

DERMATOFITOSSES: AGENTES ETIOLÓGICOS, FORMAS CLÍNICAS, TERAPÊUTICA E NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO

DERMATOPHYTOSES: ETIOLOGIC AGENTS, CLINICAL FORMS, THERAPY AND NEW PERSPECTIVES OF TREATMENT

Daiane Flores Dalla Lana¹, Bruna Gerardon Batista¹,
Sydney Hartz Alves², Alexandre Meneghello Fuentefria¹

RESUMO

As dermatofitoses têm ocorrência mundial, sendo mais prevalentes em países de clima tropical e subtropical. Dados epidemiológicos indicam que essas micoses estão entre as infecções fúngicas de maior ocorrência. O quadro clínico mais comum de dermatofitose inclui despigmentação, placas anulares, prurido e perda de cabelo, com lesões tipicamente conhecidas como *tineas*, ocasionadas por fungos filamentosos dermatofíticos de três gêneros anamórficos: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*. O tratamento das dermatofitoses, em geral, está relacionado ao uso de antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos, apresentando como problemática o surgimento de espécies multirresistentes. Esta revisão aborda as dermatofitoses e seus agentes etiológicos de forma aprofundada em aspectos epidemiológicos, apresentando a importância clínica do tema, com ênfase na causa, prevenção, tratamento e prognóstico dessa micose cutânea.

Palavras-chave: Dermatofitoses; dermatófitos; epidemiologia; tratamento

ABSTRACT

Dermatophytoses have worldwide occurrence with higher prevalence in tropical and subtropical countries. Epidemiological data show that these mycoses are among the most frequent fungal infections. The most common symptoms of dermatophytoses include depigmentation, annular plaques, itching and hair loss, with lesions such as *tinea*, caused by dermatophytic filamentous fungi of three anamorphic genera: *Microsporum*, *Trichophyton* and *Epidermophyton*. Topical and/or systemic antifungal medications are used in the treatment of dermatophytoses in general, resulting in problems such as the emergence of multidrug-resistant species. This review discusses dermatophytoses and their etiological agents with a focus on epidemiological aspects, presenting the clinical importance of the issue, with emphasis on cause, prevention, treatment and prognosis of this skin mycosis.

Keywords: Dermatophytoses; dermatophytes; epidemiology; treatment

As dermatofitoses têm ocorrência mundial, sendo prevalentes em países de clima tropical e subtropical. São consideradas o terceiro distúrbio dermatológico mais frequente em crianças menores de 12 anos e o segundo mais frequente em adultos¹. Em 2001, no Japão, constatou-se mais de 12 milhões de indivíduos com dermatofitose, sendo que nesse mesmo ano, nos EUA, a porcentagem de pacientes com essa micose cutânea chegava a 20%².

No Brasil, a prevalência das dermatofitoses entre as lesões cutâneas varia de 18 a 23%³. Em Porto Alegre, no Rio Grande do Sul (RS), realizou-se uma análise retrospectiva dos exames micológicos do serviço de dermatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), durante o período de 1998 a 2006, e constatou-se que das 5.077 amostras coletadas, 2.033 (40%)

Clin Biomed Res. 2016;36(4):230-241

1 Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS, Brasil.

2 Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Departamento de Microbiologia e Parasitologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Santa Maria, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Daiane Flores Dalla Lana
daiane.dalla@ufrgs.br
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
Av. Ipiranga, 2752.
90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

foram positivas para dermatofitose, o que representa um elevado percentual quando comparado a outros tipos de micose⁴.

O quadro clínico mais comum de dermatofitose inclui despigmentação, placas anulares, prurido e perda de cabelo, lesões tipicamente cutâneas conhecidas como *tineas*. Essas lesões, infectocontagiosas e extremamente impactantes na qualidade de vida dos pacientes, são ocasionadas por fungos filamentosos dermatofíticos de três gêneros anamórficos: *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*⁵.

O tratamento das dermatofitoses é feito com uso de antifúngicos tópicos e/ou sistêmicos⁶. Uma das problemáticas da terapêutica é que as espécies dermatofíticas vêm desenvolvendo resistência à terapêutica antifúngica convencional, o que ocasiona uma suscetibilidade muito variável *in vitro* e *in vivo*, aumento progressivo do número de recidivas e não responsividade aos fármacos antimicóticos usuais⁷.

Esta revisão tem o propósito de abordar as dermatofitoses e seus agentes etiológicos, elucidando a importância clínica do tema, com ênfase na causa e prevenção dessa micose, bem como no diagnóstico, tratamento e prognóstico. Serão abordadas questões como a prevalência de algumas espécies em determinadas regiões, a epidemiologia da micose, a relação com a queratina da pele e demais fatores de patogenicidade, bem como o impacto da terapia antifúngica em idosos e pacientes com coinfeções associadas. Por fim, será discutida a relação do uso de antifúngicos agrônômicos com a predominância ou ausência de algumas espécies fúngicas nas variadas regiões do Brasil.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica sistemática com pesquisas em bancos de dados e coleções *online* da Elsevier Editora (ScienceDirect), da biblioteca virtual de saúde do National Institutes of Health (PubMed) e do Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (CAPES/MEC), no período de novembro de 2015 a novembro de 2016. Os termos utilizados nas buscas eletrônicas foram “dermatofitoses/dermatophytoses”, “*tineas*” e “dermatófitos/dermatophytes”. A revisão teve como objetivo abordar os aspectos mais atuais que contemplam agentes etiológicos, formas clínicas, terapêutica convencional e novas perspectivas de tratamento das dermatofitoses. A pesquisa foi efetuada independentemente por dois pesquisadores (DFD e BGB) a partir da leitura de título e resumo e, posteriormente, das obras completas que continham as características específicas dos descritores de busca.

Os critérios de inclusão foram artigos originais que se enquadrassem na temática proposta, publicados entre os anos de 1990-2016. Foram excluídos os estudos que não possuíam referências bibliográficas adequadas, que se apresentavam incompletos ou com fontes terciárias. Além disso, optou-se por não incluir teses, dissertações, monografias e livros, visto que a realização de uma busca sistemática dos mesmos é inviável logisticamente. Ao final, 202 artigos atenderam a todos os critérios acima mencionados e foram detalhadamente analisados para integrar este estudo.

DERMATOFITOSE

Agentes Etiológicos – Fungos Dermatofitos

Os dermatofitos, pertencentes à família *Arthrodermataceae*, são fungos filamentosos, hialinos, septados, queratinofílicos e queratinolíticos⁸. Esses fungos possuem um forte biotropismo por estruturas queratinizadas, como pele, pelos e unhas, sendo que a habilidade de ocasionar a micose está diretamente relacionada a essa dependência da queratina⁹.

Esses fungos apresentam perfis epidemiológicos variados com relação a fatores regionais, estacionais, de faixa etária, frequência de contato com animais, condições higiênico-sanitárias e exposição a locais públicos⁴. Desenvolvem-se do centro da lesão para as bordas, ocasionando intensa descamação associada ou não à resposta inflamatória resultante da atividade queratinolítica¹⁰. Seus metabólitos difundem-se pelas células da epiderme, causando reações de hipersensibilidade. As manifestações das lesões são decorrentes da resposta imune do hospedeiro aos metabólitos do fungo, da virulência da espécie infectante e da localização anatômica da infecção fúngica¹¹.

Em cultura, observam-se hifas septadas que se ramificam e formam o micélio com estruturas de reprodução assexuada, os conídios. Microscopicamente, esses conídios diferem entre as espécies quanto a forma, tamanho, número e disposição ao longo das hifas, sendo esses critérios essenciais para a identificação¹². A maioria das espécies de dermatofitos produz dois tipos de conídios: os macroconídios pluricelulares e os microconídios unicelulares⁸.

Entre os dermatofitos de maior relevância clínica estão *Microsporum canis*, *M. gypseum*, *M. nanum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *T. shoenlini* e *Epidermophyton floccosum*¹¹.

M. canis é tido como um dos principais agentes etiológicos de dermatofitose, sendo o responsável por cerca de 15% das infecções dermatofíticas em seres humanos¹³. Estudos epidemiológicos realizados no Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul, Espírito Santo,

São Paulo, África e continente europeu indicam que *M. canis* é o agente mais isolado nos casos de infecções dermatofíticas do couro cabeludo, sendo responsável por 67% dos casos de *tinea capitis*¹⁴. Corroborando esse achado, em um estudo realizado em Goiânia, foram examinadas 353 amostras de lesões do couro cabeludo, das quais 164 (46,4%) foram positivas para dermatófitos e destas, 117 (71,3%) para *M. canis*¹⁵.

M. gypseum infecta o homem com lesões clínicas de intensa reação inflamatória¹⁶. Sabe-se que pode provocar dermatites graves e crônicas em pacientes com imunocomprometimento, como lúpus eritematoso sistêmico¹⁷. Também já se relatou na literatura infecções em recém-nascidos¹⁸.

M. nanum raramente causa micose em seres humanos, acometendo principalmente gatos. Devido ao contato próximo desses animais com humanos e à possível ausência de sintomas por parte dos animais, observamos um potencial de infecção em humanos por esse dermatófito¹².

T. mentagrophytes tem ocorrência em infecções em humanos e animais e ocasiona lesões dermatofíticas com intermediária a intensa reação inflamatória. A espécie parasita um número elevado de animais (coelhos, cavalos, porcos, galinhas, etc.), razão pela qual a infecção em meio rural é até mais frequente que em meio urbano¹⁹.

T. mentagrophytes é a segunda espécie dermatofítica mais isolada nos casos de dermatofitose em humanos²⁰. No RS, entre os meses de novembro de 2010 e agosto de 2011, foram analisados laudos de pacientes submetidos a exames micológicos, com suspeita de micose superficial, cutânea e profunda, encaminhados a um laboratório no município de Novo Hamburgo, da Região do Vale dos Sinos. Dos resultados positivos para micoses superficiais e cutâneas, envolvendo pele e unha, a maioria (38,70%) foi devido a *T. mentagrophytes*, sendo que as demais espécies relacionadas com esse tipo de micose, em ordem de ocorrência, foram *Candida* spp., *M. canis*, *T. rubrum* e *T. interdigitale*²¹.

T. rubrum é responsável por cerca de 70% de todas as infecções por dermatófitos, sendo o agente mais isolado, especialmente de onicomicoses²². A altíssima prevalência está correlacionada com o fato de essa espécie ser geralmente refratária ao tratamento usual devido à sua grande adaptação ao hospedeiro humano – daí sua maior facilidade em burlar as defesas inatas do paciente e permanecer como uma infecção residual, com eventuais complicações clínicas e sintomas mais severos¹⁰.

Na Alemanha, *T. rubrum* já foi a espécie isolada em 85% dos casos de dermatofitose²³, na Finlândia em 66%²⁴, na Rússia em 70%²⁵, e na China em

44%²⁶. No Brasil, em um estudo em Florianópolis, constatou-se que as infecções fúngicas de maior ocorrência foram as dermatofitoses (22,1% dos casos), sendo que *T. rubrum* foi o isolado mais frequentemente (52,3%), seguido de *T. mentagrophytes*, observado em 31,8% dos casos²⁷. Essas altas porcentagens evidenciadas nos mais variados trabalhos corroboram o documentado para os agentes etiológicos das dermatofitoses, de que *T. rubrum* é de fato o principal dermatófito envolvido na maioria dos casos, no passado e também atualmente²⁸.

Outras espécies comumente relatadas como agentes etiológicos são *T. tonsurans*, *T. schoenleinii* e *T. concentricum*²⁹. No Brasil, o *T. tonsurans* apresenta uma acentuada predominância nas regiões Norte/Nordeste, sendo um importante patógeno emergente de dermatofitose, mais especificamente no couro cabeludo¹⁴.

T. violaceum está envolvido principalmente nos casos de *tinea capitis*, *tinea corporis* e *tinea ungueal*. Smriti et al. (2015) relataram dois casos de *tinea corporis* e *tinea ungueal* em crianças da Índia. Visto que infecções por essa espécie são raras e a incidência varia geograficamente, é importante o relato das mesmas para que se evite a transmissão por contato direto³⁰. Magill et al. (2007) relataram um aumento na incidência de *T. violaceum* e *T. soudanense* isolados de pele, cabelo e unhas na região de Baltimore, EUA, onde antes havia relatos esporádicos. Esse aumento está relacionado à imigração africana. Um estudo realizado na Finlândia reportou isolamento de *T. violaceum* onde antes não havia relatos, também relacionado à imigração africana. Na Líbia, *T. violaceum* é o agente etiológico mais comum encontrado em *tinea corporis*, responsável por 44% do total de dermatofitoses³⁰.

Epidermophyton floccosum é um dermatófito patógeno que se oportuniza especialmente de pacientes imunocomprometidos, iniciando a infecção na pele do hospedeiro. É descrito como um fungo que têm preferência por queratina em tecido morto, sendo ele da virilha, pés e unhas, demonstrando também uma relação com *tinea ungueal* e *tinea manuum*¹².

Com relação à epidemiologia geral das espécies de dermatófitos em nível de Brasil, as condições ambientais da Amazônia, como alta temperatura e umidade relativa do ar, proporcionam circunstâncias favoráveis à dispersão e ao desenvolvimento de fungos, elevando a ocorrência e propagação de infecções micóticas, de acordo com as características climáticas de cada área. A epidemiologia das espécies dermatofíticas e, conseqüentemente, das infecções ocasionadas por esses fungos vem mudando no decorrer dos anos devido às condições próprias do ambiente, às características socioeconômicas

da população e ao turismo, que proporciona uma maior migração dos microrganismos de sua região de origem para regiões onde antes essas espécies não eram relatadas como causadoras de dermatofitoses. Como resultado da migração, por exemplo, estão sendo relatados casos de infecção por *T. violaceum* e *M. audouinii* na Europa e América do Norte, enquanto antes só existiam na Ásia e na África do Sul³¹. Desse modo, o perfil de prevalência das espécies dermatofíticas é bem variado²⁹, como se pode observar na Tabela 1.

As mudanças epidemiológicas com relação à ocorrência de dermatofitose torna difícil determinar a incidência e prevalência desses fungos especificamente como patógenos, já que muitas vezes estão dispersos no meio e até presentes no hospedeiro, sem necessariamente causar a infecção. Corroborando esse fato, a incidência de determinadas espécies é claramente específica a cada região, visto que, no sul do Brasil, *M. canis* é o principal causador de dermatofitoses, correspondendo a 60% dos agentes etiológicos. Já na região Norte do país, encontramos relatos de *T. tonsurans* acometendo 74% dos pacientes infectados e *M. canis* representando a causa do desenvolvimento da micose em apenas uma pequena parcela dos casos³¹.

Adicionalmente, um outro exemplo clássico das variações epidemiológicas dos dermatófitos ocorre também para *E. floccosum*. Essa espécie já foi muito relatada em algumas regiões, como no Brasil e Alemanha, onde atualmente não tem mais uma prevalência considerável²⁹. As razões pelas

quais há essa mudança de perfil da presença de determinados dermatófitos ou dermatofitoses em diferentes regiões são múltiplas:

- (a) Aumento da expectativa de vida da população, que eleva o índice de prevalência de dermatofitoses, já que essas são comumente relatadas em idosos acima dos 65 anos³². Nessa população, é importante avaliar os fatores que afetam a resposta terapêutica³³, como anomalias de unha, comorbidades (doença vascular periférica, diabetes, imunossupressão e traumas físicos)³², impacto farmacológico, patógeno causador e risco de interações medicamentosas³⁴;
- (b) Aumento gradativo dos processos de migração e miscigenação, que afetam a distribuição das espécies dermatofíticas²⁹;
- (c) Maior contato das pessoas com animais domésticos, que podem ser a fonte principal de disseminação de alguns dermatófitos³⁵;
- (d) Impacto dos antifúngicos ambientais (utilizados na área agrônômica), evidenciando que, para os fungos, há uma seleção de determinadas espécies em meios nos quais faz-se a utilização de pesticidas ou agrotóxicos³⁶. Tais produtos exercem efeito na ocorrência ou no desaparecimento de alguns fungos por região. Espera-se, dessa forma, esse mesmo comportamento de pressão seletiva sobre as espécies dermatofíticas, o que corrobora a epidemiologia variada desse tipo de fungo³⁷.

Tabela 1: Principais dermatófitos antropofílicos e epidemiologia relacionada.

<i>Epidermophyton floccosum</i>	Cada vez mais raro, causa infecções nos pés, unhas dos pés e virilha.
<i>Microsporum audouinii</i>	Sua incidência está principalmente na África Subsaariana.
<i>Microsporum ferrugineum</i>	Encontrado principalmente na Ásia e raramente na África ou no Leste europeu.
<i>Trichophyton concentricum</i>	Presença limitada ao sudeste da Ásia, causador de <i>tinea imbricata</i> .
<i>Trichophyton interdigitale</i>	Segundo dermatófito mais comum na Alemanha.
<i>Trichophyton megninii</i>	Muito raro, causador de <i>tinea pedis</i> , <i>tinea manuum</i> , <i>tinea ungueal</i> e <i>tinea barbae</i> .
<i>Trichophyton rubrum</i>	Dermatófito mais comum de incidência global, causa <i>tinea ungueal</i> , <i>tinea pedis</i> e <i>tinea corporis</i> , com rara invasão aos cabelos.
<i>Trichophyton rubrum</i> var. <i>raubischekii</i>	Variante do <i>T. rubrum</i> , presente basicamente na África, com relatos isolados de infecção na Alemanha, Turquia, Espanha e Ásia.
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	Raramente relatado na Europa.
<i>Trichophyton tonsurans</i>	Dermatófito muito comum na atualidade, é causador de <i>tinea capitis</i> na América. Na Alemanha, acomete praticantes de artes marciais.
<i>Trichophyton violaceum</i>	Principal dermatófito da África.
<i>Trichophyton soudanense</i>	Encontrado mais especificamente na África, é genotipicamente idêntico ao <i>T. violaceum</i> , mas os dois se diferem fenotipicamente.
<i>Trichophyton vanbreuseghemii</i>	Muito raramente isolado a partir de seres humanos (pele) ou do solo.

Formas Clínicas

As infecções podem ser classificadas de acordo com a localização anatômica da lesão, utilizando a denominação *tinea* para todas as dermatofitoses, seguida do sítio anatômico onde se localiza a infecção. As modalidades dermatofíticas mais relevantes são: *tinea capitis*, *tinea corporis*, *tinea cruris*, *tinea unguium*, *tinea barbae*, *tinea manuum* e *tinea pedis*³⁸.

Tinea capitis acomete couro cabeludo, sobrancelhas e cílios, afetando principalmente crianças e sendo pouco frequente em adultos³⁹. É causada principalmente por fungos dos gêneros *Microsporum* e *Trichophyton*, caracterizando-se por lesões que variam de uma forma branda e descamativa a uma forma mais eritematosa, acompanhada de alopecia, e que podem tornar-se severamente inflamadas, formando lesões ulceradas profundas⁴⁰. Podem apresentar-se sob três formas: (a) favosa, com crostas compostas de restos celulares epiteliais e massas densas de hifas; (b) tonsurante, mais comum, caracterizada pela presença de uma ou mais lesões circulares e descamativas, podendo ainda se diferenciar em dois tipos – microspórica (lesões únicas, grandes e arredondadas) e tricofícia (lesões múltiplas com intensa descamação); e (c) quérion, com quadro inflamatório intenso⁴⁰. Em função dos agentes etiológicos, as manifestações clínicas das lesões também podem variar. *M. gypseum*, *T. mentagrophytes* e *T. verrucosum* provocam quadros agudos com intensa reação inflamatória e lesões na forma de quérion com microabscessos. *T. schoenleinii* causa escútula fávica, com crostas de coloração amarelada extremamente aderentes ao couro cabeludo³⁹. Além disso, os dermatófitos podem parasitar os pelos em três padrões principais: (a) endotrix (artroconídios localizados no interior dos fios, comumente ocasionado pelas espécies *T. tonsurans* e *T. violaceum*); (b) ectotrix (artroconídios em torno do eixo do cabelo, como observado em *M. canis* e *T. mentagrophytes*); e (c) favus (hifas e espaços de ar no interior da haste capilar, como ocorre para *T. schoenleinii*)³⁹.

Tinea capitis tem ocorrência mundial, sendo considerado um problema de saúde pública na África⁴¹. Em um estudo realizado em Camarões, país da região ocidental da África Central, com 4.601 crianças entre 10 a 16 anos, 377 (≈ 8,2%) apresentavam lesões típicas dessa patologia no couro cabeludo. O isolado mais prevalente foi *T. soudanense* (56,8%), seguido por *T. rubrum* (29,2%)⁴¹. Na Tunísia, 378 pacientes foram diagnosticados com *tinea capitis*; desses, 367 eram crianças e 11 eram adultos. Um percentual de ≈ 64% estava relacionado com lesões microspóricas, sendo *M. canis* o agente mais isolado nesses casos (99,14%), e ≈ 36% manifestavam lesões do tipo tricofícias,

com *T. violaceum* como principal responsável por praticamente todos os casos (98,48%)⁴². Na Argélia, foi realizado um estudo retrospectivo dos casos dessa micose do couro cabeludo durante 3 anos (2010 a 2013), sendo verificado que para um total de 213 amostras de cabelo, 133 foram positivas (exame direto ou cultura). A média de incidência foi de 44 casos por ano, e 91% dos pacientes tinham menos de 12 anos. Três espécies de dermatófitos foram isoladas nesses casos: *T. violaceum* (66%), *M. canis* (32,5%) e *T. mentagrophytes* (1,5%)⁴³. Embora a incidência de *tinea capitis* seja evidentemente maior em crianças e adolescentes, não só em regiões africanas como em outros países também⁴⁴, já se relataram pequenos surtos em pacientes idosos, com grave acometimento do couro cabeludo⁴⁵. Por consequência, é considerada uma das dermatofitoses de maior relevância clínica internacionalmente, tanto que, em 2014, a Associação Britânica de Dermatologistas estabeleceu diretrizes padrão para a detecção e principais tratamentos desse tipo de micose⁴⁶. No Brasil, *T. tonsurans* e *M. canis* são os principais agentes de *tinea* do couro cabeludo, e as crianças pré-púberes representam o grupo demográfico mais acometido⁴⁴.

Tinea corporis acomete principalmente ombros, tronco, braços e, de modo mais ocasional, face, sendo frequentemente relatada em crianças⁴⁷. As lesões se manifestam geralmente com aspecto anelar, sob a forma de pequenos eritemas de contorno delimitado³⁹. Os principais fungos envolvidos pertencem às várias espécies de *Microsporum* e *Trichophyton*⁴⁸. O dermatófito mais comumente isolado em todo o mundo nesses casos é o *T. rubrum*, seguido por *T. mentagrophytes*⁴⁷. Há variantes crônicos de *tinea corporis*, como granuloma de Majocchi, com vesículas pápulo-eritematosas, e *tinea imbricata*, caracterizada por anéis concêntricos por todo o corpo, a qual ocorre endemicamente entre os indígenas de certas ilhas do Oceano Pacífico, das Américas do Sul e Central e sudeste da Ásia, tendo *T. concentricum* como principal agente etiológico antropofílico⁴⁹.

Na Índia, a *tinea corporis* é a mais comum dermatofitose observada, sendo mais frequente em pacientes do sexo masculino¹¹. O principal agente etiológico envolvido é *T. rubrum*, e as lesões mais observadas incluem placas anulares eritematosas¹¹. Na França, identificou-se um caso em um paciente adulto com lesões extensas no tronco e nos membros inferiores⁵⁰, bem como na Espanha em uma paciente de 21 anos, com lesão na região interescapular, isolando-se neste caso *M. canis*⁵¹. Na Alemanha, já se relatou um surto por *T. tonsurans* em 46 crianças e adolescentes, com idade entre 7 a 17 anos. Nesse

mesmo país, em 2007, evidenciou-se a ocorrência de cinco casos com lesões atípicas (bolhas na pele)⁵².

No Brasil, 137 crianças menores de 12 anos clinicamente diagnosticadas com *tineas* foram submetidas ao exame micológico do raspado de pele e unhas, pelos e pus das lesões. Meninos na faixa etária de 2 a 12 anos foram os mais acometidos; *tinea capitis* por *M. canis* foi a mais frequente (78 casos) e *tinea corporis* por *T. rubrum* foi a segunda forma clínica mais observada neste estudo (43 casos)⁵³. Em São Paulo, entre os anos de 1992 e 2002, *tinea corporis* foi a forma clínica dermatofítica de maior ocorrência nesse estado, tendo como principal agente etiológico *T. rubrum*⁵⁴. No RS, *T. mentagrophytes* foi o principal dermatófito envolvido na maioria dos casos²².

Tinea cruris envolve as regiões perineais, inguinais e perianais, de forma aguda ou crônica, sendo mais frequente em adultos³⁹. As lesões se manifestam sob a forma de placas avermelhadas, descamativas, marginadas, bilaterais ou unilaterais com sensação de queimação e prurido intenso nas áreas afetadas, chamadas de “eczema marginado de hebra”⁵⁵. As principais espécies envolvidas são *T. mentagrophytes*, *T. rubrum* e *E. floccosum*. Encontra-se em todas as partes do mundo, mas é mais prevalente nas regiões tropicais, onde a umidade favorece a colonização do dermatófito³⁹.

Na Índia, *tinea cruris* é a segunda forma clínica de maior prevalência, sendo que *T. rubrum* é o dermatófito isolado da maioria dos casos¹¹. Na Espanha, em 2008, descreveu-se casos em dois pacientes oriundos da Nigéria com lesões nos glúteos, ocasionadas por uma nova variedade de *T. rubrum* – *T. rubrum* var. *raubitschekii*⁵⁶. No Brasil, um estudo cujo objetivo foi determinar a epidemiologia em São Paulo foi conduzido de abril de 1995 a março de 1997. Um total de 2.000 pacientes foram investigados, dos quais 105 foram selecionados por apresentarem algum sintoma condizente. A cultura foi positiva para os dermatófitos em ≈ 63% dos casos, com *T. rubrum* sendo a espécie mais prevalente (90% dos casos), seguido por *T. tonsurans* (6%) e *T. mentagrophytes* (4%)⁵⁷.

Tinea unguium, *tinea* das unhas ou onicomicose dermatofítica é uma invasão da lâmina ungueal ocasionada por dermatófitos, considerada uma das micoses de diagnóstico e tratamento mais difíceis⁵⁸. As unhas ficam extremamente frágeis, podendo ocorrer o aparecimento de sulcos, fraturas e calos, com aspecto geralmente amarelado, também podendo ficar arroxeadas ou esbranquiçadas. As unhas dos pés são mais frequentemente infectadas por dermatófitos do que as unhas das mãos, sendo isso resultado de uma possível coinfeção dermatofítica nos pés⁵⁵.

O comprometimento das unhas pode ser subungueal (distal e/ou proximal) ou superficial (leuconíquia micótica/tricofítica/branca), sendo *T. rubrum* e *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* as espécies mais frequentemente implicadas⁵⁵. Digno de nota, as onicomicoses (infecções fúngicas das unhas) em geral podem ser causadas por agentes outros que não somente dermatófitos, tais como *Candida albicans*, *Scytalidium* spp., *Geotrichum candidum*, *Aspergillus* spp., *Trichosporon* spp. e *Scopulariopsis brevicaulis*. Embora haja essa variedade de microrganismos como potenciais envolvidos nos casos de micoses de unha, vários estudos citam os fungos dermatofíticos como os principais envolvidos na totalidade das onicopatias micóticas (80% dos casos), seguidos por leveduras (5 a 17%) e fungos filamentosos não dermatofíticos (2 a 12%)⁵⁹. As onicomicoses dermatofíticas figuram entre as mais prevalentes formas clínicas de dermatofitose, tendo inclusive testes específicos, mais recentemente, para detecção de dermatófitos nas unhas⁶⁰.

Dados epidemiológicos indicam que a incidência de *tinea unguium* aumenta com a idade, chegando a atingir 30% de indivíduos com mais de 60 anos⁶¹ e sendo pouquíssimo frequente em crianças⁵³. Quanto aos dermatófitos mais envolvidos estão *T. rubrum* (60%), *T. mentagrophytes* (20%) e *E. floccosum* (10%)⁶⁰. No Irã, realizou-se um estudo, entre 1994 e 2004, com 590 pacientes com alguma onicopatia (354 do sexo feminino e 236 do sexo masculino), constatando-se *tinea unguium* em 41 casos (7%); entre esses, 66% foram ocasionados por dermatófitos zoofílicos, 31% por antropofílicos e 3% por geofílicos⁶².

Tinea barbæ ou *tinea* da barba afeta regiões pilosas do pescoço e da face e, por consequência, é mais restrita a homens adultos⁵⁵. Apresenta dois quadros clínicos distintos: (a) o tipo leve/superficial, com lesões vesículo-pustulares e reação do hospedeiro mais amena; e (b) o tipo mais profundo e pustuloso, com formação de pústulas foliculares e crostas que podem resultar na formação de nódulos, semelhante clinicamente à foliculite bacteriana⁵⁵. Na África, *tinea barbæ* é relativamente comum⁶³. Nos EUA, em 2002, foi diagnosticado um caso em um paciente de 22 anos, ocasionado por uma espécie do gênero *Trichophyton*⁶⁴. No Brasil, em um estudo na Paraíba, verificou-se a incidência em 1% da população⁶⁵.

Tinea manuum refere-se às infecções por dermatófitos nas superfícies planares das mãos e regiões interdigitais. Quanto às manifestações clínicas, há amplo comprometimento palmar, geralmente com hiperqueratose unilateral difusa, lesões esfoliativas, eritematosas ou papulosas discretas. As espécies mais frequentemente relacionadas são antropofílicas – *T. mentagrophytes* e *T. rubrum*³⁹.

Na Itália, em 2003, relatou-se um caso de *tinea manuum* bolhosa em um agricultor de 36 anos. A lesão, na mão direita, assemelhava-se à dermatite de contato, isolando-se, neste caso, *T. verrucosum*⁶⁶. Em 2004, na Espanha, descreveu-se dois casos de intensa inflamação em crianças⁶⁷. Na China, é considerada uma micose muito comum, sendo *T. rubrum* seguida por *E. floccosum*, *T. violaceum* e *T. mentagrophytes* as espécies mais relacionadas⁶⁸. No Brasil, em SP, entre 1992 e 2002, *tinea manuum* teve um percentual de ocorrência de $\approx 2\%$, sendo *T. rubrum* o dermatófito mais prevalente⁵⁴.

Tinea pedis é uma infecção dermatofítica que envolve particularmente as solas e os dedos dos pés. Considera-se uma das doenças micóticas que mais acometem o homem, figurando entre as de maior ocorrência em todo o mundo³⁹. Estima-se que 30 a 70% da população mundial apresentam ou apresentaram *tinea pedis*, muitas vezes com evolução clínica oculta ou subclínica⁶⁹. É ocasionada particularmente por dermatófitos antropofílicos – *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* e *E. floccosum*³⁹.

Na Espanha, em 2009, procedeu-se um estudo epidemiológico em crianças da cidade de Barcelona, verificando-se *tinea pedis* como a micose mais frequente, com *T. mentagrophytes* sendo a principal espécie relacionada aos casos. Em 2002, em Hong Kong, foram investigados 1.014 pacientes, constatando-se pé de atleta em 20,4% dos indivíduos analisados⁷⁰. Em 2011, na Bélgica, relatou-se um caso interdigital bem grave em uma paciente diabética⁷¹. No Brasil, já foram reportados alguns casos com lesões mais localizadas na região plantar do que interdigital e tendo *T. rubrum* como principal agente etiológico⁷².

Além de todas as manifestações clínicas das formas de dermatofitose isoladas em cada paciente, cabe ressaltar a ocorrência de infecções dermatofíticas¹¹. Já foram relatadas infecções mistas envolvendo mais de um tipo de *tinea* em um mesmo paciente, ou um tipo de *tinea* ocasionada por vários agentes etiológicos dermatofitos, ou ainda a manifestação simultânea da *tinea* e outra patologia (de origem micótica ou não)⁷³. Na Índia, de 400 casos de dermatofitose, 14 (3,5%) eram infecções dermatofíticas simultâneas em um mesmo indivíduo. Nesse mesmo estudo, verificou-se que o mais ocorrente é a combinação de *tinea corporis* com *tinea cruris*, e de *tinea unguium* com *tinea manuum*¹¹. Já foi relatado também um *mix* de parasitismo em infecções micóticas, relacionado a coinfeções por dermatófitos e *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e *Mucor* spp.⁷⁴.

Uma combinação de fungos dermatofitos, fungos saprófitas, leveduras e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas pode ser evidenciada a partir de

indivíduos com *tinea interdigital* crônica⁷⁵. Na erisipela, também pode ocorrer essa associação entre fungos e bactérias, acometendo gravemente os pacientes. Problemas decorrentes disso, assim como a morbidade e o desconforto para o paciente, têm sido um fator importante para novas investigações sobre o assunto, tendo em vista que muitos aspectos clínicos, patogenicidade e tratamento dessas infecções ainda não estão totalmente esclarecidos. Um estudo analisou 200 pacientes com infecções de pele a fim de identificar erisipela; dessas amostras, 93 (46,5%) foram diagnosticadas como tal, o que evidencia a importância clínica dessa doença, principalmente em pacientes idosos⁷⁶.

O amplo espectro dos tratamentos tópicos e sistêmicos utilizados com antifúngicos, e até mesmo a presença de bactérias capazes de fornecer efeito fungistático ou fungicida, acabam por inibir os dermatófitos que possam estar causando determinada infecção na pele, dificultando o isolamento e identificação do real agente causador. Desse modo, os dermatófitos desempenham um papel importante na patogênese de várias doenças que não só exclusivamente micoses, podendo ocorrer em associação com outros microrganismos. Em decorrência desse contexto, a dificuldade de demonstrar a sua presença não significa sua ausência propriamente dita, e as dificuldades de tratamento nesses casos de coinfeções simultâneas tornam-se ainda maiores⁷⁵.

Na Bulgária e Grécia, há prevalência de infecções fúngicas em unhas de pacientes com psoríase vulgar. Dos 228 pacientes com alterações nas unhas e psoríase vulgar, 62% tinham uma cultura de fungos positiva e, em 67% desses casos, dermatófitos foram isolados, concluindo-se que a incidência de onicomicose de origem dermatofítica é maior em pacientes com psoríase⁷⁷.

Outras patologias que servem como fator de predisposição ao desenvolvimento de dermatofitose são: distúrbios circulatórios, linfodema de membros inferiores e microtraumas. Pode-se destacar diabetes melito, imunossupressão, insuficiência venosa crônica, perturbações da imunidade celular e predisposição genética como importantes fatores de risco para o desenvolvimento de onicomicose²⁹.

Terapêutica das Dermatofitoses

Tratamento convencional

A escolha do tratamento mais apropriado é determinada pela extensão da infecção, pelo sítio anatômico afetado e pela espécie dermatofítica envolvida. Pode ser tópico ou sistêmico³.

O tratamento com antifúngicos tópicos pode servir como apoio à terapêutica oral ou profilaxia. Mais comumente são utilizados cremes com cetoconazol,

isoconazol, miconazol, clotrimazol, bifonazol, terbinafina, butenafina e ciclopirox olamina. O ciclopirox olamina é popular na prática clínica para o tratamento tópico de onicomicoses³.

A terapia sistêmica é indicada para lesões generalizadas, recorrentes, de caráter crônico, ou quando não há resposta à terapia tópica. O tratamento sistêmico oral é realizado principalmente com uso de terbinafina, griseofulvina e derivados azólicos como cetoconazol e fluconazol³.

Ciclopirox olamina: mostrou-se eficiente em estudos realizados para tratamento de dermatofitoses com creme e gel⁷⁸.

Terbinafina: apresenta eficácia contra espécies do gênero *Trichophyton*⁷⁹, sendo recomendado seu uso para lesões não muito extensas⁸⁰. O tempo de tratamento com terbinafina é menor se comparado a outros antifúngicos⁸¹.

Butenafina: Possui atividade fungicida primária contra dermatófitos, tais como *T. mentagrophytes*, *M. canis* e *T. rubrum*. Relata-se que é eficaz mais especificamente no tratamento de *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea corporis*^{82,83}.

Griseofulvina: distribui-se largamente por variados tecidos queratinizados, caracteriza-se como um dos primeiros antifúngicos de escolha para a terapêutica das *tineas* e apresenta uma maior aplicabilidade para o tratamento das dermatofitoses ocasionadas por espécies do gênero *Microsporum*, especialmente *M. canis*⁸⁴.

Cetoconazol: é eficaz no tratamento da blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, *tinea versicolor*, candidíase mucocutânea crônica, oral e esofagiana, vulvovaginite por *Candida* e infecções dermatofíticas cutâneas⁸⁵. Estudos demonstram que o creme de cetoconazol a 2% tem sido eficaz e seguro no tratamento de *tinea pedis*, *tinea cruris* e *tinea corporis*, atuando em infecções ocasionadas pelas espécies dos três gêneros – *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*.

Fluconazol: é uma opção terapêutica eficaz no tratamento da *tinea capitis* em crianças, com aprovação pelo Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, de Portugal, para uso em idade pediátrica⁸⁶. Apesar de o fluconazol ser um dos agentes antifúngicos mais utilizados para o tratamento sistêmico de dermatofitose, constitui-se como o menos eficaz na prática clínica, pois sua atividade é bastante variada em relação ao agente causador da infecção³.

Tratamento combinado: a associação de antifúngicos tem produzido cada vez mais avanços no tratamento das dermatofitoses, principalmente quando se trata de casos mais graves e disseminados. Já foram descritas na literatura combinações entre

terbinafina e itraconazol oral administrados de forma consecutiva, tioconazol tópico e griseofulvina oral, terbinafina e ciclopirox olamina, griseofulvina e amorolfina, entre outras⁸⁷. Algumas dessas combinações ainda não possuem ação total sobre dermatófitos resistentes; porém, todas apresentam evidências de efetiva melhora dos quadros clínicos infecciosos quando comparadas com a monoterapia oral ou tópica tradicional⁴⁸.

Nota-se uma potente sinergia entre a terbinafina e antifúngicos azólicos, o que aumenta consideravelmente a chance de sucesso terapêutico. Os mecanismos de ação complementares da terbinafina e azóis em diferentes pontos da via de biossíntese do ergosterol fúngico, teoricamente, têm um impacto maior na inibição e até mesmo morte do microrganismo⁸⁸. No Brasil, são comumente comercializadas associações dos antifúngicos mais recomendados para as *tineas* com anti-inflamatórios e antibióticos, por exemplo, cetoconazol e betametasona, ou cetoconazol, betametasona e neomicina, entre outras formulações, a fim de amenizar os sinais inflamatórios locais e gerais decorrentes da infecção fúngica, além de auxiliar no processo de cicatrização das lesões⁸⁹.

Novos compostos com potencial anti-dermatofítico

Com relação aos produtos de síntese, em 2001, a atividade antifúngica de cinco novos compostos sintéticos foi avaliada contra *T. rubrum* e *E. floccosum*, sendo que os dois pirazóis-tiocianatos testados se mostraram altamente ativos contra ambas as espécies dermatofíticas⁹⁰. Em 2014, um estudo avaliou as atividades antifúngicas de naftoquinonas sintéticas contra dermatófitos, constatando que todas apresentaram atividade contra *M. canis*, *M. gypseum*, *T. rubrum* e *T. tonsurans*, relacionando-se o mecanismo de ação à lise na membrana celular dermatofítica⁹¹.

Problemas relacionados à terapêutica e resistência dermatofítica aos antifúngicos

Apesar dos fármacos antifúngicos atuarem por diferentes mecanismos e vias, os alvos celulares são limitados em função da similaridade que existe entre as células eucarióticas fúngicas e humanas⁹². Os relatos de recorrentes falhas na terapêutica das dermatofitoses são normalmente associados à descontinuação da terapia, aos efeitos adversos de alguns antifúngicos e à problemática de resistência dermatofítica⁷.

Além dos inconvenientes da terapia anti-dermatofítica convencional prolongada e dos efeitos adversos em alguns casos, comuns a qualquer medicamento, não só antifúngicos, observa-se cada vez mais o surgimento de cepas resistentes ou multirresistentes

ao tratamento⁹³. O crescente aumento da incidência de infecções fúngicas, aliado à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e ao aumento da utilização de imunossuppressores, foi seguido por uma utilização conseqüentemente mais ampla e frequente de antifúngicos, com intenções profiláticas e terapêuticas. A utilização demasiada ou em doses abusivas e inadequadas dos antimicóticos faz com que as espécies fúngicas desenvolvam resistência por evoluções epigenéticas e em resposta ao estresse, dificultando fortemente o tratamento. Essa resistência pode ser intrínseca ou adquirida⁹².

Antifúngicos azóis (por exemplo, fluconazol e itraconazol), que têm sido amplamente utilizados no tratamento de infecções fúngicas superficiais

causadas por dermatófitos, são igualmente associados ao desenvolvimento de resistência⁹⁴. Citam-se como prováveis mecanismos de resistência ao fluconazol, por exemplo, o aumento do efluxo do medicamento e a adaptação ao estresse – resposta não específica à exposição do fungo ao antifúngico⁹⁵.

Agregando-se à toda essa problemática apresentada, infelizmente, o arsenal terapêutico dos antifúngicos apresenta espectro de atividade muito variável, podendo levar a falha no tratamento *in vivo*, possivelmente devido aos multifatores já mencionados⁹⁶. Desse modo, há uma real necessidade de novos agentes antifúngicos mais eficazes e menos tóxicos, o que torna a pesquisa com novos compostos anti-dermatofíticos muito pertinente e relevante⁹⁷.

REFERÊNCIAS

- Cortez AC, Souza JV, Sadahiro A, Oliveira JA. Frequency and etiology of dermatophytosis in children age 12 and under in the state of Amazonas. *Rev Iberoam Micol.* 2012;29(4):223-6. PMID:22410497. <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2012.02.004>.
- Watanabae S, Harada T, Hiruma M, Iozumi K, Katoh T, Mochizuki T, et al. An epidemiological study to assess the prevalence of tinea pedis et unguium in Japan. *Jpn J Dermatol.* 2001;111:2101-12.
- Pires CA, Cruz NF, Lobato AM, Sousa PO, Carneiro FR, Mendes AM. Clinical, epidemiological, and therapeutic profile of dermatophytosis. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):259-64. PMID:24770502. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142569>.
- Aquino VR, Constante CC, Bakos L. Freqüência das dermatofitoses em exames micológicos em Hospital Geral de Porto Alegre, Brasil. *An Bras Dermatol.* 2007;82(3):239-44. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962007000300005>.
- Moraes MA, Machado AA, Medeiros P Fo, Reis CM. Dermatophytic pseudomycetoma: report of a case caused by Trichophyton tonsurans. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2001;34(3):291-4. PMID:11460217. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822001000300011>.
- Ilkit M, Durdu M. Tinea pedis: the etiology and global epidemiology of a common fungal infection. *Crit Rev Microbiol.* 2015;41(3):374-88. PMID:24495093. <http://dx.doi.org/10.3109/1040841X.2013.856853>.
- Rezende C, Borsari GP, Silva ACF, Cavalcanti FR. Estudo epidemiológico das dermatofitoses em instituições públicas da cidade de Barretos, São Paulo, Brasil. *Rev Bras An Clin.* 2008;40:13-6.
- Mukherjee PK, Leidich SD, Isham N, Leitner I, Ryder NS, Ghannoum MA. Clinical Trichophyton rubrum strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(1):82-6. PMID:12499173. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.1.82-86.2003>.
- Achterman RR, White TC. Dermatophytes. *Curr Biol.* 2013;23(13):R551-2. PMID:23845238. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2013.03.026>.
- Worek M, Kwiatkowska A, Ciesielska A, Jaworski A, Kaplan J, Miedziak B, et al. Identification of dermatophyte species using genomic in situ hybridization (GISH). *J Microbiol Methods.* 2014;100:32-41. PMID:24589627. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2014.02.012>.
- Andoh T, Takayama Y, Kuraishi Y. Involvement of leukotriene B4 in dermatophyte-related itch in mice. *Pharmacol Rep.* 2014;66(4):699-703. PMID:24948074. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2014.01.003>.
- Khaled JM, Golah HA, Khalel AS, Alharbi NS, Mothana RA. Dermatophyte and non dermatophyte fungi in Riyadh City, Saudi Arabia. *Saudi J Biol Sci.* 2015;22(5):604-9. PMID:26288566. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.12.006>.
- Ilhan Z, Karaca M, Ekin IH, Solmaz H, Akkan HA, Tutuncu M. Detection of seasonal asymptomatic dermatophytes in Van cats. *Braz J Microbiol.* 2016;47(1):225-30. PMID:26887249. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjm.2015.11.027>.
- Maciel AS, Viana JA. Dermatofitose em cães e gatos: uma revisão – primeira parte e segunda parte. *Clin Vet (Milano).* 2005;57:48-80.
- Scarampella F, Zanna G, Peano A, Fabbri E, Tosti A. Dermoscopic features in 12 cats with dermatophytosis and in 12 cats with self-induced alopecia due to other causes: an observational descriptive study. *Vet Dermatol.* 2015;26(4):282-e63. PMID:25988302. <http://dx.doi.org/10.1111/vde.12212>.
- Brilhante RS, Paixao GC, Salvino LK, Diogenes MJ, Bandeira SP, Rocha MF, et al. Epidemiology and ecology of dermatophytoses in the City of Fortaleza: Trichophyton tonsurans as important emerging pathogen of Tinea capitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2000;33(5):417-25. PMID:11064577. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822000000500002>.
- Simpanya MF. Dermatophytes: their taxonomy, ecology and pathogenicity. *Rev Iberoam Micol.* 2000;699:1-12.
- Dias T, Fernandes OFL, Soares AJ, Passos XS, Costa M, Hasimoto LK, et al. Tinea capitis in children from Goiânia, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36(6):653-5. PMID:15049102. <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822003000600002>.

19. Yu C, Zhou J, Liu J. Tinea incognita due to *Microsporum gypseum*. *J Biomed Res*. 2010;24(1):81-3. PMID:23554617. [http://dx.doi.org/10.1016/S1674-8301\(10\)60014-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1674-8301(10)60014-0).
20. Ambooken B, Biniha MP, Chandran B. Kerion due to *Microsporum gypseum* in a 1-month-old infant. *Int J Trichology*. 2013;5(4):214-6. PMID:24778536. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-7753.130418>.
21. Lee WJ, Park KH, Kim MS, Lee SJ, Kim DW, Bang YJ, et al. Decreasing incidence of Trichophyton mentagrophytes in Korea: analysis of 6,250 cases during the last 21-year-period (1992-2012). *J Korean Med Sci*. 2014;29(2):272-6. PMID:24550657. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2014.29.2.272>.
22. Rocha D, Vieira FAS. Levantamento epidemiológico de infecções fúngicas de pacientes atendidos em um laboratório da região do Vale dos Sinos, RS. *NewsLab: a revista do laboratório moderno*. 2014;121:100-8.
23. Yoshikawa FS, Yabe R, Iwakura Y, Almeida SR, Saijo S. Dectin-1 and Dectin-2 promote control of the fungal pathogen *Trichophyton rubrum* independently of IL-17 and adaptive immunity in experimental deep dermatophytosis. *Innate Immun*. 2016;22(5):316-24. PMID:27189427. <http://dx.doi.org/10.1177/1753425916645392>.
24. Lehenkari E, Silvennoinen-Kassinen S. Dermatophytes in northern Finland in 1982-90. *Mycoses*. 1995;38(9-10):411-4. PMID:8569818. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.1995.tb00073.x>.
25. Khalidin AA, Sergeyev YV, Izyumova IM. Modern concepts of inguinal dermatophytosis: etiology, epidemiology, clinical symptoms and effective treatment. *Russian Journal Dermal Vener Diseases*. 2005;5:1-8.
26. Tao-Xiang N, Zhi-Cheng L, Sao-Mao W, Wen-Zhu L. Analysis of dermatomycoses in Lanzhou district of northwestern China. *Mycopathologia*. 2005;160(4):281-4. PMID:16244895. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-005-1156-1>.
27. Coelho MPP, Mendes BG, Soprana HZ, Santos LFV, Nappi BP, Santos JI. Micose observadas em pacientes atendidos no Hospital Universitário, Florianópolis, Santa Catarina. *Rev Bras Anal Clin*. 2005;37(1):27-30.
28. Thomas J, Jacobson GA, Narkowicz CK, Peterson GM, Burnet H, Sharpe C. Toenail onychomycosis: an important global disease burden. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(5):497-519. PMID:20831675. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2009.01107.x>.
29. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2011;101(1):49-54. PMID:21242470. <http://dx.doi.org/10.7547/1010049>.
30. Lam M, Dimaano ML, Oyetakin-White P, Retuerto MA, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Silicon phthalocyanine 4 phototoxicity in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(6):3029-34. PMID:24614382. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01448-13>.
31. Wang HY, Kim H, Choi EH, Lee H. Performance of the Real Fungus-ID kit based on multiplex RT-PCR assay for the rapid detection and identification of *Trichophyton* spp. and *Microsporum* spp. in clinical specimens with suspected dermatophyte infection. *J Appl Microbiol*. 2016;120(1):234-47. PMID:26525781. <http://dx.doi.org/10.1111/jam.12993>.
32. Nenoff P, Kruger C, Ginter-Hanselmayer G, Tietz HJ. Mycology - an update. Part 1: Dermatomycoses: causative agents, epidemiology and pathogenesis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:188-209; quiz 210, 188-211; quiz 212.
33. Smriti C, Anuradha S, Kamlesh T, Isampreet K, Nitin K. Tinea corporis due to *Trichophyton violaceum*: A report of two cases. *Indian J Med Microbiol*. 2015;33(4):596-8. PMID:26470976. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.167334>.
34. Ameen M. Epidemiology of superficial fungal infections. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):197-201. PMID:20347663. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.005>.
35. Varade RS, Burkemper NM. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(2):461-78. PMID:23571040. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.01.001>.
36. Loo DS. Onychomycosis in the elderly: drug treatment options. *Drugs Aging*. 2007;24(4):293-302. PMID:17432924. <http://dx.doi.org/10.2165/00002512-200724040-00003>.
37. Sulowicz S, Piotrowska-Seget Z. Response of microbial communities from an apple orchard and grassland soils to the first-time application of the fungicide tetraconazole. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2016;124:193-201. PMID:26524652. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.10.025>.
38. Reis-Gomes A, Madrid IM, Matos CB, Telles AJ, Waller SB, Nobre MO, et al. Dermatopatias fúngicas: aspectos clínicos, diagnósticos e terapêuticos. *Acta Veterinaria Brasilica*. 2012;6:272-84.
39. Koch E, English JC 3RD. Diffuse alopecia in an adolescent female: tinea capitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2014;27(1):45-7. PMID:24588014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2013.07.003>.
40. Fernandes S, Amaro C, da Luz Martins M, Inacio J, Araujo T, Vieira R, et al. Kerion caused by *Microsporum audouinii* in a child. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2:52-4. PMID:24432216. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmcr.2013.02.002>.
41. Kechia FA, Kouoto EA, Nkoa T, Nweze EI, Fokoua DC, Fosso S, et al. Epidemiology of tinea capitis among school-age children in Meiganga, Cameroon. *J Mycol Med*. 2014;24(2):129-34. PMID:24746727. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2013.12.002>.
42. Litaïem N, Jabeur K, Kaabi W, El Khalifa J, Dhaoui MR, Youssef S, et al. Epidemiology of tinea capitis in northern Tunisia. *J Mycol Med*. 2014;24(2):175-6. PMID:24746724. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.03.002>.
43. Bendjaballah-Laliam A, Djazer H. Épidémiologie des teignes du cuir chevelu de la banlieue de Tipasa, Algérie. *J Mycol Med*. 2014;24(2):141-3. PMID:24746723. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mycmed.2014.02.008>.
44. Rebollo N, López-Barcenas AP, Arenas R. Tiña de la cabeza. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(2):91-100. PMID:18346430. [http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)74630-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0001-7310(08)74630-1).
45. Hillary T, Suys E. An outbreak of tinea capitis in elderly patients. *Int J Dermatol*. 2014;53(2):e101-3. PMID:23488592. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2012.05817.x>.

46. Fuller LC, Barton RC, Mohd Mustapa MF, Proudfoot LE, Punjabi SP, Higgins EM. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of tinea capitis 2014. *Br J Dermatol*. 2014;171(3):454-63. PMID:25234064. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13196>.
47. Hawkins DM, Smidt AC. Superficial fungal infections in children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61(2):443-55. PMID:24636655. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2013.12.003>.
48. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*. 2008;51(Suppl 4):2-15. PMID:18783559. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x>.
49. Pihet M, Bourgeois H, Maziere JY, Berlioz-Arthaud A, Bouchara JP, Chabasse D. Isolation of *Trichophyton concentricum* from chronic cutaneous lesions in patients from the Solomon Islands. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102(4):389-93. PMID:18295290. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.002>.
50. Cinotti E, Perrot JL, Labeille B, Moragues A, Raberin H, Flori P, et al. Dermatophytose de la peau glabre diagnostiquée par microscopie confocale. *Ann Dermatol Venereol*. 2014;141(2):150-2. PMID:24507212. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2013.11.007>.
51. López-Villaescusa MT, Rodriguez-Vazquez M, Martinez-Martinez ML, Gómez-Sanchez ME. Annular lesion of centrifugal growth. *Semergen*. 2015;41(2):116-7. PMID:25016944.
52. Ziemer M, Seyfarth F, Elsner P, Hipler UC. Atypical manifestations of tinea corporis. *Mycoses*. 2007;50(s2 Suppl 2):31-5. PMID:17681052. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01428.x>.
53. Fernandes NC, Akiti T, Barreiros MG. Dermatophytoses in children: study of 137 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(2):83-5. PMID:11340481. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652001000200006>.
54. Chinelli PA, Sofiatti AA, Nunes RS, Martins JE. Dermatophyte agents in the city of Sao Paulo, from 1992 to 2002. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45(5):259-63. PMID:14743665. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652003000500004>.
55. Weitzman I, Summerbell RC. The dermatophytes. *Clin Microbiol Rev*. 1995;8(2):240-59. PMID:7621400.
56. Moyano EG, Crespo-Erchiga V, González ES, González JB, García SM. [Imported tinea cruris (glutealis) caused by *Trichophyton rubrum* var. *raubitschekii* in Spain]. *Rev Iberoam Micol*. 2008;25:147-9. Spain. PMID:19071896.
57. Tavares HS, Alchorne MMA, Fischmann O. Tinea cruris epidemiology (São Paulo, Brazil). *Mycopathologia*. 2000;149(3):147-9. PMID:11307598. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1007288602016>.
58. Daniel CR 3RD, Jellinek NJ. Commentary: the illusory tinea unguium cure. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(3):415-7. PMID:20159309. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.09.001>.
59. Araújo AJG, Bastos OMP, Souza MAJ, Oliveira JC. Occurrence of onychomycosis among patients attended in dermatology offices in the city of Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2003;78:299-308.
60. Tsunemi Y, Takehara K, Miura Y, Nakagami G, Sanada H, Kawashima M. Screening for tinea unguium by Dermatophyte Test Strip. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):328-31. PMID:24117339. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12660>.
61. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol*. 2010;28(2):151-9. PMID:20347657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.006>.
62. Kazemi A. Tinea unguium in the north-west of Iran (1996-2004). *Rev Iberoam Micol*. 2007;24(2):113-7. PMID:17604428. [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1406\(07\)70024-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1406(07)70024-4).
63. Ellabib MS, Khalifa Z, Kavanagh K. Dermatophytes and other fungi associated with skin mycoses in Tripoli, Libya. *Mycoses*. 2002;45(3-4):101-4. PMID:12000510. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0507.2002.00731.x>.
64. Trotha R, Graser Y, Platt J, Koster A, König B, König W, et al. Tinea barbae caused by a zoophilic strain of *Trichophyton interdigitale*. *Mycoses*. 2003;46(1-2):60-3. PMID:12588486. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1439-0507.2003.00831.x>.
65. Aquino PMLP, Lima EO, Farias NMP. Tinea capitis em João Pessoa: visão socioeconômica. *An Bras Dermatol*. 2003;78(6):713-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962003000600006>.
66. Aste N, Pau M, Aste N. Tinea manuum bullosa. *Mycoses*. 2005;48(1):80-1. PMID:15679673. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2004.01063.x>.
67. Flores CR, Díaz MM, Caelles IP, Laguna RL. Tinea manuum inflamatória. *An Pediatr*. 2004;61:344-52. PMID:15456592.
68. Zhan P, Geng C, Li Z, Jiang Q, Jin Y, Li C, et al. The epidemiology of tinea manuum in Nanchang area, South China. *Mycopathologia*. 2013;176(1-2):83-8. PMID:23765324. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-013-9673-9>.
69. Porche DJ. Tinea pedis: a common male foot problem. *J Nurse Pract*. 2006;2(3):152-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nurpra.2006.01.012>.
70. Cheng S, Chong L. A prospective epidemiological study on tinea pedis and onychomycosis in Hong Kong. *Chin Med J (Engl)*. 2002;115(6):860-5. PMID:12123553.
71. Vanhooteghem O, Szepetiuk G, Paurobally D, Heureux F. Chronic interdigital dermatophytic infection: a common lesion associated with potentially severe consequences. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;91(1):23-5. PMID:21035887. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabetes.2010.09.016>.
72. Furtado MSS, Ihára LT, Marója MF, Castrillón AL, Salera JI. Tinea pedis na cidade de Manaus-AM, Brasil. *Acta Amazon*. 1990;20:131-6. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-43921990201136>.
73. Freitas CF, Mulinari-Brenner F, Fontana HR, Gentili AC, Hammerschmidt M. Ichthyosis associated with widespread tinea corporis: report of three cases. *An Bras Dermatol*. 2013;88(4):627-30. PMID:24068140. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131854>.
74. Adefemi SA, Odeigah LO, Alabi KM. Prevalence of dermatophytosis among primary school children in Oke-Oyi community of Kwara state. *Niger J Clin Pract*. 2011;14(1):23-8. PMID:21493987. <http://dx.doi.org/10.4103/1119-3077.79235>.

75. Brodell LA, Brodell JD, Brodell RT. Recurrent lymphangitic cellulitis syndrome: A quintessential example of an immunocompromised district. *Clin Dermatol*. 2014;32(5):621-7. PMID:25160103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.04.009>.
76. Pires CA, Santos MAL, Oliveira BF, Souza CR, Belarmino LNM, Martins MF. Infecções bacterianas primárias da pele: perfil dos casos atendidos em um serviço de dermatologia na Região Amazônica, Brasil. *Rev Pan-Amaz Saude*. 2015;6(2):45-50. <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-62232015000200006>.
77. Zisova L, Valtchev V, Sotiriou E, Gospodinov D, Mateev G. Onychomycosis in patients with psoriasis—a multicentre study. *Mycoses*. 2012;55(2):143-7. PMID:21771106.
78. Tauber A, Muller-Goymann CC. Comparison of the antifungal efficacy of terbinafine hydrochloride and ciclopirox olamine containing formulations against the dermatophyte *Trichophyton rubrum* in an infected nail plate model. *Mol Pharm*. 2014;11(7):1991-6. PMID:24490976. <http://dx.doi.org/10.1021/mp400711q>.
79. Kakourou T, Uksal U, European Society for Pediatric Dermatology. European Society for Pediatric D. Guidelines for the management of tinea capitis in children. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(3):226-8. PMID:20609140. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01137.x>.
80. McClellan KJ, Wiseman LR, Markham A. Terbinafine. An update of its use in superficial mycoses. *Drugs*. 1999;58(1):179-202. PMID:10439936. <http://dx.doi.org/10.2165/00003495-199958010-00018>.
81. Gupta AK, Drummond-Main C. Meta-analysis of randomized, controlled trials comparing particular doses of griseofulvin and terbinafine for the treatment of tinea capitis. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(1):1-6. PMID:22994156. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2012.01866.x>.
82. Gupta AK, Chaudhry M, Elewski B. Tinea corporis, tinea cruris, tinea nigra, and piedra. *Dermatol Clin*. 2003;21(3):395-400. v. PMID:12956194. [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(03\)00031-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(03)00031-7).
83. Mitra A, Kim N, Spark D, Toner F, Craig S, Roper C, et al. Use of an in vitro human skin permeation assay to assess bioequivalence of two topical cream formulations containing butenafine hydrochloride (1%, w/w). *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;82:14-9. PMID:27816671. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.11.008>.
84. Chadeganipour M, Nilipour S, Havaei A. In vitro evaluation of griseofulvin against clinical isolates of dermatophytes from Isfahan. *Mycoses*. 2004;47(11-12):503-7. PMID:15601457. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2004.01050.x>.
85. Shao PL, Huang LM, Hsueh PR. Recent advances and challenges in the treatment of invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(6):487-95. PMID:17961990. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.07.019>.
86. Portugal. Ministério da Saúde. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (Infarmed). *Prontuário terapêutico*. Lisboa: Infarmed; 2011. p. 58. Vol. 53.
87. Subissi A, Monti D, Togni G, Mailland F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs*. 2010;70(16):2133-52. PMID:20964457. <http://dx.doi.org/10.2165/11538110-000000000-00000>.
88. Dolton MJ, Perera V, Pont LG, McLachlan AJ. Terbinafine in combination with other antifungal agents for treatment of resistant or refractory mycoses: investigating optimal dosing regimens using a physiologically based pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):48-54. PMID:24126579. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02006-13>.
89. Agostinho KM, Cavalcante KMH, Cavalcanti PP, Pereira DL. Doenças dermatológicas frequentes em unidade básica de saúde. *Cogitare Enferm*. 2013;18(4):715-21. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v18i4.34927>.
90. Romagnoli C, Mares D, Bruni A, Andreotti E, Manfrini M, Vicentini CB. Antifungal activity of 5 new synthetic compounds vs. *Trichophyton rubrum* and *Epidermophyton floccosum*. *Mycopathologia*. 2002;153(3):129-32. PMID:11998873. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1014593416665>.
91. Ferreira MP, Cardoso MF, Silva FC, Ferreira VF, Lima ES, Souza JV. Antifungal activity of synthetic naphthoquinones against dermatophytes and opportunistic fungi: preliminary mechanism-of-action tests. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2014;13(1):26. PMID:24998949. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-0711-13-26>.
92. Martinez-Rossi NM, Peres NT, Rossi A. Antifungal resistance mechanisms in dermatophytes. *Mycopathologia*. 2008;166(5-6):369-83. PMID:18478356. <http://dx.doi.org/10.1007/s11046-008-9110-7>.
93. Vena GA, Chieco P, Posa F, Garofalo A, Bosco A, Cassano N. Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975. *New Microbiol*. 2012;35(2):207-13. PMID:22707134.
94. Ghannoum M. Azole resistance in dermatophytes: prevalence and mechanism of action. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1):79-86. PMID:26895366. <http://dx.doi.org/10.7547/14-109>.
95. Peres NTA, Maranhão FCA, Rossi A, Martinez-Rossi NM. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *An Bras Dermatol*. 2010;85(5):657-67. PMID:21152790. <http://dx.doi.org/10.1590/S0365-05962010000500009>.
96. Manzano-Gayosso P, Méndez-Tovar LJ, Hernández F, López-Martínez R. La resistencia a los antifúngicos: un problema emergente en México. *Gac Med Mex*. 2014;144(1):23-6. PMID:18619054.
97. Ghelardi E, Celandroni F, Gueye SA, Salvetti S, Senesi S, Bulgheroni A, et al. Potential of Ergosterol synthesis inhibitors to cause resistance or cross-resistance in *Trichophyton rubrum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2825-9. PMID:24614379. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.02382-13>.

Recebido: Oct 18, 2016

Aceito: Dec 05, 2016