



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

DERMATOFIToses EM PACIENTES COM HIV: ASPECTOS CLÍNICOS E
AGENTES ETIOLÓGICOS

RECIFE/PE

2013

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

**DERMATOFIToses EM PACIENTES COM HIV: ASPECTOS CLíNICOS E
AGENTES ETIOLóGICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Mestre na área de Concentração em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

Co-orientadora: Prof^ª Dr^ª Rejane Pereira Neves

RECIFE/PE

2013

Catálogo na Publicação (CIP)
Bibliotecária: Adelaide Lima - CRB4-647

C838d Costa, Joanne Elizabeth Ferraz da.
Dermatofitoses em pacientes com HIV: aspectos clínicos e agentes etiológicos / Joanne Elizabeth Ferraz da Costa. – Recife: O autor, 2013.
115 f. : il.; figs.; 30 cm.

Orientadora: Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2013.
Inclui bibliografia Apêndice e anexos.

1. Dermatofitoses. 2. HIV. 3. AIDS. I. Coêlho, Maria Rosângela Cunha Duarte (Orientadora). II. Título.

618.9883 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2013-080)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)
PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO (PROPESQ)
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA MESTRANDA

JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA

No dia 28 de fevereiro de 2013, às 08h00, na Sala de Aula do Departamento de Medicina Tropical, os Membros Doutores a Prof. Dr^a. Vladium Maria Assis Costa – Presidente da Banca (UFPE), a Prof. Dr^a. Maria de Fátima de Medeiros Brito (UFPE) e o Prof. Dr^o. Reginaldo Gonçalves de Lima Neto (UFPE), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguiram a mestranda JOANNE ELIZABETH FERRAZ DA COSTA sobre a sua Dissertação intitulada “DERMATOFITOSSES EM PACIENTES COM HIV: ASPECTOS CLÍNICOS E AGENTES ETIOLÓGICOS”, a qual foi orientado pela Prof. Dr^a. Maria Rosângela Cunha Duarte (UFPE) e co-orientada pela Prof^a. Dr^a Rejane Pereira Neves (UFPE). Ao final da arguição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.

Prof. Dr^a. Vladium Maria Assis Costa

Prof. Dr^a. Maria de Fátima de Medeiros Brito

Prof. Dr^o Reginaldo Gonçalves de Lima Neto

APROVADA
APROVADA
APROVADA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

REITOR

Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Francisco de Sousa Ramos

DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Nicodemos Teles de Pontes Filho

**COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA TROPICAL**

Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho

VICE-COORDENADORA DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

EM MEDICINA TROPICAL

Valdênia Maria Oliveira de Souza

CORPO DOCENTE PERMANENTE

Ana Lúcia Coutinho Domingues

Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Fábio André dos Santos Brayner

Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Maria Amélia Vieira Maciel

Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Marli Tenório Cordeiro

Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Valdênia Maria Oliveira de Souza

Vera Magalhães de Silveira

Vláudia Maria Assis Costa

CORPO DOCENTE COLABORADOR

Ana Catarina de Souza Lopes

Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Dedico este trabalho à minha família,
pelo incentivo e pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Dr^a Maria Rosângela Cunha Duarte Coêlho, por toda sua dedicação e pela confiança em mim depositada.

À minha co-orientadora, Professora Dr^a Rejane Pereira Neves, por sua imprescindível presença e contribuição.

Ao Professor Josemir Belo dos Santos, pelo apoio e pelos sábios conselhos.

À Dr^a Marília de Moraes Delgado, pelo imenso aprendizado que a mim proporcionou.

À Dr^a Terezinha Tenório da Silva, por seus ensinamentos e disponibilidade.

Aos amigos Rosângela Maria da Silva e Roque Almeida, pela paciência e boa vontade.

À equipe do Laboratório de Micologia Médica da UFPE, representada pelos professores Oliane Maria Correia Magalhães e Armando Marsden Lacerda Filho, pelo fundamental auxílio.

À equipe do Laboratório de Virologia do LIKA-UFPE, representada por Viviane Martha Santos de Moraes, Jéfferson Luis de Almeida Silva, Georgea Gertrudes de Oliveira Mendes Cahú e Dayse Maria Vasconcelos de Deus, por sua ajuda e acolhida.

Aos professores que compõem o Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical, aos colegas de pós-graduação e aos amigos que compõem o setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias e de Dermatologia do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Correia Picanço, pelo conhecimento compartilhado.

À minha família, fonte de esperança e de força.

À Deus, pelas bênçãos recebidas.

RESUMO

Dermatofitose em indivíduos vivendo com HIV/aids parece manifestar-se com lesões atípicas, múltiplas ou extensas com maior frequência. Há relatos de formas clínicas com poucos sinais inflamatórios, denominadas *tinea* anérgica, que podem simular dermatoses de outras etiologias. Dermatófitos incomuns como agentes de *tinea* em humanos têm sido isolados nesses pacientes, como espécies de *Microsporum*. O objetivo do presente estudo é descrever as formas de apresentação clínica e os agentes etiológicos de dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV/aids. Foram estudados pacientes atendidos em dois hospitais de referência para acompanhamento do HIV/aids. Aqueles que apresentaram hipótese diagnóstica clínica de dermatofitose foram submetidos à coleta de escamas epidérmicas para o diagnóstico micológico laboratorial. Sessenta indivíduos apresentaram hipótese diagnóstica clínica de dermatofitose. Desses, em 20 (33,3%) houve confirmação laboratorial. Dentre as lesões cutâneas, *tinea corporis* anérgica foi o subtipo clínico mais frequente. Dentre os sete pacientes portadores de *tinea unguium*, 71,4% apresentaram acometimento de múltiplas unhas, e a forma clínica mais prevalente foi a onicodistrofia. Em relação ao agente etiológico, *Trichophyton rubrum* foi o mais comumente isolado. A grande ocorrência de lesões cutâneas anérgicas, bem como de comprometimento de múltiplas unhas, principalmente sob a forma de onicodistrofia, corrobora a hipótese de que quadros atípicos, disseminados e de maior gravidade são frequentes em indivíduos vivendo com HIV/aids. Contudo, nenhuma espécie do gênero *Microsporum* foi isolada, fato em discordância com relatos prévios. A abordagem de lesões cutâneas descamativas pruriginosas em pacientes vivendo com HIV/aids deve incluir o estudo micológico laboratorial, tendo em vista a possibilidade de *tinea* anérgica.

Palavras-chave: dermatofitoses. HIV. AIDS.

ABSTRACT

Dermatophytosis in individuals living with HIV/aids seems to manifest with atypical, multiple or extensive lesions more frequently. There are reports of clinical forms with few signs of inflammation, called anergic *tinea*, which can simulate dermatoses from other etiologies. Unusual dermatophytes as *tinea* agents in humans have been isolated in these patients, as *Microsporum* species. The aim of this study is to describe the clinical presentation and etiological agents of dermatophytosis in individuals living with HIV/aids. Methods: We studied patients treated at two referral hospitals for monitoring HIV/aids. Those who had clinical diagnosis of dermatophytosis underwent collection of epidermal scales for mycological laboratory diagnosis. Sixty subjects had clinical diagnosis of dermatophytosis. Of these, 20 (33.3%) were laboratory confirmed. Among the cutaneous lesions, anergic *tinea corporis* was the most frequent clinical subtype. Among the seven patients with *tinea unguium*, 71.4% had involvement of multiple nails, and the most prevalent clinical form was onychodystrophy. Regarding the etiologic agent, *Trichophyton rubrum* was the most commonly isolated. The high occurrence of anergic skin lesions, as well as involvement of multiple nails, mainly in the form of onychodystrophy, corroborates the hypothesis that atypical, disseminated and more severe presentations are common in individuals living with HIV/aids. However, no species of the genus *Microsporum* was isolated, fact in disagreement with previous reports. The treatment of pruritic squamous skin lesions in patients with HIV should include mycological study, in view of the possibility of anergic *tinea*.

Keywords: dermatophytosis, HIV, AIDS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ARTIGO 1

- Figura 1 - (a) lesões típicas de *tinea corporis circinata* em antebraço e (b) em região glútea; (c) lesões cutâneas anérgicas de dermatofitose em antebraço e (d) em coxa..... 45
- Figura 2 - (a) tinea extensa acometendo toda a região glútea e (b) região inguinal, com envolvimento de terço superior e medial de coxa..... 46
- Figura 3 - (a) onicodistrofia em múltiplas unhas e (b) em unha de hálux; (c) onicomiose subungueal distal e/ou lateral e (d) onicomiose branca subungueal proximal..... 47

ARTIGO 2

- Figura 1 - (a) lesões descamativas de bordas circinadas em axilas, (b) e (c) múltiplas placas ceratóticas circulares com descamação na periferia, localizadas na região glútea, e (d) onicomiose branca subungueal proximal em unhas de quirodáctilos, ocasionadas por *Trichophyton rubrum*..... 57
- Figura 2 - Exame microscópico direto de escamas epidérmicas da região glútea, após adição de KOH a 20%, evidenciando (a) filamentos micelianos hialinos septados e (b) artrosporos..... 58

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1- Frequência dos dermatófitos isolados de 41 lesões cutâneas de <i>tinea</i> de indivíduos vivendo com HIV/aids em Recife, Brasil, de acordo com os subtipos clínicos das mesmas.....	48
Tabela 2 - Frequência dos dermatófitos isolados de 45 unhas com <i>tinea unguium</i> de indivíduos vivendo com HIV/aids em Recife, Brasil, de acordo com os subtipos clínicos das mesmas.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida
CCB	Centro de Ciências Biológicas
CCS	Centro de Ciências da Saúde
<i>E. floccosum</i>	<i>Epidermophyton floccosum</i>
HC	Hospital das Clínicas
HCP	Hospital Correia Picanço
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>M. audouinii</i>	<i>Microsporium audouinii</i>
<i>M. canis</i>	<i>Microsporium canis</i>
<i>M. ferrugineum</i>	<i>Microsporium ferrugineum</i>
<i>M. gypseum</i>	<i>Microsporium gypseum</i>
PPG – MT	Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical
<i>T. concentricum</i>	<i>Trichophyton concentricum</i>
<i>T. eboreum</i>	<i>Trichophyton eboreum</i>
<i>T. mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>T. rubrum</i>	<i>Trichophyton rubrum</i>
<i>T. tonsurans</i>	<i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>T. verrucosum</i>	<i>Trichophyton verrucosum</i>
<i>T. violaceum</i>	<i>Trichophyton violaceum</i>
TARV	Terapia antirretroviral
TLR	Toll like receptor
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 Dermatofitoses	15
2.1.1 Classificação das dermatofitoses.....	15
2.1.2 Distribuição geográfica dos dermatófitos.....	18
2.1.3 Aspectos imunológicos das dermatofitoses.....	18
2.2 Dermatofitoses e infecção pelo HIV	20
2.2.1 Prevalência e fatores de risco.....	21
2.2.2 Aspectos clínicos e agentes etiológicos.....	23
2.2.3 Terapêutica.....	32
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral	34
3.2 Objetivos específicos	34
4.METODOLOGIA	35
4.1 Desenho do estudo	35
4.2 Local do estudo	35
4.3 População da pesquisa	35
4.4 Critérios de inclusão	35
4.5 Critério de exclusão	35
4.6 Definição das variáveis	36
4.7 Coleta de dados e amostras	38
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	39
6. RESULTADOS	40
6.1 ARTIGO 1.....	41
6.2 ARTIGO 2.....	54
7. CONCLUSÕES	62
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	68
APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO.....	70

APÊNDICE C - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1.....	73
APÊNDICE D - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2.....	91
ANEXO A - APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	103
ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1.....	104
ANEXO C - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 2.....	107

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de dermatofitoses em pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (Human Immunodeficiency Virus - HIV) é semelhante a da população geral (RODWELL et al., 2008). No entanto, pacientes vivendo com o vírus apresentam uma maior ocorrência de lesões subclínicas, atípicas, extensas ou de formas clínicas menos comuns, em relação aos indivíduos não infectados (ALY e BERGER, 1996; ROSATELLI, MACHADO E ROSELINO, 1997; VENKATESAN, PERFECT e MYERS, 2005; BARTLETT et al., 2007; KHAMBATY e HSU, 2010). Lesões atípicas e/ou extensas foram relacionadas, em alguns casos, a dermatófitos pouco frequentes como agentes etiológicos de *tinea* (BOURNERIAS et al., 1996; KING et al., 1996; PORRO et al., 1997; MUÑOZ-PÉREZ; RODRIGUEZ-PICHARDO, 2000; GALHARDO et al., 2004; BRASC E GRASER, 2005; NENOFF et al., 2007; POLILLI et al., 2011). A variabilidade de apresentação clínica das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids pode dificultar o seu diagnóstico e retardar o início do tratamento.

Kaviarasan et al. (2002), analisando dermatofitoses de 41 pacientes na Índia, descreveram o encontro de dez lesões anérgicas de *tinea corporis*, caracterizadas por áreas mal delimitadas de hiperqueratose, semelhantes à xerodermia. Também descreveram o encontro de 14 lesões de *tinea cruris* extensa, com envolvimento de coxa, região glútea e abdomen inferior, quatro lesões de *tinea pedis* exclusivamente hiperqueratóticas e um caso de *tinea faciei* com envolvimento de couro cabeludo, mimetizando dermatite seborréica.

Amerson e Maurer (2010), ao descreverem as dermatoses mais associadas ao HIV na África, destacaram a ocorrência da *tinea* incógnito, compreendendo à apresentação não inflamatória da *tinea* relacionada ao uso tópico de corticoesteróides, e também a ocorrência do granuloma de Majocchi, caracterizado por pápulas foliculares ou pústulas, indicando o acometimento de folículos pilosos.

Apesar de *Trichophyton rubrum* ser o agente mais comum das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids (RODWELL et al., 2008), espécies menos frequentes como causadoras de *tinea* têm sido isoladas de lesões extensas e atípicas. Nenoff et al. (2007) relataram um caso de dermatofitose atípica em Uganda, ocasionado pelo dermatófito geofílico *Microsporium gypseum*, caracterizado pela presença de múltiplas lesões secas e queratóticas circinadas, tendo como diagnósticos diferenciais granuloma anular, hanseníase e sarcoidose. Porro et al. (1997) descreveram dois casos de dermatofitoses atípicas e extensas em São Paulo, caracterizadas por lesões circulares disseminadas, com escamas espessas e crostas,

ocasionadas por *Microsporum gypseum*. No entanto, dermatófitos considerados agentes etiológicos comuns de *tinea* também podem ser responsáveis por quadros clínicos não usuais (BURKHART; CHANG; GOTTWALD, 2003).

Tendo em vista a variabilidade clínica das dermatofitoses, bem como a possibilidade de espécies de dermatófitos pouco comuns serem encontradas como causadoras de lesões atípicas ou extensas, o presente trabalho pretende descrever as características clínicas e os agentes etiológicos das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids atendidas no Hospital Correia Picanço e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, ambos considerados centros de referência para o tratamento do HIV em Recife, Pernambuco, com o intuito de fornecer dados que possam auxiliar no diagnóstico dessas micoses superficiais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Dermatofitoses

Dermatofitoses são infecções superficiais da pele causadas por fungos dermatófitos. São consideradas superficiais por acometerem apenas a camada córnea da epiderme, além das unhas e dos pêlos. Isso se deve ao fato de seus agentes causadores, fungos dos gêneros *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*, terem afinidade pelos tecidos queratinizados, colonizando-os e utilizando a queratina como fonte de nutrição. Por esse motivo, esses fungos recebem o nome de dermatófitos (SOBERA; ELEWSKI, 2008).

De acordo com Verma e Heffernan (2008), os dermatófitos podem ser classificados de acordo com o seu habitat em “geofílicos”, que são encontrados no solo e apenas esporadicamente infectam o homem através do contato com os esporos do fungo, ocasionando lesões com sinais inflamatórios; “zoofílicos”, que são encontrados em animais, inclusive domésticos, nos quais costumam produzir infecções subclínicas, podendo ser transmitidos ao homem esporadicamente, por contato com os pêlos infectados, ocasionando lesões com sinais inflamatórios; ou “antropofílicos”, que são transmitidos de pessoa para pessoa por contato direto ou por fômites, e de acordo com a virulência do fungo e a susceptibilidade do indivíduo, podem produzir desde infecções assintomáticas até infecções com sinais inflamatórios intensos.

Sobera e Elewski (2008) citam como dermatófitos mais associados à doença no homem *Trichophyton mentagrophytes* (variante *mentagrophytes*), *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*) variante *interdigitale*, *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*), *Trichophyton verrucosum* (*T. verrucosum*), *Trichophyton violaceum* (*T. violaceum*), *Microsporum canis* (*M. canis*), *Microsporum ferrugineum* (*M. ferrugineum*), *Microsporum gypseum* (*M. gypseum*) e *Epidermophyton floccosum* (*E. Floccosum*).

2.1.1 Classificação das dermatofitoses

Segundo Verma e Heffernan (2008), as dermatofitoses, também chamadas *tinea*, podem ser divididas de acordo com a área de acometimento e os aspectos clínicos em:

Tinea capitis, dermatofitose do couro cabeludo e cabelo, que ocorre mais comumente em crianças de três a 14 anos, e é causada por fungos dos gêneros *Trichophyton* e

Microsporum. Esses fungos podem ser transmitidos por meio de pentes, capacetes, bonés, capas de travesseiro ou até mesmo cadeiras. Os cabelos infectados podem manter o organismo patogênico por até um ano, mesmo após cortados. Carreadores assintomáticos são comuns. Com relação aos aspectos clínicos, pode ser do tipo não inflamatório, caracterizado pela presença de descamação semelhante à dermatite seborréica ou de áreas arredondadas e bem delimitadas de descamação, hiperqueratose e alopecia; do tipo inflamatório, caracterizado pela presença de lesões pustulosas foliculares ou pelo “kérium”, que consiste em placa inflamatória, com orifícios de drenagem de pus, sendo associado a prurido e/ou dor; ou do tipo “pontos escuros”, que se apresenta como área descamativa, com inflamação variável, mal delimitada, na qual os cabelos partidos a nível do couro cabeludo deixam a aparência de grupos de pontos escuros em áreas de alopecia.

Tinea favosa, dermatofitose de couro cabeludo, pele glabra e/ou unhas, caracterizada pela presença de crostas amareladas e espessas nos folículos pilosos, com evolução para alopecia cicatricial.

Tinea barbae, dermatofitose que acomete a área da barba em homens, podendo ser adquirida através de lâminas de barbear contaminadas ou através do contato direto com animais. Pode ser do tipo inflamatório, que é caracterizado pela presença de placas ou nódulos inflamatórios, com orifícios de drenagem de pus, podendo ocorrer evolução para alopecia cicatricial; tipo superficial, que é caracterizado pela presença de pápulas ou pústulas foliculares difusas e eritema leve; ou tipo circinado, que consiste em lesão circinada de bordas vésico-pustulosas, com descamação central e progressão para a periferia.

Tinea corporis, dermatofitose das áreas de pele glabra, com exceção das palmas, plantas e da virilha. Pode ser adquirida a partir do contato direto com humanos ou animais, por meio de fômites ou por autoinoculação a partir de foco de colonização. Roupas oclusivas, clima quente e úmido, áreas de atrito e pequenos traumas podem favorecer sua ocorrência. Pode ser do tipo *tinea circinata*, a qual consiste em lesão descamativa de bordas circinadas, com progressão para a periferia e clareamento central; *tinea bolhosa*, que consiste na presença de vesículas ou pústulas, que podem ter arranjo herpetiforme; *tinea imbricata*, a qual se apresenta como lesão descamativa policíclica concêntrica; kérium da pele glabra, que consiste na presença de placa e/ou nódulo(s) inflamatório(s), com orifícios de drenagem de pus; granuloma de Majocchi, caracterizado pela presença de nódulos granulomatosos perifoliculares, com ou sem pústulas; perifoliculite nodular granulomatosa das pernas, variante do granuloma de Majocchi, que afeta os dois terços inferiores das pernas de mulheres, unilateralmente; foliculite agminata, que consiste em placa eritematosa bem

delimitada, encimada por pústulas foliculares; *tinea faciei*, caracterizada por placa eritematosa descamativa, que pode apresentar telangiectasias, atrofia e exacerbação pela exposição à luz solar, assemelhando-se ao lupus eritematoso; ou *tinea* incógnito, que é dermatofitose com aspecto clínico alterado pelo uso de corticoesteróides, consistindo em lesão com pouca inflamação, descamação ou sintomas, ou em lesão inflamatória tipo placa ou nódulo, semelhante ao kérium.

Tinea cruris, dermatofitose da região inguinal, genital, pubiana, perineal e perianal. É adquirida pelo contato direto, por meio de fômites ou por autoinoculação a partir de um foco reservatório como, por exemplo, uma *tinea pedis*. Ocorre mais em homens e em adultos. Clima quente e úmido e uso de roupas oclusivas podem facilitar a infecção. Consiste em lesão eritematosa, composta por múltiplas pápulas e vesículas, com borda elevada e bem demarcada. Prurido é comum, além de maceração, infecção bacteriana secundária e dor.

Tinea pedis e *tinea manus*, respectivamente, dermatofitose do pé e da mão. A ocorrência da *tinea pedis* é favorecida pelo uso de calçados oclusivos ou pelo uso compartilhado de banheiros, chuveiros ou piscinas, e a *tinea manus* é adquirida a partir do contato direto com pessoas, animais ou solo, ou por autoinoculação. Podem ser do tipo intertriginoso crônico, que é o mais comum, sendo caracterizado por erosão, descamação e eritema da região interdigital e subdigital; do tipo hiperqueratótico crônico, caracterizado por descamação difusa; do tipo vesicobolhoso, que consiste na presença de vesículas, pústulas ou bolhas, podendo estar associado à ocorrência de dermatofítides (reações de hipersensibilidade à distância, em virtude da presença de antígenos do fungo) em mãos ou em regiões laterais dos pés; ou tipo ulcerativo agudo, caracterizado por úlcera purulenta, com a participação de infecção bacteriana associada, também podendo ocasionar dermatofítides em mãos ou regiões laterais de pés.

Tinea unguium, que corresponde à onicomicose causada por fungos dermatófitos. Sua ocorrência pode ser favorecida pelo uso de calçados apertados, pelo uso compartilhado de ambientes, pelo clima quente e úmido e pela imunossupressão. Pode ser classificada como onicomicose subungueal distal, que compreende à opacidade branca ou marron-amarelada da região distal da lâmina ungueal, com hiperqueratose subungueal e evolução para onicodistrofia; onicomicose subungueal proximal, que compreende à opacidade branca ou bege da região proximal da lâmina ungueal, podendo progredir com hiperqueratose subungueal, onicólise proximal, leuconíquia, até a destruição de todo o aparelho ungueal, e sua ocorrência é quase exclusiva de pessoas vivendo com HIV/aids, sendo causada pelo *T. rubrum*; onicomicose superficial branca, caracterizada pela presença de máculas brancas ou

amareladas em qualquer lugar da superfície da lâmina ungueal, sendo mais comumente causada por *T. mentagrophytes*.

O diagnóstico de dermatofitose é feito com base nos aspectos clínicos da lesão e confirmado pela avaliação por microscopia direta e cultura. A cultura complementa as informações da microscopia direta, permitindo o isolamento do fungo. A microscopia direta pode fornecer resultados falso-negativos em alguns casos (RAMOS-e-SILVA et al., 2010).

2.1.2 Distribuição geográfica dos dermatófitos

Segundo revisão de Peres et al. (2010), os dermatófitos apresentam perfil de distribuição cosmopolita, sendo encontrados em diferentes regiões do mundo. Estima-se, segundo os autores, que 30 a 70% dos indivíduos adultos são hospedeiros assintomáticos desses fungos, e que a incidência da doença aumenta com a idade. Os autores destacam a existência de variações na distribuição de algumas espécies de dermatófitos, de acordo com fatores geoclimáticos e práticas sociais. No Brasil, citam que as regiões Sul e Sudeste apresentam maior ocorrência de *T. rubrum*, seguido do *M. canis* e do *T. mentagrophytes*, enquanto que no Nordeste *T. tonsurans*, *T. rubrum* e *M. canis* predominam.

Por outro lado, para Hay e Ashbee (2010), a distribuição das espécies pode ser, em parte, reflexo das facilidades diagnósticas de determinada região, e pode modificar-se conforme ocorrem deslocamentos de grupos de indivíduos de uma região para outra. Como exemplo, citam o fato de que espécies anteriormente isoladas apenas na África passaram a ser isoladas também nos EUA, e que espécies anteriormente consideradas cosmopolitas, como o *T. schoenleinii*, tornaram-se restritas a algumas partes da África. Além disso, segundo os autores, essas distribuições não são estáticas, podendo sofrer alterações rápidas e drásticas.

2.1.3 Aspectos imunológicos das dermatofitoses

Brasch (2009), em revisão sobre a resposta do hospedeiro frente à dermatofitose em humanos, relata que, para que ocorra a *tinea*, o dermatófito necessita transpor a barreira epidérmica. Nesse processo, são liberadas enzimas queratolíticas. A queratina não só representa fonte de nutrição para o dermatófito, como também funciona como um fator estimulador para o fungo, promovendo a expressão de genes e fatores de virulência. Frente à infecção, uma resposta inflamatória se desenvolve, tanto do tipo inata quanto adquirida. A resposta imune específica ocorre quando já houve sensibilização prévia ao agente, e envolve a

produção de anticorpos e mecanismos de hipersensibilidade tardia. Segundo os autores, a imunidade celular parece ser decisiva para conter a infecção. A inflamação se manifesta como eritema, descamação e infiltração da pele e é mais forte na margem da lesão, onde a infecção progride centrifugamente. Os autores também enfatizam que a resposta do hospedeiro é dependente de determinados fatores, dentre eles a espécie fúngica envolvida. Dentro de uma mesma espécie, também pode haver diferença na capacidade de invasão do fungo. Outros fatores determinantes da resposta do hospedeiro são a idade, o sexo, o estado geral de saúde, o uso de medicações e, possivelmente, a predisposição genética do indivíduo. Imunossupressão e estado de saúde comprometido podem favorecer a ocorrência de infecções mais graves e crônicas.

Segundo Criado et al. (2011), em revisão sobre as micoses superficiais e os elementos da resposta imune, a infecção por dermatófitos induz uma resposta imune celular e humoral específica, com imunidade protetora mediada pelo mecanismo de hipersensibilidade tardia, caracterizado pela atividade macrofágica, com produção de citocinas do perfil Th₁. Os autores afirmam que o grau de inflamação das lesões, um dos determinantes da expressão clínica da infecção, assim como o prognóstico, com evolução para cura ou para cronicidade, são dependentes da predominância da resposta imune celular ou humoral. Relatam que o papel da imunidade inata ainda não está completamente elucidado, mas que os queratinócitos desempenham função essencial na modulação da resposta imune. Citam, ainda, que as diferentes espécies de dermatófitos têm diferentes capacidades de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias pelos queratinócitos. Os fungos zoofílicos, por exemplo, são mais efetivos em causar inflamação no organismo hospedeiro. As células de Langerhans são descritas como elementos fundamentais no início e na modulação da resposta imune adaptativa contra os dermatófitos. Aos receptores semelhantes a Toll (TLR) também é atribuído papel essencial na resposta à infecção. Os autores citam a teoria de que o *T. rubrum* possa inibir TLR de queratinócitos e células de Langerhans, necessários para o desenvolvimento da resposta Th₁, levando a um conseqüente predomínio da resposta Th₂, inadequada para o combate ao dermatófito. Enfatizam, no entanto, que a infecção pelo dermatófito ocorre independentemente do perfil imunológico do hospedeiro, mas destacam que, em pacientes imunossuprimidos, as manifestações clínicas podem variar, com predomínio de lesões menos inflamatórias em pacientes com deficiência de função de linfócitos T CD4⁺.

Burkhart, Chang e Gottwald, em 2003, exemplificam a importância da resposta imune do hospedeiro citando o fato de que, em *tinea* intensamente inflamatória, o uso de

antifúngicos tópicos ou sistêmicos pode não alterar o curso da doença, visto que o agente infeccioso já está sendo combatido e controlado pelo próprio organismo. Acrescentam que estados de deficiência imunológica podem favorecer a proliferação e invasão pelo fungo.

Para Waldman et al. (2010), o sistema imune celular é o fator dominante na cura da dermatofitose aguda. Contudo, destacam que seu exato mecanismo é complexo e ainda pouco conhecido. Avaliando a proliferação e atividade citotóxica de linfócitos de pacientes com dermatofitoses crônicas, os quais apresentavam lesões com evolução de mais de um ano, e comparando com a de pacientes saudáveis com história prévia de dermatofitose aguda, descreveram que tanto linfócitos T CD4⁺ quanto linfócitos T CD8⁺ apresentam atividade citotóxica contra dermatófitos, mas que nos pacientes com infecção crônica ocorre supressão da resposta proliferativa de linfócitos e efeito citotóxico significativamente menor do que nos pacientes saudáveis. Como conclusão, os autores sugeriram a existência de deficiência seletiva na função linfocitária contra dermatófitos em pacientes com dermatofitoses crônicas.

Almeida, em 2008, afirma que a maior gravidade das dermatofitoses em pacientes com aids atesta a importância da resposta imune celular no controle da doença. Além disso, a inibição da resposta de células T contribuiria para o desenvolvimento de formas crônicas da doença nesses indivíduos. Segundo esses autores, esse mecanismo envolveria mudanças no equilíbrio entre as respostas imunes Th₁ e Th₂, que ocorreriam na progressão da infecção pelo HIV.

Segundo Woodfolk (2005), mecanismos de hipersensibilidade imediata estão frequentemente associados à dermatofitose crônica não inflamatória. Resposta de hipersensibilidade tardia, forma de imunidade mediada por células que tem como célula efetora final o macrófago ativado, está comumente deficiente em casos de infecções fúngicas disseminadas e persistentes. Tais quadros são descritos com maior frequência em pacientes com imunossupressão pelo HIV. Este fato está em concordância com o dano à resposta imune celular que ocorre na aids.

2.2 Dermatofitoses e infecção pelo HIV

Doenças da pele estiveram entre os primeiros indícios da síndrome da imunodeficiência adquirida (TSCHACHLER; BERGSTRESSER; STINGL, 1996). Desde então, com o aumento dos casos de infecção pelo vírus, a prática dermatológica modificou-se, adaptando-se à nova aparência clínica de doenças cutâneas comuns.

Infecções superficiais causadas por fungos estão entre as dermatoses mais comuns em pessoas vivendo com HIV/aids (ALY e BERGER, 1996; AMERSON e MAURER, 2010; RAMOS-e-SILVA et al., 2010). São fonte de considerável morbidade e predisõem o paciente à aquisição de outros tipos de infecção, visto que as alterações cutâneas ocasionadas por infecções fúngicas superficiais podem representar portas de entrada para estafilococos, estreptococos ou organismos gram-negativos (ELMETS, 1994). Além disso, Bartlett et al. (2007) enfatizam a importância do reconhecimento e tratamento precoce das micoses superficiais, no sentido de evitar que estas evoluam para formas mais graves e até mesmo invasivas.

2.2.1 Prevalência e fatores de risco

As dermatofitoses são infecções comuns em pessoas vivendo com HIV/aids, com prevalências variáveis descritas na literatura (RAMOS-E-SILVA et al., 2010). Shobhana, Guha e Neogid (2004), analisando 410 pacientes indianos vivendo com HIV/aids à procura de lesões mucocutâneas, descreveram dermatofitoses em 53 casos (13%), dezesseis dos quais com dois ou mais sítios de acometimento. Kaviarasan et al. (2002), examinando 185 pacientes vivendo com o vírus na Índia, relataram quadros de dermatofitose em 41 pacientes, uma prevalência de 22,2%, com uma média de 1,3 lesão por paciente.

Apesar de existir uma associação entre a infecção por HIV e o aumento na frequência de certos tipos de infecção fúngica, como a candidose oral e as micoses sistêmicas, esse fato parece não ser aplicável às dermatofitoses. Rodwell et al. (2008) examinaram pessoas vivendo com HIV/aids e compararam com pessoas sem HIV/aids, nos EUA. Como resultados, descreveram uma alta prevalência de dermatofitoses tanto no grupo com HIV quanto no grupo controle, sem diferenças estatisticamente significativas entre os mesmos. Foram encontradas *tinea* em 61% dos 88 homens com HIV, 41% dos 46 homens sem HIV, 29% das 17 mulheres com HIV e 24% das 17 mulheres sem HIV. Os autores concluíram não haver diferença na frequência de *tinea* em pessoas com e sem o vírus.

Rodwell et al. (2008) também investigaram fatores de risco para a aquisição de dermatofitose nesses pacientes. A fim de evitar vieses, afirmaram ter selecionado pacientes de condições socioeconômicas semelhantes e com chances semelhantes de exposição aos fatores de risco para a aquisição de *tinea*. Os fatores avaliados foram contagem de linfócitos T CD4⁺, carga viral, tempo de conhecimento da infecção pelo HIV, uso de antirretrovirais, história de sexo homossexual, uso de piscinas, uso de academias de ginástica e uso de saunas. Os autores

não encontraram nenhuma relação entre a contagem mais recente de linfócitos T CD4⁺ e a prevalência de dermatofitoses nos indivíduos vivendo com HIV/aids. Relataram, no entanto, o encontro de uma maior prevalência em pacientes com história de sexo homossexual, em ambos os grupos (com e sem HIV). Quanto aos demais fatores analisados, após correção pela história de sexo homossexual, apenas o tempo de conhecimento da infecção pelo HIV permaneceu estatisticamente significativo (tempo maior do que 11 anos esteve associado a aumento da frequência de *tinea*). Com relação à maior prevalência de dermatofitoses em pacientes com história de sexo homossexual, os autores ressaltaram que, apesar de este achado parecer significar que a homossexualidade por si só já seria um fator de risco para a ocorrência de dermatofitose, o mesmo pode ser resultado de aspectos sociais não levados em consideração na análise dos dados.

Rosatelli, Machado e Roselino (1997) não encontraram associação entre a frequência de *tinea* e o estágio de evolução do HIV. Ao compararem pessoas vivendo com HIV/aids assintomáticas e pacientes com aids em São Paulo, concluíram não haver diferença na prevalência de dermatofitoses entre os grupos, embora ressaltem que, nos indivíduos com aids, estas podem ser mais extensas, com intensos sinais inflamatórios e refratárias ao tratamento. No entanto, relataram uma maior prevalência de onicomicose no grupo com aids.

Por outro lado, Huang et al. (2011), ao investigarem lesões cutâneas em 796 chineses vivendo com HIV/aids, relataram o encontro de dermatofitoses em 74 pacientes, dos quais 52 (70 %) apresentavam contagem de linfócitos T CD4⁺ menor do que 200/ μ l e/ou infecções oportunistas complicadas. A média de contagem de linfócitos T CD4⁺ desses pacientes com *tinea* foi de 138/ μ l. No entanto, este achado pode apenas refletir o fato de que, dos 796 pacientes analisados, 706 já apresentavam diagnóstico de aids. Esses autores destacaram, ainda, que a frequência de *tinea* foi maior entre os pacientes que ainda não haviam iniciado terapia antirretroviral (TARV), em comparação com os que já estavam em uso de antirretrovirais, já que dermatofitoses foram encontradas em 69 (10,6%) dos 651 pacientes que não haviam iniciado TARV, e em apenas cinco (3,5%) dos 145 que estavam em uso de TARV.

Maurer et al., em 2004, investigaram o efeito da TARV em doenças dermatológicas de mulheres vivendo com HIV/aids. Os autores relataram uma menor prevalência de onicomicose e de *tinea pedis* nas pacientes que já haviam iniciado TARV, em comparação com aquelas que ainda não faziam uso de medicações. Contudo, os autores salientam o fato de que, em seu estudo, não consideraram o uso de medicações para tratamento dos quadros dermatológicos, e que é possível que essa diminuição na prevalência de dermatofitose esteja

associada ao emprego de fármacos antifúngicos, e não à TARV. Também relataram uma maior prevalência de onicomicose e de *tinea pedis* em pacientes com história de uso de drogas injetáveis.

2.2.2 Aspectos clínicos e agentes etiológicos

Apesar de estudos não relatarem diferenças na prevalência das dermatofitoses nos indivíduos vivendo com HIV/aids em relação à população não infectada (RODWELL et al., 2008), e de alguns autores afirmarem não terem encontrado relação entre a frequência de *tinea* e a contagem de linfócitos T CD4⁺ (RODWELL et al., 2008) ou o estágio evolutivo da infecção pelo HIV (ROSATELLI; MACHADO; ROSELINO, 1997), parece haver uma maior variabilidade na apresentação clínica das dermatofitoses nos pacientes vivendo com o vírus, em comparação com a população geral. Formas clínicas pouco comuns na população geral, como por exemplo *tinea* incógnita, *tinea capitis* em adulto, *tinea* da face, granuloma de Majocchi e outras formas com comprometimento dérmico, além de formas atípicas, extensas ou refratárias ao tratamento, embora não sejam regra, parecem ocorrer com maior frequência nesses pacientes, associando-se, à imunossupressão (BURKHART; CHANG; GOTTWALD, 2003). Por outro lado, além do fator imunológico, o uso de TARV, assim como de antifúngicos sistêmicos com o intuito de prevenir infecções fúngicas invasivas, também podem contribuir para mudanças nas características das lesões (VENKATESAN; PERFECT; MYERS, 2005). Alguns agentes etiológicos pouco comuns têm sido descritos na literatura como causadores de dermatofitoses atípicas, extensas e até mesmo invasivas em indivíduos vivendo com HIV/aids, principalmente em estágios de imunossupressão grave (BOURNERIAS et al., 1996; KING et al., 1996; PORRO et al., 1997; MUÑOZ-PÈRES; RODRIGUEZ-PICHARDO, 2000; GALHARDO et al., 2004; NENOFF et al., 2007).

Para Aly e Berger (1996), nos EUA, enquanto as infecções fúngicas cutâneas em pessoas assintomáticas vivendo com HIV/aids seguem o padrão clínico usual, nos pacientes com aids apresentações atípicas são comuns. Em pacientes com infecção sintomática por HIV, os autores afirmam que a principal forma de dermatofitose é a *tinea pedis*, seguida pela *tinea unguium*. A *tinea cruris* seria a terceira em frequência. Os autores relatam que, nas pessoas vivendo com o vírus, essa lesão tende a se expandir além da região inguinal e pode ocorrer em qualquer nível de imunossupressão. Relatam, ainda, o acometimento do escroto e pênis, pouco comum na população geral. Além disso, destacam que, em pacientes com imunossupressão grave, as lesões podem ter pouca reação inflamatória, não sendo observadas

as bordas elevadas ou ativas e nem o clareamento central, típicos das *tinea*. Tais lesões, ditas anérgicas, são descritas pelos autores como áreas de hiperqueratose, semelhantes à pele seca. *Tinea capitis* do adulto, *tinea faciei* e granuloma de Majocchi são citadas como formas também encontradas em pacientes com aids, embora pouco comuns na população geral.

Kaviarasan et al. (2002), em seu trabalho sobre as variações clínicas das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids na Índia, examinaram 185 pacientes, encontrando dermatofitoses em 41 deles. Ao todo, foram diagnosticadas 64 lesões, visto que a maioria dos pacientes apresentava mais de uma *tinea*. A média de lesões por paciente foi de 1,3. *Tinea corporis* foi o tipo mais frequente, tendo sido encontrada em 22 pacientes. Destas, dez apresentavam aspecto atípico, caracterizadas por múltiplas áreas de hiperqueratose, com aspecto de xerodermia. Todos os dez pacientes apresentavam aids. O segundo tipo mais frequente foi a *tinea cruris*, com o encontro de 18 lesões. Destas, 14 foram descritas como variantes extensas, ultrapassando os limites da região inguinal, atingindo coxas, região glútea e abdomen inferior. Todos esses casos extensos pertenciam a pacientes com aids. Em três casos, também havia envolvimento escrotal. O terceiro tipo em frequência foi a *tinea pedis*, diagnosticada em sete casos, todos em pacientes com aids. Em três, havia envolvimento interdigital associado à hiperqueratose plantar, porém nos outros quatro casos havia apenas hiperqueratose difusa. Em cinco casos, a *tinea pedis* estava associada à onicomicose. A *tinea faciei* foi observada em seis casos, quatro deles em pacientes com aids, um associado a envolvimento extenso do couro cabeludo, mimetizando dermatite seborréica. A média de duração de cada lesão até o momento do exame foi de 1,5 meses. Em sua conclusão, os autores enfatizaram a ocorrência dos dez casos de *tinea corporis* atípica, com pouca inflamação (*tinea* anérgica) e semelhantes à xerodermia, e a ocorrência dos 14 casos de *tinea cruris* extensa.

Amerson e Maurer (2010), ao abordarem doenças cutâneas em pacientes vivendo com HIV/aids na África, citaram a ocorrência de dermatofitoses como um problema comum nesses indivíduos. Com relação aos aspectos clínicos das mesmas, alertaram para a ocorrência de *tinea* incógnito, descrita como forma pouco inflamatória de *tinea*, modificada em virtude do uso de corticosteróides tópicos, e para a ocorrência do granuloma de Majocchi, comprometimento fúngico dos folículos pilosos. *Tinea* incógnito e principalmente granuloma de Majocchi representam formas clínicas menos comuns de dermatofitose na população geral. Também destacam que, em pacientes negros, o aspecto clínico típico da *tinea* pode diferir, com a presença de hiperpigmentação na região do clareamento central da lesão.

Khambaty e Hsu (2010), em trabalho sobre manifestações dermatológicas em pessoas vivendo com HIV/aids, dividiram as dermatofitoses em duas formas, que foram *tinea* aguda e *tinea* crônica. As formas agudas foram descritas pelos autores como lesões que apresentam as características típicas de dermatofitose, que são placas eritematosas descamativas bem delimitadas com formato anular ou circular e frequentemente múltiplas. As formas crônicas foram descritas como quadros atípicos, caracterizados pela confluência de lesões, formando largas placas hiperpigmentadas.

Com relação à *tinea unguium*, Aly e Berger (1996) destacaram que a onicomicose branca subungueal proximal é forma clínica considerada sinal de infecção pelo HIV. Na população geral, o padrão mais comum de acometimento ungueal é a onicomicose subungueal distal, que ocorre quando o fungo invade o leito ungueal na área distal e avança proximalmente, podendo invadir a superfície ventral da lâmina ungueal. A onicomicose branca subungueal proximal é a forma clínica mais rara de onicomicose na população geral, e tem sido associada à aids. Nela, o fungo se dissemina abaixo da dobra ungueal proximal, se estabelece no epitélio da dobra ungueal e no leito ungueal, acomete ventralmente a lâmina ungueal e avança distalmente. Segundo Rosatelli et al. (1997), nos pacientes com aids, o comprometimento tende a se estender para múltiplas unhas, sendo a leuconíquia proximal, ou onicomicose branca subungueal proximal, a principal forma de acometimento. No trabalho de Kaviarasan et al. (2002), foram relatados, dentre os 41 casos de dermatofitose, 11 *tinea unguium*. No entanto, apenas três eram do tipo proximal subungueal, considerado o mais comum, três eram do tipo subungueal distal, uma era do tipo onicomicose superficial branca e quatro casos foram descritos como onicodistrofias. Khambaty e Hsu (2010) afirmam que, em indivíduos com comprometimento extenso de unhas dos pés e, principalmente, das mãos, o diagnóstico do HIV deve ser considerado.

Três gêneros são possíveis agentes causadores de dermatofitoses: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, e o agente etiológico descrito na literatura como mais frequente é o *T. rubrum*. No trabalho de Rodwell et al. (2008), o principal dermatófito isolado em cultura foi o *T. rubrum*, seguido do *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans* e *E. floccosum*. Petmy et al. (2004), investigando micoses superficiais em 148 pacientes vivendo com HIV/aids, também relataram que *T. rubrum* foi o dermatófito mais isolado.

Dermatófitos pouco comuns como agentes de *tinea* têm sido associados a lesões de pacientes vivendo com HIV/aids. Essas lesões compreendem a quadros atípicos e/ou disseminados, ou ainda a formas clínicas menos comuns de dermatofitose, como *tinea* incógnito, *tinea* da face, *tinea capitis* em adulto e até mesmo quadros que cursam com

acometimento dérmico. No entanto, dermatófitos considerados agentes frequentes de *tinea*, como *T. rubrum*, também podem ser responsáveis por quadros clínicos não usuais (BURKHART, CHANG E GOTTWALD, 2003).

Em pacientes vivendo com HIV/aids, invasão tecidual dérmica, chamada dermatofitose profunda ou localmente invasiva, é mais comumente associada ao *T. rubrum* e está frequentemente associada a sítio de dermatofitose de longa evolução em virtude de tratamento inadequado ou de insatisfatória resposta terapêutica à medicação antifúngica utilizada (BURKHART; CHANG; GOTTWALD, 2003). São caracterizadas tipicamente pela presença de nódulos, mas também podem ter como manifestação a presença de abscessos, micetomas ou lesões atípicas, diferindo do granuloma de Majocchi por terem evolução mais rápida e por não estarem necessariamente relacionadas aos folículos pilosos (BURKHART; CHANG; GOTTWALD, 2003). Essas formas profundas, embora incomuns, podem ocorrer como resultado da imunossupressão (VENKATESAN, PERFECT e MYERS, 2005).

Lowinger-Seoane et al. (1992) descreveram um caso de dermatofitose extensa devido a *T. mentagrophytes* e *M. canis* em paciente masculino de 27 anos com aids, na Espanha. O paciente também apresentava pneumocistose e candidose oral. Os autores descreveram a presença de placas eritematosas descamativas em face e braços, inicialmente em pequeno número, que foram diagnosticadas como dermatofitose. Foi instituído tratamento sistêmico com fluconazol, além de cotrimoxazol, com melhora do quadro pulmonar e da candidose oral, porém sem resposta clínica nas lesões dermatológicas. O quadro sofreu evolução, com aumento e disseminação das lesões para sobrancelhas, fronte, pavilhões auriculares, couro cabeludo, tronco, incluindo região genital, e membros superiores e inferiores, algumas cobertas por escamas aderentes, que não apresentavam marginação periférica. O quadro foi então atribuído à dermatite seborréica disseminada e tratado com antifúngicos e corticoesteróides tópicos, sem melhora. A avaliação micológica demonstrou a presença de *T. mentagrophytes* variante *granulosum* e *M. canis*. Foi instituído tratamento tópico com cetoconazol, tendo em vista a impossibilidade de utilização de antifúngicos orais em virtude de hepatopatia. O paciente faleceu por complicações de quadro pulmonar, sem que tenha ocorrido resolução da dermatofitose. Os autores, em sua conclusão, relataram que tais espécies zoofílicas são frequentes causadoras de *tinea* em sua localização geográfica, sendo o *T. mentagrophytes* variante *granulosum* o principal agente desse grupo naquela região.

Bournerias et al. (1996) descreveram dois casos, na França, de pacientes adultos masculinos brancos com aids, com *tinea capitis* ocasionada por *M. canis*. Um dos pacientes, de 28 anos, apresentava descamação difusa no couro cabeludo com pouca inflamação,

associada a placas anulares eritematosas descamativas bem delimitadas em região cervical e tronco. Sua contagem de linfócitos T CD4⁺ era de 50/mm³, e o paciente fazia uso de TARV e de sulfametoxazol - trimetoprim. Foi instituído tratamento sistêmico com cetoconazol 200mg/dia, seguido de aumento de dose para 400mg/dia, com permanência das lesões apenas em couro cabeludo. A droga foi substituída por terbinafina 250mg/dia, mas o quadro de *tinea capitis* permaneceu sem resolução clínica. Foi então empregado o itraconazol na dose de 400mg/dia, com cura clínica e micológica sendo alcançada após 14 meses de tratamento. O outro paciente, de 36 anos, apresentava múltiplas placas inflamatórias de alopecia no couro cabeludo, com surgimento posterior de lesões inflamatórias dolorosas em face, membro superior e tronco, e comprometimento de uma das unhas da mão. Sua contagem de linfócitos T CD4⁺ era menor do que 10/mm³, e o paciente fazia uso de aciclovir e de pentamidina inalatória. Foi instituído tratamento com cetoconazol 400mg/dia, porém não houve resolução do quadro. A medicação foi então substituída por itraconazol 400mg/dia, com cura das lesões após três meses. Contudo, reciva do quadro de dermatofitose levou à instituição de terapia de manutenção com itraconazol 400mg/dia. Os autores enfatizaram o fato de que a *tinea capitis* é forma clínica pouco frequente em adultos, e nestes é mais comum em mulheres. Também ressaltaram que a infecção por *M. canis* é incomum em adultos e que a *tinea unguium* por *M. canis* é extremamente rara. Destacaram, também, a apresentação atípica das lesões no primeiro paciente, cujo aspecto clínico foi inicialmente confundido com dermatite seborréica.

King et al. (1996) descreveram caso de infecção cutânea invasiva causada pelo dermatófito zoofílico *Microsporum canis* (*M. canis*), isolado de placas hiperpigmentadas em face, couro cabeludo, dorso e membros com evolução de um ano e seis meses, em paciente feminina de 35 anos com aids, nos EUA. A paciente apresentava contagem de linfócitos T CD4⁺ de 81 células/mm³. Esta forma invasiva é caracterizada pelo encontro, em exame anatomopatológico de fragmento da lesão, de hifas nas outras camadas da epiderme e na derme, diferentemente das formas clássicas de dermatofitose, nas quais as hifas localizam-se apenas na camada córnea da epiderme. Inicialmente, houve suspeita diagnóstica de aspergilose localmente invasiva, com a instituição de tratamento com itraconazol. Com a confirmação de dermatofitose e a ausência de resposta à terapia com itraconazol, esta medicação foi substituída por fluconazol, com melhora do quadro. Os autores consideraram que alterações imunológicas do hospedeiro, principalmente relacionadas à depressão da imunidade celular, poderiam explicar a ocorrência de tal forma de infecção.

Muñoz-Pères e Rodriguez-Pichardo (2000) descreveram caso de dermatofitose extensa e profunda em um paciente masculino branco de 23 anos vivendo com HIV/aids, na Espanha,

apresentando moderada imunossupressão, com contagem de linfócitos T CD4⁺ de 335 células/mm³. O paciente apresentava múltiplas e extensas placas eritematosas, circinadas, encimadas por inúmeras pústulas, localizadas em abdomen, dorso, membros superiores e inferiores, nas quais foi isolado *T. mentagrophytes* variante *interdigitale*. Foi instituído tratamento com itraconazol 100mg/dia, com resolução do quadro. O exame anatomopatológico de fragmento tecidual de uma das lesões demonstrou a presença de abscessos neutrofílicos e de destruição do aparelho pilossebáceo. Os autores ressaltaram que essa variante do *T. mentagrophytes*, por ser antropofílica, não é comumente associada a lesões inflamatórias como as do caso em questão.

Em 2003, Burkhart, Chang e Gottwald descreveram caso, nos EUA, de tinea corporis extensa e intensamente inflamatória ocasionada por *T. rubrum*, em um paciente de 42 anos, masculino, vivendo com HIV/aids. O quadro havia iniciado na região inguinal há três meses, com posterior disseminação para dorso e abdomen, e apresentava-se como extensas placas com intensos sinais inflamatórios. Sua última contagem de linfócitos T CD4⁺, há seis meses, havia sido de 275 células/mL e carga viral de 270 copies/mL. Houve resolução do caso após duas semanas de tratamento sistêmico com terbinafina.

Brasc e Graser (2005) relataram o isolamento, na Alemanha, de espécie incomum de dermatófito em lesões de *tinea pedis* de paciente vivendo com HIV/aids, de 42 anos, masculino, negro. As lesões localizavam-se nas plantas e na região dorsal de pés, sendo caracterizadas pelos autores como descamativas e secas; também acometiam as superfícies extensoras das pernas, sob a forma de lesões descamativas numulares. A análise morfológica, fisiológica e molecular do fungo isolado das lesões proporcionou evidências que deram suporte à hipótese de tratar-se de uma nova espécie, o *T. eboreum*. O quadro envolveu após tratamento sistêmico com terbinafina e tratamento tópico com ciclopiroxolamina. Como este fungo ainda não havia sido anteriormente isolado, nem como contaminante nem como patógeno, os autores acreditam que esta seja uma espécie extremamente rara, possivelmente geofílica e com uma estrita área geográfica de ocorrência.

Nenoff et al. (2007) descreveram um caso, em paciente masculino de 15 anos vivendo com HIV/aids em Uganda, de dermatofitose por *Microsporum gypseum*, um dermatófito geofílico que é frequentemente isolado do solo, mas que não é comum como causador de dermatofitose. O paciente apresentava várias lesões atípicas eritematosas circinadas em mão esquerda e antebraço, com aspecto seco e queratótico, tendo como diagnósticos diferenciais o granuloma anular, a hanseníase e a sarcoidose. Os autores concluíram que o *M. gypseum* deve

ser considerado como um possível agente de *tinea corporis* em pessoas vivendo com HIV/aids.

Polilli et al. (2011) reportaram caso de *tinea* incógnita causada por *M. gypseum* em paciente masculino de 37 anos em fase avançada da infecção pelo HIV, na Itália. As lesões foram caracterizadas, inicialmente, como placas eritematosas descamativas com bordas inflamatórias e progressão para periferia, localizadas em face. No entanto, após diagnóstico de dermatofitose e resolução das lesões com tratamento antifúngico sistêmico com itraconazol 400mg/dia, houve recrudescimento do quadro, cujo aspecto clínico passou a mimetizar dermatite seborréica, sendo caracterizado por placas descamativas mal delimitadas e pouco inflamatórias. A condução inadequada do quadro, utilizando-se corticoterapia tópica em virtude do diagnóstico inicial equivocado de dermatite seborréica, levou à evolução do quadro clínico, que não mais respondeu ao tratamento com itraconazol. O paciente também apresentou episódios convulsivos, que levaram ao diagnóstico de lesão do sistema nervoso central (SNC), e na ocasião possuía contagem de linfócitos T CD4⁺ de 20 células/mm³. Para os autores, após investigação etiológica da lesão cerebral, não foi possível descartar como agente etiológico da mesma o próprio *M. gypseum*, hipótese em concordância com o fato de que houve regressão da tumoração de SNC e do quadro dermatológico após instituição de terapia antifúngica sistêmica com anfotericina B lipossomal, após encontro do *M. gypseum* em material das lesões de pele. No entanto, também foi instituído cotrimoxazol endovenoso, tendo em vista a possibilidade de a lesão cerebral tratar-se de neurotoxoplasmose, e também houve otimização da TARV. Os autores enfatizaram a necessidade e importância do diagnóstico laboratorial nas lesões dermatológicas de pacientes em fase avançada de imunossupressão, nos quais o aspecto clínico atípico pode levar a diagnósticos e condutas equivocados, permitindo o agravamento do quadro. Também enfatizaram que a *tinea* incógnita, que descrevem como forma atípica, polimórfica, na qual as características clínicas clássicas de dermatofitose estão ausentes, é entidade pouco estudada em pessoas vivendo com HIV/aids, e que sua ocorrência pode ser consequente ao déficit na função dos linfócitos T CD4⁺ desses pacientes.

Narang, Pahwa e Ramesh (2012) descreveram caso de paciente feminina de 35 anos vivendo com HIV/aids que apresentava *tinea capitis* concêntrica, semelhante à *tinea* ocasionada pelo dermatófito antropofílico *Trichophyton concentricum*, chamada *tinea imbricata*. Contudo, foi isolado em cultura *Microsporum audouinii*. Os autores explicaram que o caso tratava-se, na verdade, de uma *tinea pseudoimbricata* ou indecisiva, que é quadro clínico semelhante à *tinea imbricata*, porém que não tem como agente etiológico

Trichophyton concentricum. O agente principal da *tinea pseudoimbricata* é o *Trichophyton tonsurans*, porém outras espécies podem estar implicadas, como no caso em questão. As lesões compreendiam a placas anulares formadas por pápulas e pústulas, e lesões anulares descamativas concêntricas, localizadas no couro cabeludo e que se estendiam para a região da frente. A paciente apresentava contagem de linfócitos T CD4⁺ de 99 células/mm³ e fazia uso de TARV. O quadro envolveu após três semanas de tratamento sistêmico com terbinafina. Os autores relatam que a raridade da *tinea capitis* após a puberdade se deve a fatores de proteção, entre eles o aumento do sebum, o suor e a presença do *Pityrosporum ovale*, que compete com outros fungos nessa faixa etária. Dentre os fatores predisponentes para a ocorrência da *tinea capitis* no adulto, os autores citam condições que afetem a saúde do indivíduo, presença de fontes de dermatófitos em outros locais do corpo, presença de fontes de espécies zoofílicas em animais domésticos e mudanças hormonais na pós-menopausa. Também destacam que, como apresentações atípicas de dermatofitoses não são incomuns em pacientes vivendo com HIV/aids, é fundamental para um correto diagnóstico um bom nível de conhecimento clínico e uma cuidadosa avaliação micológica laboratorial. Os autores explicaram que, assim como na *tinea imbricata*, na *tinea pseudoimbricata* a hiporreatividade de linfócitos T permite a ocorrência de ondas de infecção e resposta imune, formando lesões anulares concêntricas.

No Brasil, Ramos-e-Silva et al. (2010), em revisão sobre as micoses superficiais em indivíduos vivendo com HIV/aids, enfatizaram a capacidade da infecção pelo HIV de alterar a epidemiologia e a clínica das doenças infecciosas, modificando conseqüentemente os parâmetros para seu diagnóstico. Destacaram que as dermatofitoses podem se apresentar com ampla variedade de aspectos clínicos. Dentre estes aspectos, citam, como exemplo, a ocorrência de infecção dérmica pelo fungo em áreas de dermatofitose crônica, representada pela presença de nódulos eritematosos, flutuantes ou ulcerados. Também enfatizam a ocorrência de granuloma de Majocchi, caracterizado por pápulas ou nódulos violáceos firmes, decorrentes de perifoliculite e invasão dérmica pelo fungo. Citam, ainda, a ocorrência das dermatofitoses disseminadas e de casos de *tinea faciei*, podendo estas estarem associadas à imunossupressão. No entanto, pesquisas brasileiras sobre o tema são escassas na literatura, compreendendo, na maioria dos casos, a relatos isolados sobre o encontro de agentes etiológicos pouco comuns como causadores de *tinea* (PORRO et al., 1997; GALHARDO et al., 2004).

Porro et al. (1997) descreveram dois casos, em São Paulo, de dermatofitose por *M. gypsum* em pacientes com aids. Um deles, paciente masculino, branco, de 24 anos, apresentava lesões anulares disseminadas pelos membros superiores e tronco, compostas por

escamas espessas e crostas, e desenvolveu este quadro mesmo em uso de cetoconazol oral na dose de 200mg/dia. Os autores relataram que, após piora das lesões mesmo após seis meses de tratamento com cetoconazol, foi instituído fluconazol, também sem resposta clínica após três semanas. O paciente faleceu por complicações de tuberculose pulmonar. O outro paciente, uma mulher branca de 21 anos, desenvolveu quadro de placas circulares eritematosas, descamativas e crostosas, na região retroauricular e disseminadas pelo dorso, mesmo estando em uso de itraconazol para tratamento de candidose oral há três meses. Houve troca da medicação para cetoconazol 200mg/dia, sem melhora clínica após oito meses de tratamento, ocorrendo disseminação do quadro para membro inferior e para unhas de pododáctilos. A paciente também faleceu antes da resolução clínica do quadro dermatológico. Em sua discussão final, os autores salientaram o fato de o *M. gypseum* ser pouco citado na literatura como causador de dermatofitoses. Também enfatizaram o aspecto clínico atípico e extenso das lesões.

Galhardo et al. (2004) descreveram um caso, no Rio de Janeiro, de dermatofitose ocasionada por *M. gypseum* em paciente masculino, branco, de 51 anos, apresentando aids. O quadro era caracterizado pela presença, há um mês, de múltiplas placas eritematosas descamativas e pruriginosas, localizadas de forma disseminada em tronco e membros inferiores. O paciente encontrava-se em fase avançada de imunossupressão, com contagem de linfócitos T CD4⁺ de 90 células/mm³ e carga viral de 1.447.779 cópias/ml. O paciente fazia uso de TARV, de fluconazol para tratamento de candidose oral há um ano, de pentamidina inalatória para profilaxia de pneumocistose e de pirimetamina e ácido folínico para supressão de uveíte por toxoplasmose. As lesões inicialmente involuíram com tratamento sistêmico com itraconazol, porém ocorreu recidiva do quadro após um mês de suspensão do fármaco, irresponsiva à reintrodução de itraconazol em altas doses (400mg/dia). As lesões involuíram com o uso oral de terbinafina e uso tópico de amorolfina. Em sua conclusão, assim como Nenoff et al. (2007), os autores também sugeriram que o *M. gypseum* deve ser considerado como agente de dermatofitose em pessoas vivendo com HIV/aids.

Cambuim (2009), em sua tese de doutorado sobre micoses superficiais em pessoas vivendo com HIV/aids atendidas no Hospital Correia Picanço, em Recife, descreveu o encontro de *M. gypseum* em três lesões, *T. mentagrophytes* em cinco lesões, *T. tonsurans* em 11 e *T. rubrum* em 23 lesões. A autora relatou o encontro de dermatófitos como agentes etiológicos de cinco comprometimentos ungueais, 13 lesões inguinais, duas lesões inguinocrurais, uma lesão de bolsa escrotal, duas em nádegas, uma em interdígito, uma em face, duas em dorso de pé, cinco em abdomen, cinco lesões em membros superiores e cinco

em membros inferiores. No entanto, em seu trabalho não foram analisadas as características clínicas dessas dermatofitoses.

Os mecanismos etiopatogênicos para a ocorrência das apresentações clínicas diferenciadas de dermatofitoses em pacientes vivendo com HIV/aids ainda não estão elucidados. Aly e Berger, em 1996, incluíram tais apresentações no contexto da deficiência imunológica própria da doença, como já discutido anteriormente. Por outro lado, para Venkatesan, Perfect e Myers (2005), a instituição da TARV, assim como o uso de medicações antifúngicas para a profilaxia de infecções sistêmicas oportunistas nos pacientes com imunossupressão, apesar de possivelmente terem diminuído a ocorrência de dermatofitoses nesses pacientes, podem ter alterado os aspectos clínicos das mesmas ou aumentado a sua gravidade. Segundo Galhardo et al (2004), o aparecimento de casos extensos de dermatofitoses em pacientes em uso crônico de derivados triazólicos para tratamento de candidose oral, como o fluconazol, sugere possível resistência a essa classe de antifúngicos.

2.2.3 Terapêutica

O tratamento das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids é dependente de fatores como a forma clínica, a gravidade do quadro, o tempo de evolução da doença e o estado imunológico em que se encontra o paciente. Aly e Berger (1996) destacaram que algumas formas clínicas de dermatofitose nesses indivíduos podem ser tratadas com antifúngicos tópicos, a exemplo da *tinea pedis* não complicada. Nesses casos, imidazólicos de amplo espectro, alilaminas ou ciclopirox olamina podem ser utilizados para controle da infecção fúngica e para prevenção de infecção bacteriana. No entanto, os autores alertaram que formas crônicas ou de maior gravidade devem ser abordadas com o emprego de antifúngicos orais, e citaram como exemplo o granuloma de Majocchi. Os autores destacam a necessidade do emprego de antifúngicos orais para resolução de onicomicose, com destaque para o uso de itraconazol em pulsos por período prolongado de tratamento.

Burkhart, Chang e Gottwald (2003) alertam que resposta insatisfatória ao tratamento antifúngico pode ocorrer, nesses pacientes, em virtude de fatores como resistência a drogas secundária à utilização crônica de terapia sistêmica para tratamento ou profilaxia de candidose em mucosa ou de infecções fúngicas invasivas, ocorrência de espécies fúngicas atípicas ou ocorrência de interações medicamentosas. Com relação ao tratamento sistêmico com itraconazol, relatam que esse fármaco é pouco absorvido em pH estomacal alto, como acontece nos estados de hipocloridria que ocorrem em fase avançada de aids. Nesses casos, os

autores recomendam a administração desse antifúngico com bebidas ácidas. Outra peculiaridade quanto ao uso de itraconazol em pessoas vivendo com HIV/aids está no fato de que pacientes em uso de TARV podem desenvolver hiperlipidemia por efeito de algumas classes de medicamentos, podendo necessitar do uso de drogas antilipêmicas, como a sinvastatina. Contudo, tais drogas, por interagirem com o itraconazol, não podem ser administrados em concomitância com esse fármaco. Os autores consideram a terbinafina medicação sistêmica de primeira escolha para pessoas vivendo com HIV/aids, por apresentar amplo espectro de atividade, sendo fungicida contra a maioria dos dermatófitos, por não possuir interação com alimentos, por atingir rapidamente alta concentração em sebum, pêlo, matriz e leito ungueais e por não apresentar interações com medicações antirretrovirais.

Venkatesan, Perfect e Myers (2005) também concordam que algumas infecções fúngicas superficiais podem ser inicialmente tratadas com medicações antifúngicas tópicas. Entretanto, salientam que, em pacientes com imunossupressão, pode ser necessária terapia com antifúngicos orais mesmo em infecções superficiais, e esses pacientes costumam ser mais refratários ao tratamento do que os pacientes imunocompetentes. O tratamento da onicomicose sempre requer o uso de medicações orais, como a terbinafina e o itraconazol. Para os autores, também é de fundamental importância a otimização da TARV.

Segundo Bartlett et al. (2007), em alguns casos, apenas a instituição da TARV pode ser suficiente para a resolução da dermatofitose. Contudo, esses autores também enfatizam que tratamentos antifúngicos utilizados com resposta satisfatória em pacientes imunocompetentes podem não ser suficientes para solucionar quadros semelhantes em imunossuprimidos, e que a escolha da medicação a ser empregada deve considerar o paciente, o agente infeccioso e a gravidade do quadro.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características clínicas e identificar os agentes etiológicos das dermatofitoses de pessoas vivendo com HIV/aids atendidas no Hospital Correia Picanço e no Hospital das Clínicas da UFPE, em Recife, Pernambuco, no período de fevereiro de 2012 a janeiro de 2013.

3.2 Objetivos específicos

- ✓ Descrever as características clínicas: número de lesões por paciente; forma clínica; presença de lesões atípicas ou extensas; tempo de evolução; sintomas associados.

- ✓ Identificar o agente etiológico da dermatofitose.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, observacional, descritivo, do tipo série de casos, no qual foram avaliadas as características clínicas e os agentes etiológicos das dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids atendidas no Hospital Correia Picanço e no Hospital das Clínicas da UFPE, em Recife, Pernambuco, de fevereiro de 2012 a janeiro de 2013.

4.2 Local do estudo

Ambulatórios e enfermarias de doenças infecciosas e parasitárias do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Correia Picanço, centros de referência para tratamento do HIV/aids, em Recife, Pernambuco, no período de fevereiro de 2012 a janeiro de 2013.

4.3 População da pesquisa

Indivíduos vivendo com HIV/aids atendidos nos ambulatórios e/ou enfermarias dos referidos hospitais, por amostragem de conveniência.

4.4 Critérios de inclusão

- Suspeita diagnóstica clínica de dermatofitose

4.5 Critério de exclusão

- Menores de 18 anos

4.6 Definição das variáveis

As variáveis analisadas no estudo, suas definições e formas de categorização foram:

- a) gênero do paciente, categorizado em masculino ou feminino;
- b) idade do paciente, variável contínua que compreende ao tempo entre a data de nascimento e o dia da consulta, em anos completos;
- d) tempo de diagnóstico do HIV, desde a data do diagnóstico definitivo até o dia da consulta, obtido a partir de informações do prontuário e categorizado em menos de dois anos, de dois a menos de dez anos ou dez ou mais anos;
- e) uso de terapia antirretroviral, informação obtida do prontuário, categorizada em sim ou não;
- f) uso há 15 dias ou menos de corticoesteróides tópicos, informação referida pelo paciente no momento da consulta ou obtida do prontuário, categorizada em sim ou não;
- g) uso de antifúngicos tópicos no local da lesão há 15 dias ou menos, informação referida pelo paciente no momento da consulta ou obtida do prontuário, categorizada em sim ou não;
- h) uso de antifúngicos sistêmicos na vigência da lesão, informação referida pelo paciente no momento da consulta ou obtida do prontuário, categorizada em sim ou não;
- i) número de lesões cutâneas individuais por paciente, categorizado em uma, duas ou três; quatro ou cinco; seis ou mais (lesões cutâneas múltiplas);
- j) número de unhas acometidas por paciente, categorizado em menos de cinco ou em cinco ou mais (acometimento de múltiplas unhas);
- k) classificação clínica da dermatofitose, de acordo com as definições de Verma e Heffernan (2008), categorizada em:
 - *tinea capitis*, tipo não - inflamatório, tipo inflamatório, tipo “pontos - escuros”;
 - *tinea favosa*
 - *tinea* da barba, tipo inflamatório, tipo superficial, tipo circinado;
 - *tinea corporis*, *tinea circinata*, *tinea* bolhosa, *tinea imbricata*, kérium da pele glabra, granuloma de Majocchi, perifoliculite nodular granulomatosa das pernas, foliculite agminata, *tinea faciae*, *tinea* incógnito;
 - *tinea cruris*, unilateral, bilateral;

- *tinea pedis*, tipo intertriginoso crônico, tipo hiperqueratótico crônico; tipo vésicobolhoso, tipo ulcerativo agudo;
 - *tinea manus*, tipo intertriginoso crônico, tipo hiperqueratótico crônico, tipo vésicobolhoso, tipo ulcerativo agudo;
 - *tinea unguium*, onicomiose subungueal distal, onicomiose subungueal proximal, onicomiose superficial branca, onicodistrofia.
- l) presença de lesão atípica que apresenta poucos sinais inflamatórios (anérgica), categorizada em sim ou não;
- m) presença de lesão extensa, envolvendo toda uma área corporal, categorizada em sim ou não;
- n) sintomas associados à lesão, relatados pelo paciente, categorizados em nenhum; prurido; dor/ardência; outros;
- o) tempo de evolução da lesão cutânea, relatado pelo paciente, categorizado em menos de 2 meses, de dois a menos de 12 meses, 12 meses ou mais;
- p) tempo de evolução do comprometimento ungueal, relatado pelo paciente, categorizado em menos de 2 meses, de dois a menos de 12 meses, 12 meses ou mais;
- q) presença de dermatofitose, diagnosticada por estudo micológico laboratorial, categorizada em sim ou não;
- r) presença de levedurose, diagnosticada por estudo micológico laboratorial, categorizada em sim ou não;
- s) tipo de dermatófito identificado, categorizados em *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *Microsporum canis*, *M. ferrugineum*, *M. gypseum*, *M. audouinii*, *Epidermophyton floccosum*, outros.

4.7 Coleta de dados e de amostras

Pacientes que atenderam aos critérios de inclusão foram convidados a participar do estudo, e após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, responderam a um questionário elaborado para a pesquisa. Realizou-se exame clínico e consulta ao prontuário para obtenção dos dados clínico - epidemiológicos, e em seguida procedeu-se à coleta das amostras das lesões, com registro fotográfico das mesmas. Todas essas etapas foram realizadas pela pesquisadora.

O material para a avaliação laboratorial foi obtido por meio de escarificação das margens da lesão cutânea, da região subungueal ou da superfície da lâmina ungueal acometida, com instrumento estéril, após limpeza local com soro fisiológico a 0,9% ou álcool a 70°. Nas lesões cutâneas, o material foi obtido individualmente de cada lesão e depositado, separadamente, em placas de Petri descartáveis. Nos comprometimentos ungueais, o material foi coletado de todas as unhas alteradas, porém foi depositado em conjunto em uma única placa de Petri por paciente. As amostras foram conduzidas pela pesquisadora ao Laboratório de Micologia Médica do Departamento de Micologia da UFPE, onde foram submetidas ao exame micológico. Para o exame direto, o material foi colocado em lâmina contendo solução de hidróxido de potássio a 20%, e coberto com lamínula, e para a cultura foi utilizado o meio “ágar Sabouraud dextrose” (Difco), adicionado de ciclo-heximida e cloranfenicol, para impedir o crescimento de bactérias e contaminantes. A cultura foi mantida à temperatura média de 25°C mais ou menos 1°C por, em média, 4 semanas. Foram considerados compatíveis com dermatofitose os casos em que se observou a presença de filamentos micelianos hialinos septados, com ou sem artrosporos, na microscopia direta, associada ao isolamento de dermatófito em cultura. A identificação fúngica foi feita com base em suas características taxonômicas, segundo as descrições de DE HOOG et al. (2000).

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde - UFPE e aprovada sob o número 500/11.

6. RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão apresentados na forma de dois artigos científicos que serão submetidos ao:

- ✓ Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (qualis A2 - Medicina II) - ARTIGO 1.

- ✓ American Journal of Tropical Medicine and Hygiene (qualis B1 - Medicina II) - ARTIGO 2.

6.1 ARTIGO 1

Dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV/aids: aspectos clínicos e agentes etiológicos
Dermatofitose e HIV/aids

JEF Costa¹; RP Neves²; RG Lima-Neto², MM Delgado³; MRCD Coêlho⁴

¹ Departamento de Medicina Tropical, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

² Laboratório de Micologia Médica, Departamento de Micologia, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

³ Hospital Correia Picanço, Recife, Brasil

⁴ Setor de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

Correspondência: Rejane Pereira Neves - Av. Professor Nelson Chaves, s/n. 50670-420
Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil - Tel: (+5581) 2126 8570 Fax: (+5581) 2126 8480
Email: rejadel@yahoo.com.br

Os materiais necessários ao estudo foram disponibilizados pela Universidade Federal de Pernambuco, Brasil. Não houve nenhum conflito de interesse.

RESUMO

Introdução: Dermatofitose em indivíduos vivendo com HIV/aids parece manifestar-se com lesões atípicas, múltiplas ou extensas com maior frequência. Há relatos de apresentações pouco inflamatórias, denominadas como anérgicas. Agentes etiológicos pouco comuns têm sido isolados nesses indivíduos, como espécies de *Microsporum*. **Objetivo:** Descrever aspectos clínicos e agentes etiológicos de dermatofitose em indivíduos vivendo com HIV/aids. **Métodos:** Pacientes com hipótese diagnóstica clínica de dermatofitose foram submetidos à coleta de escamas para diagnóstico micológico, através do exame microscópico direto e do isolamento fúngico em cultura no meio ágar Sabouraud dextrose. **Resultados:** Sessenta indivíduos apresentaram lesão com hipótese clínica de dermatofitose. Em 33,3% destes (20/60), houve confirmação de dermatofitose. A *tinea corporis*, encontrada em 14 pacientes, foi a de maior frequência, seguida da *unguium* em sete, da *cruris* em cinco e da *pedis* em um paciente. A forma anérgica foi observada no maior número de lesões de *tinea corporis*. Dos pacientes com *tinea unguium*, cinco apresentaram acometimento de múltiplas unhas. O subtipo mais encontrado foi a onicodistrofia. Lesões cutâneas múltiplas ocorreram em três pacientes e extensas em quatro. Em relação ao agente, *Trichophyton rubrum* foi o mais isolado. **Discussão:** A grande ocorrência de lesões cutâneas anérgicas, bem como de acometimento de múltiplas unhas, principalmente como onicodistrofia, corrobora a hipótese de que quadros atípicos, disseminados e de maior gravidade são frequentes em indivíduos vivendo com HIV/aids. Contudo, nenhuma espécie de *Microsporum* foi isolada, mesmo nos casos atípicos, extensos ou disseminados, fato em discordância com relatos prévios. **Conclusão:** A abordagem de lesões cutâneas descamativas em pacientes vivendo com HIV/aids deve incluir o estudo micológico, tendo em vista a possibilidade de tinea anérgica.

Palavras-chave: dermatofitoses, HIV, AIDS.

INTRODUÇÃO

Nos indivíduos vivendo com HIV/aids, parece existir uma maior variabilidade na apresentação clínica da dermatofitose ou *tinea*.¹ A ocorrência de formas clínicas pouco comuns, como *tinea capitis* do adulto, *tinea faciei* e quadros com acometimento dérmico, além de lesões atípicas, extensas ou disseminadas pelo tegumento, tem sido relatada nesses indivíduos, principalmente na fase de imunossupressão da infecção pelo vírus.²⁻⁶ Com relação à *tinea unguium*, a onicomicose branca subungueal proximal, que é a forma mais rara de onicomicose na população geral, é descrita como sinal clínico da infecção pelo HIV, ocorrendo quase exclusivamente nos indivíduos com aids. Além disso, nesses pacientes o comprometimento ungueal tende a ser mais grave e envolver múltiplas unhas.^{2,3,6} Dermatófitos menos comuns como agentes etiológicos de *tinea* em humanos têm sido identificados em casos com apresentação clínica diferenciada, principalmente em associação com imunossupressão grave. Dentre eles, tem sido relatado o isolamento de espécies do gênero *Microsporum*.⁷⁻¹³

Dentre as lesões atípicas, foram descritas áreas mal delimitadas de hiperqueratose, que por apresentarem poucos sinais inflamatórios, receberam a denominação de lesões *anérgicas* e podem simular dermatoses de outras etiologias, como dermatite seborréica ou xerodermia.¹⁴ Casos de dermatofitose atípica com difícil diagnóstico clínico foram anteriormente reportados.¹⁵

Segundo alguns autores, além do fator imunológico, a terapia antirretroviral e o emprego de antifúngicos sistêmicos para prevenir ou tratar infecções oportunistas podem contribuir para mudanças nas características e na evolução das dermatofitoses.⁵

Dermatofitoses são fonte de considerável morbidade e predispõem o paciente à aquisição de outros tipos de infecção por propiciarem portas de entrada para outros microorganismos. Além disso, nos indivíduos vivendo com HIV/aids, seu rápido reconhecimento e tratamento são fundamentais para impedir a evolução desta micose superficial para formas mais graves ou até mesmo invasivas.⁴ Assim, é importante conhecer as diferentes apresentações clínicas que a *tinea* pode assumir nesse grupo de indivíduos, assim como seus agentes etiológicos.

OBJETIVO

Descrever aspectos clínicos e agentes etiológicos de dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV/aids.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados por meio de exame dermatológico indivíduos vivendo com HIV/aids atendidos no Hospital Correia Picanço e no Hospital das Clínicas, centros de referência para acompanhamento e tratamento do HIV/aids em Recife, Brasil, no período de fevereiro de 2012 a janeiro de 2013. Aqueles que apresentavam lesões cutâneas ou ungueais com hipótese diagnóstica clínica de dermatofitose foram submetidos, após assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido, à entrevista para obtenção de dados clínico-epidemiológicos, registro fotográfico das lesões e coleta de escamas de lesões cutâneas ou ungueais por meio de raspado. Dados adicionais foram obtidos por consulta ao prontuário.

As amostras biológicas, depositadas em placas de Petri descartáveis, foram transportadas ao Laboratório de Micologia Médica da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil. A partir das escamas, foram preparadas lâminas com adição de solução de hidróxido de potássio a 20%, para o exame direto, e foi realizado semeio em ágar Sabouraud dextrose (Difco) suplementado com cloranfenicol e ciclo-heximida, para o isolamento fúngico. Foram considerados compatíveis com dermatofitose os casos em que se observou a presença de filamentos micelianos hialinos septados na microscopia direta, com ou sem artrosporos, associada ao isolamento de dermatófito em cultura. A identificação do dermatófito foi feita com base em suas características taxonômicas.¹⁶

RESULTADOS

Dos indivíduos analisados, 60 apresentavam lesões com hipótese diagnóstica clínica de dermatofitose. Desses, em 20 (33,3%) houve confirmação laboratorial deste diagnóstico.

Estes 20 pacientes possuíam média de idade de 41,9 anos (desvio padrão = 10,1), sendo apenas dois do sexo feminino. Quanto ao tempo de diagnóstico da infecção pelo HIV, seis (30%) haviam sido diagnosticados há menos de dois anos, seis (30%) de dois a menos de

dez anos e oito (40%) há dez anos ou mais. Todos já estavam em uso de medicações antirretrovirais.

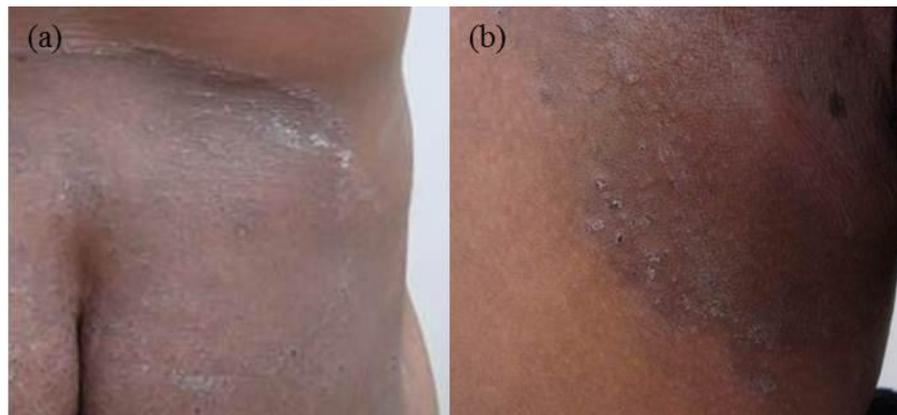
A avaliação clínica dos indivíduos mostrou que 70% dos pacientes (14/20) apresentavam *tinea corporis*, 35% (7/20) *tinea unguium*, 25% (5/20) *tinea cruris* e 5% (1/20) *tinea pedis*. Em 35% (7/20) havia associação entre dois destes tipos clínicos de *tinea*, enquanto que nos demais (13/20) foi identificado apenas um tipo. Quanto ao número de lesões por paciente, dentre aqueles que apresentavam lesões cutâneas de dermatofitose (*tinea corporis*, *tinea cruris* ou *tinea pedis*), 47,1% (8/17) tinham apenas uma lesão, 35,3% (6/17) duas ou três lesões e 17,6% (3/17) seis ou mais lesões. Os subtipos clínicos apresentados pelos portadores de *tinea corporis* foram *tinea circinata* em oito, *tinea incógnita* em um, e em cinco pacientes as lesões eram anérgicas, isto é, apresentavam pouco ou nenhum sinal inflamatório. Fig. 1 mostra fotos de lesões de pacientes do estudo, ilustrando duas formas de apresentação clínica de *tinea corporis*.

Figura 1 - (a) lesões típicas de *tinea corporis circinata* em antebraço e (b) em região glútea; (c) lesões cutâneas anérgicas de dermatofitose em antebraço e (d) em coxa.



Todos os cinco pacientes com *tinea cruris* apresentavam acometimento bilateral. Em 60% (3/5), havia associação com *tinea corporis* em região glútea. O paciente com *tinea pedis* apresentava o subtipo intertriginoso crônico. A região corporal de maior ocorrência de *tinea corporis* foi a glútea, acometida em 50% (7/14) dos indivíduos, e as demais regiões envolvidas nos indivíduos analisados foram membros superiores, membros inferiores, orelha, pescoço, dorso, abdômen e região lateral de tórax. Além disso, um paciente possuía duas lesões de *tinea faciei*, que é considerada subtipo de *tinea corporis*.¹⁷ Contudo, como estas lesões apresentavam poucos sinais inflamatórios, optou-se por considerá-las no grupo das lesões anérgicas. Em relação às dimensões das lesões, quatro pacientes apresentavam lesão extensa, com envolvimento de toda ou quase toda uma região corporal, sendo em um dos casos localizada em região inguinal bilateralmente, com envolvimento de terço superior e medial de coxas e de toda a região glútea (Fig. 2). As demais lesões extensas localizavam-se em região glútea, em perna e em região lateral de tórax. Em todos os indivíduos com lesões cutâneas houve relato de prurido e em quatro deles também de dor e ardência. O tempo de evolução das lesões cutâneas foi de menos de dois meses em 35,29% (6/17) dos pacientes, de dois meses a menos de um ano em 23,53% (4/17) e de um ano ou mais em 41,18% (7/17). O menor tempo de duração da doença foi de quatro dias e o maior de seis anos.

Figura 2 - (a) *tinea* extensa acometendo toda a região glútea e (b) região inguinal, com envolvimento de terço superior e medial de coxa.



Na avaliação clínica dos sete pacientes com *tinea unguium*, cinco apresentavam acometimento de cinco ou mais unhas, e os demais de uma ou duas unhas. Desses cinco com acometimento de múltiplas unhas, quatro também tinham lesão cutânea de dermatofitose associada. Os subtipos clínicos das *tinea unguium* foram onicodistrofia em 57,1% (4/7) dos pacientes, onicomucose subungueal distal e/ou lateral em 57,1% (4/7) e onicomucose branca

subungueal proximal em 14,3% (1/7). Dois pacientes possuíam dois destes subtipos, os quais eram onicomicose subungueal distal e/ou lateral e onicodistrofia. A Fig. 3 mostra fotos de lesões ungueais de pacientes do estudo, ilustrando os três subtipos clínicos de onicomicose encontrados. Quanto à localização das 45 unhas acometidas, 77,8% (35/45) eram em pododáctilo e 22,2% (10/45) em quirodáctilo, não havendo acometimento simultâneo dessas regiões. Apenas um paciente referiu ausência de sintomas, e este apresentava uma única unha acometida. Os demais referiram prurido periungueal. O tempo de evolução da *tinea unguium* foi de um ano ou mais em 57,1% (4/7) dos pacientes e de menos de um ano em 42,9% (3/7). O maior tempo de duração da doença foi de quatro anos e o menor de um mês.

Fig. 3 - (a) onicodistrofia em múltiplas unhas e (b) em unha de hálux; (c) onicomicose subungueal distal e/ou lateral e (d) onicomicose branca subungueal proximal.



Quanto ao uso de medicações, três pacientes relataram uso de antifúngico tópico (cetoconazol), dos quais dois possuíam múltiplas lesões cutâneas (seis ou mais). Um paciente fazia uso de antifúngico sistêmico (fluconazol), e este apresentava lesões cutâneas anérgicas, lesão extensa e onicomicose branca subungueal proximal em múltiplas unhas (dez unhas).

Um paciente fazia uso de corticosteróide tópico (dexametasona) e possuía duas lesões anérgicas, as quais foram consideradas *tinea incógnito*.¹⁷

Os agentes etiológicos identificados foram: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*. Em 55% (11/20) foi identificado apenas o gênero *Trichophyton*. Nenhum paciente apresentou mais de um tipo de dermatófito. Nos portadores de lesões cutâneas (*tinea corporis*, *tinea cruris* ou *tinea pedis*), houve isolamento de *T. rubrum* em cinco pacientes, de *T. tonsurans* em dois, de *T. mentagrophytes* em um, de *E. floccosum* em um e *Trichophyton* sp. em um. Nos três pacientes com múltiplas lesões cutâneas (seis ou mais), os agentes etiológicos foram *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *Trichophyton* sp., e nos quatro com lesões extensas foram *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Trichophyton* sp. A tabela 1 mostra a frequência dos dermatófitos isolados das 41 lesões cutâneas de dermatofitose encontradas, de acordo com os subtipos clínicos das mesmas. Com relação às lesões ungueais (*tinea unguium*), nestas foram isolados *T. rubrum* e *Trichophyton* sp. Quanto aos cinco pacientes com acometimento de múltiplas unhas (cinco ou mais), em três o *T. rubrum* estava presente. A tabela 2 mostra a frequência dos dermatófitos isolados das 45 unhas acometidas por *tinea*, de acordo com os diferentes subtipos clínicos de das mesmas.

Tabela 1- Frequência dos dermatófitos isolados de 41 lesões cutâneas de *tinea* de indivíduos vivendo com HIV/aids em Recife, Brasil, de acordo com os subtipos clínicos das mesmas.

	Tinea corporis						Tinea cruris		Tinea pedis	
	circinata		incógnito		anérgica		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%				
<i>Trichophyton rubrum</i>	2	14,3	2	100	9	47,4	1	20	0	0
<i>Trichophyton tonsurans</i>	7	50	0	0	0	0	1	20	0	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	7,14	0	0	0	0	1	20	0	0
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0	0	0	0	1	5,3	0	0	0	0
<i>Trichophyton</i> spp.	4	28,57	0	0	9	47,4	2	40	1	100
Total de lesões	14		2		19		5		1	

Tabela 2 - Frequência dos dermatófitos isolados de 45 unhas com *tinea unguium* de indivíduos vivendo com HIV/aids em Recife, Brasil, de acordo com os subtipos clínicos das mesmas.

	Onicodistrofia		Subungueal distal/lateral		Subungueal proximal	
	n	%	n	%	n	%
<i>Trichophyton rubrum</i>	12	42,9	3	42,9	10	100
<i>Trichophyton</i> sp.	16	57,1	4	57,1	0	0
Total de unhas	28		7		10	

DISCUSSÃO

Embora a frequência das dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV/aids não seja maior do que na população geral, estas parecem ocorrer com uma maior variabilidade de apresentação clínica nesses indivíduos.¹⁸ No presente estudo, houve predomínio de ocorrência da *tinea corporis*, achado também descrito por Kaviarasan et al.¹⁴ (2002), porém em discordância com Aly e Berger² (1996), os quais descrevem a *tinea pedis* como a mais comum nos indivíduos vivendo com HIV/aids. A maioria das lesões de *tinea corporis* encontradas eram atípicas, pois apresentavam pouco ou nenhum sinal inflamatório. Estas lesões são descritas na literatura sob a denominação de lesões anérgicas.^{2,14} Tal aspecto clínico pode dificultar o reconhecimento da infecção pelo dermatófito, visto estarem ausentes características clássicas de *tinea*, como bordas circinadas compostas por pequenas pápulas, vesículas e crostas.¹⁷ As lesões anérgicas podem, inclusive, mimetizar dermatoses de outras etiologias, o que ocasiona a instituição de tratamentos inadequados e, conseqüentemente, um maior risco de evolução e agravamento da infecção fúngica.^{14,17} A grande ocorrência de lesões anérgicas nos indivíduos analisados neste estudo, também relatada por Kaviarasan et al.¹⁴ (2002), corrobora a hipótese de que tais apresentações clínicas atípicas podem ser frequentes nos indivíduos vivendo com HIV/aids. Contudo, não foram encontradas, neste estudo, formas de *tinea* com acometimento dérmico ou, ainda, *tinea capitis* no adulto, que embora sejam subtipos clínicos pouco comuns na população geral, foram anteriormente descritas nesses indivíduos.^{2,4,13} Além disso, apenas um paciente apresentou *tinea faciei*, número inferior ao encontrado por Kaviarasan et al.¹⁴ (2002), que relataram sua ocorrência em 14,6% (6/41) dos pacientes avaliados.

A ocorrência de lesões que atingem grandes dimensões ou que se apresentam de forma disseminada pelo tegumento é relatada em indivíduos vivendo com HIV/aids.^{2,3,5,6,20} Neste estudo, foram encontradas quatro lesões extensas, sendo que apenas um caso envolvia região glútea, inguinal bilateral e terço superior e medial de coxas, em oposição a 14 casos envolvendo essas mesmas regiões dentre os 41 pacientes analisados por Kaviarasan et al.¹⁴ (2002). Em relação ao número de lesões cutâneas por paciente, houve três casos com múltiplas lesões (seis ou mais), em concordância com relatos da ocorrência de quadros disseminados de *tinea* em indivíduos vivendo com HIV/aids.^{9,11,15}

A maioria dos pacientes com *tinea unguium* apresentava acometimento de cinco unhas ou mais. Este achado corrobora a hipótese de que indivíduos vivendo com HIV/aids apresentam maior frequência de acometimento de múltiplas unhas.^{2,3,6} Destaca-se que, dos cinco pacientes com múltiplas lesões ungueais, quatro também apresentavam *tinea corporis* em região glútea, sugerindo que a infecção de um local possa funcionar como foco de propagação para outros locais.¹⁷ O subtipo clínico mais frequente foi a onicodistrofia, que pode resultar da evolução de qualquer dos demais subtipos. Este achado corrobora resultados de estudo anterior¹⁴ e a hipótese de que, nesses indivíduos, apresentações clínicas de maior gravidade são mais frequentes. Contudo, alguns autores relataram a onicomiose branca subungueal proximal como o subtipo mais encontrado nos indivíduos vivendo com HIV/aids,³ contrariamente ao observado no presente estudo.

O uso de medicações antifúngicas, amplamente empregadas para profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas nos indivíduos vivendo com HIV/aids, pode influenciar na ocorrência de apresentações clínicas diferenciadas.⁵ Em alguns relatos, pacientes sob tratamento com antifúngico sistêmico para candidose desenvolveram dermatofitose disseminada, extensa ou atípica.^{9,11} Embora apenas um paciente dentre os analisados no presente estudo fizesse uso de antifúngico sistêmico, este apresentava *tinea unguium* em múltiplas unhas, além de lesões cutâneas anérgicas e de lesão extensa. Por outro lado, não há relatos sobre a influência do uso de antifúngicos tópicos no aspecto clínico da *tinea*, embora dentre os três pacientes que estavam em uso de antifúngico tópico (cetoconazol), dois apresentavam lesões cutâneas múltiplas (seis ou mais).

Com relação aos agentes etiológicos, *T. rubrum* foi o mais isolado das lesões avaliadas, corroborando estudos que consideram ser este o agente mais comum de dermatofitose em indivíduos vivendo com HIV/aids.^{1,20,21} Embora não sejam comuns relatos de sua ocorrência como agente etiológico de casos de dermatofitose com apresentação clínica diferenciada nesses indivíduos,⁴ no presente estudo o *T. rubrum* esteve relacionado ao maior

número de lesões cutâneas anérgicas, bem como à maioria dos casos de onicodistrofia e de acometimento de múltiplas unhas (cinco ou mais). Espécies do gênero *Microsporum* que, segundo alguns relatos da literatura são agentes de casos com apresentações incomuns em indivíduos vivendo com HIV/aids,^{7,8,9,11,12} não foram identificadas em nenhum dos casos analisados. O elevado número de casos em que não foi possível a identificação da espécie do dermatófito pode ter sido ocasionado pelo amplo uso de antifúngicos tópicos pela população, não referido durante a entrevista para coleta de dados, o que ocasiona prejuízo para o desenvolvimento do fungo no meio de cultura e, conseqüentemente, para sua identificação.²⁰

CONCLUSÃO

Em indivíduos vivendo com HIV/aids, as dermatofitoses parecem assumir aspectos clínicos peculiares. Ainda, na investigação de lesões cutâneas descamativas pruriginosas, sugere-se que o estudo micológico seja sempre incluído, uma vez que o diagnóstico clínico da *tinea* nem sempre é conclusivo, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de lesões anérgicas.

REFERÊNCIAS

1. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clinics in Dermatology* 2010;**28**:217-25.
2. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1996;**22**(2):128-32.
3. Rosatelli JB, Machado, AA, Roselino, AMF. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol* 1997;**36**:729-34.
4. Burkhart CN, Chang H, Gottwald L. Tinea corporis in human immunodeficiency virus-positive patients: case report and assessment of oral therapy. *Int J Dermatol* 2003;**42**:839-43.
5. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatologic Therapy* 2005;**18**:44-57.

6. Khambaty MM, Hsu SS. Dermatology of the patient with HIV. *Emerg Med Clin N Am* 2010;**28**:355-68.
7. Bournierias I, De Chauvin MF, Datry A, Chambrette I, Carriere J, Devidas A, Blanc F. Unusual *Microsporium canis* infections in adult HIV patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**(5):808-10
8. King D, Cheever LW, Hood A, Horn TD, Rinaldi MG, Merz WG. Primary invasive cutaneous *Microsporium canis* infections in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1996;**34**(2):460-62.
9. Porro, AM, Yoshioka, MCN, Kaminski SK, Palmeira, MCA, Fischman, O, Alchorne, MMA. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporium gypseum* in two patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Mycopathologia* 1997;**137**:9-12.
10. Muñoz-Pèrez MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, Ríos JJ. Extensive and deep dermatophytosis caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitalis* in an HIV-1 positive patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:61-3
11. Galhardo MCG, Wanke B, Reis RS, Oliveira LA, Valle ACF. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporium gypseum* in an AIDS patient: response to terbinafine and amorolfine. *Mycoses* 2005;**47**:238-41
12. Nenoff P, Graser Y, Kibuka-Serunkuma L, Muylowa, GK. Tinea circinata manus due to *Microsporium gypseum* in a HIV-positive boy in Uganda, east Africa. *Mycoses* 2007;**50**:153-55.
13. Narang K, Pahwa M, Ramesh V. Tinea Capitis in the form of Concentric Rings in an HIV Positive Adult on Antiretroviral Treatment. *Indian J Dermatol* 2012;**57**(4):288-90.
14. Kaviarasan PK, Jaisankar TJ, Thappa D, Sujatha S. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;**68**:213-6.
15. Lowinger-Seoane M, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Aregall-Fusté S, Saballs P. Extensive dermatophytose caused by *Trichophyton mentagrophytes* and *Microsporium canis* in a patient with AIDS. *Mycopathologia* 1992;**120**:143-6
16. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueiras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*. 2nd ed. The Netherlands: Centraalbureau Voor Schimmelcultures Utrecht; 2000.
17. Verma S, Heffernan MP. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General*

- Medicine* (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI *et. al.*, eds), 7th edn, New York: The McGraw-Hill Companies, 2008;1807-21.
18. Rodwell GEJ, Bayles CL, Towersey L, Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Int J Dermatol* 2008;**47**:339-43.
 19. Polilli E, Fazii P, Ursini T, Fantini B, Di Masi F, Tontodonati M, Soziob F, Parruti G. Tinea incognito caused by *Microsporum gypseum* in a patient with advanced HIV infection: a case report. *Case Rep Dermatol* 2011;**3**:55-9
 20. Cambuim IIFN, Macêdo DPC, Delgado M, Lima KM, Mendes GP, Souza-Mota CM, Lima, DMM, Fernandes MJ, Magalhães OMC, Queiroz LA, Neves RP. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;**44**(1):40-2.
 21. Petmy JL, Lando AJ, Kaptue L, Tchinda V, Folefack M. Superficial mycoses and HIV infection in Yaounde. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;**18**:301-4

6.2 ARTIGO 2

Dermatofitose extensa e atípica por *Trichophyton rubrum* em paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida em uso de fluconazol

Costa JEF, Neves RP, Macêdo DPC, Delgado MM, Cahu GGOM, Coêlho MRCD

Departamento de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil; Departamento de Biologia de Fungos da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil; Hospital Correia Picança, Recife, Pernambuco, Brasil

RESUMO

Justificativa: Indivíduos vivendo com HIV/aids podem manifestar dermatofitoses com apresentação clínica incomum, mesmo em uso de antifúngicos para profilaxia ou tratamento de doenças oportunistas. Espécies de *Microsporium* têm sido mais associadas a casos de tinea atípica ou disseminada neste grupo. Contudo, outros dermatófitos também podem ser agentes etiológicos em tais casos. Objetivo: Relato de dermatofitose extensa e atípica por *Trichophyton rubrum* em paciente com imunossupressão avançada. Resultados: Indivíduo adulto vivendo com HIV/aids, em uso de fluconazol, desenvolveu lesões disseminadas no tegumento e unhas de quirodáctilos. Lesões cutâneas mostraram aparência atípica ou anérgica, com pouca inflamação, e lesões de unha mostraram aspecto de onicomicose branca subungueal proximal. Dermatofitose foi diagnosticada a partir do isolamento do *Trichophyton rubrum* de amostras clínicas. Conclusão: Em indivíduos vivendo com HIV/aids, dermatofitose por *Trichophyton rubrum* pode ocorrer de forma extensa e atípica, desenvolvendo-se mesmo na vigência de tratamento antifúngico, e pode representar desafio diagnóstico mesmo para o especialista.

Palavras-chave: dermatofitose, HIV, AIDS

INTRODUÇÃO

Dermatofitoses ou *tinea* são infecções causadas por um grupo de fungos, os dermatófitos, que têm a habilidade de invadir tecidos queratinizados como cabelo, pele e unhas,¹ ocorrendo com frequência similar em indivíduos vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e na população geral.² Contudo, as apresentações clínicas nesse grupo são diferenciadas, podendo assumir aspectos atípicos, amplas dimensões ou disseminação.¹ Essas lesões cutâneas podem não apresentar características típicas de *tinea*, que são classicamente descritas como placas descamativas pruriginosas com margens circinadas, compostas por pequenas pápulas, vesículas e crostas, podendo haver resolução central e progressão centrífuga.³ Alguns desses casos podem, inclusive, simular dermatoses de outras etiologias, levando a tratamento inapropriado e consequente agravamento das lesões.⁴ Em indivíduos vivendo com HIV/aids, tais lesões atípicas de dermatofitose podem assumir características intensamente inflamatórias ou, ainda, ocorrer na forma de lesões ceratóticas com pouca reação inflamatória, conhecidas como anérgicas.⁵ Essas apresentações clínicas anérgicas têm sido associadas à fase de imunossupressão da infecção pelo HIV, ou síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), que é caracterizada pela ocorrência de doenças oportunistas, como neurotoxoplasmose, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, candidíase esofágica e outras infecções fúngicas, bacterianas ou parasitárias, e é refletida por uma baixa contagem de linfócitos T CD4⁺ e uma elevada carga viral.⁶ Porém, os mecanismos etiopatogênicos dessas apresentações clínicas diferenciadas que esta micose superficial pode assumir nesse grupo de indivíduos não estão claramente elucidados.⁷ A terapia antirretroviral e o uso de drogas antifúngicas para profilaxia e controle de infecções oportunistas pode ter influência em tais mudanças nas apresentações clínicas e evolução das lesões.⁷ Casos de dermatofitose extensa foram relatados em associação ao uso crônico de fluconazol, sendo ocasionados por espécies do gênero *Microsporum*.^{4,8} Por outro lado, apesar do *Trichophyton rubrum* ser dermatófito com elevada afinidade por substratos humanos, raramente é reportado como causador de lesões atípicas.⁹ Deste modo, aqui é relatado caso de dermatofitose extensa e atípica causado por *T. rubrum* em paciente adulto com imunossupressão avançada, que ocorreu em vigência de tratamento antifúngico sistêmico.

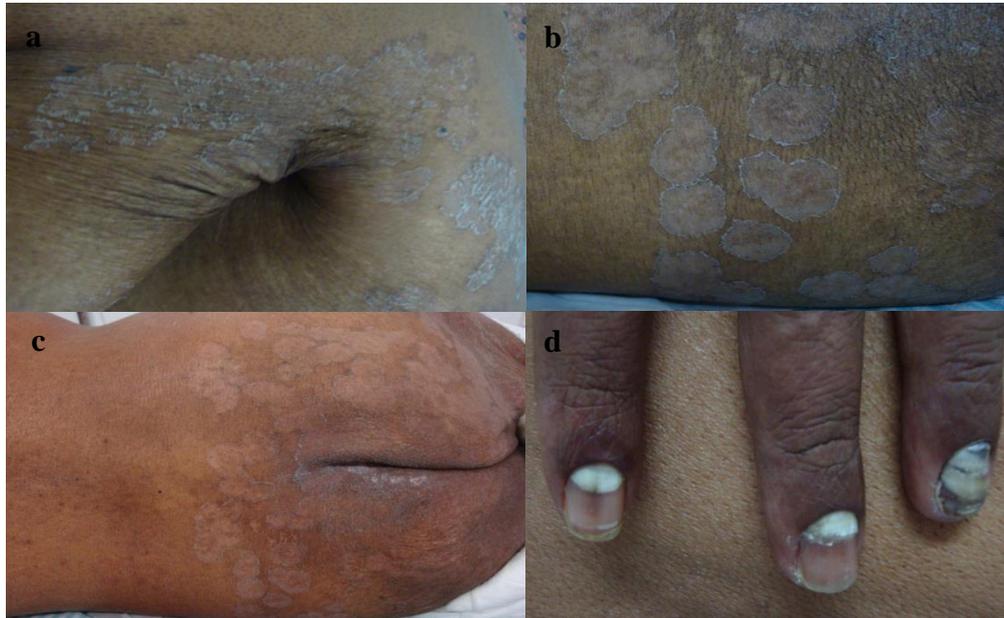
RELATO DE CASO

Paciente com 33 anos, agricultor, nativo do Recife/Brasil, em estágio avançado de imunossupressão, foi hospitalizado em julho de 2012 em hospital de referência para tratamento do HIV/aids, apresentando convulsões. Infecção pelo HIV havia sido constatada em março do mesmo ano e o paciente fazia uso de medicações antirretrovirais (lamivudina, lopinavir, ritonavir, tenofovir) desde então. Durante o exame, foram observadas placas esbranquiçadas em sua cavidade oral, clinicamente diagnosticadas como candidíase oral, sendo prescrito fluconazol intravenoso (200mg/dia).

Após testes sorológicos, análise de fluido espinal e tomografia, neurotoxoplasmose foi diagnosticada como a causa das convulsões e tratamento apropriado foi então instituído. Nesse momento, o paciente apresentava contagem de linfócitos T CD4⁺ de 16 células/ μ L e carga viral de 349 cópias/mL. Em virtude do baixo valor de contagem de linfócitos T CD4⁺, decidiu-se introduzir sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de *Pneumocystis jirovecii*.

Recuperado dos sintomas, o paciente recebeu alta hospitalar, em uso das medicações citadas, com substituição do fluconazol intravenoso pelo oral (150mg/dia). Contudo, após dez dias, foi readmitido no mesmo hospital, apresentando dispnéia, diarreia e febre, porém sem candidíase oral. Durante o exame, foram observadas lesões cutâneas pruriginosas, caracterizadas por placas descamativas circinadas localizadas bilateralmente na região axilar e múltiplas placas descamativas ceratóticas com pouca reação infamatória, localizadas na região glútea, que não apresentavam as características morfológicas clássicas de dermatofitose (fig. 1). Também apresentava acometimento de unhas de todos os quirodáctilos, com dano proximal, distal ou em toda a placa ungueal, caracterizado por onicólise distal em algumas unhas, opacidade e espessamento ungueais e presença de coloração branca envolvendo a região proximal ou toda a placa ungueal (Fig. 1). Até esse momento, o paciente mantinha o tratamento profilático para *Pneumocystis jirovecii* com sulfametoxazol-trimetoprim, para candidíase com fluconazol, além do tratamento para neurotoxoplasmose e dos mesmos medicamentos antirretrovirais.

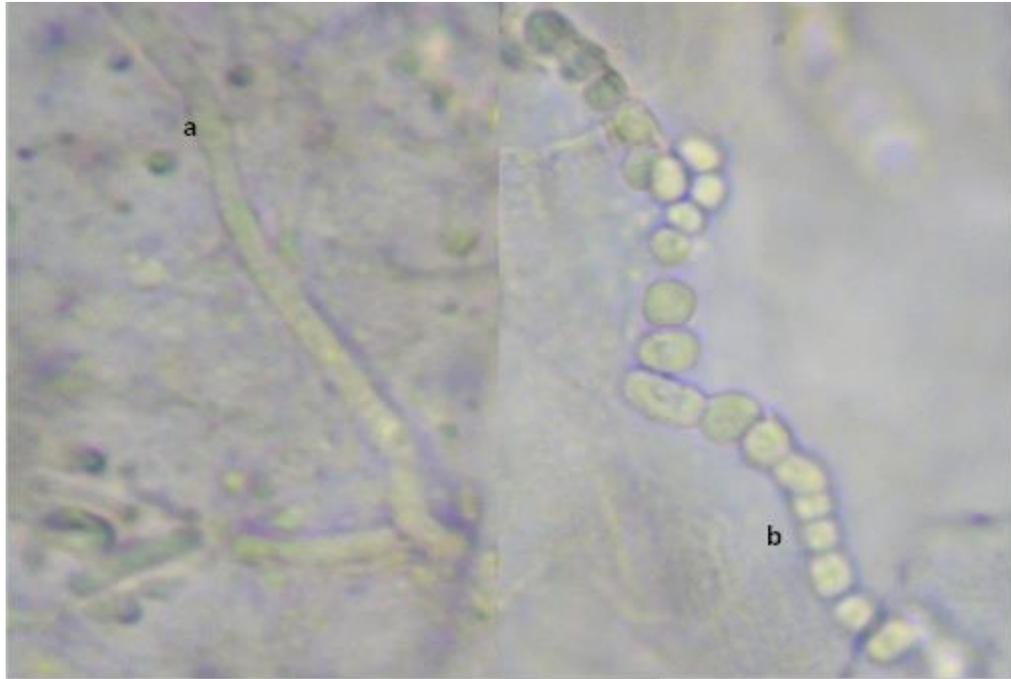
Figura 1 - (a) lesões descamativas de bordas circinadas em axilas, (b) e (c) múltiplas placas ceratóticas circulares com descamação na periferia, localizadas na região glútea, e (d) onicomicose branca subungueal proximal em unhas de quirodáctilos, ocasionadas por *Trichophyton rubrum*.



Foi realizada coleta de escamas epidérmicas das lesões de axila e de nádegas, separadamente, adicionalmente à coleta de material subungueal de áreas de onicólise e da lesão proximal da lâmina ungueal. A análise microscópica direta das escamas oriundas de todas as lesões, após adição de solução de hidróxido de potássio à 20%, permitiu a visualização de hifas hialinas septadas e artrosporos (fig. 2). Cultura no meio Sabouraud dextrose ágar (Difco), suplementado com clorofenicol e ciclo-heximida, permitiu o isolamento de fungo filamentososo identificado como *T. rubrum*.

Baseado nestes resultados, o diagnóstico de *tinea corporis* e *tinea unguium* por este dermatófito foi confirmado. Foi instituído tratamento sistêmico com terbinafina (250mg/dia) por 30 dias, com total resolução da *tinea corporis*, acompanhada de redução significativa do comprometimento ungueal.

Figura 2 - Exame microscópico direto de escamas epidérmicas da região glútea, após adição de KOH a 20%, evidenciando (a) filamentos micelianos hialinos septados e (b) artrosporos.



Contudo, durante internamento houve evolução rápida do quadro pulmonar para insuficiência respiratória e, após culturas microbiológicas, sepse por *Pseudomonas aeruginosa* foi diagnosticada. O paciente obteve completa recuperação após antibioticoterapia adequada, porém em virtude da infecção e da hospitalização, desenvolveu trombose arterial em pé esquerdo, que ocasionou gangrena com necessidade de amputação. Após o procedimento cirúrgico, recebeu alta hospitalar para acompanhamento em ambulatório.

DISCUSSÃO

No caso relatado, o paciente apresentava imunossupressão grave, confirmada por um baixo valor de contagem de células T CD4⁺, e desenvolveu lesões disseminadas de *tinea corporis*, caracterizadas por placas descamativas circinadas e por múltiplas lesões atípicas ceratóticas com pouca reação inflamatória. *Tinea unguium* também foi diagnosticada em todas as unhas de quirodáttilos, que apresentavam predominantemente aspecto clínico de onicomicose branca subungueal proximal. Outros relatos de lesões cutâneas atípicas em indivíduos vivendo com HIV/aids foram registrados, com ocorrência de lesões ceratóticas

com pouca inflamação, que por esse motivo recebem o nome de anérgicas.⁵ Quanto à *tinea unguium*, alguns autores relatam que o envolvimento de múltiplas unhas, principalmente de quirodáctilos, pode refletir a infecção pelo HIV.¹⁰ Semelhantemente, a variante subungueal proximal é de importante valor clínico, uma vez que também é considerada sinal de HIV/aids.¹

A apresentação extensa e atípica das dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV/aids pode ocorrer em virtude da deficiência imune celular, característica de estágios avançados da doença.⁹ O paciente havia recebido diagnóstico da infecção pelo HIV apenas quatro meses antes da ocorrência da *tinea*. Contudo, encontrava-se em estágio avançado de imunossupressão, refletido pela ocorrência de doenças oportunistas como a candidíase oral e a neurotoxoplasmose e pelo baixo valor de contagem de linfócitos T CD4⁺ (16 células/ μ L). A ocorrência de manifestações clínicas diferenciadas de dermatofitose nesses indivíduos pode também ser influenciada pela terapia antirretroviral ou, ainda, pelo uso de drogas antifúngicas, amplamente empregadas para profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas.⁷ Foi relatado caso de paciente com HIV/aids, no Rio de Janeiro, Brasil, em uso crônico de fluconazol para o tratamento de candidíase oral, que desenvolveu lesões de pele disseminadas ocasionadas por *Microsporum gypseum*. O paciente foi tratado com itraconazol (100 mg/dia) por um mês. Como o progresso clínico foi parcial, o tratamento seguiu com 400mg/dia, mas os resultados obtidos novamente não foram satisfatórios. Por conseguinte, o antifúngico terbinafina (250mg/dia) foi estabelecido, com boa resposta clínica.⁸ Também houve relato de dois casos de dermatofitose extensa causada pelo *M. gypseum* em indivíduos vivendo com HIV/aids em São Paulo, Brasil, um deles em uso de cetoconazol há um ano e o outro em uso de itraconazol há três meses. Posteriormente, o primeiro paciente foi submetido a tratamento sistêmico com fluconazol e o segundo com cetoconazol. Contudo, ambos não apresentaram resposta clínica e faleceram antes da resolução da condição dermatológica.¹¹

O paciente em questão estava em uso de fluconazol há um mês, o que pode ter resultado no aparecimento de mecanismos de resistência fúngica aos imidazólicos.⁸ Também estava em uso de outra medicação com ação antifúngica, o sulfametoxazol-trimetoprim, amplamente utilizada para profilaxia e tratamento da pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, micose sistêmica oportunista.⁸⁻¹¹ Contudo, não há na literatura relatos de que o uso desta medicação possa também ter influência na modificação do aspecto clínico das dermatofitoses nesses indivíduos.

O paciente desenvolveu dermatofitose extensa, causada por *T. rubrum*, acometendo nádegas e axilas, além de onicomicose branca subungueal proximal nas unhas de todos os

quirodáctilos. Petmy *et al.*¹² em 2004 e Rodwell *et al.*² em 2008 descreveram *T. rubrum* como o agente etiológico mais comum das dermatofitoses em indivíduos vivendo com HIV. Este dermatófito antropofílico não é comumente relatado em associação a apresentações atípicas, as quais são em geral descritas em associação a espécies de dermatófitos menos comuns como agentes etiológicos de *tinea*, como aquelas do gênero *Microsporum*.^{4,8,11} Contudo, *T. rubrum* também pode ser agente de casos atípicos, como descrito no presente relato. Burkhart *et al.*⁹ (2003) também relataram caso de dermatofitose atípica por *T. rubrum* em paciente com HIV/aids. Contudo, os autores descreveram a lesão como placa com intensa reação inflamatória, diferentemente da apresentação anérgica das lesões do presente relato.

Apesar da terapia antirretroviral instituída, o paciente permanecia em estágio avançado de imunossupressão. Contudo, houve boa resposta ao tratamento sistêmico com terbinafina, constatada pela resolução da *tinea corporis* e redução significativa do acometimento ungueal. O tratamento da *tinea unguium* requer período prolongado de uso de antifúngico sistêmico e tópico para que a cura micológica e clínica sejam alcançadas.⁷

CONCLUSÃO

T. rubrum pode ser o agente causador de apresentações anérgicas e disseminadas de dermatofitoses em pessoas vivendo com HIV/aids, particularmente naqueles apresentando estágio avançado de imunossupressão. Esta forma atípica e extensa de dermatofitose pode se desenvolver mesmo na vigência do uso de medicações antifúngicas, como o fluconazol.

REFERÊNCIAS

1. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S, 2010. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol* 28: 217-225.
2. Rodwell GEJ, Bayles CL, Towersey L, Aly R, 2008. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Int J Dermatol* 47: 339--343.
3. Verma S, Heffernan MP, 2008. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller,

- AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seventh edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 1807-1821.
4. Polilli E, Fazii P, Ursini T, Fantini B, Di Masi F, Tontodonati M, Soziob F, Parruti G, 2011. Tinea incognito caused by *Microsporum gypseum* in a patient with advanced HIV infection: a case report. *Case Rep Dermatol* 3: 55--59.
 5. Kaviarasan PK, Jaisankar TJ, Thappa D, Sujatha S, 2002. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68: 213--216.
 6. Huang XJ, Li HY, Chen DX, Li Z., Wu Y, Zhang T, Gao Y, Wu H, 2011. Clinical analysis of skin lesions in 796 Chinese HIV- positive patients. *Acta Derm Venereol* 91: 552--556.
 7. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA, 2005. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 18: 44-57.
 8. Galhardo MCG, Wanke B, Reis RS, Oliveira LA, Valle ACF, 2005. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in an AIDS patient: response to terbinafine and amorolfine. *Mycoses* 47: 238-241.
 9. Burkhart CN, Chang H, Gottwald L, 2003. Tinea corporis in human immunodeficiency virus-positive patients: case report and assessment of oral therapy. *Int J Dermatol* 42: 839--843.
 10. Khambaty MM, Hsu SS, 2010. Dermatology of the patient with HIV. *Emerg Med Clin N Am* 28: 355--368.
 11. Porro AM, Yoshioka MCN, Kaminski SK, Palmeira MCA, Fischman O, Alchorne MMA, 1997. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in two patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Mycopathologia* 137: 9--12.
 12. Petmy JL, Lando AJ, Kaptue L, Tchinda V, Folefack M, 2004. Superficial mycoses and HIV infection in Yaounde. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 301-304.

7. CONCLUSÕES

- ✓ A hipótese diagnóstica de dermatofitose foi confirmada em 20 dos 60 pacientes analisados, sendo a *tinea corporis* a forma clínica mais presente.
- ✓ Foi grande a ocorrência de lesões anérgicas, que podem dificultar o reconhecimento clínico da infecção pelo dermatófito por simularem dermatoses de outras etiologias.
- ✓ Dentre as *tinea unguium*, a onicodistrofia foi o subtipo clínico mais frequente, assim como o acometimento de múltiplas unhas.
- ✓ *Trichophyton rubrum* foi o dermatófito mais encontrado, tanto em associação aos quadros cutâneos quanto ungueais.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ✓ A abordagem de lesões cutâneas pruriginosas em pacientes vivendo com HIV/aids deve incluir o estudo micológico laboratorial, tendo em vista a possibilidade de ocorrência de *tinea* anérgica.

- ✓ É necessário realizar estudos que analisem os aspectos clínicos e os agentes etiológicos das dermatofitoses na população não infectada, comparando com indivíduos vivendo com HIV/aids.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, S. A. Immunology of Dermatophytosis. **Mycopathologia**, v. 166, p. 277-283, 2008.
- ALY, R.; BERGER, T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS, **Clinical Infectious Diseases**, v. 22, n. 2, p. 128-132, 1996.
- AMERSON, E. H.; MAURER, T. A. Dermatologic manifestations of HIV in Africa, **Topics in HIV Medicine**, v. 18, n. 1, p. 16-22, 2010.
- BARTLETT, B. L.; KHAMBATY, M.; MENDOZA, N.; TREMAINE, A. M.; GEWIRTZMAN, A.; TYRING, S. K. Dermatological management of Human Immunodeficiency Virus (HIV), **Skin Therapy Letter**, v. 12, n. 8, 2007.
- BOURNERIAS, I.; DE CHAUVIN, M. F.; DATRY, A.; CHAMBRETTE, I.; CARRIERE, J.; DEVIDAS, A.; BLANC, F. Unusual *Microsporum canis* infections in adult patients. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 35, n. 5, 1996.
- BRASC, J.; GRASER, Y. *Trichophyton eboreum* sp. nov. isolated from human skin. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 10, p. 5230-5237, 2005.
- BRASCH, J. Current knowledge of host response in human tinea. **Mycoses**, n. 52, p. 304-312, 2009.
- BURKHART, C. N.; CHANG, H.; GOTTWALD, L. Tinea corporis in Human Immunodeficiency Virus positive patients: case report and assessment of oral therapy, **International Journal of Dermatology**, v. 42, p. 839-843, 2003.
- CAMBUIM, I. I. F. N. **Micoses superficiais em HIV/AIDS e caracterização de agentes etiológicos quanto a virulência e susceptibilidade antifúngica**. 2009. 107 f. Tese (Doutorado em Biologia de Fungos)-Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2009.
- CAMBUIM, I. I. F. N.; MACÊDO, D. P. C.; DELGADO, M.; LIMA, K. M.; MENDES, G. P.; SOUZA-MOTA, C. M.; LIMA, D. M. M.; FERNANDES, M. J.; MAGALHÃES, O. M. C.; QUEIROZ, L. A.; NEVES, R. P. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 44, n. 1, p. 40-42, 2011.
- CRiado, P. R.; OLIVEIRA, C. B.; DANTAS, K. C.; TAKIGUTI, F. A.; BENINI, L. V.; VASCONCELLOS, C. Superficial mycosis and the immune response elements. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 4, p. 726-731, 2011.
- DE HOOG, G. S.; GUARRO, J.; GENÉ, J.; FIGUEIRAS, M. J. **Atlas of Clinical Fungi**. 2. ed. Centraalbureau Voor Schimmelcultures Utrecht, The Netherlands, 2000.
- DLOVA, N.; MOSAM, A. Cutaneous manifestations of HIV/AIDS: part I, **The Southern African Journal of HIV Medicine**, p. 12-17, 2004.

ELMETS, C. A. Management of common superficial fungal infections in patients with AIDS. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 31, n. 3, 1994.

GALHARDO, M. C. G.; WANKE, B. R.; REIS, S.; OLIVEIRA, L. A.; VALLEET, A. C. F. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporium gypseum* in an AIDS patient: response to terbinafine and amorolfine. **Mycoses**, v. 47, p. 238-241, 2004.

HAY, R. J.; ASHBEE, H. R. Mycology. In: Burns, T.; Breathnach, S.; Cox, N.; Griffiths, C. (Org.) **Rook's Textbook of Dermatology**. v. 2. 8. ed. Wiley-Blackwell, 2010.

HUANG, X.; LI, H.; CHEN, D.; WANG, X.; LI, Z.; WU, Y.; ZHANG, T.; GAO, Y.; WU, H. Clinical analysis of skin lesions in 796 Chinese HIV-positive patients. **Acta Dermatologica Venereologica**, v. 91, p. 552-556, 2011.

KHAMBATY, M. M.; HSU, S. S. Dermatology of the patient with HIV. **Emergency Medicine Clinics of North America**, v. 28, p. 355-368, 2010.

KAVIARASAN, P. K.; JAISANKAR, T. J.; THAPPA, D.; SUJATHA, S. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 68, n. 4, p. 213-216, 2002.

KING, D.; CHEEVER, L. W.; HOOD, A.; HORN, T. D.; RINALDI, M. G.; MERZ, W. G. Primary invasive cutaneous *Microsporium canis* infections in immunocompromised patients. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, n. 2, p. 460-462, 1996.

LOWINGER-SEOANE, M.; TORRES-RODRIGUEZ, J. M.; MADRENYS-BRUNET, N.; AREGALL-FUSTÉ, S.; SABALLS, P. Extensive dermatophytoses caused by *Trichophyton mentagrophytes* and *Microsporium canis* in a patient with AIDS. **Mycopathologia**, v. 120, p. 143-146, 1992.

MAURER, T.; RODRIGUES, L. K. E.; AMELI, N.; PHANUPHAK, N.; GANGE, S. J.; DEHOVITZ, J.; FRENCH, A. L.; GLESBY, M.; JORDAN, C.; KHALSA, A.; HESSOL, N. A. The Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on Dermatologic Disease in a Longitudinal Study of HIV Type 1 - Infected Women. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 579-584, 2004.

MUÑOZ-PÉREZ, M. A.; RODRIGUEZ-PICHARDO, A. Extensive and deep dermatophytosis caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitalis* in an HIV-1 positive patient. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 14, p. 61-63, 2000.

NARANG, K.; PAHWA, M.; RAMESH, V. Tinea Capitis in the form of Concentric Rings in an HIV Positive Adult on Antiretroviral Treatment. **Indian Journal of Dermatology**, v. 57. n. 4, p. 288-290, 2012.

NENOFF, P.; GRASER, Y.; KIBUKA-SERUNKUMA, L.; MUYLOWA, G. K. Tinea circinata manus due to *Microsporium gypseum* in a HIV-positive boy in Uganda, east Africa. **Mycoses**, v. 50, p. 153-155, 2007.

PERES, N. T. A.; MARANHÃO, F. C. A.; ROSSI, A.; MARTINEZ-ROSSI, N. M. Dermatophytes: host-pathogen interaction and antifungal Resistance. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 85. n. 5, p. 657-667, 2010.

PETMY J. L., LANDO A. J., KAPTUE L., TCHINDA V., FOLEFACK M. Superficial mycoses and HIV infection in Yaounde. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. v. 18, p.301-304, 2004.

POLILLI, E.; FAZII, P.; URSINI, T.; FANTINI, F.; MASI, F. D.; TONTODONATI, M.; SOZIOB, F.; PARRUTI, G. Tinea incognito caused by *Microsporum gypseum* in a patient with advanced HIV infection: a case report. **Case Report Dermatology**, n. 3, p. 55-59, 2011.

RIEGER, A.; CHEN, T. M.; COCKERELL, C. J. Cutaneous Manifestations of HIV Infection and HIV-related Disorders. In: BOLOGNIA, J.L.; JORIZZO, L.; RAPINI, R.P. (Org.). **Dermatology**. 2. ed. Spain: Elsevier, 2008, p 1165-1181.

PORRO, A. M.; YOSHIOKA, M. C. N.; KAMINSKI S. K.; PALMEIRA, M. C. A.; FISCHMAN, O.; ALCHORNE, M. M. A. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in two patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Mycopathologia**, v. 137, p. 9-12, 1997.

RAMOS-E-SILVA, M.; LIMA, C. M. O.; SCHECHTMAN, R. C.; TROPE, B. M.; CARNEIRO, S. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). **Clinics in Dermatology**, v. 28, p. 217-225, 2010.

RODWELL, G.E.J; BAYLES, C.L.; TOWERSEY, L.; ALY, R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. **International Journal of Dermatology**, v. 47, p. 339-343, 2008.

VERMA, S.; HEFFERNAN, M. P. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I. et. al. (Org.). **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 7. ed. The McGraw-Hill Companies, 2008. p. 1807-1821.

ROSATELLI, J. B.; MACHADO, A. A.; ROSELINO, A. M. F. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. **International Journal of Dermatology**, v. 36, p. 729-734, 1997.

SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. **Dermatologia**. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

SHOBHANA, A.; GUHA, S. K.; NEOGID, K. Mucocutaneous manifestations of HIV infection. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 70, n. 2, p. 82-86, 2004.

SOBERA, J. O.; ELEWSKI, B. E. Fungal diseases. In: BOLOGNIA, J. L.; JORIZZO, L.; RAPINI, R. P. (Org.). **Dermatology**. 2. ed. Spain: Elsevier, 2008. p. 1138-1146.

TSCHACHLER, E., BERGSTRESSER, P. R.; STINGL, G. HIV-related skin diseases. **Lancet**, v. 348; p. 659-663, 1996.

VENKATESAN, P.; PERFECT, J. R.; MYERS, S. A. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. **Dermatologic Therapy**, v. 18, p. 44-57, 2005.

VERMA, S.; HEFFERNAN, M. P. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I. et. al. (Org.). **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 7. ed. The McGraw-Hill Companies, 2008. p. 1807-1821.

WALDMAN, A.; SEGAL, R.; BERDICEVSKY, I.; GILHAR, A. CD4⁺ and CD8⁺ T cells mediated direct cytotoxic effect against *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*. **International Journal of Dermatology**, 2010. v. 49, p. 149-57.

WOODFOLK, J. A. Allergy and Dermatophytes. **Clinical Microbiology Reviews**, 2005. v. 18. n. 1, p. 30-43.

YOUNG, A. R.; WALKER, S. L. Acute and chronic effects of ultraviolet radiation on the skin. In: WOLFF, K.; GOLDSMITH, L. A.; KATZ, S. I. et. al. (Org.). **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**. 7. ed. The McGraw-Hill Companies, 2008. p. 809-815.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PPG-MT/CCS/UFPE)

Nome da Pesquisa: Dermatofitoses em pacientes com HIV: aspectos clínicos e agentes etiológicos

Pesquisadora Responsável: Joanne Elizabeth Ferraz da Costa

Você está sendo convidado(a) a participar de pesquisa sobre doenças de pele causadas por fungos em pessoas com HIV. Esta pesquisa objetiva saber como essas doenças se apresentam na pele, e quais são os fungos que as causam. Para tanto, é necessário examinar a pele e coletar escamas dos locais alterados através de uma raspagem. Essa raspagem não causa dor ou sangramento, e é feita com lâmina “cega” estéril. Também serão feitas perguntas sobre a infecção pelo HIV, sobre o uso de medicações e sobre os locais alterados da pele. Apenas esses locais da pele serão fotografados, e não será possível lhe identificar através das fotos. As mesmas serão mostradas a você na tela da máquina fotográfica, para que você comprove que sua identidade está sendo preservada. Todas as informações são confidenciais, e ficarão guardadas na secretaria do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), sob a responsabilidade da pesquisadora. As escamas serão examinadas e guardadas no Laboratório de Micologia Médica do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da UFPE. O resultado do exame será anexado ao seu prontuário assim que estiver pronto (após, em média, 30 dias), e também estará disponível no Laboratório de Micologia Médica do CCB da UFPE, na Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife. Os dados obtidos só serão utilizados para esta pesquisa. A sua participação é isenta de despesas, e você será beneficiado pela possibilidade de diagnóstico de doenças causadas por fungos em sua pele, e receberá orientações sobre como prevenir tais doenças. Não há riscos para a sua saúde, apenas o constrangimento do exame físico. Caso lhe ocorra algum dano durante os procedimentos, você terá direito a acompanhamento e tratamento de tais complicações. Você poderá se recusar a participar, ou poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento durante a pesquisa, sem prejudicar seu acompanhamento médico.

Em caso de qualquer dúvida, poderá entrar em contato com a pesquisadora, Joanne Elizabeth Ferraz da Costa, telefone (81)9654-9949, e-mail joanne_ferraz@yahoo.com.br, ou no Departamento de Pós-Graduação em Medicina Tropical da UFPE, localizado no térreo do Hospital das Clínicas (Bloco A) na Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife-PE, Tel.: (81)2126-8527.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a pesquisa “Dermatofitoses em pacientes com HIV: aspectos clínicos e agentes etiológicos”. Eu discuti com a pesquisadora sobre a minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou prejuízo no meu atendimento neste serviço.

Recife, _____ de _____ de 201__

Assinatura do paciente

Assinatura da pesquisadora

Assinatura da testemunha 1

Assinatura da testemunha 2

Em caso de dúvida, procure o Comitê de Ética em Pesquisa do CCS da UFPE, na Avenida da Engenharia, s/n, 1º Andar, Cidade Universitária, Tel.: (81) 2126-8588.

APÊNDICE B - QUESTIONÁRIO

Enfermaria: _____ Leito: _____ Fototipo: _____ N° do prontuário: _____

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: (1) masculino (2) feminino Profissão: _____

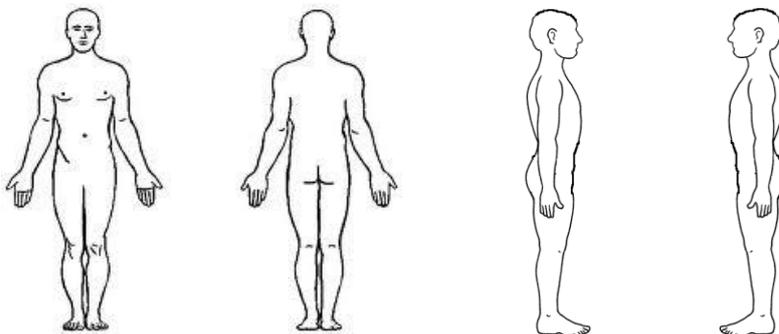
Endereço: _____

Telefone: () _____ Cel: () _____

Uso atual de TARV: (1) sim (2) não Tempo de HIV: _____

Número de lesões: _____ Número de unhas: _____

Desenho esquemático da localização das lesões:



Lesão: _____

Classificação: _____

Descrição: _____

Tempo de lesão: _____ Lesão extensa: (1) sim (2) não

Sintomas: (1) nenhum (2) prurido (3) dor (4) ardência (5) Outros

Já usou alguma medicação tópica na lesão? (1) sim (2) não Qual(is)?

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

Já usou alguma medicação sistêmica para tratar a lesão? (1) sim (2) não Qual(is)?

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

Usou ou usa alguma medicação como profilaxia ou tratamento para outros tipos de infecções,
na vigência da lesão? (1) sim (2) não Qual(is)?

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

Usou ou usa alguma medicação sistêmica imunossupressora na vigência da lesão?

(1) sim (2) não Qual(is)?

_____ Tempo: _____ - ___/dia Último uso: _____

Resultado de exame microscópico direto:

Resultado de cultura:

Agente etiológico identificado:

APÊNDICE C - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 1

Dermatophytosis in human immunodeficiency virus-infected individuals: clinical aspects and
etiologic agents

Dermatophytosis and HIV

Manuscript word count: 2927 Manuscript table count: 2 Manuscript figure count: 3

JEF Costa¹; RP Neves²; RG Lima-Neto²; MM Delgado³; MRCD Coêlho⁴

¹ Department of Tropical Medicine, Center for Health Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

² Laboratory of Medical Mycology, Department of Mycology, Centre of Biological Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

³ Correia Picanço Hospital, Recife, Brazil

⁴ Division of Virology, Laboratory of Immunopathology Keizo Asami (LIKA), Department of Physiology and Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil

Corresponding author: Rejane Pereira Neves - Av. Professor Nelson Chaves, s/n. Cidade Universitária 50670-420, Recife-PE, Brazil - Tel: (+5581) 2126 8570 Fax: (+5581) 2126 8480

Email: rejadel@yahoo.com.br

The materials required for this study were provided by the Federal University of Pernambuco, Brazil. There was not any conflict of interest.

ABSTRACT

Background: Dermatophytosis in human immunodeficiency virus-infected individuals seems to manifest with atypical, multiple or extensive lesions more frequently. There are reports of presentations with little inflammation, called anergics. Unusual etiologic agents have been isolated in these individuals, as species of *Microsporum*. Objective: To describe clinical aspects and etiologic agents of dermatophytosis in HIV-infected individuals. Methods: Patients with clinical diagnosis of dermatophytosis underwent scales collection for mycological diagnosis, through direct microscopic examination and fungal isolation in culture on Sabouraud dextrose agar. Results: 60 individuals had clinical hypothesis of dermatophytosis. In 33.3% of these patients (20/60), dermatophytosis was confirmed through mycological study. Tinea corporis, found in 14 patients, was the most frequent clinical form, followed by tinea unguium in seven, cruris in five and pedis in one patient. The majority lesions of tinea corporis were anergic. Of tinea unguium patients, five had involvement of multiple nails. Onychodystrophy was the predominant subtype. Multiple cutaneous lesions occurred in three patients and extensive in four. Regarding the agent, *Trichophyton rubrum* was the most commonly isolated. Discussion: The high occurrence of anergic skin lesions, as well as involvement of multiple nails, especially as onychodystrophy, corroborates the hypothesis that atypical, disseminated and more severe presentations are common in HIV-infected individuals. However, no species of *Microsporum* was isolated even in atypical, extensive or disseminated cases, in disagreement with previous reports. Conclusion: The approach of squamous lesions in HIV-positive patients must include mycological study, in view of the possibility of anergic dermatophytosis.

Keywords: dermatophytosis, HIV, AIDS

INTRODUCTION

In HIV-infected individuals, there seems to be greater variability in clinical presentation of dermatophytosis or tinea.¹ Unusual forms, such as tinea capitis in adults, tinea faciei or lesions with dermal involvement, and atypical, extensive or disseminated lesions are reported more often, mainly in association to immunosuppression stage of HIV infection.²⁻⁶ Regarding tinea unguium, proximal white subungual onychomycosis, which is the rarest form of onychomycosis in the general population, is described as a sign of HIV infection, occurring almost exclusively in individuals with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Furthermore, the nail impairment in these individuals tends to be more severe and multiple.^{2,3,6} Unusual etiological agents of tinea in humans have been described as causing unusual presentations, especially in association with severe immunosuppression. Among them, species of the genus *Microsporum* have been isolated.⁷⁻¹³

Among the atypical lesions, poorly demarcated areas of hyperkeratosis have been described, which present few signs of inflammation. They are called anergic lesions and can mimic other dermatoses, such as seborrheic dermatitis or xerodermia.¹⁴ Cases of these atypical dermatophytosis with difficult clinical diagnosis were previously reported.¹⁵

According to some authors, in addition to immune factor, antiretroviral therapy and the use of systemic antifungal agents to prevent or treat opportunistic infections may contribute to change the characteristics and evolution of dermatophytosis.⁵

Dermatophytosis are a source of considerable morbidity and predispose the patient to the acquisition of other types of infection, as they generate a skin barrier impairment. Furthermore, in HIV-positive individuals, rapid recognition and treatment of these superficial mycosis is essential, in order to prevent the development of more severe or even invasive disease.⁴ Thus, it is important to know the different clinical presentations that the tinea can assume in this group of patients, and also its etiologic agents.

OBJECTIVE

Describe the clinical presentation and etiologic agents of dermatophytosis in HIV-infected individuals.

MATERIALS AND METHODS

HIV-positive individuals treated from February 2012 to January 2013 at Correia Picanço Hospital and at Clinics Hospital, reference centers for monitoring HIV/AIDS in Recife, Brazil, were analyzed by dermatological examination. Those who had cutaneous or ungueal lesions with clinical diagnosis of dermatophytosis were subjected, after signing an informed consent, to an interview to obtain clinical and epidemiological data, to a photographic record of lesions and scale collection from epidermal and/or nail injuries through scrapes. Additional data were obtained by consulting the patient record.

The biological samples, deposited in disposable Petri dishes, were transported to the Laboratory of Medical Mycology of the Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. For direct examination slides with the material were prepared with addition of potassium hydroxide solution 20%, and for fungal isolation culture was done on Sabouraud dextrose agar (Difco) supplemented with chloramphenicol and cycloheximide. It was considered compatible with dermatophytosis the cases in which the presence of hyaline septate mycelian filaments were observed by direct microscopy, with or without arthrospores, associated with the isolation of dermatophyte in culture. The fungal identification was based on its taxonômica characteristics¹⁶.

RESULTS

Of the subjects studied, 60 (18.3%) had lesions with clinical diagnosis of dermatophytosis. Of these, in 20 (33.3%) the initial diagnosis of dermatophytosis was confirmed through mycologic study.

These patients with dermatophytosis had a mean age of 41.9 years (Standard Deviation = 10.1) and only two were female. Regarding the time of diagnosis of HIV infection, 30% (6/20) had been diagnosed for less than two years, 30% (6/20) for two to less than ten years and 40% (8/20) for ten years or more. All were already receiving antiretroviral medications.

Clinical evaluation of these individuals found that 70% of patients (14/20) had tinea corporis, 35% (7/20) tinea unguium, 25% (5/20) tinea cruris and 5% (1/20) tinea pedis. In 35% (7/20), there was an association between two types of tinea, while in the others (13/20) was identified only one type of tinea. Regarding the number of lesions of 17 patients with cutaneous dermatophytosis (tinea corporis, tinea cruris or tinea pedis) 47.06% (8/17) had only a single lesion, 35.29% (6/17) two or three injuries and 17.65% (3/17) six or more lesions. The clinical subtypes presented by the 14 patients with tinea corporis were tinea circinata in eight, tinea incognito in one and in five patients lesions were anergic, thus present low degree or no inflammation. Fig. 1 show lesions of the studied patients, illustrating two types of tinea corporis that occurred in this population.

Fig. 1

All patients with tinea cruris had bilateral involvement and 60% (3/5) had associated tinea corporis in gluteal region. The patient with tinea pedis had chronic intertriginous subtype. The region most affected by tinea corporis was the gluteal area, in 50% (7/14) of

individuals, and the rest were upper and lower limbs, ears, neck, back, abdomen and lateral region of the trunk. Furthermore, one patient had two lesions of tinea faciei, which is a subtype of tinea corporis.¹⁷ However, as these lesions showed few signs of inflammation, it were considered in the group of anergic lesions.

Regarding the extension of the lesions, four patients had extensive tinea, one of them located bilaterally in the inguinal region and involving the upper and medial third of thighs and the entire gluteal region (Fig. 2). The other extensive lesions were located in gluteal region, leg and on the lateral aspect of trunk. Pruritus was reported in all individuals with cutaneous dermatophytosis, and in four of them there were also pain and burning. The time of evolution of skin lesions was less than two months in 35.29% (6/17) of patients, two months to less than a year in 23.53% (4/17) and a year or more in 41.18% (7/17). The shorter duration of illness was four days and the longer, more than six years.

Fig. 2

In clinical evaluation of the seven patients with tinea unguium, five had involvement in multiple nails (five or more) and the others on one or two nails. Of these five, four also had associated cutaneous dermatophytosis. The clinical subtypes of the tinea unguium were onychodystrophy in 57.1% (4/7) of patients, distal and/or lateral subungual onychomycosis in 57.1% (4/7) and proximal white subungual onychomycosis in 14.3% (1/7). Two patients had two of these clinical types simultaneously, which were distal and/or lateral subungual onychomycosis and onychodystrophy. Fig. 3 shows ungueal lesions of the studied patients, illustrating the three types of onychomycosis present in these population. Regarding the location of the 45 impaired nails, toenails was affected in 77.8% (35/45) and fingernails in 22.2% (10/45), there being no simultaneous involvement of these locations. Only one patient

reported no symptoms, which had only one impaired nail, and the others reported periungual pruritus. The time of evolution of tinea unguium was a year or more in 57.1% (4/7) patients and less than one year in 42.9% (3/7). The longer duration of the disease was four years and the shorter was one month.

Fig. 3

Regarding the use of medications, three patients reported use of topical antifungal drug (ketoconazole), two of which had multiple skin lesions (six or more). One patient was in use of systemic antifungal drug (fluconazole), presenting anergic lesions, extensive lesion and proximal white subungual onychomycosis in multiple nails. One patient was using topical corticosteroid drug (dexamethasone) and had two anergic lesions of tinea corporis, which were considered as tinea incognito.¹⁷

The etiologic agents identified were: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton mentagrophytes* and *Epidermophyton floccosum*. In 55% (11/20), only the genus *Trichophyton* was identified. No patient had more than one type of dermatophyte. In the 17 patients with skin lesions (tinea corporis, tinea cruris or tinea pedis), *T. rubrum* was isolated from five patients, *T. tonsurans* from two, *T. mentagrophytes* from one, *Epidermophyton floccosum* from one and *Trichophyton* spp. from one. In the three patients with multiple skin lesions (six or more), the etiologic agents were *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *Trichophyton* spp. and in the four with extensive lesions the agents were *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *Trichophyton* spp. Table 1 shows the frequency of dermatophytes isolated from the 41 cutaneous lesions, according to its clinical types. In tinea unguium cases, it was isolated *T. rubrum* and *Trichophyton* spp., and in three of five patients

with multiple nails involvement, in three *T. rubrum* was present. Table 2 shows the frequency of dermatophytes isolated from the 45 impaired nails, according to its clinical types.

Table 1

Table 2

DISCUSSION

Although the frequency of dermatophytosis in HIV-infected patients is reported in literature as being not higher than the one in general population, these superficial mycosis seem to occur with greater variability in clinical presentation in that individuals.¹⁸ In this study, there was a predominance of tinea corporis, a finding also described by Kaviarasan *et al.*¹⁴ (2002), but in disagreement with Aly and Berger² (1996), that described tinea pedis as the most common form in HIV-positive individuals. Most of them were clinically atypical, showing little or no sign of inflammation. These lesions were previously described under the name of anergic lesions.^{2,14} Their occurrence may hinder the recognition of dermatophyte infection, since classic features are absent, such as circinate margins with small papules, vesicles and crusts.¹⁷ They can even mimic dermatoses from other etiologies, leading to the establishment of inadequate treatments and allowing the progression and worsening of fungal infection.^{14,17} The high occurrence of atypical lesions in the studied patients, also described in previous reports,¹⁴ corroborates the hypothesis that atypical clinical presentations can be more common in these individuals. However, it were not found in this study forms of tinea with dermal involvement or tinea capitis in adults, which have been previously described in these individuals, although less common subtypes in the general population.^{2,4,13} Furthermore, only

one patient had tinea faciei, less than the number found by Kaviarasan *et al.*¹⁴ (2002) in India, which reported its occurrence in 14.6% (6/41) of the analyzed patients.

Injuries affecting large areas or spread through skin have been reported in HIV-infected patients.^{2,3,5,6,20} In this study, there were found four extensive lesions, but only one case involved gluteal region, groin and thighs, as opposed to 14 cases involving these regions of the 41 patients analyzed by Kaviarasan *et al.*¹⁴ (2002). Regarding the number of cutaneous lesions in each patient, three had multiple lesions (six or more), in agreement with reports of such widespread occurrence of tinea in these individuals.^{9,11,15}

Most patients with tinea unguium had involvement of five or more nails. These findings have also been described in the literature, and suggests that HIV-positive individuals have a higher frequency of multiple nail involvement.^{2,3,6} It is noteworthy that, of the five patients with multiple nail lesions, four also had tinea corporis in the gluteal region, suggesting that infection in one location may function as a focus of dissemination to other regions.¹⁷ The most common subtype was onychodystrophy, which may result from the evolution of any of the other subtypes. This finding corroborates previous reports¹⁴ and the hypothesis that that more severe clinical presentations are more frequent in those individuals. However, according to some authors,³ proximal white subungual onychomycosis is the subtype most commonly found in individuals, unlike what was observed in the present study.

The use of antifungal medications, widely applied in prophylaxis or treatment of opportunistic infections may influence the occurrence of unusual clinical presentations.⁵ In some reports, patients under systemic antifungal treatment for candidiasis developed atypical, disseminated or extensive dermatophytosis.^{9,11} Although only one studied patient was taking systemic antifungal, this individual presented disseminated tinea unguium and atypical and extensive skin lesions. On the other hand, there are no reports about the effect of topical

antifungal drugs in clinical presentation of tinea. However, two of the three patients using topical antifungal medication (ketoconazole) had multiple or disseminated skin lesions.

Regarding the etiologic agents, *T. rubrum* was the most isolated, confirming reports that consider this dermatophyte as the most common agent of dermatophytosis in HIV-infected patients.^{1,20,21} Although reports of its occurrence as the etiologic agent of dermatophytosis cases with different clinical presentation in these individuals are not common in literature,⁴ in the present study *T. rubrum* was related to the higher number of anergic lesions as well as the majority of cases of onychodystrophy and multiple nail involvement (five or more). The genus *Microsporum*, described by some authors as related to unusual presentations^{7,8,9,11,12} was not identified in any patient. The high number of cases in which it was not possible to identify the species of the dermatophyte may have been caused by the widespread use of topical antifungal drugs by the population, which is frequently not mentioned while filling out the survey questionnaire, leading to impairment of fungus growing in culture and of its identification.²⁰

CONCLUSION

In HIV-infected individuals, dermatophytosis seems to assume peculiar clinical presentations. Furthermore, the approach of pruritic scaly cutaneous lesions should always include mycological study, since the clinical diagnosis of tinea is not always conclusive in view of the possibility of anergic lesions.

REFERENCES

1. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clinics in Dermatology* 2010;**28**:217-25.

2. Aly R, Berger T. Common superficial fungal infections in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases* 1996;**22**(2):128-32.
3. Rosatelli JB, Machado, AA, Roselino, AMF. Dermatoses among Brazilian HIV-positive patients: correlation with the evolutionary phases of AIDS. *Int J Dermatol* 1997;**36**:729-34.
4. Burkhart CN, Chang H, Gottwald L. Tinea corporis in human immunodeficiency virus-positive patients: case report and assessment of oral therapy. *Int J Dermatol* 2003;**42**:839-43.
5. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatologic Therapy* 2005;**18**:44-57.
6. Khambaty MM, Hsu SS. Dermatology of the patient with HIV. *Emerg Med Clin N Am* 2010;**28**:355-68.
7. Bournerias I, De Chauvin MF, Datry A, Chambrette I, Carriere J, Devidas A, Blanc F. Unusual *Microsporum canis* infections in adult HIV patients. *J Am Acad Dermatol* 1996;**35**(5):808-10
8. King D, Cheever LW, Hood A, Horn TD, Rinaldi MG, Merz WG. Primary invasive cutaneous *Microsporum canis* infections in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1996;**34**(2):460-62.
9. Porro, AM, Yoshioka, MCN, Kaminski SK, Palmeira, MCA, Fischman, O, Alchorne, MMA. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in two patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Mycopathologia* 1997;**137**:9-12.
10. Muñoz-Pèrez MA, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F, Ríos JJ. Extensive and deep dermatophytosis caused by *Trichophyton mentagrophytes* var. *Interdigitalis* in an HIV-1 positive patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;**14**:61-3

11. Galhardo MCG, Wanke B, Reis RS, Oliveira LA, Valle ACF. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporium gypseum* in an AIDS patient: response to terbinafine and amorolfine. *Mycoses* 2005;**47**:238-41
12. Nenoff P, Graser Y, Kibuka-Serunkuma L, Muylowa, GK. Tinea circinata manus due to *Microsporium gypseum* in a HIV-positive boy in Uganda, east Africa. *Mycoses* 2007;**50**:153-55.
13. Narang K, Pahwa M, Ramesh V. Tinea Capitis in the form of Concentric Rings in an HIV Positive Adult on Antiretroviral Treatment. *Indian J Dermatol* 2012;**57**(4):288-90.
14. Kaviarasan PK, Jaisankar TJ, Thappa D, Sujatha S. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2002;**68**:213-6.
15. Lowinger-Seoane M, Torres-Rodríguez JM, Madrenys-Brunet N, Aregall-Fusté S, Saballs P. Extensive dermatophytose caused by *Trichophyton mentagrophytes* and *Microsporium canis* in a patient with AIDS. *Mycopathologia* 1992;**120**:143-6
16. De Hoog GS, Guarro J, Gené J, Figueiras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*. 2nd ed. The Netherlands: Centraalbureau Voor Schimmelcultures Utrecht; 2000.
17. Verma S, Heffernan MP. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI *et. al.*, eds), 7th edn, New York: The McGraw-Hill Companies, 2008;1807-21.
18. Rodwell GEJ, Bayles CL, Towersey L, Aly R. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Int J Dermatol* 2008;**47**:339-43.

19. Polilli E, Fazii P, Ursini T, Fantini B, Di Masi F, Tontodonati M, Soziob F, Parruti G. Tinea incognito caused by *Microsporum gypseum* in a patient with advanced HIV infection: a case report. *Case Rep Dermatol* 2011;**3**:55-9
20. Cambuim IIFN, Macêdo DPC, Delgado M, Lima KM, Mendes GP, Souza-Mota CM, Lima, DMM, Fernandes MJ, Magalhães OMC, Queiroz LA, Neves RP. Avaliação clínica e micológica de onicomicose em pacientes brasileiros com HIV/AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2011;**44**(1):40-2.
21. Petmy JL, Lando AJ, Kaptue L, Tchinda V, Folefack M. Superficial mycoses and HIV infection in Yaounde. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;**18**:301-4.

TABLES

Table 1 - Frequency of dermatophytes isolated from 41 skin lesions of tinea of HIV-infected individuals in Recife, Brazil, according to its clinical subtypes.

	Tinea corporis						Tinea cruris		Tinea pedis	
	circinata		incognito		anergic		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%				
<i>Trichophyton rubrum</i>	2	14,3	2	100	9	47,4	1	20	0	0
<i>Trichophyton tonsurans</i>	7	50	0	0	0	0	1	20	0	0
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	7,14	0	0	0	0	1	20	0	0
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0	0	0	0	1	5,3	0	0	0	0
<i>Trichophyton</i> spp.	4	28,57	0	0	9	47,4	2	40	1	100
Total of lesions	14		2		19		5		1	

Table 2 - Frequency of dermatophytes isolated from 45 nails with tinea unguium of HIV-infected individuals in Recife, Brazil, according to its clinical subtypes.

	Onychodystrophy		Distal/lateral subungual		Proximal subungual	
	n	%	n	%	n	%
<i>Trichophyton rubrum</i>	12	42,9	3	42,9	10	100
<i>Trichophyton</i> spp.	16	57,1	4	57,1	0	0
Total of nails	28		7		10	

FIGURE LEGENDS

Fig. 1 - (a) typical lesions of tinea corporis circinata in forearm and (b) in gluteal region; (c) anergic skin lesions of dermatophytosis in forearm and (d) in thigh.

Fig. 2 - (a) extensive tinea in the entire gluteal region and (b) in inguinal region, involving the upper and medial third of thigh.

Fig. 3 - (a) onychodystrophy in multiple nails and (b) in nail of hallux; (c) distal and/or lateral subungual onychomycosis; (d) proximal white subungual onychomycosis.

FIGURES

Fig. 1



Fig. 2

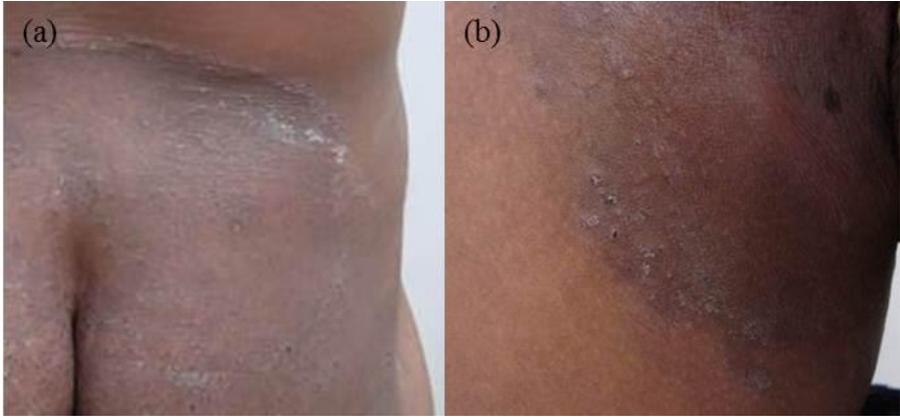


Fig. 3



APÊNDICE D - VERSÃO EM INGLÊS DO ARTIGO 2

COSTA AND OTHERS

ATYPICAL DERMATOPHYTOSIS AND AIDS

Extensive and atypical dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome in use of fluconazol

Costa JEF, Neves RP, Macêdo DPC, Delgado MM, Cahu GGOM, Coêlho MRCD

Department of Tropical Medicine of the Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil; Department of Fungal Biology of the Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil; Correia Picanço Hospital, Recife, Pernambuco, Brazil

ABSTRACT

Background: HIV-infected individuals may manifest dermatophytosis with unusual clinical presentations, even in use of systemic antifungal drugs for prophylaxis or treatment of opportunistic diseases. *Microsporum* species have been associated with atypical or disseminated tinea cases in this group. However, other dermatophytes can also be etiological agents in such cases. **Objective:** Report case of disseminated and atypical dermatophytosis caused by *Trichophyton rubrum* in a patient undergoing advanced immunosuppression. **Results:** Adult HIV-positive patient in use of fluconazole developed disseminated lesions in the integument and fingernails. Skin lesions showed an atypical appearance, with few inflammation, and nail lesions showed aspect of proximal white subungual onychomycosis.

Dermatophytosis was diagnosed through the isolation of *Trichophyton rubrum* from clinical samples. Conclusion: In HIV-positive individuals, dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum* may occur as extensive and atypical lesions, developing even in the presence of antifungal treatment, and may represent a diagnostic challenge even for the specialist.

Keywords: dermatophytosis, HIV, AIDS

BACKGROUND

Dermatophytosis or tinea are infections caused by a group of fungi, the dermatophytes, which have the ability to invade keratinized tissues such as hair, skin, and nails, occurring with similar frequency in individuals with Human Immunodeficiency Virus (HIV) and in the general population.^{1,2} However, the clinical presentations have greater variability and may take atypical aspects or manifest as extensive or disseminated lesions.¹ These cutaneous lesions may not show the typical features of a tinea, which are classically described as pruriginous scaly plaques with circinated margins composed by small papules, vesicles and crusts and with a central resolution and a centrifugal progression.³ Some of these cases may mimic dermatoses from other etiologies, leading to inappropriate treatment and consequent worsening of the lesions.⁴ In HIV-positive individuals the atypical aspects related to dermatophytosis may also take an inflammatory character, or may manifest as keratotic lesions with little inflammatory reaction, known as anergic tinea.⁵ Such clinical presentations have been associated with the immunosuppressant phase of HIV infection or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), which is characterized by the occurrence of opportunistic diseases, such as neurotoxoplasmosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, esophageal candidiasis and other fungal, bacterial or parasite infections, and is reflected by a low CD4⁺ T lymphocyte count and a high viral load.⁶ However, the ethiopathogenic mechanisms of fungi

infections with unusual presentations in this group of patients have not been clearly elucidated.⁷ The antiretroviral therapy and the chronic use of antifungal drugs for prophylaxis and control of opportunistic infections may have conducted to changes on clinical presentations and evolution of the lesions.⁷ Extensive and atypical cases of dermatophytosis were reported in association with the chronic use of fluconazole, being caused by species of the genus *Microsporium*.^{4,8} On the other hand, although *Trichophyton rubrum* is also a dermatophyte and presents high affinity by human substrates, it is not commonly reported as the causative agent of atypical dermatophytosis cases.⁹ Thus, this is a case report of disseminated and atypical dermatophytosis caused by *T. rubrum* in an adult patient undergoing advanced immunosuppression, which occurred in the presence of antifungal treatment.

CASE REPORT

A 33 year old patient, farmer, native of Recife/Brazil, in advanced stage of immunosuppression, was hospitalized in July 2012 in a referral hospital for treatment of HIV/aids, presenting seizures. He had been diagnosed with HIV in March 2012 and was in use of antiretroviral medications (lamivudine, lopinavir, ritonavir, tenofovir) since then. During examination, it was observed white plaques in his oral cavity, which were clinically diagnosed as oral candidiasis, leading to the institution of intravenous fluconazole (200mg/day).

After serologic, spinal fluid tests and tomography, neurotoxoplasmosis was diagnosed as the cause of the seizures and appropriate treatment was then prescribed. At that moment, the patient had a T lymphocyte CD4⁺ count of 16 cells/ μ L and viral load of 349 copies/mL. As the patient presented a low CD4⁺ T lymphocyte count, it was decided to introduce trimethoprim-sulfamethoxazole to *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis.

After recovering of all symptoms, the patient was allowed to leave hospital, in use of all previously named medications, with replacement of intravenous fluconazole to oral fluconazole (150mg/day). However, after ten days, he was readmitted at the same hospital, presenting dyspnea, diarrhea and fever but not oral candidiasis. During examination, it was observed pruritic skin lesions, characterized by scaly circinate plaques located bilaterally in the axillary region and multiple keratotic scaly plaques with little inflammatory reaction located in the gluteal region, which did not show morphological characteristics of a classic dermatophytosis (Figs 1). He also presented nail lesions in all fingers with proximal, distal or entire nail plate damages (Fig. 1). These changes comprised distal onycholysis in some fingernails, nail opacity, thickening and the presence of white coloration involving the proximal region or the entire nail plate. Until that moment, the patient maintained the prophylactic treatment to *Pneumocystis jirovecii* with trimethoprim-sulfamethoxazole, fluconazole for candidiasis, the same antiretroviral medications and was still undergoing treatment to neurotoxoplasmosis.

Fig. 1

It was performed collection of epidermal scales from armpit and buttocks lesions, separately, in addition to collecting material of subungueal areas with onycholysis and proximal involvement of the nail plate. The direct microscopy analysis of scales from all lesions, after addition of 20% potassium hydroxide solution, allowed the visualization of septate hyaline hyphae and arthrospores (Fig. 2). Culture in Sabouraud Dextrose Ágar medium (Difco), supplemented with chloramphenicol and cycloheximide allowed isolation in all samples of filamentous fungus identified as *T. rubrum*. Based on these results, the diagnosis of *tinea corporis* and *tinea unguium* by this dermatophyte was confirmed. Then, a

systemic treatment with terbinafine (250mg/day) for 30 days was instituted, with total resolution of *tinea corporis*, accompanied by significant reduction of nail impairment.

Fig. 2

However, during hospitalization patient progressed to respiratory failure and sepsis due to *Pseudomonas aeruginosa* was diagnosed. After appropriate antibiotic therapy, the patient had a full recovery, but due to the infection and hospitalization, he developed arterial thrombosis in his left foot, which caused gangrene, requiring amputation. After surgery, patient leave hospital for outpatient monitoring. Until last contact, clinical improvement has been maintained.

DISCUSSION

In the reported case, the patient was under severe immunosuppression confirmed by a very low CD4⁺ T cells count and developed disseminated and atypical lesions of tinea corporis, presenting scaly circinate plaques and multiple keratotic lesions with little inflammatory reaction. Tinea unguium was also diagnosed in all fingernails of this patient, who presented predominantly clinical aspect of proximal white subungual lesions. Other reports of atypical dermatophytosis in HIV-positive individuals were recorded, with keratotic lesions occurring with little inflammation, which therefore received the name of anergic lesions.⁵ As for tinea unguium, some authors reported that the involvement of multiple nails, especially fingernails, could reflect HIV-infection.¹⁰ Similarly, proximal white subungual variant presents a significant clinical value once it is also considered a sign of HIV/AIDS.¹

Extensive and atypical presentations of dermatophytosis, involving skin or nails, in HIV-infected patients may occur due to cellular immune deficiency, characteristic of the advanced stages of the disease.⁹

The patient had received a diagnosis of HIV infection only four months before present the tinea. However, he was in treatment for oral candidiasis and neurotoxoplasmosis, already showing advanced stage of immunosuppression, as reflected by the low value of counting CD4⁺ T lymphocytes. The occurrence of different clinical manifestations of tinea may also be influenced by antiretroviral therapy or chronic use of antifungal drugs, widely used by these patients for both treatment and prophylaxis of opportunistic infections.⁷ It was reported the case of an AIDS patient living in Rio de Janeiro, Brazil, in chronic use of fluconazole to treat oral candidiasis, who developed disseminated skin lesions due to *Microsporium gypseum*. The patient was then treated with itraconazole (100 mg/day) for a month. As clinical improvement was partial, treatment followed with 400mg/day, but satisfactory results were not obtained again. Thus, the antifungal terbinafine (250mg/day) was established, with good clinical response.⁸ There was also a report of two cases of extensive dermatophytosis due to *M. gypseum* in HIV-positive individuals in São Paulo, Brazil, one of them in use of oral ketoconazole for one year and the other in use of itraconazole for three months. Later, the first patient underwent systemic treatment with fluconazole and the second with ketoconazole. However, both showed no clinical response and died before the resolution of dermatological condition.¹¹

This patient was taking fluconazole for one month, which may have resulted in the existence of resistance mechanisms of the dermatophyte to imidazoles.⁸ He was also undergoing treatment with other drugs with antifungal activity, which were trimethoprim-sulfamethoxazole, widely used for prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, a systemic opportunistic mycosis.⁸⁻¹¹ However, there are no reports that the use of

these drugs may also have an influence in modifying the clinical aspect of dermatophytosis in these individuals.

The patient developed extensive dermatophytosis, due to *T. rubrum*, showing atypical lesions on the buttocks and armpits, and proximal white subungual onychomycosis in nails of all fingers. Petmy *et al.*, in 2004, and Rodwell *et al.*, in 2008, described *T. rubrum* as the commonest etiologic agent of dermatophytosis in HIV-infected individuals.^{2,12} This anthropophilic dermatophyte is not commonly associated with atypical presentations, which are mainly attributed to unusual dermatophyte species as agents of tinea, as the ones from the genus *Microsporum*.^{4,8,11} However, it is also a possible agent in atypical cases, as described in this case report. Burkhart *et al.* (2003) also reported a case of unusual clinical presentation of tinea due to *T. rubrum* in an HIV-infected patient. However, the authors described the lesion as a highly inflammatory plaque, different from the anergic presentation of our patient.⁹

Although antiretroviral therapy had been instituted, the patient remained in advanced stage of immunosuppression. However, there was good response to systemic treatment with terbinafine, verified by the disappearance of the skin lesions and the significant decrease of nail impairment. Treatment of tinea unguium requires prolonged use of topical and systemic antifungal drugs in order to obtain clinical and mycological cure.⁷

CONCLUSION

T. rubrum may be the causative agent of anergic and disseminated presentations of dermatophytosis in HIV-infected patients, particularly in those undergoing advanced stages of immunosuppression. This atypical and extensive dermatophytosis may occur even in the presence of use of antifungal medications such as fluconazole.

AUTHOR'S ADDRESSES:

- Costa JEF: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde,
Departamento de Medicina Tropical, Hospital das Clínicas, Bloco A, Térreo do HC/UFPE,
Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife-PE, Telefone/Fax:
(+5581) 2126 85. Email: joanne_ferraz@yahoo.com.br

- Neves RP: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas,
Departamento de Micologia, Av. Prof. Nelson Chaves, s/n, Cidade Universitária, 50670-420,
Recife - PE, Telefone/Fax: (+5581) 2126 8482. Email: rejadel@yahoo.com.br

- Macêdo DPC: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Biológicas,
Departamento de Micologia, Av. Prof. Nelson Chaves, s/n, Cidade Universitária, 50670-420,
Recife - PE, Telefone/Fax: (+5581) 2126 8482. Email: danielle_xande@yahoo.com.br

- Cahu GGOM: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Hospital das Clínicas, Bloco A, Térreo
do HC/UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife-PE,
Telefone/Fax: (+5581) 2126 8527. Email: georgea_cahu@hotmail.com

- Delgado MM: Hospital Correia Picanço, R. Padre Roma, 149, Tamarineira, 52050-150,
Recife - PE, Telefone/Fax: (+5581) 3184-3827.

- Coêlho MRCD: Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Hospital das Clínicas, Bl. A, Térreo do
HC/UFPE, Av. Prof. Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, 50670-901, Recife-PE,
Telefone/Fax: (+5581) 2126 8527. Email: rcoelholika@gmail.com

REFERENCES

13. Ramos-e-Silva M, Lima CMO, Schechtman RC, Trope BM, Carneiro S, 2010. Superficial mycoses in immunodepressed patients (AIDS). *Clin Dermatol* 28: 217-225.
14. Rodwell GEJ, Bayles CL, Towersey L, Aly R, 2008. The prevalence of dermatophyte infection in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Int J Dermatol* 47: 339--343.
15. Verma S, Heffernan MP, 2008. Superficial fungal infection: dermatophytosis, onychomycosis, tinea nigra, piedra. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller, AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seventh edition. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, 1807-1821.
16. Polilli E, Fazii P, Ursini T, , Fantini B, Di Masi F, Tontodonati M, Soziob F, Parruti G, 2011. Tinea incognito caused by *Microsporum gypseum* in a patient with advanced HIV infection: a case report. *Case Rep Dermatol* 3: 55--59.
17. Kaviarasan PK, Jaisankar TJ, Thappa D, Sujatha S, 2002. Clinical variations in dermatophytosis in HIV infected patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 68: 213--216.
18. Huang XJ, Li HY, Chen DX, Li Z., Wu Y, Zhang T, Gao Y, Wu H, 2011. Clinical analysis of skin lesions in 796 Chinese HIV- positive patients. *Acta Derm Venereol* 91: 552--556.
19. Venkatesan P, Perfect JR, Myers SA, 2005. Evaluation and management of fungal infections in immunocompromised patients. *Dermatol Ther* 18: 44-57.
20. Galhardo MCG, Wanke B, Reis RS, Oliveira LA, Valle ACF, 2005. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in an AIDS patient: response to terbinafine and amorolfine. *Mycoses* 47: 238-241.
21. Burkhart CN, Chang H, Gottwald L, 2003. Tinea corporis in human immunodeficiency virus-positive patients: case report and assessment of oral therapy. *Int J Dermatol* 42: 839--843.

22. Khambaty MM, Hsu SS, 2010. Dermatology of the patient with HIV. *Emerg Med Clin N Am* 28: 355--368.
23. Porro AM, Yoshioka MCN, Kaminski SK, Palmeira MCA, Fischman O, Alchorne MMA, 1997. Disseminated dermatophytosis caused by *Microsporum gypseum* in two patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Mycopathologia* 137: 9--12.
24. Petmy JL, Lando AJ, Kaptue L, Tchinda V, Folefack M, 2004. Superficial mycoses and HIV infection in Yaounde. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18: 301-304.

FIGURE LEGENDS

Figure 1. (a) scaly lesion with circinated margins in armpit, (b) e (c) multiple keratotic circular plaques with peripheral desquamation, located in the gluteal region, and (d) proximal white subungueal onychomycosis in finger nails, caused by *Trichophyton rubrum*.

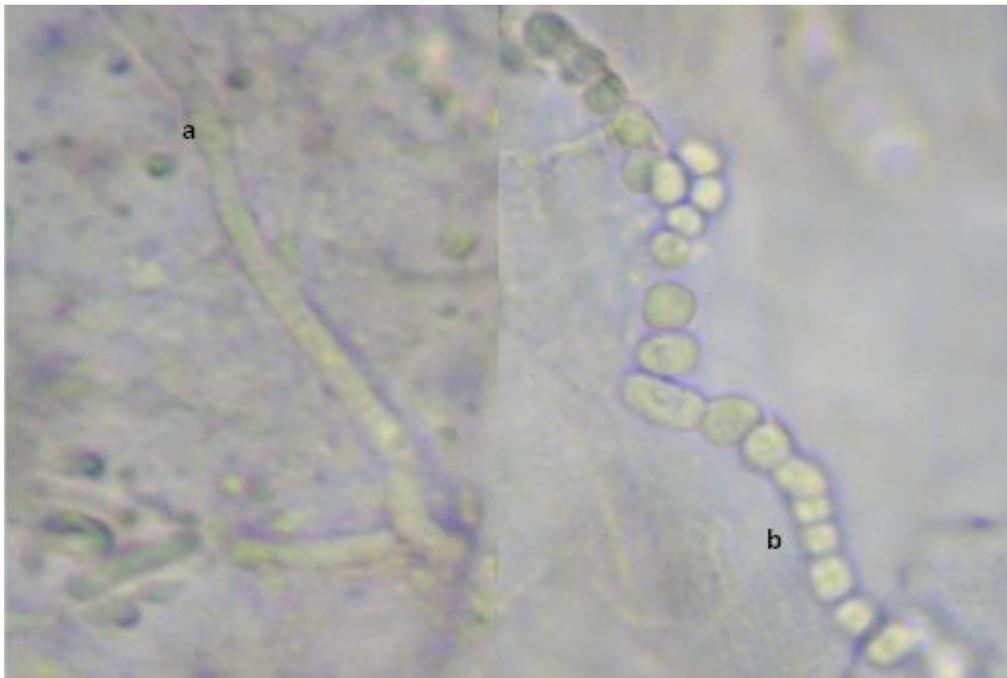
Figure 2. Direct microscopic examination of epidermal scales from gluteal region after addition of 20% KOH showing (a) septate hyaline hyphae and (b) arthrospores.

FIGURES

Fig. 1



Fig. 2



ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n - 1º Andar, Cid. Universitária, CEP 50740-600, Recife - PE.
Tel/fax: 81 2126 8588 - www.ufpe.br/ccs; e-mail: cepccs@ufpe.br

Of. Nº. 081/2012 - CEP/CCS

Recife, 01 de fevereiro de 2012

A

Dra. Joanne Elizabeth Ferraz da Costa
Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical - CCS/UFPE

Registro do SISNEP FR - 481034
CAAE - 0492.0.172.000-11
Registro CEP/CCS/UFPE Nº 500/11
Título: Dermatofitose em pacientes com HIV: aspectos clínicos e agentes etiológicos.

Senhor (a) Pesquisador (a):

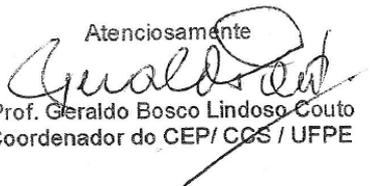
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) registrou e analisou de acordo com a Resolução N.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo de pesquisa em epígrafe, liberando-o para início da coleta de dados em 01 de fevereiro 2012.

Ressaltamos que a aprovação definitiva do projeto será dada após a entrega do relatório final, conforme as seguintes orientações:

- a) Projetos com, no máximo, 06 (seis) meses para conclusão: o pesquisador deverá enviar apenas um relatório final;
- b) Projetos com períodos maiores de 06 (seis) meses: o pesquisador deverá enviar relatórios semestrais.

Dessa forma, o ofício de aprovação somente será entregue após a análise do relatório final.

Atenciosamente


Prof. Geraldo Bosco Lindoso Couto
Coordenador do CEP/CCS/UFPE

ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1

JOURNAL OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Manuscripts must be written in English.

Text should be supplied in a format compatible with Microsoft Word for Windows (PC). Charts and tables are considered textual and should also be supplied in a format compatible with Word. All figures (illustrations, diagrams, photographs) should be supplied in jpg, tiff or eps format.

All manuscripts must be typed in 12 pt font with margins of at least 2.5 cm. Submissions must comply with the word limits defined in section 2 and, where appropriate, include:

Title page. The first page of all manuscripts should contain the following information:

1. the title of the paper
2. a running head not exceeding 50 characters
3. manuscript word, table and figure count
4. names of authors as initial(s) followed by surnames
5. names of the institutions at which the research was conducted, clearly linked to respective authors
6. name, address, telephone and fax number, and email address of corresponding author
7. a statement of all funding sources that supported the work
8. any conflict of interest disclosures (see sections 3 and 6).

Abstracts. Authors submitting original articles should note that structured abstracts are required. The structured abstract should adopt the format: Background, Objective, Methods, Results, Conclusion.

Review articles require abstracts but they need not be structured. Letters to the Editor do not require abstracts. Abstracts should contain no citations to previously published work.

Text. This should in general, but not necessarily, be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, References, Tables, Legends and Figures.

Tables and figures. Tables and figures should not be inserted in the appropriate place in the text but should be included at the end of the manuscript, each on a separate page.

Tables and figures should be referred to in text as follows: Fig. 1, Figs 2-4; Table 1, Table 2. The place at which a table or figure is to be inserted in the printed text should be indicated clearly on the manuscript. Each table and/or figure must have a legend that explains its purpose without reference to the text. Where a figure has more than one panel, each panel should be labelled in the top left-hand corner using lower case letters in parentheses, i.e., (a), (b), etc., and a brief description of each panel given in the figure legend.

Colour illustrations are welcomed and all colour is published free of charge to the author.

Authors are themselves responsible for obtaining permission to reproduce previously published figures or tables. When an individual is identifiable in a photograph written permission must be obtained (see section 6).

If submitting artwork electronically, please read the information at:

<http://authorservices.wiley.com/bauthor/illustration.asp>

References. References should be in Vancouver format and appear as consecutive, unbracketed superscript numbers in the text, e.g., 'in our previous reports^{1,2} and those of Smith *et al.*³⁻⁵' and should be listed numerically in the reference list at the end of the article. Format references as below, using standard (Medline) abbreviations for journal titles. If more than four authors, include the first three authors followed by *et al.*

1. de Berker DAR, Baran R, Dawber RPR. The nail in dermatological diseases. In: *Baran and Dawber's Diseases of the Nails and their Management* (Baran R, Dawber RPR, de Berker DAR, Haneke E, Tosti A, eds), 3rd edn. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2001; 172-92.
2. Wollina U, Hansel G. The use of topical calcineurin inhibitors in lupus erythematosus: an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;**22**:1-6.

3. Graham-Brown R, Burns T. *Lecture Notes: Dermatology*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2006.
4. British Lymphology Society. *Consensus Document on the Management of Cellulitis in Lymphoedema*. 2007. Available at:

http://www.lymphoedema.org/lisn/consensus_on_cellulitis_dec_06.pdf (last accessed 28 November 2007).

ANEXO C - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 2

AMERICAN JOURNAL OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE

SPECIFIC MANUSCRIPT GUIDELINES

FIRST MANUSCRIPT PAGE

The running heads are flush left. The title, authors, and authors' affiliations are centered. The abstract is flush left, and immediately follows the authors' affiliations with one space between.

Left running head: All capital letters (All Caps); last name of first author plus "and Others"
e.g.,

LRH: BOCKARIE AND OTHERS

Right running head: All Caps; this is the running head for your ~50-character short title
e.g.,

RRH: PCR-ELISA FOR THE DETECTION OF *W. BANCROFTI*

The Title is centered, Roman type (no bold, no italics except for Genus and species, which are italicized.) No punctuation at the end.

e.g.,

Application of a Polymerase Chain Reaction-ELISA to Detect *Wuchereria Bancrofti* in Pools of Wild-Caught *Anopheles Punctulatus* in a Filariasis Control Area in Papua New Guinea

Authors' names are centered. Commas are used throughout except at the end of a line. Do not split a name to the next line. Please be sure to use include the first and last name of each author. Middle names or initials are optional.

e.g.,

Moses J. Bockarie, Peter Fischer, Steven A. Williams, Peter A. Zimmerman, Lysaght Griffin, Michael P. Alpers, and James W. Kazura

Authors' locations/affiliations: departments, institutions, city, state, and/or country are spelled out in full, in italics using Title Case without any numbers. A semi-colon separates each address. Do not split a phrase to the next line. There is no punctuation after the last author's location. Do not use any symbols such as asterisks after authors' names to refer to the specific affiliations of authors. Just list the institutions in the order that the author is listed. If two authors are at the same place, it is listed only once, in the order of the first author mentioned. If the country is the United States of America, it is not included in the address because AJTMH is published in the USA. Other countries are spelled out in full with no abbreviations. e.g.,

Papua New Guinea Institute of Medical Research, Madang, Papua New Guinea; Clark Science Center, Department of Biological Sciences, Smith College, Northampton, Massachusetts; Molecular and Cellular Biology Program, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts; Division of Geographic Medicine, Case Western Reserve University School of Medicine, University Hospitals of Cleveland, Cleveland, Ohio

(Note that the authors' current addresses and e-mail are found only at the end of the text in the Authors' addresses section of the paper, just above the References. Affiliation is where the author was working at the time the study was completed; the authors' address section contains each author's current address and contact information).

TEXT

Format

Please provide the following (in order):

1. A concise abstract (150 words maximum)
2. An introductory paragraph
3. Separate sections for Materials and Methods
4. Results
5. Discussion
6. Separate paragraphs for acknowledgments, listing of financial support, all authors' current addresses (affiliation and email address), a shipping address for reprints, if reprints are being ordered
7. A list of the references cited.

REFERENCES

References should be cited by consecutive numbers in the text. The numbers should appear in superscripts, not in parentheses, and should appear after any closing punctuation. Abbreviate journal names in the style used by the National Library of Medicine. References should be from peer-reviewed publications that are generally available to the readers of the Journal.

Abstracts, proceedings, works in progress, theses, dissertations, and manuscripts submitted but not yet accepted for publication are not acceptable to cite as references. If it is necessary to cite information from these sources, they should be cited in the text only, in parentheses as follows: (Jamestown JW and others, unpublished data).

Format. All authors must be listed; never use "et al." or the phrase "or others." Authors are indicated by their last names followed by a space and their initial(s) (with no period/full stop). Periods are not used after abbreviated words in journal titles. Authors' names are separated by commas only, and is not used. The year of publication follows the final name, preceded by a comma. Double check all information including the correct abbreviation of the journal cited. Note that the abbreviated journal, the volume number, and the colon that follows are in italics. There is a space after the colon, before the page numbers. The page numbers are written out completely: 472--476 (not 473--76).

See pages 28--51 in the American Medical Association (AMA) Manual of Style (9th Edition) for various types of reference sources so that you can incorporate them and then modify the formatting for AJTMH as follows:

Authors' names: Never use et al. in the references or text. See the following examples:

Examples of articles: Michaels E, Bunyan DJP, Charlesworth JM Jr, Black JM III, 1997. Global mapping: lymphatic filariasis in perspective. *Parasitol Today* 11: 472--476.

Examples of books: Olive EA, 1995. Lymphatic Filariasis Infection and Disease. London: Academic Press, 129-131.

Chapter in a book: Gilles HM, 1993. Epidemiology of malaria. Gilles HM, Warrell DA, eds. Bruce-Chwatt's Essential Malariology. Third edition. Boston, MA: Edward Arnold, 124-163.

Web reference: Centers for Disease Control and Prevention, 2008. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations. Available at:

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm>. Accessed May 1, 2008.

At AJTMH, contrary to AMA Style, the year of publication always follows the comma after the last author's initial(s).

Consult Index Medicus for the correct abbreviation of the journal cited. The journal abbreviation, the volume number, and the colon are all italicized. The colon is followed by a space, then the page numbers. The page numbers are both written in their entirety, separated by an en dash which you represent in your manuscript by two hyphens.

FORMATTING AND STYLE GLOSSARY

Abbreviations and acronyms. The first time it appears, a word or phrase is spelled out in its entirety preceding the abbreviation or acronym which appears in parentheses. The first instance of the acronym is designated in both the abstract and in the text, the first time it appears and for each figure and table, using the acronym subsequently. Try not to use an abbreviation at the beginning of a sentence or as part of a heading.

Plurals of acronyms have no apostrophes. STDs. M & Ms.

Commonly used abbreviations:

Injections. IP = intraperitoneal, IV = intravenous, IM = intramuscular

Commas. Always insert a comma before the "and" at the end of a series of three or more items.

Ethical guidelines. Ethical considerations must be addressed in the materials and methods section. 1) Please state that informed consent was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. 2) Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your country's equivalent authority or agency.

Formatting. Use Times New Roman with the font size of 12 throughout. The entire manuscript, including figure legends and tables, should be double spaced (not 1.5 spaces, not a variation such as "equivalent") with one inch margins all around, flush left with a ragged right margin even though when printed in the journal it will be single-spaced and justified; the printer sets all of that up for printing from the manuscript format. Insert only one space between words and sentences, including after a colon (except for the colon after the Acknowledgments, Financial support, Disclaimers, Authors' addresses, and Reprint request sections at the end of the text, just before the REFERENCES).

Headings.

A primary heading is used for the main sections and is centered alone in all capital letters, no bold or italics.

A secondary heading is indented, bold, sentence case, and ends with a period. The text follows on the same line after one space.

A tertiary heading is indented, in sentence case, italicized, and ends with a period.

Sentences and paragraphs. Indent the first sentence of each paragraph. Try not to use an abbreviation at the beginning of a sentence.

Hyphens and dashes.

Dashes. Insert 2 hyphens (--) between numbers or other cases whenever it means "to" as in 4 to 6 years (4--6 years, 1994--1999), The printer will translate -- into an "en dash" which is longer than a hyphen. All you need to do is insert 2 hyphens. The proofreader's mark for an en dash is - . On the rare occasion that you want to put a long dash between the phrases in a sentence for emphasis, use three hyphens (---) to indicate an "em dash" [--]. There are no spaces before or after the hyphen, the en dash, and the em dash. Do not use a -- for the "to" in ratios or mathematical formulas; they require a virgule or forward slash mark.

Hyphens. Insert a hyphen between words that together modify a noun (T-cell group, but group of T cells) or when an adverb and other word modify a noun.

half-life

antimalarial

Italics. Italicize the words and phrases in your text directly, do not underline. There is no need to both italicize and underline.

Italicize *in vitro*, *in vivo*.

Nomenclature. Genus and species. Genus is spelled out completely the first time an organism is mentioned in the abstract, the text, and in every figure and table. If you are discussing several different species within a genus, so that the genus is the same for each species mentioned, spell the genus + species out in full the first time each new species is mentioned, even if it seems redundant. After the first time, use the genus abbreviation with a period. Genus and species are always italicized. Do not italicize "spp." or "sensu stricto" or "sensu lato" that may follow genus and species. Genus is italicized when it appears alone (i.e., *Plasmodium* infections. Adjectives such as plasmodial are not italicized.). Species, when used as in the text is not italicized (i.e., falciparum malaria).

Numbers and symbols. Insert one space between the number and the units of measure, no space between the numeral and the % sign. Add a space before and after the \geq , \leq , and = symbols.

Parentheses and brackets. Parentheses enclose brackets. In a sentence, the punctuation comes after the close-parentheses symbol.

Quotation Marks. Use quotation marks sparingly, only when absolutely necessary for clarity and to designate a particular, unusual use of a word. When redefining a word, use the quotes only in the first instance in both the text and abstract. Subsequent use does not require quotes, as you have already alerted the reader to make the mental adjustment.

References and citations

Note: Published abstracts; published or unpublished proceedings, works in progress, theses, and dissertations; and manuscripts submitted but not yet accepted for publication are not acceptable references to cite. If it is necessary to cite information from these sources, cite them in the text only, in parentheses as follows: (Jamestown JW and others, unpublished data).

See pp. 28--51 in the AMA Manual of Style [9th Edition] for expressing various sources of reference. Modify the formatting for AJTMH as follows: Authors' names. Never use et al. in the references or text. All authors must be listed in the following format:

First author's last name (no comma) single space, his or her initial(s) without periods (no full stops until after the year), comma, single space, next author(s) in the same format until all have been listed. After the final author's initial(s), comma, single space, insert the year of publication, period (full stop).

Year of publication. At AJTMH, contrary to AMA Style, the year of publication always follows the comma after the last author's initial(s).

Journal abbreviation. Consult Index Medicus for the correct abbreviation of the journal cited. The journal abbreviation, the volume number, and the colon are all italicized. The colon is followed by a space before the page numbers. The page numbers are both written in their entirety, separated by 2 hyphens (en dash).

Spacing between sentences. Use one space only.

Spelling. Use American spelling except in the references where spelling and punctuation follow the original citation.

Chagas disease. No apostrophe as per the current CDC standard usage. Bed net.

Possum is the correct word for opossum in Australia.

Superscripts and subscripts. Use your software to create a true superscript or subscript. Insert superscripts correctly, after the punctuation with no space in between.^{2,3,6--8} Here, there are no spaces between the reference number 2, the comma, the 3, or the 6--8 of the superscript. For serial references of 3 or more, insert 2 hyphens between numbers. For example: Other studies reported that opossums usually inspect triatomes both manually and visually before ingesting them.^{1, 6--8,11} For subscripts follow same procedure, check the Subscript box.

Symbols. A minus sign itself should be used, not a hyphen.

Time. Time of day. Use AM and PM.

Time. sec = second(s), msec = millisecond(s); hr = hour(s); yr = year(s); d = day(s).

Plurals of years have no apostrophes. 1940s. 1800s.

Units of measure. Abbreviate in the Methods section, but not in the abstract, introduction and results (unless describing a procedure), and discussion.

Abbreviations.

Weights and measures.

g = gram and is always lower case, mg, µg. kilogram = kg.

L = liter. Use the word 'liter' for liter when it is mentioned alone in the text. Use a capital L for liter in the instance of g/L and in conjunction with m (milliliter = mL), µ (microliter = µL), and d (deciliter = dL).

Note that if designations are followed by numerals or letters, capitalize them: i.e., when particular day(s), week(s), site(s), lane(s), subject(s), group(s) and similar designations are followed by numbers or letters (Day 6; Weeks 1--7. Site 15, Lanes A--D; Subjects A2 and A5, Genotype A). When designating without a following number, use the third day, the fifth week, second subject, etc.