos meus professores da graduação pelos inestimáveis conhecimentos que levo para o campo prático e todos os ensinamentos repassados a mim com paciência acolhedora.

Agradeço às equipes administrativas da coordenação e departamento da graduação em Farmácia, pelo profissionalismo e compreensão dispensados nos momentos em que mais precisei e aos meus colegas, indistintamente.

Agradeço também aos queridos mestres das disciplinas de Química que apesar dos precários laboratórios, deram-me ensinamentos necessários para evoluir nesta jornada, ao corpo administrativo e demais profissionais do CCEN/UFPB pelos serviços e atenção prestados carinhosamente.

Aos meus amigos ausentes e presentes neste importante momento, os quais não cito os nomes para não esquecer de algum deles, mas o que importa é que todos estavam sempre nos meus pensamentos com as mais belas lembranças me ajudando na construção deste projeto de vida e nos que estão por vir.

A todos, o meu singelo agradecimento!

## RESUMO

Cromoblastomicose é uma infecção fúngica, com progressão lenta, granulomatosa, supurativa causada pela inoculação traumática de fungos melanizados nos tecidos subcutâneos e transcutâneos, sendo passível de morbidade e inatividade laboral. Causada por uma variedade de fungos negros pigmentados, anteriormente descritos na antiga família dos fungos dematiaceus, sendo atualmente inclusos na família Herpotrichiellaceae, a qual compreende os gêneros *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Rhinocladiella*, *Veronaea*, *Cyphellophora* e *Capronia*. Seus agentes clinicamente mais isolados são as espécies *F. pedrosoi*, *C. carrioni*, seguidas por *P. verrucosa*, *E. dermatitidis*, *R. aquaspersa*. Possui distribuição mundial e prevalência em regiões subdesenvolvidas do planeta, cuja obrigatoriedade de notificação compulsória de casos inexiste. Já foram isolados em todos os continentes, com maior frequência na África e América do Sul e Central. No Brasil, há uma prevalência na região amazônica, onde o Pará lidera em ocorrências da doença no país. No laboratório de análises clínicas do hospital de referência em micologia clínica Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/EBSERH), Paraíba, Brasil, são encontrados diversos diagnósticos da enfermidade, havendo um relato de caso descrito cientificamente até o momento. Diante da negligência de notificação de casos no país e dificuldade no diagnóstico diferencial da doença, há o estímulo à necessidade de aumentar os conhecimentos das equipes da prática clínica enfatizando a importância da inclusão da enfermidade na notificação compulsória, informando a doença às autoridades oficiais de saúde pública, principalmente nas regiões endêmicas como a região do Pará e nas regiões remotas de casos ainda desconhecidos. Este estudo teve como objetivo uma revisão da literatura acerca do tema com ênfase na atualização de dados em relação aos aspectos clínicos, taxonômicos, laboratoriais, epidemiológicos e terapêuticos de casos de cromoblastomicose no Brasil e no mundo.

**Palavras chave:** Cromomicose. Epidemiologia. Aspectos clínicos. Fungos melanizados. Diagnóstico. Prevenção.

## ABSTRACT

Chromoblastomycosis is a suppurative, granulomatous, slow progression, fungal infection caused by the traumatic inoculation of melanized fungi in subcutaneous and transcutaneous tissues, being susceptible to morbidity and occupational inactivity. Caused by a variety of pigmented black fungi previously described in the former family of Dematiaceous fungi, they are currently included in the family Herpotrichiellaceae which comprises the genera *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Rhinocladiella*, *Veronaea*, *Cyphellophora* and *Capronia*. Its clinically most isolated agents are the species *F. pedrosoi*, *C. carrioni*, *P. verrucosa*, *E. dermatitidis*, *R. aquaspersa*. It has worldwide distribution and prevalence in underdeveloped regions of the planet, whose compulsory notification of cases does not exist. Fungi of chromoblastomycosis have been isolated in all continents, most frequently in Africa and South and Central America. In Brazil, there is a prevalence in the Amazon region, where Pará leads in occurrences of the disease in the country. In the laboratory of clinical analysis of the reference hospital in clinical mycology Hospital University Lauro Wanderley (HULW / EBSEH), Paraíba, Brazil, several diagnoses of the illness are found, there being a case report scientifically described until the moment. Before the negligence of reporting cases in the country and difficulty in differential diagnosis of the disease, there is a need to increase the knowledge of clinical practice teams emphasizing the importance of including the disease in the compulsory notification, informing the disease to the official health authorities especially in endemic regions such as the Pará region and remote regions of cases still unknown. This study aimed to review the literature on the topic with emphasis on data update in relation to the clinical, taxonomic, laboratory, epidemiological and therapeutic aspects of cases of chromoblastomycosis in Brazil and in the world.

**Key words:** Chromomycosis. Epidemiology. Clinical aspects. Melanized fungi. Diagnosis. Prevention.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b> Árvore filogenética com posição dos quatro filos do reino <i>fungi</i> .....	17
<b>Figura 2-</b> Árvore filogenética da ordem <i>Chaetothyriales</i> .....	19
<b>Figura 3-</b> Análise filogenética da família <i>Herpotrichiellacea</i> .....	21
<b>Figura 4-</b> Algumas espécies causadoras da cbm. a) <i>F. Pedrosoi</i> ; b) <i>P. verrucosa</i> ; c) <i>C. carrionii</i> ; d) <i>R. aquaspersa</i> ; e) <i>E. dermatitidis</i> ; f) <i>F. monophora</i> .....	23
<b>Figura 5-</b> Predominância de distribuição da cbm no mundo.....	24
<b>Figura 6-</b> Espécies causadoras da cbm dentro dos clados contendo MCOS - lacases fúngicas em vermelho, ferroxidases em azul e oxidases de ascorbatos em roxo. ....	28
<b>Figura 7-</b> Apresentações clínicas da cbm. A) lesão inicial; b) lesões de aspecto verrucoso no membro inferior direito; c e d) lesões em placas; e) lesão extensa em placa eritemato-verrucosa. ....	29
<b>Figura 8-</b> Exame microscópico direto : A, B, C e E - corpos muriformes e; hifas em C,D,E, e F.....	31
<b>Figura 9-</b> Aspecto macromorfológico superficial da colônia de: (a) - <i>C. carrionii</i> em meio ASD, bolor marrom a negro e textura desdobrável coriácea; (b) – <i>F. pedrosoi</i> em ABD.....	32
<b>Figura 10-</b> Exame Histopatológico de biópsia da pele com corpos muriformes .....	33

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABD	Agar Batata Dextrose
ASD	Agar Sabouraud Dextrose
CBM	Cromoblastomicose
CID	Código Internacional de Doenças
DCL	Doença do Caranguejo Letárgico
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> - teste imunoenzimático
EMD	Exame Microscópico Direto
EPS	Exopolissacarídeos
ERO's	Espécies Reativas do Oxigênio
FT-IR	Espectroscopia Infravermelha com Transformada de Fourier
HE	Hematoxilina Eosina
IPG	Impregnação de Gomori com Prata de Metenamina
KOH	Hidróxido de Potássio
LSU-DNAr	Sequenciamento de Subunidades Largas de DNA ribossomal
PAS	<i>Periodic acid-Schiff</i> - Ácido Periódico de Schiff
MALDI-ToF	<i>Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight</i> – Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matriz - Tempo de voo
MCO's	Enzimas Multicopppers
IgG	Imunoglobulina G
ITS	Região do Espaçador Interno Transcrito
PCR	Reação em cadeia da Polimerase
PHM	Feohifomicose
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
SNC	Sistema Nervoso Central

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	14
2.1 GERAL.....	14
2.2 ESPECÍFICOS.....	14
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	15
<b>4. REVISÃO</b> .....	16
4.1 HISTÓRICO .....	16
4.2 ETIOLOGIA E TAXONOMIA.....	17
4.2.1 Ordem dos Chaetothyriales .....	18
4.2.2 Família Herpotrichiellaceae .....	20
4.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	23
4.4 PATOGENIA .....	27
4.5 ASPECTOS CLÍNICOS.....	28
4.6 DIAGNÓSTICO .....	30
4.6.1 Diagnóstico Micológico .....	30
4.6.2 Diagnóstico Histopatológico.....	32
4.6.3 Diagnóstico Sorológico .....	33
4.6.4 Diagnóstico Diferencial .....	34
4.6.5 Novas Metodologias .....	35
4.7 ASPECTOS TERAPÊUTICOS.....	36
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	37
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38

## 1 INTRODUÇÃO

A cromoblastomicose (CBM) é definida como uma infecção micótica crônica, progressiva, granulomatosa, supurativa, cosmopolita, causada por inoculação traumática transcutânea de fungos negros ou melanizados afetando a pele e tecidos subcutâneos (QUEIROZ-TELLES, 2015; SIQUEIRA, 2016; BRITO et al., 2018).

A natureza multietiológica da cromoblastomicose está relacionada a vários fungos pigmentados, e seus patógenos comumente isolados são as espécies *Fonsecaea pedrosoi*, *Cladophialophora carrioni*, *Phialophora verrucosa*, *Exophiala dermatitidis*, *Rinocladiella aquaspersa*. Algumas espécies como as do gênero *Exophiala* podem também provocar eumicetomas, feohifomicose e outras infecções disseminadas nos homens e animais (LEONHARDT, 2014; BOMBASSARO, 2016).

O sequenciamento filogenético de regiões largas do DNA ribossomal de fungos da CBM evidenciou caracteres comuns entre os gêneros e espécies que antes eram de fungos dematiáceos, atualmente encontram-se na família Herpotrichiellaceae (KIMURA, 2012; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

Homens vivendo em zonas rurais, favelas, zonas de conflitos e zonas remotas empobrecidas, madeireiros ou vendedores de produtos agrícolas ou em atividades agrícolas são os mais atingidos por CBM, com idade de 20 a 60 anos. Patologicamente, a micose apresenta diversas formas clínicas recidivantes, tratamento farmacológico prolongado, incapacitante, podendo desenvolver morbidez (QUEIROZ-TELLES et al., 2017; BRITO et al., 2018).

Apesar de conhecida oficialmente desde 1914, os estudos mostram que a CBM apenas recentemente foi adicionada ao portfólio de doenças negligenciadas pela Organização Mundial de Saúde-OMS (2017). A CBM carece ainda de padronização farmacoterapêutica, apresentando escassos estudos de sensibilidade farmacológica dos seus agentes etiológicos a antifúngicos. Diante da não obrigatoriedade de notificação compulsória da CBM, coexiste um desinteresse atrelado à escassa publicação de relatos de casos, principalmente no Brasil, país de zona endêmica (RESSTEL et al., 2018; RODRIGUES et al., 2018).

Por ser uma doença negligenciada por muitos anos no Brasil, os dados obtidos epidemiologicamente são resultados de relatos e pesquisas publicadas, havendo carência de logística em plataformas oficiais do governo brasileiro na busca

pela melhoria dos tratamentos farmacoterapêuticos, otimização no diagnóstico diferencial dos agentes etiológicos e resolução dos casos, visto que pode ser considerada um problema de saúde pública, especialmente na região do Pará, onde há predomínio da doença e precariedade no atendimento médico pré-hospitalar.

A fim de alertar os profissionais de saúde, este estudo foi realizado com o intuito de apontar os diversos fatores inerentes à CBM, onde a dificuldade do tratamento e diagnóstico aponta a negligência com a qual a doença é tratada no país, corroborando com a baixa publicação de casos no Brasil.

Em face do exposto, esta revisão se torna importante por reunir vários conhecimentos acerca do tema, pois aumenta as informações aos profissionais da prática clínica visando o diagnóstico diferencial oportuno, o tratamento adequado e a redução da morbidade laboral decorrente da CBM.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 GERAL

- Realizar uma revisão bibliográfica acerca dos fatores epidemiológicos, formas clínicas, diagnóstico laboratorial e terapêutico da cromoblastomicose.

### 2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever os aspectos históricos e clínicos da cromoblastomicose;
- Atualizar os dados epidemiológicos da cromoblastomicose;
- Atualizar dados sobre a taxonomia, métodos diagnósticos e terapêuticos preconizados da cromoblastomicose.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa documental caracterizada como uma revisão narrativa, em que não se utiliza critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise crítica da literatura.

A revisão narrativa apresenta uma temática mais aberta; dificilmente parte de uma questão de pesquisa bem definida, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção; a busca das fontes não é pré-determinada, sendo frequentemente menos abrangente (CORDEIRO et al., 2007).

Para seleção dos estudos desta revisão narrativa foi definido os seguintes critérios de inclusão: presença dos descritores escolhidos no título do trabalho disponíveis em bancos de dados e sites de busca, produções com idiomas em português e inglês com publicações entre os anos de 2004 à 2018.

Como critérios de exclusão dos artigos foram excluídos capítulos de livros, dissertações, teses e artigos científicos sem disponibilidade do texto na integra online e que não abranja o tema proposto e período designado.

O presente estudo teve como questão norteadora: “Quais os diversos fatores que estão relacionados à cromoblastomicose”? O levantamento bibliográfico foi realizado anteriormente, no período compreendido entre os meses de Dezembro de 2017 a Setembro de 2018.

As buscas foram realizadas no site de busca google acadêmico (scholar google) e bases de dados Portal CAPES/ MEC, PubMed, MedLine, Scielo, NCBI-PMC, Frontiers Media, Science Direct Elsevier, com as seguintes palavras-chave: cromoblastomicose, aspectos clínicos, diagnóstico, epidemiologia, tratamento, prevenção, Herpotrichiellaceae, e traduzidas para o inglês como: cromoblastomycosis, clinical aspects, melanized fungi, diagnosis, epidemiology, treatment, prevention, Herpotrichiellaceae.

## 4 REVISÃO

### 4.1 HISTÓRICO

A cromoblastomicose foi publicada em revista alemã, 1914, sendo descrita com seis relatos de casos por um médico alemão chamado Maximiliano Willibaldo Rudolph, radicado no Brasil, o qual descreveu infecção exótica de vulgo “figueira”, em pacientes da zona rural de Minas Gerais e isolou fungos escuros em quatro dos casos (MACHADO, 2009; HEIDRICH, 2017; SILVA, 2017).

Estudos durante os anos de 1903 e 1909 em Madagascar, 1904 em Cuba, e 1910 no Brasil, relataram infecções como eumicetomas; no entanto, foi observado posteriormente que suas características eram semelhantes à CBM (HEIDRICH, 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

No ano de 1911, o brasileiro Alexandrino Pedroso observou infecção fúngica apresentando células esféricas acastanhadas encontradas na biópsia de pele, correspondentes hoje a células muriformes que são achados patognomônicos da diferenciação e diagnóstico da CBM. Todavia, devido à conflagração e advento da Primeira Guerra Mundial, apenas em 1920 com a colaboração de Gomes, seus achados clínicos foram publicados (HEIDRICH, 2017).

Medlar e Lane descreveram em 1915, a clínica, micologia, patologia e diagnóstico do primeiro caso de CBM nos Estados Unidos, isolando e classificando o fungo negro como *P. verrucosa* (MACHADO, 2009; SIQUEIRA, 2016).

Ampla sinonímia é atribuída à CBM, tais como: cromomicose, doença de Fonseca, dermatite verrucosa blastomicótica, dermatite verrucosa cromomicótica, figueira, blastomicose negra, formigueiro, doença de Medlar, doença de Gomes, doença de Pedroso, doença de Carrion, micose de Lane e Pedroso, doença de Pedroso e Carrion, sundra, susna, moléstia de Guiteras, doença de Fonseca-Carrion, pé musgoso, feoesporotricose, cladosporiose, dentre outros termos (MACHADO, 2009; JUNIOR, 2014; HEIDRICH, 2017).

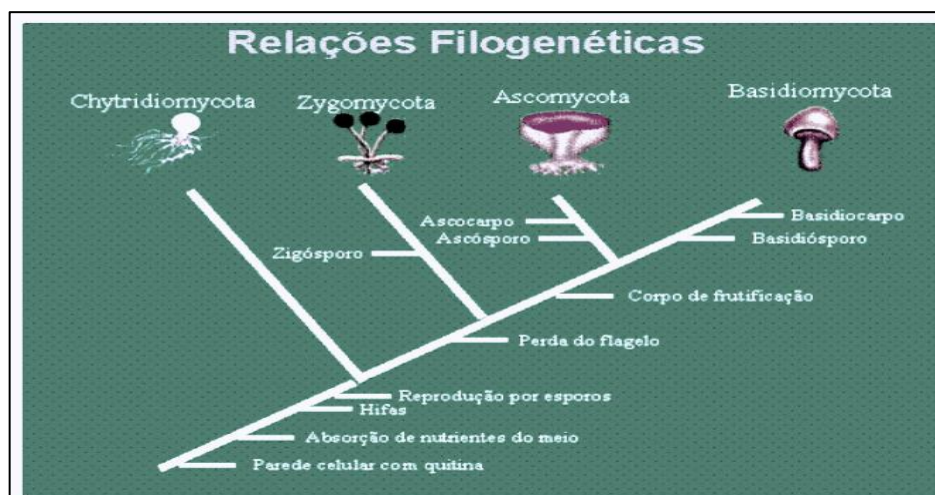
“Cromoblastomicose” foi o termo atribuído por Terra et al. (1922), para diferenciarem a mesma de outra doença da pele conhecida no Brasil como “dermatite verrucosa”, sugerindo que os patógenos eram leveduras em forma de brotamento no tecido (HEIDRICH, 2017; SILVA, 2017).

Moore e Almeida sugeriram o termo cromomicose, englobando micoses heterogêneas causadas por fungos negros; entretanto, “cromoblastomicose” foi o termo validado no ano de 1992 pela (ISHAM) Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal, sendo a designação oficial mais aceita atualmente, estando registrada mediante código de identificação ICD-9 nº117.2 e ICD 10-B43 (JÚNIOR, 2014; QUEIROZ-TELLES et al.; SILVA, 2017; BRITO et al., 2018).

#### 4.2 ETIOLOGIA E TAXONOMIA

Fungos negros, melanizados ou pigmentados causadores da CBM constituem um grupo heterogêneo de fungos com espécies clinicamente importantes, as quais antes pertenciam à família Dematiaceae, porém, estudos filogenéticos de alinhamento e sequenciamento de subunidades largas (LSU) de DNA ribossomal permitiram a classificação que os inclui atualmente no Reino Fungi, Divisão (Filo) Ascomycota (Figura 1), Classe Euascomycetes, Ordem Chaetothyriales (Figura 2), Família Herpotrichiellacea (Figura 3), distinguindo-os em gênero e espécies através dos seus padrões de conidiação e ecologia ainda em estudo (COSTA, 2010; GUERRA, 2010; SIQUEIRA, 2016).

**Figura 1-** Árvore filogenética com posição dos quatro filos do reino Fungi



**Fonte:** Extraído e adaptado de Costa (2010).

#### 4.2.1 Ordem dos Chaetothyriales

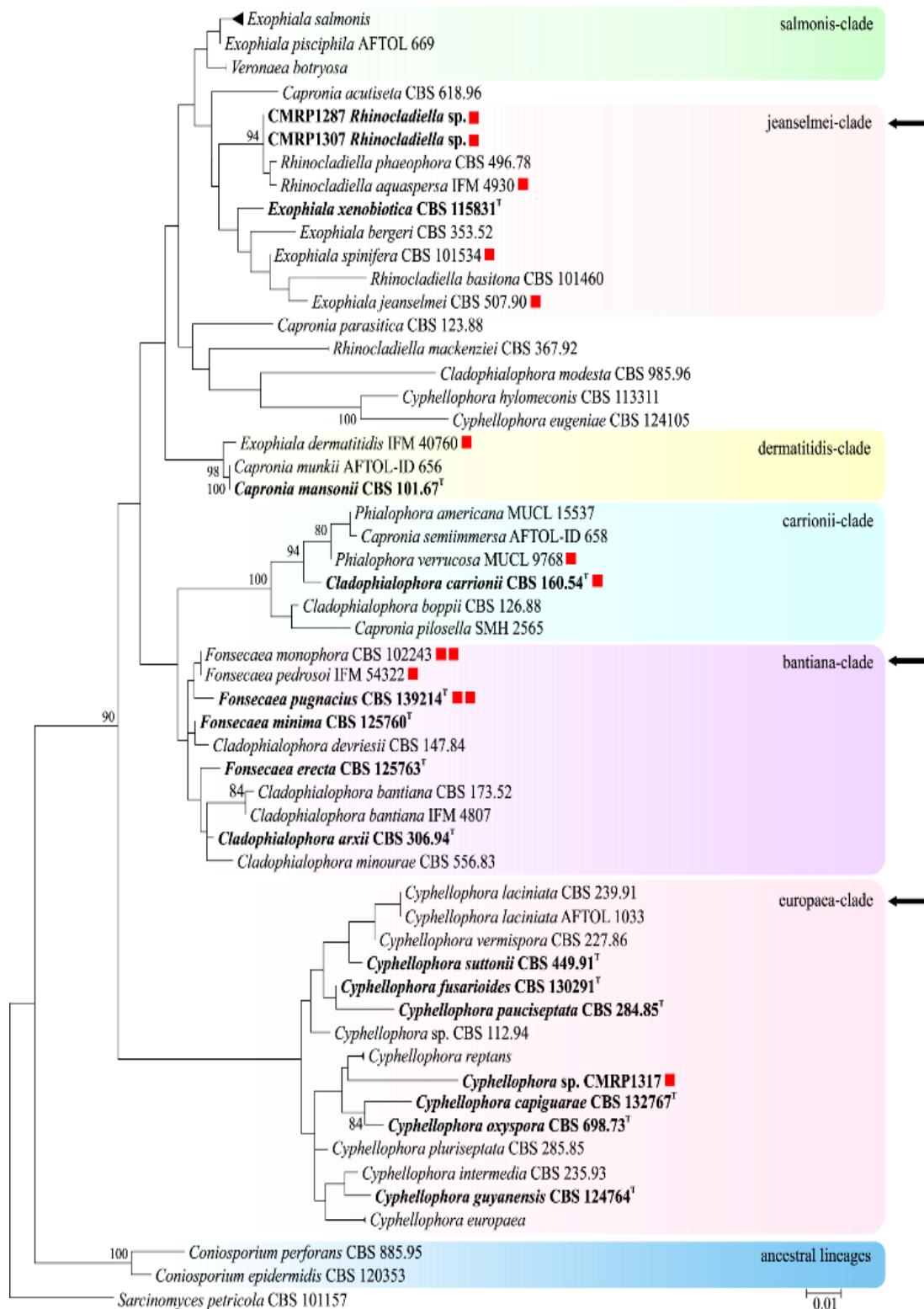
A árvore filogenética dos Chaetothyriales abriga vários membros com cinco famílias: Chaetothyriaceae, Cyphellophoraceae, Epibryaceae, Herpotrichiellaceae e Trichomeriaceae, com variação ecológica complexa e muitos clados ainda em estudo morfogenético (RÉBLOVÁ et al., 2013; TEIXEIRA et al., 2017).

Segundo Seyedmousavi et al. (2014), é possível classificar os Chaetothyriales nos seguintes três grupos ecológicos: (1) sapróbios desconhecidos de desordens de vertebrados ou que sejam colonizadores assintomáticos, no máximo; (2) agentes de CBM que podem ser isolados do ambiente, mas parecem ter vantagem na infecção humana; (3) patógenos sistêmicos altamente virulentos que possivelmente exijam um animal vivo como hospedeiro, sendo estes fungos isolados do ambiente ou conhecidos exclusivamente de infecções do hospedeiro humano.

Membros desta ordem são geofílicos saprófitas na natureza, sobrevivendo em condições adversas e extremas como superfícies rochosas de clima quente, áridos, úmidos, nichos e resíduos tóxicos de minas ricas em hidrocarbonetos e metais pesados, detritos de lixo e plantas em decomposição, microambientes ricos em óleos etéricos e aromatizantes, côco ou conchas de babaçu. Algumas espécies parecem preferir ambientes artificiais como tanques de gasolina, além de formar biofilmes em paredes de granitos descobertos ou superfícies de piscinas (COSTA, 2010; NASCIMENTO, 2013; RÉBLOVA et al., 2016).

Fungos filamentosos assexuados da ordem Chaetothyriales demonstram ampla diversidade morfológica, enquanto os sexuados apresentam uma variação mais limitada ao longo de toda a ordem, guardando em comum semelhanças na pigmentação, estrutura antigênica, morfologia, propriedades fisiológicas e formação de conídios (DABOIT, 2013; TEIXEIRA et al., 2017).

Figura 2- Árvore filogenética da ordem Chaetothyriales



Fonte: Gomes et al. (2016).

#### 4.2.2 Família Herpotrichiellaceae

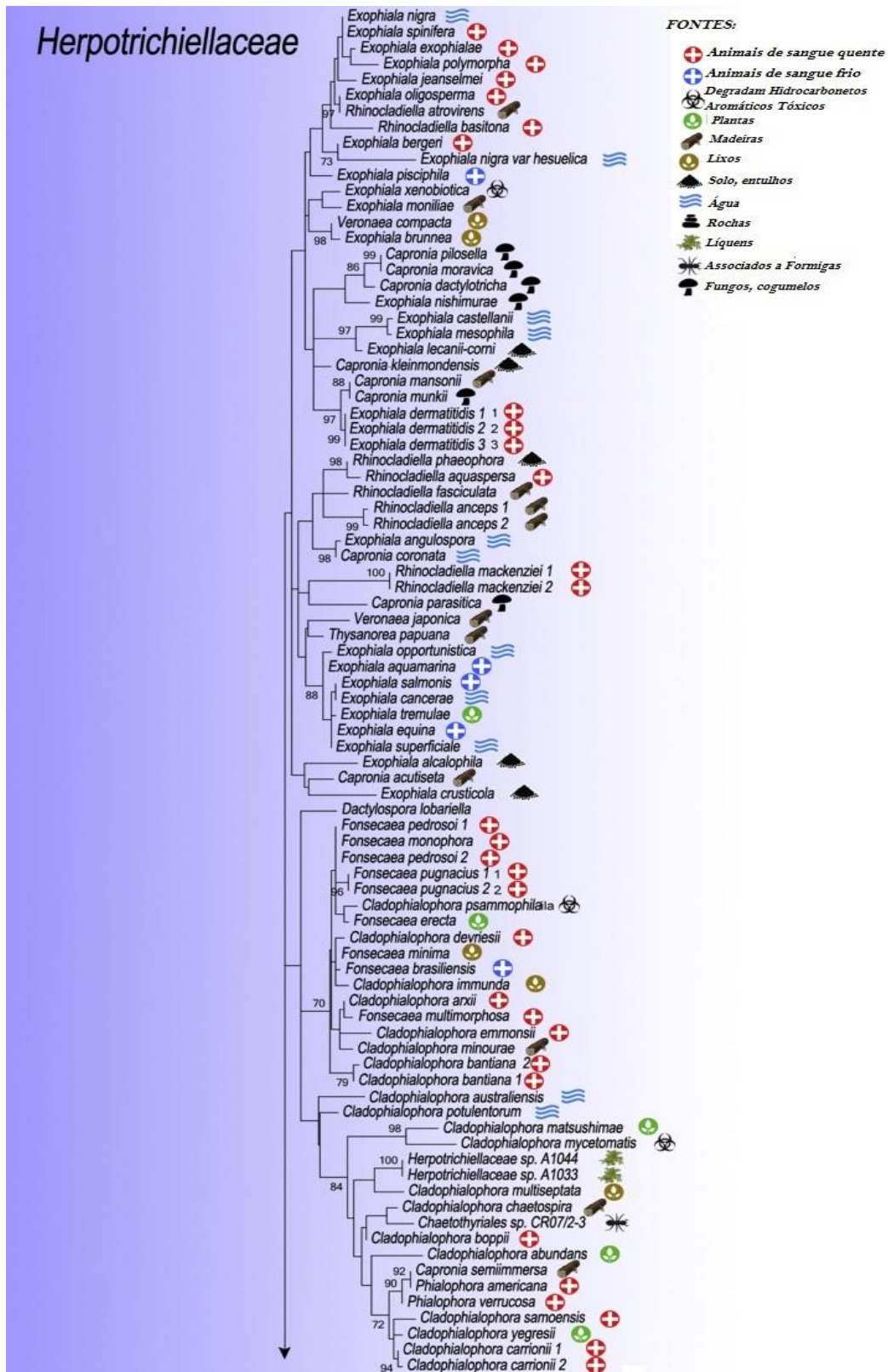
A família Herpotrichiellaceae compreende fungos filamentosos assexuados polifiléticos, incluindo sapróbios de detritos de plantas e espécies patogênicas distintas clinicamente, como na cromoblastomicose, feohifomicose, infecções disseminadas e cerebrites primárias (NASCIMENTO, 2013; VICENTE et al., 2017).

As principais espécies ecológicas e clinicamente importantes pertencem aos gêneros *Fonsecaea*, *Cladophialophora*, *Phialophora*, *Rhinocladiella*, *Exophiala*, *Veronea*, *Cyphellophora* e *Capronia*, de afinidade por animais de sangue frio e quente e imunidade funcional, sobrevivendo à metabólitos secundários tóxicos indicando adaptação do ancestral comum. Os cinco primeiros gêneros apresentam uma ou mais espécies envolvidas com a CBM, enquanto os dois penúltimos apresentam apenas as espécies *Veronea botryosa* e *Cyphellophora ludoviensis*. Já o *Capronia* é o gênero sexual homotático, que cobre todos os membros assexuados da família (BOMBASSARO, 2016; HEIDRICH, 2017; TEIXEIRA et al., 2017).

As espécies causadoras de CBM mais relatadas são: *F. pedrosoi* e *C. carrionii*, e dentre as menos reportadas na literatura estão *R. aquaspersa*, *E. dermatitidis* e *P. verrucosa* (Figura 4) (BOMBASSARO, 2016).

Aninhado no clado bantiana, está o gênero *Fonsecaea* cuja identificação era realizada por visualização dos corpos de frutificação no microcultivo, porém, através do LSU uma nova revisão taxonômica, atualmente abriga espécies como *F. pedrosoi*, *F. monophora*, *F. multimorphosa*, *F. brasiliensis*, *F. nubica*, *F. pugnacius*, *F. erecta* e *F. mínima*. Dessas espécies, as duas últimas são descritas por Vicente et al. (2013), como isoladas de fontes ambientais no Brasil, e as quatro primeiras foram isoladas de matéria orgânica em decomposição, sugerindo uma adaptação ao hospedeiro (NASCIMENTO, 2013; AZEVEDO et al., 2015).

Figura 3- Análise filogenética da família Herpotrichiellaceae



Fonte: Adaptado de Teixeira et al., (2017).

*Fonsecaea pedrosoi* é o principal agente da CBM com relatos de casos no mundo, sendo polimórfico, ocorrendo mais em regiões de clima úmido. Apresenta-se como fungo pigmentado, saprófita no solo, vegetais, troncos de madeira, espinhos de plantas, coco de babaçu. Atinge a pele e tecidos subcutâneos, sendo relacionado à formação de corpos muriformes, abscesso cerebral, inflamação de córnea pós-trauma e associada à úlcera conjuntiva aguda (BOMBASSARO, 2016; SILVA, 2017).

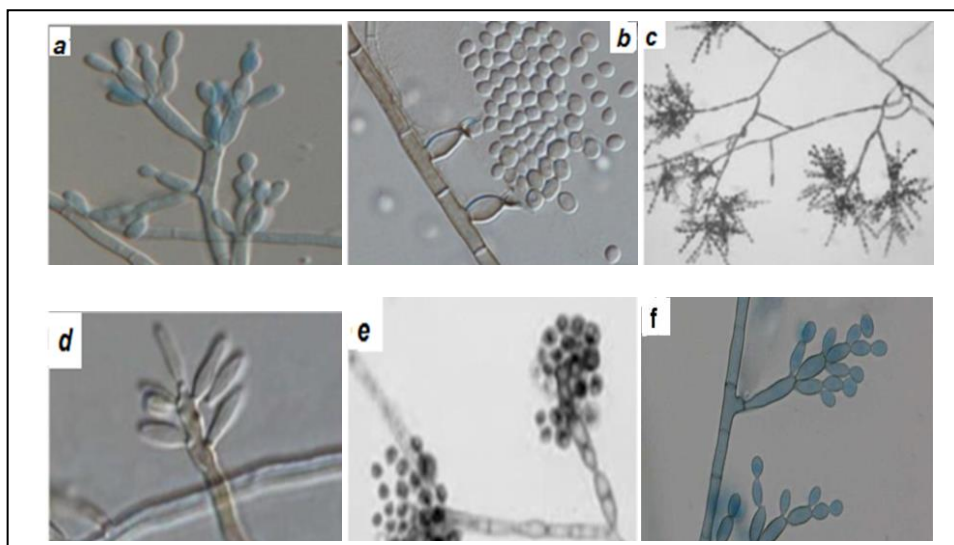
*F. monophora* é segunda espécie em casos clínicos da doença, sendo oportunista e prevalente de CBM no Sul da China, no Sul da África e na França com neurotropismo significativo, disseminando-se para o cérebro, linfonodos, vesícula biliar ou provocando infecção cerebral primária sem lesões cutâneas e PHM em pacientes imunocomprometidos. Embora nenhum portal de entrada seja determinado, a via inalatória é a mais provável (KIMURA, 2012; DABOIT, 2013; BOMBASSARO, 2016; SIQUEIRA, 2016).

*Cladophialophora* compreende as espécies *C. carrionii*, *C. samoensis*, *C. yegresii*, *C. bantiana*, *C. arxii*, causadores da CBM, sendo *C. carrionii* a espécie mais relacionada à CBM. A espécie *C. arxii* está entre os principais agentes que acometem o SNC. Estudos filogenéticos agruparam espécies antes descritas no gênero *Cladosporium*, atualmente no gênero *Cladophialophora*. As espécies *C. devriessii* e *C. boppi* são relacionadas à PHM, não apresentando células escleróticas (HEIDRICH, 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017; BISOGNIN et al., 2018).

O gênero *Phialophora* apresenta as espécies *P. verrucosa* e *P. americana*, sendo o gênero introduzido em 1915 por Medlar. A espécie *P. verrucosa* é a mais associada a casos de CBM, sendo esta monomórfica. Já foi isolada de lesão de pele humana, e também associada a bactérias *Pseudonocardia* spp (BOMBASSARO, 2016; HEIDRICH, 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

*Rhinocladiella* é descrito desde 1934 e compreende as espécies *R. aquaspersa*, *R. mackenziei*, *R. tropicalis*, *R. similis*, a primeira relacionada a infecções na pele e formação de corpos muriformes e a segunda a infecções cerebrais e morte de hospedeiros saudáveis (SILVA, 2017; BRITO et al., 2018).

**Figura 4- Algumas espécies causadoras da CBM:** a) *F. pedrosoi*; b) *P. verrucosa*; c) *C. carrionii*; d) *R. aquaspersa*; e) *E. dermatitidis*; f) *F. monophora* .



**Fonte:** Adaptado de Najafzadeh et al. (2010) e Queiroz-Telles et al. (2017).

*Exophiala* é o único gênero dos Chaetothyriales que se reproduz por brotamento, apresentando uma fase leveduriforme, sendo originário de ambientes aquáticos. J.W. Carmichael (1966) publicou o gênero que compreende, atualmente, os membros *E. jeanselmei*, *E. dermatitidis*, *E. spinifera*, *E. castelanii*, os quais são fungos melanizados que podem causar a CBM. Várias espécies estão sendo descobertas e/ou investigadas, sendo citadas com potencial de infecção em animais de sangue frio. Também se encontram reportadas espécies de *Exophiala* na formação de biofilmes em superfícies metálicas e biocorrosão. Seu potencial de infecção no caranguejo-uçá é relatado causando a doença do caranguejo letárgico (DCL) (RIBEIRO, 2008; GUERRA, 2010; SEYEDMOUSAVI et al., 2011; KIMURA, 2012; BARON, 2014; SRINIVAS et al., 2016; BORMAN et al., 2017).

#### 4.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A CBM não é de notificação compulsória obrigatória, resultando numa avaliação pouco precisa na incidência desta infecção fúngica pela escassez de dados oficiais. De acordo com os estudos epidemiológicos publicados recentemente, a CBM tem distribuição mundial, sendo cosmopolita, afetando todas as raças e com maior prevalência nas regiões de climas tropicais e subtropicais (Figura 5), e

apresenta focos em regiões de clima temperado. Raramente se manifesta na adolescência e sua faixa etária mais acometida está entre adultos, sexo masculino, trabalhadores rurais ou de atividades ao ar livre, de 30-70 anos de idade, vivência em zonas de conflito, zonas remotas esquecidas, que atuam com falta de calçados de proteção, luvas ou roupas apropriada, má nutrição, além de hábitos de higiene precários, e que constituem indicativos de grupos de risco na aquisição da doença (BOMBASSARO, 2016; SILVA, 2017).

África (Madagascar e África do Sul) e América Latina (México, América Central, Brasil e Venezuela) detêm a maioria dos casos, havendo publicações na Ásia (Índia, China, Japão e Malásia) e Austrália. Nos EUA, casos raros de pacientes com CBM estão descritos em Louisiana e Texas (BOMBASSARO, 2016).

No norte tropical da ilha de Madagascar há predomínio de *F. pedrosoi*. Já no sul, *C. carrionii* é atribuída à maioria das infecções de CBM, devido ao clima árido. Na Europa, existem relatos em regiões como Portugal, Espanha, França, Itália, Polônia, Reino Unido, Bélgica, Holanda, Alemanha, Finlândia e Repúblicas pós-soviéticas (PINDYCKA-PIASZCZYŃSKA et al., 2014; KRZYŚCIAK et al., 2014; SILVA, 2017; BRITO et al., 2018; HELBIG et al., 2018; LABEL et al., 2018).

De acordo com dados de publicações e pesquisas de epidemiologia mundial, as taxas de incidência de CBM variam de 1:6.800 (14,7/100.000) em Madagascar, a 1:8.625.000 (0,012/100.000) habitantes nos EUA. A CBM é prevalente na América Latina, Caribe, África e Ásia. Já no Brasil, a taxa estimada é de 3/100.000 onde a região amazônica é a principal área endêmica, com liderança de casos no estado do Pará (ALVES, 2015; SILVA, 2017; RESSTEL et al., 2018).

**Figura 5-** Predominância de distribuição da CBM no mundo



**Fonte:** Adaptado de KRZYŚCIAK et al. (2014).

A Venezuela apresenta *C. carrionii* predominante nos estados de clima árido e nas áreas úmidas *F. pedrosoi* aparece como o gênero mais comum. O México abriga a maioria dos casos de CBM causados por *F. pedrosoi*, seguida por *C. carrionii*, *P. verrucosa*, *R. aquaspersa* e *E. spinifera*, sendo um país de regiões altamente endêmicas pelas recentes revisões de literatura. São indicados 603 casos diagnosticados micro e histopatologicamente no México, com alguns desses patógenos identificados por visualização da morfologia e por pesquisas moleculares confirmatórias (HEIDRICH, 2017; BRITO et al., 2018).

Na América Central, países como Costa Rica, Panamá, Honduras, El Salvador, Nicarágua e Guatemala, em ordem decrescente, apresentam dados epidemiológicos similares aos do México, havendo predominância de *F. pedrosoi* em áreas de floresta tropical, além de outras espécies de gêneros menos prevalentes (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

O Caribe apresenta cerca de 600 casos, onde a República Dominicana é reportada com 450 pacientes dentre os quais a maioria sobrevive nas regiões úmidas da floresta do sul, área tropical e foco de endemia similar ao Brasil e Madagascar (BRITO et al., 2018).

Na América do Sul, com exceção do Chile, a CBM é relatada em todos os países, onde o Brasil apresenta liderança em casos, seguido por Venezuela e Colômbia. A região norte brasileira representa a área endêmica com cerca de 872 casos nas últimas décadas e o agente etiológico principal indicado por vários autores foi *F. pedrosoi* e outras espécies do gênero, além de *P. verrucosa* e *E. spinifera* (QUEIROZ-TELLES, 2015; HEIDRICH, 2017).

A prevalência da CBM em homens no país varia por regiões, onde a proporção indicada é de 4 homens para 1 mulher. Na região amazônica a razão é maior, ocorrendo em 17:1. Alguns estudos sugerem que a considerável proporção de infecção nas mulheres não é atribuída à menor presença de mulheres no campo de trabalho em regiões endêmicas, mas porque nas mulheres a proteção contra o fungo seria ocasionada pela progesterona (HEIDRICH, 2017).

No Oeste do Panamá, em Chiriqui, é relatado um caso único de CBM por *Chaetomium funicola*, no qual se encontra descrito que foi realizada a cultura, onde colônias do fungo foram observadas, posteriormente identificadas, mediante visualização da morfologia e estudos de dados de sequenciamento molecular do DNA ribossomal. No exame histopatológico da biópsia da pele revelou a presença

de células globosas escuras na derme superior e inferior associadas ou não a células gigantes, sendo indicativas da CBM (PIEPENBRING et al., 2007).

A integridade imuno-humoral do paciente parece ser um fator de risco, contribuindo para aquisição de doenças micóticas por inoculação em ambientes hospitalares. No estudo promovido por Tavares (2012), foi citado que, embora as infecções fúngicas nosocomiais mais comuns sejam candidíase invasiva, candidemia e aspergilose invasiva, é possível ocorrer outras infecções oportunistas causadas por espécies de gêneros envolvidos na CBM como *Cladophialophora* spp. e *Exophiala* spp. Todavia, principalmente em pacientes imunocomprometidos a contaminação por patógenos oportunistas pode ocorrer através da flora habitual exógena do meio, objetos contendo propágulos contaminantes em unidades hospitalares de condições higiênicas precárias ou pouco rigorosas. Tavares (2012) também conseguiu isolar cepas de *Chaetomium* spp e *Cladophialophora* spp (*Cladosporium*) no Hospital Agostinho Neto, Cabo Verde, República do Cabo Verde.

No estudo de Benvegnú (2017), entre 2006 e 2015, foram contabilizados 6 casos de CBM, havendo inferência à redução de registros na região demográfica do Hospital Universitário de Santa Maria - RS, considerando as limitações metodológicas atribuídas pela pesquisadora.

Em João Pessoa, Paraíba, região Nordeste do Brasil, o pesquisador Sobral Filho et al. (2004), publicaram relato de caso de uma mulher agricultora, 62 anos, natural da região de Solânea-PB, no serviço de saúde do ambulatório do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/UFPB) – Paraíba–Brasil. A mesma queixava-se de lesões do tipo verrucosa em membro inferior direito, múltiplas, em placas, de forma ovalar, de 2 a 8 cm de diâmetro, desenvolvidas após trauma em cacto há cerca de 20 anos. Foi diagnosticado o agente etiológico *Rhinocladiella aquaspersa*, obtido êxito na terapia clínica junto à eletrocirurgia com ausência de recidivas nos dois anos seguintes. No laboratório de análises clínicas do mesmo hospital, setor de micologia, é possível encontrar outros casos de CBM diagnosticados até o momento; no entanto, apenas o caso citado é indicado como reportado cientificamente.

#### 4.4 PATOGENIA

A entrada dos agentes da CBM no corpo ocorre por traumatismo transcutâneo, com adaptação e desenvolvimento apresentando o seguinte padrão de evolução: 1) Inoculação por implantação traumática com uma fonte ambiental, levando a uma lesão cutânea inicial no local da inoculação; 2) Envolvimento progressivo e crônico de estruturas teciduais cutâneas e subcutâneas e resposta granulomatosa fibrosa com microabscessos imersos e proliferação tecidual; 3) uma resposta imune T-helper tipo 2 (Th2) não protetora com envolvimento humoral ineficaz; e 4) estabelecimento de células muriformes (escleróticas, corpos fumagoides) no tecido afetado (QUEIROZ-TELLES et al., 2017).

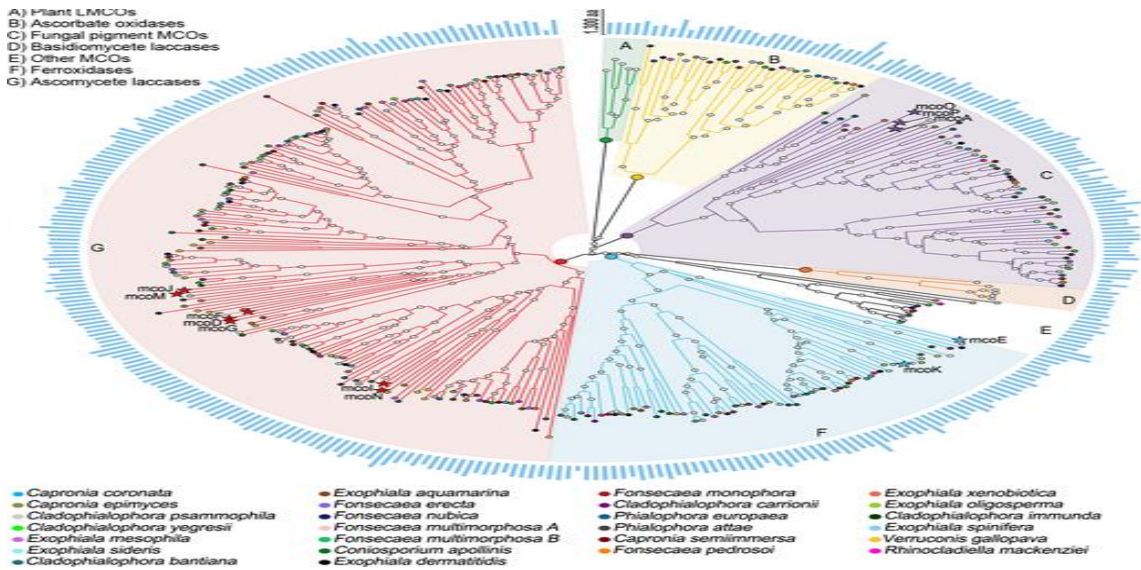
Os estudos de Kimura (2012) registram que o tempo médio para a manifestação clínica da doença é de cerca de 14 anos até ser diagnosticada, estando o agente *F. pedrosoi* prevalente na maioria dos casos relatados.

Atribuído à virulência dos fungos da CBM, o polímero melanina é derivado do 1,8-dihidroxi-naftaleno (DHN-melanina) ou da 3,4-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) nas paredes e vesículas intracelulares de células vegetativas e parasitária, impedindo a fagocitose, inativando enzimas hidrolíticas dos macrófagos e inibindo o estresse oxidativo por ERO's (derivados reativos do oxigênio) (NASCIMENTO, 2013; LEONHARDT, 2014; HEIDRICH, 2017).

Espécies invasivas de fungos melanizados da CBM parecem ter preferência pela temperatura corporal média humana, mostrando termotolerância influenciando na escolha por hospedeiro de temperatura entre 36° C e 37° C, aproximadamente. Entretanto, algumas espécies de leveduras negras conseguem sobreviver em ambientes de temperaturas mais elevadas (40° C – 45° C) associados a pássaros e morcegos como a espécie *E. dermatitidis* (SEYEDMOUSAVI et al., 2014).

A virulência e patogenicidade de leveduras negras patogênicas da CBM também podem ser influenciadas pela presença da Citocromo-Oxidase P450 e grupo de enzimas fenoloxidasas, lacases, tirosinases e MCOs (proteínas multicopprers) envolvidas nas atividades de metabolismo secundário e na síntese de melaninas e outros pigmentos, aquisição de carbono e degradação de hidrocarbonetos aromáticos (Figura 6) (SOUZA et al., 2008; NASCIMENTO, 2013; MORENO et al., 2017; VICENTE et al., 2017).

**Figura 6-** Espécies causadoras da CBM dentro dos clados contendo MCOs - Lacases fúngicas em vermelho, Ferroxidases em azul e Oxidases de ascorbatos em roxo.



Fonte: Moreno et al. (2017).

#### 4.5 ASPECTOS CLÍNICOS

A CBM se manifesta em qualquer região descoberta ou desprotegida do corpo, existindo certa predileção por membros inferiores, em especial em nível das pernas e pés. Polimorficamente, as lesões são de longa duração, oligossintomáticas ou assintomáticas, sem interferir nas atividades do paciente, ocasionando a busca por ajuda clínica após meses ou anos com a enfermidade (QUEIROZ-TELLES et al., 2009; GOMES et al., 2014; ADIBELLI et al., 2018; BRITO et al., 2018).

Clinicamente, cinco diferentes formas (Figura 7) são atribuídas à CBM segundo Carrion (1950), sendo a classificação mais aceita e com possibilidade de observação de mais de um tipo de lesão no mesmo paciente, principalmente nos casos mais avançados e graves. São elas: nodular, tumoral, verrucosa, tipo placa (infiltrativa ou eritematosa) e cicatricial (MACHADO, 2009; GOMES et al., 2016; SILVA, 2017).

A forma **tipo nodular** apresenta nódulos fibróticos, eritematoso-violáceos, de superfície lisa ou hiperqueratótica. A forma **tipo tumoral** - aparece com lesões tumorais lobuladas, únicas ou coalescentes, de superfície lisa ou crostosa, escamosa ou de aparência vegetativa. A forma **tipo verrucosa** com maior prevalência mostra lesões com aparência de couve-flor, secas, hiperqueratóticas, com

pontos pretos, comumente com diversos agentes da CBM, e relativa frequência de ulceração. Lesões em **placa** são placas queloidianas, eritematosas ou violáceas, infiltradas, circunscritas e irregulares, com bordas pontiagudas e elevadas, pontos pretos, e em alguns casos com cicatrizes centrais. Lesões **tipo cicatriciais** ou **atróficas** são de configuração anular, sinuosa ou irregular com crescimento centrífugo e áreas centrais atróficas, invadindo em alguns casos grandes áreas da pele (YAMANO, 2008; MACHADO, 2009; ALVAREZ-MONTIEL et al., 2014).

As lesões de CBM dividem-se ainda segundo seu grau de severidade ou gravidade como leve, moderada e grave ou severa. A forma Leve envolve uma placa ou nódulo solitário menor que cinco cm de diâmetro. Na forma Moderada há lesões solitárias ou múltiplas nodulares, verrucosas ou em placa, existindo sozinhas ou combinadas, cobrindo uma ou duas regiões cutâneas adjacentes, medindo menos de quinze cm de diâmetro. A forma Grave ou Severa inclui qualquer tipo de lesão isolada ou em combinação, cobrindo regiões cutâneas extensas adjacentes ou não adjacentes, cujas lesões tendem a responder lentamente ou até mesmo a não responder a drogas antifúngicas, demonstrando também a tendência ou não de cura espontânea (DABOIT, 2013; HEIDRICH, 2017; PURIM et al., 2017).

**Figura 7-** Apresentações clínicas da CBM. A) Lesão inicial; B) Lesões verrucosas no membro inferior direito; C e D) Lesões em placas; E) Lesão extensa em placa eritemato-verrucosa.



**Fonte:** Extraído e Adaptado de Benvegnú (2017).

## 4.6 DIAGNÓSTICO

Não se encontra ainda disponível um diagnóstico padrão, porém, presuntivamente, a elucidação de casos da CBM se fundamenta, principalmente, na correlação entre características clínicas e epidemiológicas apresentadas pelo paciente nas áreas endêmicas, em conjunto com a confirmação laboratorial, através da demonstração micológica das células escleróticas no material coletado (DABOIT, 2013; QUEIROZ-TELLES, 2015; HEIDRICH, 2017).

### 4.6.1 Diagnóstico Micológico

A realização do EMD (exame micológico direto), é feita com a raspagem dos resíduos das lesões do paciente supostamente infectado, coletando-os em uma placa de petri usando uma lâmina de bisturi estéril e clarificando a amostra com KOH a 5-10-40%. O diagnóstico micológico é peça chave na elucidação da CBM, pelo caráter confirmatório, isolamento e estudo das espécies infectantes (MACHADO, 2009; GONZÁLEZ et al., 2013; BLANCO, 2016; RESSTEL et al., 2018).

Independente das espécies causadoras da CBM, o achado clínico dos raspados da pele acometida é a presença das formas parasitárias patognomônicas da doença na microscopia de luz, as células muriformes também chamadas corpos ou células escleróticas, corpos de Medlar, corpos fumagoides, de coloração marrom-escuras, globosas ou ovais, de paredes espessas, com aproximadamente 5-15  $\mu\text{m}$  de diâmetro, isoladas ou agrupadas e septadas ou não (figura 8). É um exame de boa sensibilidade diante da presença, demonstrando ser um método rápido, fácil, de baixo custo e que dá suporte à clínica para o início do tratamento (DABOIT, 2013; QUEIROZ-TELLES, 2015; SRINIVAS et al., 2016; THOMAS et al., 2018).

É possível obter a formação característica dos corpos muriformes através do cultivo em meio ácido em torno de 2,7 de p H com propanolol, incubando a 37°C por 14 dias, o experimento propicia a indução da formação de estruturas antigênicas e morfológicas similares aos corpos escleróticos obtidos *in vivo* como no caso de culturas de *F. pedrosoi* (MACHADO, 2009).

Em conjunto com o EMD, a cultura com isolamento do fungo em meio ASD (Ágar Sabouraud Dextrose), com ou sem a adição de Cloranfenicol ou Cicloheximida, em temperatura ambiente (25-28 ° C) complementa o diagnóstico e,

após 7-15 dias de cultivo aparecem as colônias suspeitas na forma de pequenos pontos negros, onde a cor inicial verde-oliva ou azeitona à negra e com o passar do tempo o crescimento se torna lento em até seis semanas. Análises macro e microscópicas feitas com azul de lactofenol, também podem ajudar na identificação micológica (KIMURA, 2012; DABOIT, 2013; JÚNIOR, 2014; HEIDRICH, 2017).

Macroscopicamente, as colônias são de coloração escura, filamentosas, cotonosas ou aveludadas (figura 9a). A melanina aderida à parede celular da célula dá a coloração característica das colônias, propiciando a observação dos tipos de conidiogênese e comparação dos corpos de frutificação entre os gêneros e espécies envolvidas na microscopia (KIMURA, 2012; JUNIOR, 2014; HEIDRICH, 2017).

Microscopicamente, a visualização da fase micelial dos tipos de conídios e hifas septadas apresenta a forma parasitária saprofítica, e/ou na presença das células muriformes indicativas da fase leveduriforme patogênica, estando isoladas ou ligadas às hifas (SILVA, 2009; KIMURA, 2012; DABOIT, 2013; SILVA, 2017).

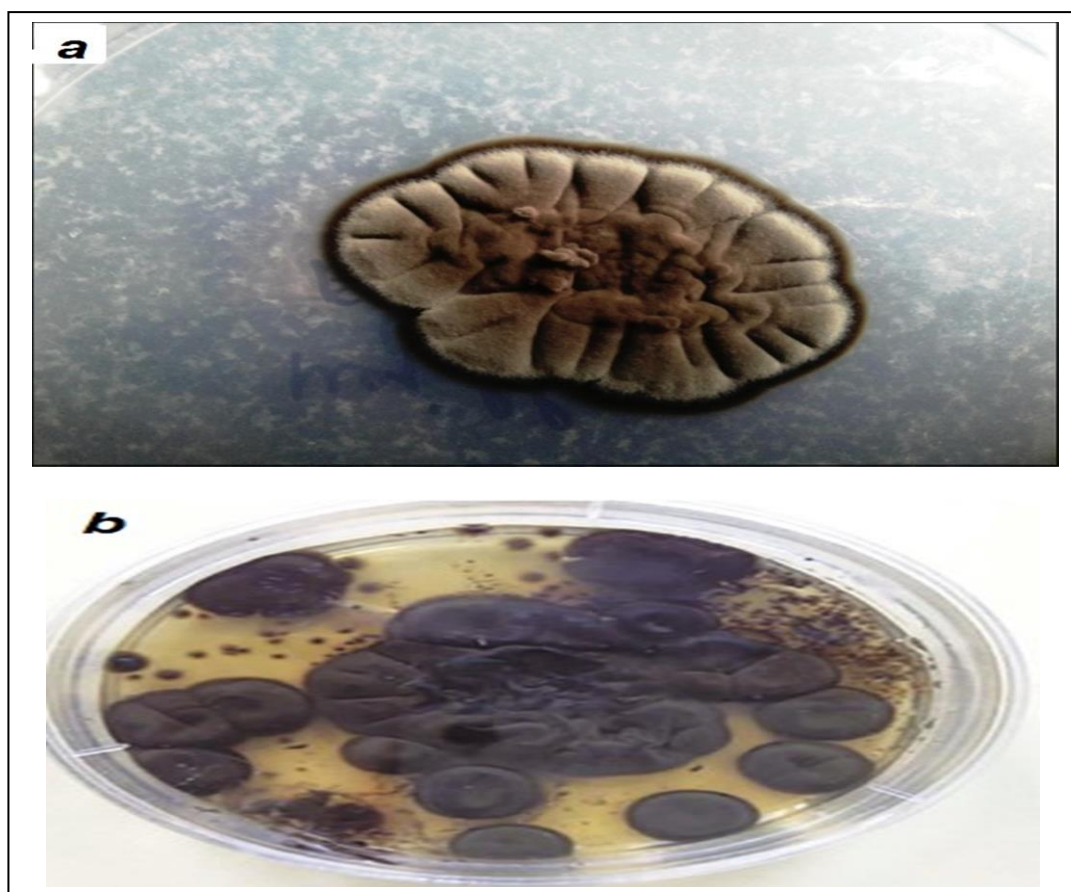
No subcultivo, é possível utilizar o meio ABD (Ágar Batata Dextrose) (Figura 9b) e o meio Ágar Mycosel é útil na investigação da tolerância à Cicloheximida (KIMURA, 2012; SILVA, 2017).

**Figura 8- EMD :** A, B, C e E - Corpos muriformes e; hifas em C,D,E, e F.



**Fonte:** Adaptado de Silva (2009).

**Figura 9-** Aspecto macromorfológico superficial da colônia de: (a) - *C. carrionii* em ASD, bolor marrom a negro e textura desdobrável coriácea; (b) - *F. pedrosoi* em ABD.



**Fonte:** Adaptado de Adibelli et al. (2016) e Roy et al. (2016).

#### 4.6.2 Diagnóstico Histopatológico

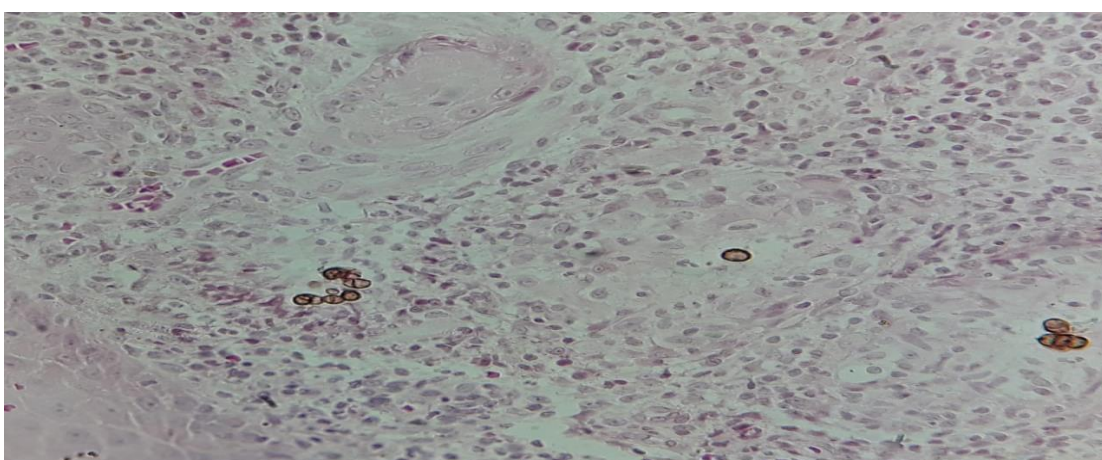
O exame histopatológico serve para elucidar os casos de resultados falso-negativos. Para acurácia no estudo histopatológico da biópsia da lesão é recomendada a coleta de local com grande número de pontos negros ou manchas escuras, e após o tratamento com HE o achado de infiltrado inflamatório monoclonal exhibe macrófagos e neutrófilos, células gigantes, multinucleadas, fibrose, acantose, papilomatose, hiperqueratose e hiperplasia pseudo-epiteliomatosa e corpos fumagoides (Figura 10) (DABOIT, 2013; KRZYŚCIAK et al., 2014).

A coloração de Fontana-Masson, PAS e Gomori-Grocotti podem ser utilizadas, além da coloração de Ziehl-Neelsen e Wide-Fite, nos casos onde a coloração com HE é mais difícil. Na histopatologia, são exibidos aspectos inespecíficos comuns às outras micoses como hiperqueratose e hiperplasia pseudoepiteliomatosa, principais

achados no estrato córneo e na epiderme (TORRES et al., 2010; PURIM et al., 2017; QUEIROZ-TELLES et al., 2017; BRITO et al., 2018; THOMAS et al., 2018).

A resposta imunológica do tipo Th2 pode ser encontrada em amostras da forma verrucosa, apresentando reação granulomatosa supurativa além de várias células do fungo, e nas biópsias de pacientes com a forma eritematosa, a presença de granulomas tuberculoides com redução da carga fúngica expressam resposta imunológica do tipo Th1 (WANG et al., 2010).

**Figura 10:** Exame Histopatológico de biópsia com corpos muriformes



**Fonte:** Imagem cedida carinhosamente pelo Dr. Júlio Abrantes Pereira (2018).

#### 4.6.3 Diagnóstico Sorológico

A avaliação da eficácia terapêutica e do diagnóstico podem ser realizados através de testes sorológicos imunoenzimáticos como ELISA indireto com pesquisa de anticorpos IgG, no entanto, a maioria das regiões endêmicas não dispõe na rotina laboratorial do método, tanto pelo custo quanto pela falta de sensibilidade e especificidade do antígeno que pode ocasionar reações cruzadas, sendo úteis em estudos soropidemiológicos (DABOIT, 2013; BRITO et al., 2018).

Todavia, estudos realizados através de técnicas de reação de Imunodifusão Dupla, contraíluoiminoeletroforese, Imunoeletroforese, ELISA e “Immunoblotting” com soros de CBM, esporotricose e leishmaniose cutânea, soro hiperimune produzido em coelhos e soros normais, revelou especificidade e sensibilidade para soros de CBM; reações intradérmicas com filtrados de cultura (cromomicina) também foram empregadas em levantamentos epidemiológicos, sugerindo a presença de

hipersensibilidade tardia à infecção por CBM em indivíduos saudáveis vivendo em áreas de endêmicas (MARQUES et al., 2008; DABOIT, 2013).

#### 4.6.4 Diagnóstico Diferencial

Na diferenciação entre espécies taxonomicamente relacionadas foi utilizado o ensaio de perfil enzimático com ênfase na atividade de fosfolipase, induzida pelo substrato com gema de ovo, método útil para identificar espécies clínicas da CBM, entretanto, diante da diversidade dos aspectos clínicos das lesões há necessidade de um diagnóstico diferencial quanto à etiologia dos processos de natureza infecciosa e não infecciosa associados (MACHADO, 2009; SILVA, 2017).

O diagnóstico diferencial inclui doenças não infecciosas: neoplasias, carcinoma de células escamosas, epitelioma espinocelular, linfoma cutâneo, lupus vulgar, vitiligo, lúpus eritematoso, sarcoidose e psoríase, e as infecciosas: verrugas, boubas, papilomas virais, impetigo, tuberculose cutânea, hanseníase, piodermite vegetante, micetomas, esporotricose fixa, lacaziose, leishmaniose, lobomicose, paracoccidiodomicose, histoplasmose, blastomicose, coccidiodomicose, PHM e outras (MACHADO, 2009; DABOIT, 2013; RESSTEL et al., 2018; THOMAS et al., 2018).

É relatada concomitância da CBM com infecções bacterianas ou paracoccidiodomicose nas lesões, além da maior probabilidade de desenvolvimento de carcinoma epidermoide nas áreas afetadas, sendo também frequente linfedema e elefantíase (SOBRAL FILHO et al., 2004; YAMANO, 2008).

O descarte de todas essas outras patologias pode ser feito com confiança através do EMD do raspado ou biópsia, além do cultivo que é o meio mais eficiente e confiável no diagnóstico definitivo da presença agente patógeno (DABOIT, 2013).

Patologias e condições clínicas variadas se assemelham ou se associam à CBM, principalmente no aspecto granulomatoso, obscurecendo o diagnóstico. Na revisão de Agarwal et al. (2017), são apontados cerca de 10% dos casos analisados e diagnosticados como tuberculose cutânea com tratamento antitubercular; diagnósticos e tratamentos errôneos com corticosteroides intralesionais também são reportados em outros estudos (SAXENA et al., 2015; AGARWAL et al., 2017).

#### 4.6.5 Novas Metodologias

O mapeamento filogenético com métodos moleculares de genes específicos são amplamente utilizados na diferenciação entre espécies, porém, técnicas de microscopia de epifluorescência com alta estabilidade química, térmica e fotoquímica e de ensaio simples; é altamente sensível para o estudo da micromorfologia de *F. pedrosoi*, sendo uma metodologia indicada para diversos outros fungos de interesse clínico (BOMBASSARO, 2016).

As técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) por amplificação de fragmento específico de DNA foram desenvolvidas a exemplo da PCR *duplex* amplificadores da região ITS 18S e 28S do DNA ribossomal, sendo metodologia para marcadores de pesquisas genéticas das populações de interesse como os gêneros *Fonsecaea* e *Cladophialophora*. Análise de gene adicional para distinção entre espécies de *Fonsecaea* também serve para finalidades epidemiológicas (ANDRADE, 2007; DABOIT, 2013; VICENTE et al., 2014; HEIDRICH, 2017).

Na detecção rápida de fungos *Fonsecaea*, a técnica de amplificação por círculo rolante (RCA) mostrou ser um ensaio de sensibilidade, simplicidade, robustez e menos dispendioso tendo mais praticidade entre as técnicas diagnósticas isotérmicas de identificação das cepas (NAJAFZADEH et al., 2011; DABOIT, 2013; DENG et al., 2014).

A dermoscopia realizada com aparelhos e técnicas dermatoscópicas de notável avanço nas câmeras é uma ferramenta útil pela não invasibilidade tecidual (SUBHADARSHANI et al., 2017; VASCONCELOS et al., 2018).

A identificação metabolômica também é usada na identificação de espécies através da espectrometria de massa MALDI-ToF – *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight* (Ionização e Dessorção a Laser Assistida por Matrix - Tempo de voo) e FT-IR (Espectroscopia Infravermelha com Transformada de Fourier), onde a última é indicada pela acessibilidade e rapidez na identificação e novas opções de tratamento para micoses por leveduras negras (XU et al., 2014; BORMAN et al., 2017; HEIDRICH, 2017).

#### 4.7 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

A natureza diversa desta enfermidade fúngica representa desafio terapêutico para os clínicos, uma vez que a doença é incidiosa, cuja lesão evolui lentamente para as formas mais severas (KIMURA, 2012; QUEIROZ-TELLES, 2015; SIQUEIRA, 2016; SILVA, 2017).

Várias modalidades terapêuticas têm sido usadas, geralmente durante um período de vários meses e até anos, o que torna a terapia difícil e cara, principalmente nos países em desenvolvimento onde os antifúngicos sistêmicos não se encontram facilmente disponíveis (REVANKAR et al., 2012).

Critérios clínicos, micológicos e histopatológicos orientam a escolha do tratamento, o qual pode ser dividido em dois grupos: farmacoterapêuticos e físicos. Métodos físicos são utilizados como terapia adjuvante e na maioria dos casos em combinação com agentes antifúngicos, dentre eles estão inclusos: calor local (termoterapia); raio laser com luz de CO<sub>2</sub>; crioterapia com nitrogênio líquido, fototerapia e excisão cirúrgica para pequenas lesões iniciais (REVANKAR et al., 2012; LEONHARDT, 2014; LIMA et al., 2016; VEASEY et al., 2018).

A terapia antimicótica indicada inclui 5-fluorocitosina nas doses 50-150 mg/Kg/dia em quatro doses; Itraconazol (100-400 mg/dia); Terbinafina (250-500 mg/dia); Fluconazol (200-600 mg/dia); Anfotericina B (mais de 1 mg/Kg/ dia); Tiabendazol (25 mg/Kg/dia em 3 doses); Cetoconazol (200-400 mg/dia). É necessária a análise apropriada das funções hepática e renal, sendo a dificuldade no tratamento, pois em doses altas podem ser nefrohepatotóxicos e destruir células de defesa do sistema imune do hospedeiro. Triazóis de segunda geração se mostram promissores em casos de infecções refratárias CBM, como o posaconazol na dose 800 mg/dia, efetivo e bem tolerado contra infecções causadas pelos gêneros *Fonsecaea* e *Cladophialophora* (ANTONELLO et al., 2010; BIANCALANA et al., 2011; DABOIT, 2013; LIMA et al., 2016; SIQUEIRA, 2016; SILVA, 2017).

Drogas contra CBM estão sendo desenvolvidas, como: nanoemulsões de anfotericina-B, melfalan, actinomicina D, micafungina, anidulafungina, equinocandinas, imiquimod, glucanos, produtos naturais como o própolis e inibidores de peptidases aspárticas (IP-HIVs: Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir), além de outros (AMARAL et al., 2009; ZIMMER et al., 2012; BRITO et al., 2018; PALMEIRA et al., 2018).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No seguimento farmacológico, a CBM atualmente, é vista como uma doença resistente, de tratamento caro, difícil devido à dificuldade de obtenção de cura, chegando a ser considerada uma enfermidade fúngica rebelde pelas várias tentativas terapêuticas isoladas ou combinadas podendo ocasionar erros.

Em adição, a possível ocorrência de reações adversas aos medicamentos (RAM) e interações medicamentosas requer mais atenção especializada, já que o sucesso terapêutico é dependente dos fatores de risco como tipo de lesão, adesão ao tratamento, estado de saúde do paciente, e diversidade do agente etiológico, podendo interferir na sua susceptibilidade às drogas de eleição, bem como sensibilidade do paciente aos componentes farmacológicos indicados.

Estudos analíticos clínicos e farmacoterapêuticos aumentarão as informações das equipes profissionais de saúde, enfatizando a elucidação rápida no diagnóstico, busca pela eficácia do tratamento e medidas de prevenção mais adequadas pela alta chance de promoção de morbidade e inatividade laboral.

O farmacêutico, por seus conhecimentos multidisciplinares com foco na resolução diagnóstica em análises clínicas e na otimização da conduta farmacoterapêutica, encontra-se apto a promover o auxílio ao profissional médico tanto na terapia mais oportuna de diversas enfermidades infecciosas quanto na resolução de micoses de grande complexidade diagnóstica e clínica como é a CBM.

Sendo assim, esta revisão foi realizada com o intuito de incentivar novas pesquisas, principalmente as farmacêuticas que abordem aspectos inerentes ao tema, incentivem à notificação compulsória de doenças tropicais negligenciadas, além de indicar um novo olhar nos dados disponíveis oficialmente a despeito desta significativa enfermidade no Brasil e no mundo.

## REFERÊNCIAS

- ADIBELLI, F. M.; KARABICAK, N.; AKAL, A.; GONCU, T.; YLMAZ, O. F.; BAYRAK-TAR, M. *Fonsecaea pedrosoi* as a rare cause of acute conjunctival ulceration. **Arquivos brasileiros de oftalmologia**, v. 79, n. 4, p. 261-263, 2016.
- AGARWAL, R.; SINGH, G.; GHOSH, A.; VERMA, K. K.; PANDEY, M.; XESS, I. Chromoblastomycosis in India: Review of 169 cases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 8, p. e0005534, 2017.
- ÁLVAREZ-MONTIEL, I.; BONIFAZ, A. Cromoblastomicosis en placa superficial. Manifestación de una variante poco habitual. **Dermatología Revista Mexicana**, v. 58, n. 6, p. 529-533, 2014.
- ALVES, M. J. Estudo de fungos melanizados em amostras ambientais de áreas rurais do Amazonas e avaliação da sua relação com os fungos melanizados causadores de micoses. Tese de Mestrado - Programa de Pós Graduação em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia) - Universidade Federal do Amazonas - Universidade Federal do Pará, Manaus, 2015, p. 104.
- AMARAL, A. C.; BOCCA, A. L.; RIBEIRO, A. M.; NUNES, J. et al. Amphotericin B in poly (lactic-co-glycolic acid)(PLGA) and dimercaptosuccinic acid (DMSA) nanoparticles against paracoccidioidomycosis. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 63, n. 3, p. 526-533, 2009.
- ANDRADE, T. S.; CURY, A. E.; CASTROB, L. G. M.; HIRATA, M. H.; CRESPO, E. D. Rapid identification of *Fonsecaea* by duplex polymerase chain reaction in isolates from patients with chromoblastomycosis. **Diagnostic microbiology and infectious disease**, v. 57, n. 3, p. 267-272, 2007.
- ANTONELLO, V. S.; SILVA, M. C. A.; CAMBRUZZI, E.; KLIEMANN, D. A.; SANTOS, B. R.; QUEIROZ-TELLES, F. Treatment of severe chromoblastomycosis with itraconazole and 5-flucytosine association. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 52, n. 6, p. 329-331, 2010.
- AZEVEDO, C. M. P. S.; GOMES, R. R.; VICENTE, V. A.; SANTOS, D. W. et al. *Fonsecaea pugnacius*, a novel agent of disseminated chromoblastomycosis. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 00637-15, 2015.

BARON, N. C. Identificação e caracterização de fungos melanizados com potencial de degradação de tolueno. **Dissertação de Mestrado** – Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, UNESP, São Paulo, 2014. p. 136

BENVEGNÚ, A. M. Série de casos de cromomicose e esporotricose no Hospital Universitário de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. **Dissertação de Mestrado** – Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS, 2017, p. 53

BIANCALANA, F. S. C. Avaliação da suscetibilidade de hifas e conídios de fungos demáceos frente aos antifúngicos anfotericina B, itraconazol e voriconazol e terbinafina, e a última em combinação com os demais antifúngicos. **Tese de Doutorado**. Programa de pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP. 2011. p. 98

BISOGNIN, R. P.; LÓPEZ, D. A. R.; MULLER, M. V. G.; RIEGER, A. Analysis of microbial potential of a biopile in soil bioremediation contaminated by petroleum hydrocarbons. **Engenharia Sanitaria e Ambiental**, v. 23, n. 3, p. 517-526, 2018.

BLANCO, M. P. Cromoblastomycosis en Venezuela, a 100 años de su descubrimiento. **Dermatología Venezolana**, v. 54, n. 1, 2016.

BOMBASSARO, A. Análise parcial do genoma de *Fonsecaea monophora* e estabelecimento de protocolo para cariotipagem do gênero. **Dissertação de Mestrado**. Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Área de concentração em Microbiologia. Universidade Federal do Paraná, CURITIBA-PR, 2016. p. 101

BORMAN, A. M.; FRASER, M.; SZEKELY, A.; LARCOMBE, D. E.; JOHNSON, E. M. Rapid identification of clinically relevant members of the genus *Exophiala* by matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectrometry and description of two novel species, *Exophiala campbellii* and *Exophiala lavatrina*. **Journal of clinical microbiology**, v. 55, n. 4, p. 1162-1176, 2017.

BRITO, A. C.; BITTENCOURT, M. J. S. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 93, n. 4, p. 495-506, 2018.

CORDEIRO, A. M.; OLIVEIRA, G. M.; RENTERÍA, J. M.; GUIMARÃES, C. A.; GERS-RIO. Systematic review: a narrative review. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, p. 428-431, 2007.

COSTA, C. R. B. L. Monitorização de agentes fúngicos na água e superfícies de piscinas cobertas, no distrito de Lisboa: importância para a saúde pública.

**Dissertação de Mestrado** – Mestrado em Biologia Humana e Ambiente, Universidade de Lisboa. Lisboa, PT, 2010, p. 173

DABOIT, T. C. Nanoemulsões de anfotericina B e itraconazol: avaliação da atividade antifúngica in vitro e in vivo em agentes da cromoblastomicose. **Tese de Doutorado** – Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre –RS, 2013, p. 225

DENG, S.; HOOG, G. S.; PAN, W.; CHEN, M.; ENDE, A. H. G. V. D.; YANG, L.; SUN, J.; NAJAFZDEH, M. J.; LIAO, W.; LI, R. Three Isothermal Amplification Techniques for Rapid Identification of *Cladophialophora carrionii*, Agent of Human Chromoblastomycosis. **Journal of clinical microbiology**, p. JCM. 01033-14, 2014.

GOMES, N. M.; BASTOS, T. C.; CRUZ, K. S.; FRANCESCONI, F. Chromoblastomycosis: an exuberant case. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 89, n. 2, p. 351-352, 2014.

GOMES, R. R.; VICENTE, V. A.; AZEVEDO, C. M. et al. Molecular epidemiology of agents of human chromoblastomycosis in Brazil with the description of two novel species. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 10, n. 11, p. e0005102, 2016.

GONZÁLEZ, G. M.; ROJAS, O. C.; GONZÁLEZ, J. G.; YINGQIAN, H.; HOOG, G. S. . Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*. **Medical mycology case reports**, v. 2, p. 148-151, 2013.

GUERRA, R. S. Prospecção das espécies de fungos negros associados à doença do Carangueijo Letárgico (DCL) no litoral do Estado da Bahia. **Dissertação de Mestrado** – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia do Departamento de Patologia Básica. Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2010, p. 45

HEIDRICH, D. Agentes da cromoblastomicose: relação da melanina como fator de proteção e identificação das espécies usando espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier. **Tese de Doutorado** – Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017, p. 86

HELBIG, S.; THUERMER, A.; DENGL, M. KRUKOWSKI, P.; WITH, K. Cerebral Abscess by *Fonsecaea monophora*-The First Case Reported in Germany. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, Volume 5, Issue 6, 1 June 2018, p. ofy129.

JUNIOR, H. R. M. Análise morfológica *in vitro* da ação de antifúngicos em cepas de *Fonsecaea pedrosoi*. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, 2014, p. 52

KIMURA, T. F. E. Análise da capacidade migratória de células dendríticas na cromoblastomicose experimental. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Área de Análises Clínicas. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, 2012, p. 82

KRZYŚCIAK, P. M.; PINDYCKA-PIASZCZNSKA, M.; PIASZCZYNSKI, M. Chromoblastomycosis. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 31, n. 5, p. 310, 2014.

LABEL, M.; KARAYAN, C.; HOOG, S.; AFELTRA, J.; BUSTAMANTE, T.; VITALE, R. G. Differential distribution patterns of *Fonsecaea* agents of chromoblastomycosis, exemplified by the first case due to *F. monophora* from Argentina. **Medical mycology case reports**, v. 20, p. 35-38, 2018.

LEONHARDT, L. C. M. Modulação da atividade dos macrófagos por diferentes formas do *Fonsecaea pedrosoi*. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular. Universidade de Brasília. Brasília, DF, 2014, p. 70.

LIMA, A. M.; PAULA, L. Z. P.; GOETZ, H. S.; TORRACA, P. F. S.; SACHT, G. L.; ASEKA, G. K.; GHELLER, M. F. Response of chromoblastomycosis to voriconazole. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 91, n. 5, p. 679-681, 2016.

MACHADO, A. P. Cromoblastomicose: À procura do modelo experimental murino. **Tese de Doutorado** - Programa de Pós-Graduação em Ciências do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia. Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2009, p. 242

MARQUES, S. G.; SILVA, C. M. P.; RESENDE, M. A.; SILVA, A. A. M.; CALDAS, A. J. M.; COSTA, J. M. L. Detection of delayed hypersensitivity to *Fonsecaea pedrosoi* metabolic antigen (chromomycin). **Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi = Japanese Journal of Medical Mycology**, v. 49, n. 2, p. 95-101, 2008.

MORENO, L. F.; FENG, P.; WEISS, V. A.; VICENTE, V. A.; STIELOW, J. B.; HOOG, S. Phylogenomic analyses reveal the diversity of laccase-coding genes in *Fonsecaea* genomes. **PLoS one**, v. 12, n. 2, p. e0171291, 2017.

NAJAFZADEH, M. J.; SUN, J.; VICENTE, V.A.; XI, L.; ENDE, A. H. G. G. V. D. *Fonsecaea nubica* sp. nov, a new agent of human chromoblastomycosis revealed using molecular data. **Sabouraudia**, v. 48, n. 6, p. 800-806, 2010.

\_\_\_\_\_, M. J.; SUN, J.; VICENTE, V. A.; HOOG, G. S. Rapid identification of fungal pathogens by rolling circle amplification using *Fonsecaea* as a model. **Mycoses**, v. 54, n. 5, p. e577-e582, 2011.

NASCIMENTO, M. M. F. Ecologia Molecular de leveduras negras. **Dissertação de Mestrado**. Curso de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2013, p. 90.

PALMEIRA, V. F.; GOULART, F. R. V.; GRANATO, M. Q.; ALVIANO, D. S.; ALVIANO, C. S.; KNEIPP, L. F.; SANTOS, A. L. S. *Fonsecaea pedrosoi* sclerotic cells: secretion of aspartic-type peptidase and susceptibility to peptidase inhibitors. **Frontiers in microbiology**, v. 9, 2018.

PINDYCKA-PIASZCZYŃSKA, M.; KRZYŚCIAK, P.; PIASZCZYŃSKI, M.; CIEŚLIK, S.; JANUSZEWSKI, K.; IZDEBSKA-STRASZAK, G.; JARZĄB, J.; HOOG, S.; JAGIELSKI, T. Chromoblastomycosis as an endemic disease in temperate Europe: first confirmed case and review of the literature. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 33, n. 3, p. 391-398, 2014.

PIEPENBRING, M.; MENDEZ, O. A. C.; ESPINOZA, A. A. E.; KIRSCHNER, R.; SCHOFER, H. Chromoblastomycosis caused by *Chaetomium funicola*: a case report from Western Panama. **British Journal of Dermatology**, v. 157, n. 5, p. 1025-1029, 2007.

PURIM, K. S. M.; PERETTI, M. C.; NETO, J. F.; OLANDOSKI, M. Chromoblastomycosis : tissue modifications during itraconazole treatment. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 4, p. 478-483, 2017.

QUEIROZ-TELLES, F. et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical mycology**, v. 47, n. 1, p. 3-15, 2009.

QUEIROZ-TELLES, F. Chromoblastomycosis: a neglected tropical disease. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, p. 46-50, 2015.

\_\_\_\_\_, F.; HOOG, S.; WAGNER, D.; SANTOS, C. L. et al. Chromoblastomycosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 30, n. 1, p. 233-276, 2017.

RÉBLOVÁ, M.; UNTEREINER, W. A.; RÉBLOVÁ, K. Novel evolutionary lineages revealed in the Chaetothyriales (Fungi) based on multigene phylogenetic analyses and comparison of ITS secondary structure. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63547, 2013.

RÉBLOVÁ, M.; HUBKA, V.; THUREBOM, O.; LUNDBERG, J.; SALLSTEDT, T.; WEDIN, M.; IVARSSON, M. From the tunnels into the treetops: new lineages of black yeasts from biofilm in the Stockholm metro system and their relatives among ant-associated fungi in the Chaetothyriales. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0163396, 2016.

RESSTEL, G. C.; NETO, E. B. C.; LACERDA, F. C.; CAVALCANTE, R. R. V.; JUNIOR, C. A. R.; COELHO, F. J. T.; DIAS, F. C. F.; COUTINHO, O. M. V. C. Use of amphotericin b in the simultaneous treatment of chromoblastomycosis and american tegumentary leishmaniasis: a case report. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 5, n. 1, p. 46-52, 2018.

REVANKAR, S. G.; SUTTON, D. A.; Melanized fungi in human disease. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 4, p. 884-928, 2012.

RIBEIRO, R. O. Doença do Caranguejo Letárgico: desvendando questões etiológicas, epidemiológicas e de saúde pública. **Dissertação de Mestrado** – Programa de Pós-Graduação em Microbiologia, Parasitologia e Patologia dos Setores de Biologia e Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba-PR, 2008, p. 97.

RODRIGUES, M. L.; ALBUQUERQUE, P. C. Searching for a change: The need for increased support for public health and research on fungal diseases. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 12, n. 6, p. e0006479, 2018.

ROY, P.; PRASANNA, S.; LAXMIKANT, D.V.; CHAUDHARI, C.N.; Chromoblastomycosis caused by *Cladophialophora carrionii* in a skin graft recipient. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 72, n. 4, p. 389-392, 2016.

SAXENA, A. K.; JAIN, S.; RAMESH, V.; SINGH, A.; CAPOOR, M. R. Chromoblastomycosis: Demonstration of abundant microorganisms on microscopy of a scaly crust following intralesional corticosteroids. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 29, n. 1, p. 189-190, 2015.

SEYEDMOUSAVI, S.; BADALI, H.; CHLEBICKI, A.; ZHAO, J.; PRENAFETA-BOLDU, F. X.; DE HOOG, G. S. *Exophiala sideris*, a novel black yeast isolated from environments polluted with toxic alkyl benzenes and arsenic. **Fungal biology**, v. 115, n. 10, p. 1030-1037, 2011.

SEYEDMOUSAVI, S.; NETEA, M. G.; MOUTON, J. W.; MELCHERS, W. J.; VERWEIJ, P. E.; HOOG, G. S. Black yeasts and their filamentous relatives: principles of pathogenesis and host defense. **Clinical microbiology reviews**, v. 27, n. 3, p. 527-542, 2014.

SILVA, M. B. Indução de escleróticas in vitro e análise da resposta imune dos pacientes de cromoblastomicose em tratamento com itraconazol. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular. Universidade Federal do Pará, Belém-PA, 2009, p. 71.

SILVA, K. L. P. Caracterização dos mecanismos de captação de ferro em *Fonsecaea pedrosoi* e *Cladophialophora carrionii*. **Dissertação de Mestrado**-Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular. Universidade Federal de Goiás, Goiânia- GO, 2017. p.103

SIQUEIRA, I. M. Imunopatologia da cromoblastomicose: modulação da resposta inflamatória por formas do fungo *Fonsecaea pedrosoi* e seu impacto na cromoblastomicose murina. **Tese de Doutorado** – Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular. Universidade de Brasília, Brasília-DF, 2016, p. 151.

SOBRAL FILHO, J. F. S.; OLIVEIRA, N. M. C.; SARAIVA, L. A. Cromoblastomicose. **Revista brasileira de ciências da saúde**, v. 8, n. 3, p. 291-296, 2004.

SOUZA, T. F.; SCROFERNEKER, M. L.; COSTA, J. M.; CARISSIMI, M.; CORBELLINI, V. A. Secretion of five extracellular enzymes by strains of chromoblastomycosis agents. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 50(5): 269-272, 2008.

SRINIVAS, S. M.; GOWDA, V. K.; MAHANTESH, S.; MANNAPUR, R.; SHIVAPPA, S. K. Chromoblastomycosis associated with bone and central nervous involvement system in an immunocompetent child caused by *Exophiala Spinifera*. **Indian journal of dermatology**, v. 61, n. 3, p. 324, 2016.

SUBHADARSHANI, S.; YADAV, D. Dermoscopy of chromoblastomycosis. **Dermatology practical & conceptual**, v. 7, n. 4, p. 23, 2017.

TAVARES, M. M. O papel do ar e água ambientais como veículos de transmissão de infecções fúngicas no Hospital Agostinho Neto, Cidade da Praia, Cabo Verde. **Dissertação de Mestrado** – Mestrado em Genética Molecular. Universidade do Minho, Braga-PT, 2012, p. 90

TEIXEIRA, M. M.; MORENO, L. F.; STIELOW, B. J. et al. Exploring the genomic diversity of black yeasts and relatives (Chaetothyriales, Ascomycota). **Studies in mycology**, v. 86, p. 1-28, 2017.

THOMAS, M.; RAO, R.; KUMAR, G. N. An overview of suppurative granuloma . **Indian Journal of Der-matopathology and Diagnostic Dermatology**, v. 5, n. 1, p. 19, 2018.

TORRES, E.; BERISTAIN, J. G.; LIEVANOS, Z.; ARENAS, R. Chromoblastomycosis associated with a lethal squamous cell carcinoma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 2, p. 267-270, 2010.

VASCONCELOS, L. A. F.; BELLO, L. M. G.; PUGLIESI, Y.; TAVARES, L. P. S. *Tinea Negra* Simulando Melanoma. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 5, n. 1, p. 38-40, 2018.

VEASEY, J. V.; CUNHA, J. A. J.; PIPA, M.; FUNCHAL, C. R. Z.; LELLIS, R. F. Surgical treatment and long-term follow-up of subcutaneous mycoses caused by dematiaceous fungi: chromoblastomycosis, phaeohyphomycosis and eumicetoma. **Surg Cosmet Dermatol**. 9(1):29-33, 2018.

VICENTE, V. A.; NAJAFZADEH, M. J.; SUN, J.; GOMES, R. R.; ROBL, D.; MARQUES, S. G.; AZEVEDO, C. M. P. S.; HOOG, G. S. Environmental siblings of black agents of human chromoblastomycosis. **Fungal diversity**, v. 65, n. 1, p. 47-63, 2014.

VICENTE, V. A.; WEISS, V. A.; BOMBASSARO, A.; MORENO, L. F.; COSTA, F. F. et al. Comparative genomics of sibling species of *Fonsecaea* associated with human chromoblastomycosis. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 1924, 2017.

WANG, H.; WEI, X.; JIA, Q.; SHEN, Y.; LU, G.; LIU, W. The cell-mediated immune reaction in the cutaneous lesions of the murine chromoblastomycosis. **Chinese Journal of Microbiology and Immunology**, v. 30, n. 8, p. 704-709, 2010.

XU, Y. J.; WANG, C.; HO, W. E.; ONG, C. N. Recent developments and applications of metabolomics in microbiological investigations. **Trac Trends in Analytical Chemistry**, v. 56, p. 37-48, 2014.

YAMANO, S. S. P. Análise da interação *in vitro* entre *Fonsecaea pedrosoi* e macrófagos peritoneais de camundongos C57/BL6 e BALB/c. 2008. 81 f. **Dissertação de Mestrado** - Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém-PA, 2008, p. 81

ZIMMER, G. F.; SANTOS, C. J.; CORBELLINI, V. A.; FERRÃO, M. F.; SCROFERNEKER, M. L. Aplicação da espectroscopia para o monitoramento da atividade antifúngica *in vitro* de própolis contra *Fonsecaea pedrosoi*. **35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2012.