

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Revisão sistemática sobre a suscetibilidade dos agentes da
cromoblastomicose a antifúngicos.**

Alessandra Helena da Silva Hellwig

Porto Alegre, dezembro de 2017.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
DISCIPLINA TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Revisão sistemática sobre a suscetibilidade dos agentes da
cromoblastomicose a antifúngicos.**

Alessandra Helena da Silva Hellwig

Trabalho de Conclusão de Curso

Profa. Dra. Maria Lúcia Scroferneker

Orientadora

Dra. Daiane Heidrich

Coorientadora

Porto Alegre, dezembro de 2017.

“Somewhere, something incredible is waiting to be known.”

(Carl Sagan)

AGRADECIMENTOS

- À minha orientadora Profa. Dra. Maria Lúcia Scroferneker, por aceitar o convite e por ter me dado a oportunidade de estagiar no laboratório de Fungos Patogênicos Humanos, e à minha coorientadora Dra. Daiane Heidrich, por todo o ensinamento fornecido durante essa jornada.
- À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e os professores que me mostraram como é importante e linda a profissão do farmacêutico.
- Aos meus pais, Wilmar e Nésia, por terem me fornecido um ensino e educação os quais pude fazer proveito e trilhar meu caminho até aqui. O apoio de vocês é fundamental.
- Às minhas irmãs Bárbara, Débora e Denise, que sempre me incentivam e me tranquilizam quando preciso. Obrigada Denise, por fornecer o computador quando precisava fazer as pesquisas. E Débora, obrigada pelos cafés da tarde para recarregar as baterias.
- Ao meu namorado Gustavo, que me escuta mesmo sem entender sobre o assunto, mas que sempre está disposto a me ajudar, dar “pitacos” e um empurrãozinho quando a preguiça bate. Tua presença durante toda essa jornada foi essencial para que eu levasse tudo de uma forma mais leve.
- Aos meus sogros, Carmen Lia e Sérgio, que sempre estiveram de portas abertas para mim, mesmo quando em maratona de estudos, e sempre preocupados com meu bem-estar.
- A todos os meus amigos que trilharam comigo durante esses 6 anos de graduação. Vocês foram essenciais.
- A todos vocês, meu muito obrigada.

Alessandra Hellwig

Este artigo foi elaborado segundo as normas da revista *Mycoses*, sendo estas apresentadas no Anexo 1.

Revisão sistemática sobre a suscetibilidade dos agentes da cromoblastomicose a antifúngicos.

Alessandra Helena da Silva Hellwig¹, Daiane Heidrich², Maria Lúcia Scroferneker³.

¹ Acadêmica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Doutora em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

³ Professora titular do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Título curto: Suscetibilidade dos agentes da cromoblastomicose.

Palavras-chave: Cromoblastomicose, atividade antifúngica, sinergismo, associação, suscetibilidade, antifúngicos, *checkerboard*.

Autor correspondente: Maria Lúcia Scroferneker, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, ICBS, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500, sala 325, CEP: 90050-170, Porto Alegre - RS, Brasil. Tel. (+55) 51-33083934 Fax. (+55) 51-33083121 (e-mail: scrofern@ufrgs.br).

RESUMO

Introdução: Cromoblastomicose é uma micose granulomatosa crônica, de progressão lenta, que afeta os tecidos cutâneo e subcutâneo causada por fungos dematiáceos. O fármaco padrão dos antifúngicos orais para o tratamento dessa micose é o itraconazol e, o de segunda escolha, terbinafina. Entretanto a taxa de cura em monoterapia com estes fármacos possui uma variação de 15 a 80%.

Objetivos: Realizar um levantamento sobre a suscetibilidade dos agentes da cromoblastomicose a antifúngicos e como se comportam quando em associação *in vitro*.

Métodos: Revisão sistemática realizada baseada nas orientações Cochrane. Para elaboração da questão de investigação foi utilizado o método PICOS. Foram incluídos nesta revisão os estudos que identificaram molecularmente o fungo, que estejam relacionados com a cromoblastomicose e ensaios de atividade antifúngica que seguem protocolos para fungos filamentosos. Foram utilizadas 47 palavras-chave e três bases de dados: PubMed, LILACS e SciELO.

Resultados: Foram incluídos 21 artigos. Destes, cinco estudos analisaram associações de antifúngicos pelo método *checkerboard*.

Conclusões: Com base nas concentrações inibitórias mínimas obtidas para cada espécie, foi possível concluir que os antifúngicos mais eficazes são terbinafina, posaconazol e itraconazol. E quanto à associação de antifúngicos, apenas *Fonsecaea monophora* e *Phialophora verrucosa* foram estudadas, sendo que as melhores combinações para cada espécie foram itraconazol-terbinafina e itraconazol-caspofungina, respectivamente.

INTRODUÇÃO

Cromoblastomicose (CBM) é uma micose granulomatosa crônica, de progressão lenta, que afeta os tecidos cutâneos e subcutâneos, podendo ser causada por diferentes espécies de fungos dematiáceos¹⁻¹². Histologicamente, a infecção é caracterizada por células muriformes^{5-7,9}, também conhecidas como células escleróticas¹¹, as quais representam a forma invasiva do fungo causador¹.

A distribuição desta micose é cosmopolita³, sendo mais frequente nas regiões subtropicais e tropicais^{3,5-9,11,12}. É considerada uma das “doenças tropicais negligenciadas”, termo usado para doenças infecciosas ignoradas nas regiões mais empobrecidas⁷.

A transmissão desta infecção ocorre em torno da área onde ocorre a implantação do agente etiológico devido a algum trauma acidental^{2,6-9,12}. As manifestações clínicas da CBM apresentam forma semelhante à da couve-flor, pois há a produção de lesões verrucosas com crostas e nodulares^{1,4,11}. Atualmente, esta doença é classificada em seis tipos clínicos: nodular, tumoral, verrucosa, placa, cicatricial e disseminação linfática^{1,2}, podendo causar severas complicações na saúde do indivíduo afetado, se este não for tratado nos estágios iniciais, assim como seu isolamento social e incapacidade para o trabalho⁷.

A etiologia desta micose tem o envolvimento de muitos fungos dematiáceos^{1,2,5,6} sendo, até então, conhecidos sete gêneros causadores^{8,10-12}: *Fonsecaea*, *Phialophora*, *Rhinochrysiella*, *Cladophialophora*, *Exophiala*, *Veronaea*¹³ e *Cyphellophora*¹⁴. Estes dois últimos foram descritos recentemente, tendo cada um deles somente uma espécie relatada: *Veronaea botryosa*¹³ e *Cyphellophora ludovingenensis*¹⁴. Entretanto, o agente etiológico mais prevalente da CBM nas áreas tropicais e subtropicais é o fungo do gênero *Fonsecaea*^{9,10}.

A identificação da espécie foi, por muitos anos, baseada apenas nas características macro e microscópicas do fungo. Isto propiciou uma estimativa precipitada e errônea quanto ao número de infecções causadas por determinado fungo, visto que este método pode ocasionar identificações limitadas em nível de espécies de um mesmo gênero devido às semelhanças entre suas características⁷. Atualmente, para

evitar estas falhas, tem-se utilizado o sequenciamento de genes através da região ITS (*Internal Transcribed Spacer*) ou outras regiões do DNA^{7,10}.

Identificando a espécie através do sequenciamento genético, métodos que sejam mais eficazes e eficientes podem ser elaborados, visando o recurso terapêutico mais adequado. No que tange a CBM, os recursos disponíveis até então englobam terapias físicas, antifúngicos, excisão cirúrgica, crioterapia, terapia local com calor, entre outros - visto que é uma doença de extrema dificuldade de cura devido à sua natureza crônica e recidivas frequentes^{2,3,8,12}. O fármaco padrão dos antifúngicos orais para CBM é o itraconazol (ITZ) e, o de segunda escolha, terbinafina (TRB). Entretanto a taxa de cura em monoterapia com estes fármacos possui uma variação de 15 a 80%¹⁵⁻²². Assim, outras opções de tratamento são cetoconazol (KTZ), posaconazol (PSZ), voriconazol (VRZ), anfotericina B (AMB) e 5-flucitosina (5-FC), podendo se buscar a combinação entre elas³.

Portanto, avaliar a suscetibilidade do agente etiológico frente a antifúngicos pode ser uma importante ferramenta para auxiliar na seleção e monitoramento do tratamento¹¹. Baseado nisso, o objetivo desta revisão é realizar um levantamento sobre a suscetibilidade dos agentes da CBM frente a antifúngicos e como se comportam quando em associação para, desta forma, analisar a necessidade de realização de teste de suscetibilidade a antifúngicos na prática clínica e avaliar a importância da identificação dos agentes em nível de espécie.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão sistemática da literatura foi realizada segundo as orientações da Cochrane^{23,24}.

Para elaboração da questão de investigação foi utilizado o método PICOS²⁵, como demonstrado na Figura 1.

P	<i>Participants</i> (participantes)	Agentes da cromoblastomicose: <i>Fonsecaea</i> spp., <i>Phialophora</i> spp., <i>Cladophialophora</i> spp., <i>Rhinoctadiella</i> spp., <i>Exophiala</i> spp., <i>Veronaea</i> spp., <i>Cyphellophora</i> spp.
I	<i>Intervention</i> (intervenções)	Estudos que realizaram testes de suscetibilidade com os agentes da cromoblastomicose com antifúngicos.
C	<i>Comparators</i> (comparações)	Quando existentes.
O	<i>Outcomes</i> (resultados)	Auxílio na seleção e monitoramento de tratamento da cromoblastomicose.
S	<i>Study design</i> (desenho de estudo)	Estudos de natureza qualitativa e quantitativa.

Figura 1. Estratégia de revisão para seleção dos estudos utilizando método PICOS.

A partir disso, critérios de aceitação e exclusão foram definidos para compor esta revisão sistemática (Fig. 2). Para a identificação e seleção dos estudos incluídos nesta revisão, foram utilizadas 47 palavras-chave. A coleta de dados foi realizada em outubro de 2017 e três bases de dados foram usadas para as buscas: PubMed (*Public Medicine*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e SciELO (*Scientific Electronic Library Online*).

Para realização desta revisão, 21 diferentes artigos foram analisados e separados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão especificados, sem restrição de datas das publicações e nos idiomas português, inglês e espanhol (S1 Fig.). Detalhes do processo de seleção de estudos estão demonstrados na Figura 2.

Em relação a associações de antifúngicos, cinco artigos realizaram esta análise em *F. monophora* e *P. verrucosa* utilizando o método *checkerboard*. Neste método, é determinado um coeficiente de interação para realizar uma análise quantitativa, o qual é chamado de Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI) que é calculado através da fórmula $FICI = (CIM\ A\ em\ combinação / CIM\ A) + (CIM\ B\ em\ combinação / CIM\ B)$. A interação é definida como sinérgica se $FICI \leq 0,5$, sem interação se $0,5 > FICI \leq 4,0$ ou antagonista se $FICI > 4,0$ ^{3,8,11,12,26}.

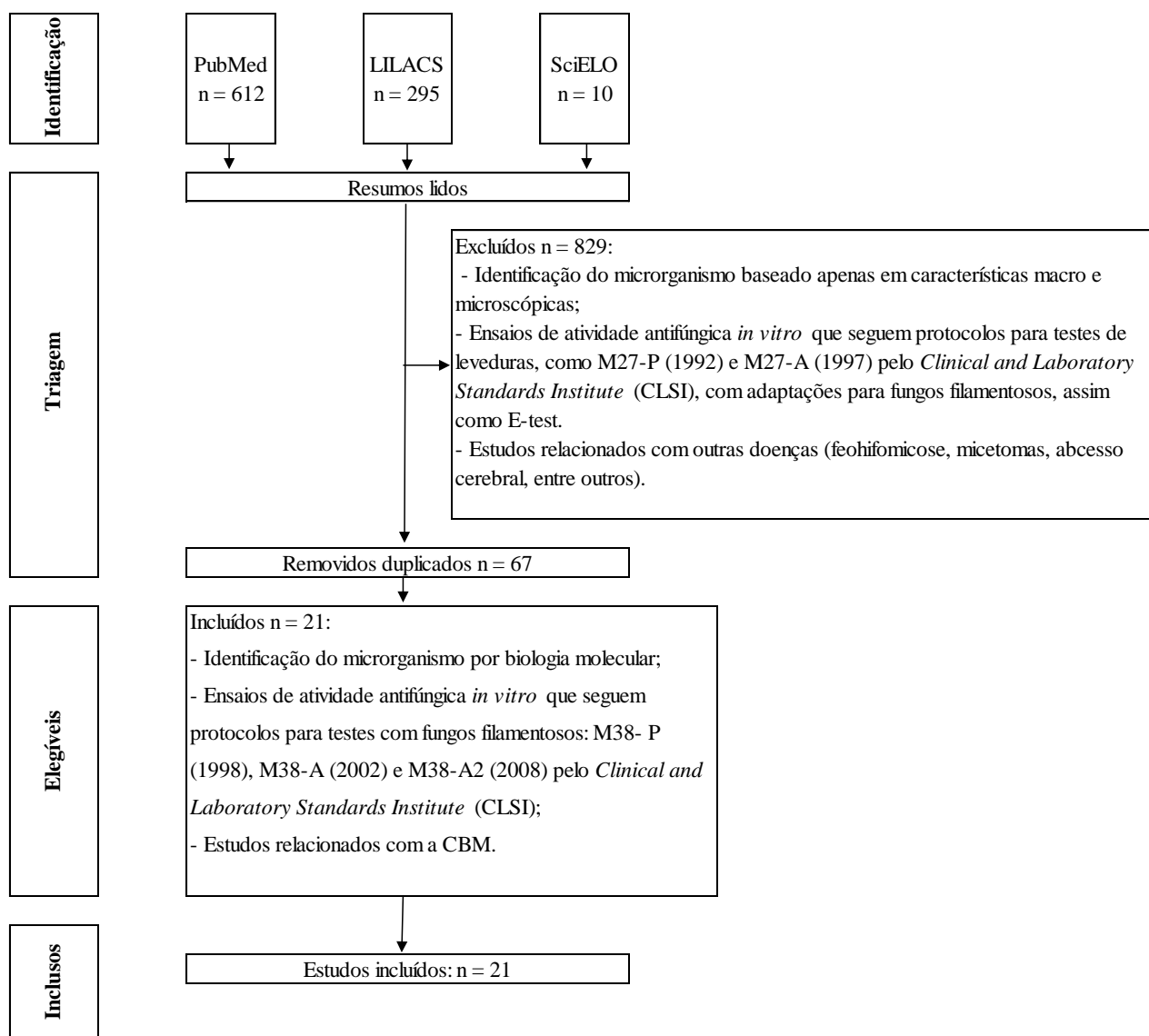


Figura 2. Processo de seleção e identificação de estudos.

RESULTADOS

Os dados obtidos na análise dos 21 artigos incluídos nesta revisão sistemática estão apresentados na Tabela 2, sendo esta composta das seguintes informações: identificação das espécies com o protocolo ou metodologia utilizada e a padronização do inóculo; concentração final de conídios no teste; número de isolados avaliados; medida de distribuição utilizada para apresentação dos resultados, sendo a seguinte ordem de prioridade para comparação: Concentração Inibitória Mínima capaz de inibir 50% dos isolados (CIM 50), média geométrica e mínimo-máximo; e resultados das

Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) obtidas dos antifúngicos avaliados em cada estudo.

Na análise sobre associações de antifúngicos, foram incluídos cinco artigos, os quais foram avaliadas as interações de combinação através dos resultados de FICI obtidos (Tabela 1).

Tabela 1. Índice de Concentração Inibitória Fracionada (FICI) resultante de diferentes associações de antifúngicos.

Espécie (n)	FICI						Referência
	TRB-AMB	TRB-VRZ	ITZ-TRB	ITZ-CAS	ITZ-MFG	AMB-5-FC	
<i>F. monophora</i> (1)	0,27	0,37					3
<i>F. monophora</i> (1)		1	0,75				12
<i>F. monophora</i> (1)		0,75	0,75				8
<i>F. monophora</i> (18)			0,16-1,13 67%*				11
<i>P. verrucosa</i> (31)			0,245-2 25,8%*	0,125-0,5 100%*	<0,141-1,25 12,9%*	0,094-2 45,2%*	26

* Porcentagem de isolados que obtiveram sinergismo entre associações de fármacos.

Sinérgica se FICI for $\leq 0,5$, sem interação se $0,5 > \text{FICI} \leq 4,0$ ou antagonista se FICI $> 4,0$

TRB: terbinafina; VRZ: voriconazol; ITZ: itraconazol; AMB: anfotericina B; 5-FC: 5-flucitosina; CAS: caspofungina; MFG: micafungina.

Tabela 2. Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) de antifúngicos contra agentes da cromoblastomicose e metodologias descritas nos 21 estudos encontrados na literatura até outubro de 2017.

Protocolo/Metodologia	UFC/mL (x10 ⁴)	n	Distribuição	CIM (µg/mL)												Referência
				TRB	VRZ	PSZ	KTZ	ITZ	AMB	FCZ	ISZ	5FC	CAS	ANI	MFG	
<i>F. pedrosoi</i>																
M38-A2*	1,5-4	1		2	2	0,25		0,5	2	>64		8	8		2	
M38-A2	0,4-5	10	CIM 50	0,015	0,125	0,125		0,03	4						9	
<i>F. monophora</i>																
M38-A2		1		0,125	1			0,125	2						3	
M38-A	0,4-5	1		0,125	0,0625			1							12	
M38-A2*	1,5-4	1		2	1	0,063		0,125	2	64		8	4		2	
M38-A	0,4-5	1		0,125	0,5			1							8	
M38-A		3	Mín-Máx	0,0313- 0,0625											10	
M38-A****	0,5-5	18	CIM 50	0,125				0,0313							11	
<i>C. carrionii</i>																
M38-A2		81	CIM 50	0,031	0,125	0,016		0,031	2	32	0,125	2	0,25		4	
M38-A2	0,4-5	29	CIM 50	0,03	0,5	0,125		0,125	4						6	
<i>P. verrucosa</i>																
M38-A2****	2,5	31	CIM 50	0,125	0,25	0,125		0,5	4	32	16	8	8		26	
<i>E. dermatitidis</i>																
M38-A**	1-4	27	CIM 50		0,125	0,03		0,5	0,5						27	
M38-A2**	0,4-3,1	20	CIM 50		0,25	0,063		0,125	0,25			4			28	
M38-A2		5	Mín-Máx		0,25-0,5	0,25-0,5		1	1						29	
M38-A2***	1	43	CIM 50	0,015	0,06			0,06	1		1				30	
M38-A2		18	Mín-Máx		0,25-0,5	0,25-1		0,5-1	0,5-1						31	
M38-A2**	0,4-3,1	81	CIM 50		0,25	0,063		0,125	0,25	16	0,5	4	2		32	
M38-A2		9	MG	0,15	0,13	0,15		0,23	0,54				>8	2,94	33	

continua

Protocolo/Metodologia	UFC/mL (x10 ⁴)	n	Distribuição	CIM (µg/mL)												Referência	
				TRB	VRZ	PSZ	KTZ	ITZ	AMB	FCZ	ISZ	5-FC	CAS	ANI	MFG		NAT
<i>E. jeanselmei</i>																	
M38-A**	1-4	8	CIM 50		0,125	≤0,015		0,03	0,5								27
M38-A2		1			0,25	0,06		0,125	1					>8		2	33
<i>E. oligosperma</i>																	
M38-A2		11	MG	0,22	0,22	0,06		0,09	0,88					6,62		3,52	33
<i>E. spinifera</i>																	
M38-A**	1-4	8	CIM 50		0,25	≤0,015		0,03	0,5								27
M38-A2***	1	4	MG	0,02	0,06			0,05					0,35				30
M38-P***		23	MG	0,26	0,3			0,05	0,7	55,05		3,44					34
M38-A2		3	MG	0,5	0,25	0,04		0,12	0,39					>8		2	33
<i>E. xenobiotica</i>																	
M38-A**	1-4	39	CIM 50		0,125	≤0,015		0,03	0,25								27
M38-A2		9	MG	0,1	0,21	0,07		0,13	0,79					4,32		3,42	33
<i>R. similis</i>																	
M38-A2****	2,5	1		0,5	2	0,5	2	1	8								7
<i>R. aquaspersa</i>																	
M38-A2	0,4-5	1		0,06	1	0,25		0,125	2								5
M38-A2*	0,5-4	3	Mín-Máx		2	0,063-0,125		0,063-0,125	1-2	32-64	2		8	1			1

* 530nm; Abs = 0.15 – 0.17 ou Trans = 68 – 71% / **530nm; Abs = 0.09 – 0.13 ou Trans = 80 – 82% / ***405nm / ****Contagem de conídios em câmara de Neubauer

TRB: terbinafina; VRZ: voriconazol; PSZ: posaconazol; KTZ: cetoconazol; ITZ: itraconazol; AMB: anfotericina B; FCZ: fluconazol; ISZ: isavuconazol; 5-FC: 5-flucitosina; CAS: caspofungina; ANI: anidulafungina; MFG: micafungina; NAT: natamicina.

CIM 50: Concentração Inibitória Mínima 50% dos isolados.

MG: Média Geométrica.

DISCUSSÃO

Para a observação dos resultados de CIMs dos antifúngicos, sugere-se que as mais baixas possuem melhor atividade em relação ao isolado clínico³⁵. Entretanto, ao realizar estudos comparativos, relacionando resultados *in vitro* com resultados *in vivo*, ainda não há pontos de corte estabelecidos para analisar a resistência e sensibilidade de antifúngicos para os agentes da CBM³⁶.

No caso de antifúngicos que não estão contempladas nos protocolos de ensaio de atividade antifúngica para fungos filamentosos, alguns autores utilizam-se, como referência para fim de comparação de resultados, pontos de corte estabelecidos em estudos para outros fungos filamentosos. Yamazaki et al³⁷ consideraram amostras sensíveis ao ITZ quando $CIM \leq 0,125 \mu\text{g/mL}$ e resistentes quando $CIM \geq 1 \mu\text{g/mL}$; sensíveis ao FCZ quando $CIM \leq 8 \mu\text{g/mL}$ e resistentes quando $CIM \geq 64 \mu\text{g/mL}$; e sensíveis ao isavuconazol (ISZ) e VRZ quando $CIM \leq 1 \mu\text{g/mL}$ e resistentes quando $CIM \geq 4 \mu\text{g/mL}$. Já Gonzáles et al.^{5,6} utilizaram $CIM \geq 4 \mu\text{g/mL}$ como resistente, $2 \mu\text{g/mL}$ como intermediário e $< 1 \mu\text{g/mL}$ como sensível a TRB (não incluído no protocolo), ITZ, PSZ, VRZ e AMB. Para realizar a análise dos resultados obtidos (Tabelas 1 e 2), foram levados em consideração os pontos de corte sugeridos nestes estudos^{5,6,37} e os propostos no protocolo M38-A2 do CLSI³⁶, como pode ser observado na Tabela 3.

O antifúngico mais utilizado nos testes foi ITZ, seguido de VRZ, AMB e PSZ, e estes são os únicos testados para todos os agentes da CBM, com exceção das espécies *Cyphellophora ludovingensis* e *Veronaea botryosa*, as quais não foram avaliados seus perfis de suscetibilidade aos antifúngicos até o momento. Todas as amostras que realizaram atividade antifúngica com ITZ, VRZ e PSZ mostraram-se sensíveis ou com resposta intermediária a estes. Já AMB obteve, além de amostras sensíveis e intermediárias, amostras resistentes, como *F. pedrosoi*, *C. carrionii*, *P. verrucosa* e *R. similis*^{6,7,9,26}.

As amostras testadas para TRB também se mostraram sensíveis ou com resposta intermediária, não apresentando resistência. Porém, este antifúngico não foi testado em todas as espécies envolvidas na infecção, assim como KTZ⁷ e natamicina (NAT)³³ que só foram avaliados em um estudo cada. ISZ também foi pouco avaliado, obtendo alta

eficácia para amostras de *C. carrionii*⁴ e *E. dermatitidis*³². Já *R. aquaspersa*¹ apresentou resposta intermediária.

Os antifúngicos 5-FC e FCZ para as quais, geralmente, fungos filamentosos exibem baixa sensibilidade, apresentam CIM > 64 µg/mL em sua maioria³⁶. Isso pôde ser observado nos estudos que avaliaram FCZ, onde nenhuma espécie obteve sensibilidade^{1,2,4,26,32,34}. Para *P. verrucosa*, foi observada resistência para 5-FC²⁶, e as amostras de *E. spinifera*^{30,34} e *E. dermatitidis*³⁰ podem ser consideradas sensíveis a este antifúngico.

As equinocandinas (CAS, ANI e MFG) avaliadas obtiveram valores de CIMs altos, sendo necessária alta concentração do fármaco para ocorrer inibição do fungo quando em comparação com os outros antifúngicos avaliados. Além disso, há poucas apresentações de formulações orais, sendo que as existentes possuem alto custo³⁸. No protocolo M38-A2, os pontos de corte para equinocandinas são dados através da Concentração Efetiva Mínima (CEM) por se mostrarem mais consistentes e reprodutíveis do que CIM³⁶, porém, dos sete estudos que analisaram esses antifúngicos, dois estudos não forneceram CEM^{1,26}.

Ao analisar as CIMs obtidas para cada espécie, foi possível concluir que os antifúngicos mais eficazes contra os agentes da CBM são ITZ, TRB, PSZ e VRZ. Em um estudo de associação entre ITZ e TRB para *F. monophora*, foi verificado sinergismo para 67% dos isolados¹¹. No entanto, dois estudos^{8,12} não obtiveram uma associação entre estes fármacos e para esta espécie. Esta diferença pode ser explicada pelo contraste do tamanho amostral, visto que os dois estudos que não obtiveram interação são relatos de casos (n=1), e o estudo que obteve sinergismo já possuía um tamanho amostral maior (n=18). A mesma situação pode ser explicada para a associação TRB-VRZ, o qual teve sinergismo para um isolado de *F. monophora*³, porém para outros dois estudos não foi obtida interação^{8,12}. Para a associação TRB-AMB foi obtido sinergismo para *F. monophora*³.

Para *P. verrucosa*, foram avaliadas as associações ITZ-TRB, ITZ-CAS, ITZ-MFG e AMB-5-FC, porém a única associação que obteve vantagem na combinação de fármacos foi ITZ-CAS (100% sinérgica para os isolados testados). As outras

associações não apresentaram vantagens para a maioria dos isolados, sendo sinérgica para 45,2% AMB-5-FC, 25,8% ITZ-TRB e 12,9% ITZ-MFG²⁶.

O antifúngico padrão para tratar CBM é ITZ, sendo um dos fármacos que apresentou maior efetividade para os agentes da CBM *in vitro*. Porém, *in vivo*, o tratamento com ITZ nem sempre se mostra eficiente³. Para estes casos, o ideal seria realizar o teste de suscetibilidade a antifúngicos.

Esta discrepância entre os resultados *in vitro* e *in vivo*, além das características fisiológicas e de conduta de tratamento do paciente, pode ser explicada pelo fato de que os testes *in vitro* são realizados com os esporos, e não com a forma parasítica dos agentes da CBM. Outro fato é o tratamento baseado apenas na identificação em nível de gênero. Como demonstrado na Tabela 3, diferentes espécies de um mesmo gênero podem apresentar um perfil de suscetibilidade distinto frente a um mesmo antifúngico, como é o caso de espécies de *Rhinocladiella*, entretanto todas as espécies se mostram suscetíveis a ITZ e TRB, que são os fármacos de escolha para tratamento da CBM. Assim, a identificação em nível de espécie na prática clínica não é necessária, porém é importante para compor os dados epidemiológicos. No entanto, a atividade antifúngica é interessante ser realizada em casos de resistências ao tratamento de escolha ou em casos de recidivas para obter o perfil de suscetibilidade e direcionar o tratamento mais adequado para o paciente.

Tabela 3. Relação das respostas dos agentes da cromoblastomicose frente ao antifúngico utilizado.

Espécies	Antifúngicos								
	TRB	VRZ	PSZ	KTZ	ITZ	AMB	FCZ	ISZ	5-FC
<i>F. pedrosoi</i>	S, I	S, I	S		S	I, R	R		
<i>F. monophora</i>	S, I	S, I	S		S, I	I	R		
<i>C. carrionii</i>	S	S	S		S	I, R	I	S	
<i>P. verrucosa</i>	S	S	S		S	R	I		R
<i>E. dermatitidis</i>	S	S	S, I		S, I	S, I	I	S	S
<i>E. jeanselmei</i>		S	S		S	S, I			
<i>E. oligosperma</i>	S	S	S		S	S			
<i>E. spinifera</i>	S	S	S		S	S	I		S
<i>E. xenobiotica</i>	S	S	S		S	S			
<i>R. similis</i>	S	I	S	I	I	R			
<i>R. aquaspersa</i>	S	I	S		S	I	I, R	I	

TRB: terbinafina; VRZ: voriconazol; PSZ: posaconazol; KTZ: cetoconazol; ITZ: itraconazol; AMB: anfotericina B; FCZ: fluconazol; ISZ: isavuconazol; 5-FC: 5-flucitosina.

S: sensível; I: intermediário; R: resistente.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPERGS (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul) e à CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo suporte.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse com o presente artigo.

REFERÊNCIAS

1. BADALI, H. et al. *Rhinochadiella aquaspersa*, proven agent of verrucous skin infection and a novel type of chromoblastomycosis. *Medical mycology*. 2010; 48 (5): 696-703.

2. BADALI, Hamid et al. Chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi* and *F. monophora* in Cuba. *Mycopathologia*. 2013; 175 (5-6): 439-444.
3. DABOIT, Tatiane Caroline et al. A case of relapsed chromoblastomycosis due to *Fonsecaea monophora*: antifungal susceptibility and phylogenetic analysis. *Mycopathologia*. 2013; 176 (1-2): 139-144.
4. DENG, S. et al. In vitro antifungal susceptibility of *Cladophialophora carrionii*, agent of human chromoblastomycosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, p. AAC. 02114-12, 2013.
5. GONZÁLEZ, Gloria M. et al. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella aquaspersa*. *Medical mycology case reports*. 2013; 2: 148-151.
6. GONZÁLEZ, Gloria M. et al. Molecular diversity of *Cladophialophora carrionii* in patients with chromoblastomycosis in Venezuela. *Medical mycology*. 2013; 51 (2): 170-177.
7. HEIDRICH, Daiane et al. Chromoblastomycosis caused by *Rhinocladiella similis*: Case report. *Medical mycology case reports*. 2017; 16: 25-27.
8. HU, Yongxuan et al. Photodynamic therapy combined with terbinafine against chromoblastomycosis and the effect of PDT on *Fonsecaea monophora* in vitro. *Mycopathologia*. 2015; 179 (1-2): 103-109.
9. CAROLINA ROJAS, O. et al. Phenotypic and molecular identification of *Fonsecaea pedrosoi* strains isolated from chromoblastomycosis patients in Mexico and Venezuela. *Mycoses*. 2015; 58 (5): 267-272.
10. ZHANG, Junmin et al. Successful treatment for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea monophora*: a report of three cases in Guangdong, China. *Mycoses*. 2008; 52 (2): 176-181.
11. ZHANG, Jun-min et al. Synergistic effects of terbinafine and itraconazole on clinical isolates of *Fonsecaea monophora*. *European Journal of Dermatology*. 2009; 19 (5): 451-455.
12. YANG, Yabo et al. A refractory case of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea monophora* with improvement by photodynamic therapy. *Medical mycology*. 2012; 50 (6): 649-653.
13. ZHU, Cheng-Yao et al. Cutaneous Chromoblastomycosis Caused by *Veronaea botryosa*. *Mycopathologia*. 2015; 180 (1-2): 123-129.

14. GOMES, Renata R. et al. Molecular epidemiology of agents of human chromoblastomycosis in Brazil with the description of two novel species. *PLoS neglected tropical diseases*. 2016; 10 (11): e0005102.
15. QUEIROZ-TELLES, Flavio et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medical mycology*. 2009; 47 (1): 3-15.
16. BONIFAZ, A.; CARRASCO-GERARD, E.; SAUL, A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses*. 2001; 44 (1-2): 1-7.
17. QUEIROZ-TELLES, Flavio; DE CL SANTOS, Daniel Wagner. Challenges in the therapy of chromoblastomycosis. *Mycopathologia*. 2013; 175 (5-6): 477-488.
18. QUEIROZ-TELLES, FLÁVIO et al. Itraconazole in the treatment of chromoblastomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*. *International journal of dermatology*. 1992; 31 (11): 805-812.
19. RESTREPO, Angela et al. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1988; 544 (1): 504-516.
20. TANUMA, H. et al. Case Report. A case of chromoblastomycosis effectively treated with terbinafine. Characteristics of chromoblastomycosis in the Kitasato region, Japan Fallbericht. Ein wirksam mit Terbinafin behandelter Chromoblastomykose-Fall. Charakteristika der Chromoblastomykose in Kitasato, Japan. *MYCOSES-BERLIN*. 2000; 43 (1/2): 79-83.
21. ESTERRE, P. et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *British Journal of Dermatology*. 1996; 134 (s46): 33-36.
22. BONIFAZ, A. et al. Treatment of chromoblastomycosis with terbinafine: experience with four cases. *Journal of dermatological treatment*. 2005; 16 (1): 47-51.
23. BENTO, Teresa. Revisões sistemáticas em desporto e saúde: Orientações para o planeamento, elaboração, redação e avaliação/Guidelines for planning, conducting, reporting and evaluating Systematic Reviews in Sport and Health. *Motricidade*. 2014; 10 (2): 107.

24. Site Cochrane Brasil. Disponível em: <http://brazil.cochrane.org/>. Acessado em 09 de novembro de 2017.
25. DA COSTA SANTOS, Cristina Mamédio; DE MATTOS PIMENTA, Cibele Andrucio; NOBRE, Moacyr Roberto Cuce. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2007; 15 (3): 508-511.
26. LI, Yali; WAN, Zhe; LI, Ruoyu. In vitro activities of nine antifungal drugs and their combinations against *Phialophora verrucosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014; 58 (9); 5609-5612.
27. FOTHERGILL, Annette W.; RINALDI, Michael G.; SUTTON, Deanna A. Antifungal susceptibility testing of *Exophiala* spp.: a head-to-head comparison of amphotericin B, itraconazole, posaconazole and voriconazole. *Medical mycology*. 2009; 47 (1): 41-43.
28. YAZDANPARAST, S. A. et al. Consistent high prevalence of *Exophiala dermatitidis*, a neurotropic opportunist, on railway sleepers. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*, 2017.
29. GAO, Lujuan et al. Evaluation of the Effects of Photodynamic Therapy Alone and Combined with Standard Antifungal Therapy on Planktonic Cells and Biofilms of *Fusarium* spp. and *Exophiala* spp. *Frontiers in microbiology*. 2016; 7.
30. DUARTE, Ana Paula Miranda et al. In vitro susceptibility of environmental isolates of *Exophiala dermatitidis* to five antifungal drugs. *Mycopathologia*. 2013; 175 (5-6): 455-461.
31. GAO, Lujuan et al. INK128 Exhibits Synergy with Azoles against *Exophiala* spp. and *Fusarium* spp. *Frontiers in microbiology*. 2016; 7.
32. BADALI, H. et al. Microdilution in vitro antifungal susceptibility of *Exophiala dermatitidis*, a systemic opportunist. *Medical mycology*. 2011; 49 (8): 819-824.
33. BORMAN, Andrew M. et al. Rapid Identification of Clinically Relevant Members of the Genus *Exophiala* by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry and Description of Two Novel Species, *Exophiala campbellii* and *Exophiala lavatrina*. *Journal of Clinical Microbiology*. 2017; 55 (4): 1162-1176.

34. VITALE, R. G.; HOOG, GS de. Molecular diversity, new species and antifungal susceptibilities in the *Exophiala spinifera* clade. *Medical mycology*. 2002; 40 (6): 545-556.
35. REVANKAR, Sanjay G.; SUTTON, Deanna A. Melanized fungi in human disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23 (4): 884-928.
36. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi, 2nd edn. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008. Approved Standard M38-A2. Available from: http://shop.clsi.org/site/Sample_pdf/M38A2_sample.pdf. Acessado em 06 de dezembro de 2017.
37. YAMAZAKI, Toshikazu et al. *In vitro* activity of isavuconazole against 140 reference fungal strains and 165 clinically isolated yeasts from Japan. *International journal of antimicrobial agents*. 2010; 36 (4): 324-331.
38. NAJAFZADEH, Mohammad J. et al. In vitro activities of eight antifungal drugs against 55 clinical isolates of *Fonsecaea* spp. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010; 54 (4): 1636-1638.

MATERIAL SUPLEMENTAR:

Bases de dados:

[PubMed](#) [Lilacs](#) [Scielo](#)

Palavras chave	Encontrados			Incluídos			Excluídos			Repetidos	TOTAL
Chromoblastomycosis AND checkerboard	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Fonsecaea AND checkerboard	2	3	0	1	1	0	1	2	0	-1	1
Cladophialophora AND checkerboard	1	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0
Exophiala AND checkerboard	5	4	0	1	1	0	4	3	0	-1	1
Phialophora AND checkerboard	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0
Rhinocladiella AND checkerboard	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Veronaea AND checkerboard	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyphellophora AND checkerboard	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromoblastomycosis AND antifungal synergism	8	4	0	1	1	0	7	3	0	-1	1
Fonsecaea AND antifungal synergism	7	6	0	1	2	0	6	4	0	-3	0
Cladophialophora AND antifungal synergism	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0
Exophiala AND antifungal synergism	5	5	0	0	0	0	5	5	0	0	0
Phialophora AND antifungal synergism	1	4	0	0	0	0	1	4	0	0	0
Rhinocladiella AND antifungal synergism	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0
Veronaea AND antifungal synergism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyphellophora AND antifungal synergism	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromoblastomycosis AND antifungal combination	64	59	2	4	4	0	60	55	2	-5	3
Fonsecaea AND antifungal combination	36	34	1	4	4	0	32	30	1	-8	0
Cladophialophora AND antifungal combination	20	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0
Exophiala AND antifungal combination	29	26	0	0	0	0	29	26	0	0	0
Phialophora AND antifungal combination	19	35	0	1	1	0	18	34	0	-2	0
Rhinocladiella AND antifungal combination	5	6	0	0	0	0	5	6	0	0	0
Veronaea AND antifungal combination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyphellophora AND antifungal combination	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromoblastomycosis AND antifungal activity	30	1	0	2	0	0	28	1	0	0	2
Fonsecaea AND antifungal activity	23	1	0	2	0	0	21	1	0	-2	0
Cladophialophora AND antifungal activity	14	1	1	0	0	0	14	1	1	0	0
Exophiala AND antifungal activity	39	2	2	2	0	0	37	2	2	-1	1
Phialophora AND antifungal activity	17	0	0	0	0	0	17	0	0	0	0
Rhinocladiella AND antifungal activity	3	1	1	0	0	0	3	1	1	0	0
Veronaea AND antifungal activity	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cyphellophora AND antifungal activity	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Chromoblastomycosis AND antifungal sensitivity	29	1	0	11	0	0	18	1	0	-5	6
Fonsecaea AND antifungal sensitivity	31	1	0	6	0	0	25	1	0	-6	0
Cladophialophora AND antifungal sensitivity	20	0	0	2	0	0	18	0	0	-2	0
Exophiala AND antifungal sensitivity	56	0	0	6	0	0	50	0	0	-2	4
Phialophora AND antifungal sensitivity	24	0	0	1	0	0	23	0	0	-1	0
Rhinocladiella AND antifungal sensitivity	6	0	0	3	0	0	3	0	0	-3	0
Veronaea AND antifungal sensitivity	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Cyphellophora AND antifungal sensitivity	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Chromoblastomycosis AND antifungal susceptibility	24	1	1	6	0	0	18	1	1	-5	1
Fonsecaea AND antifungal susceptibility	16	0	1	3	0	0	13	0	1	-3	0
Cladophialophora AND antifungal susceptibility	10	0	1	1	0	0	9	0	1	-1	0
Exophiala AND antifungal susceptibility	43	0	0	7	0	0	36	0	0	-6	1
Phialophora AND antifungal susceptibility	11	60	0	0	6	0	11	54	0	-6	0
Rhinocladiella AND antifungal susceptibility	5	8	0	2	1	0	3	7	0	-3	0
Veronaea AND antifungal susceptibility	2	2	0	0	0	0	2	2	0	0	0
Cyphellophora AND antifungal susceptibility	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Total incluído										21	

S1Fig. Esquema de busca de estudos publicados até outubro de 2017 nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO.

Anexo 1:**Normas da revista *Mycoses*****GENERAL**

Mycoses is dedicated to the publication of manuscripts on topics concerning medical or veterinary mycology. Studies on plant pathology or mycological papers on fungi not related to human or veterinary medicine do not lie within the scope of *Mycoses* and will not be accepted. Manuscripts may be published as original communication of normal or short length (Short communication). The submission of review articles both of the minireview and the full-length type is particularly encouraged. Only papers submitted in English will be accepted (this does not exclude the Latin text required for the description of new species or genera).

The editors reserve the right not to accept papers unless adherence to the principles given in the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication NIH) is clear.

No charge is made for publication but authors will be required to pay for extensive alterations to agreed papers at proof stage.

EARLY VIEW

Mycoses is covered by Early View articles for articles that are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts are submitted to *Mycoses* online, i.e. electronically, from the corresponding author's *Mycoses* ScholarOne Manuscript (formerly known as

Manuscript Central) account. You will need your files in an electronic format, an Internet connection, and a user ID and password for the site. To begin a new submission, go to Manuscript Central and log in or create an account to get your user ID and password. Full instructions are provided on the site.

If assistance is needed, the Editorial Office can be contacted and will readily provide any help users need to upload their manuscripts.

Ann O'Mahony Mycoses Editorial Office MYCedoffice@wiley.com
MYCedoffice@gmail.com Authors for whom English is a second language may choose to have their manuscript professionally edited before submission. We are unable to accept any Manuscript submitted in inaccessible English or in a form unsuitable for effective peer review. (http://authorservices.wiley.com/bauthor/english_language.asp)

ELECTRONIC SUBMISSION

Manuscripts should be uploaded as Word (.doc) or Rich Text Format (.rft) files plus separate figure files. JPEG, TIFF or EPS files are acceptable for submission, but only high-resolution JPEG, TIFF or EPS files are suitable for printing. The files will be automatically converted to a PDF document on upload and will be used for the review process. The text file must contain the entire manuscript including title page, abstract, text, references, tables, and figure legends, but no embedded figures. Figure tags should be included in the file.

Manuscripts should be formatted as described in Mycoses' Author Guidelines (below). When preparing your file, please use only standard fonts such as Times, Times New Roman or Arial for text, and Symbol font for Greek letter, to avoid inadvertent character substitutions. In particular, please do not use Japanese or other Asian fonts. Do not use automated or manual hyphenation.

For more information on preparing manuscripts for online submission, please read the detailed instructions at Manuscript Central. Additional help is available by emailing support@scholarone.com/.

Authors are encouraged to provide names of potential reviewers for their manuscript. All acceptable material submitted for publication is forwarded to the Deputy Editor in charge of the particular field who together with two further referees makes a judgement

on the paper. The votes of the independent referees as well a preliminary suggestion of acceptance or rejection is forwarded by the Deputy Editor to the Editors who make the final decision on their individual specialty. Authors must inform the Editors of any possible conflict of interest capable of influencing their judgement and if necessary, a disclaimer will be included.

Revised manuscripts must be uploaded within 2 months of authors being notified of conditional acceptance pending satisfactory revision. Authors resubmitting manuscripts should follow the same procedures as for submission of new manuscripts. If accepted, papers become the copyright of the journal. After acceptance please make sure that the final manuscript and the figure files are uploaded. The figures must be high-resolution scans (JPEG, TIFF or EPS files). Detailed information on our digital illustration standards is available at Author Services.

ORIGINAL ARTICLES AND REVIEWS

Text

Authors should aim for a concise readable style. Spelling should follow the Concise Oxford Dictionary, and The Oxford Dictionary for Writers and Editors. The Editors reserve the right to make corrections, both literary and technical, to the papers.

All pages must be numbered consecutively in the upper right-hand corner of each page. Starting with the title page as p.1, the pages should be numbered in the following order: title page, summary and key words, text, acknowledgements, references, tables, figure legends.

The following items should each start on a separate page.

Title Page

This should bear (1) the title, (2) the names of all authors, (3) the institutions of origin with brief addresses, (4) a short title of not more than 50 characters (including spaces) to be used as a running head, (5) a list of up to eight key words for indexing purposes, and (6) the name and full postal address (with phone and fax numbers and e-mail address) of the author who will be responsible for reading the proofs (the corresponding author).

The corresponding author must keep the Mycoses office informed of any change in details until the paper is published. Authors should keep a copy of their manuscript.

Summary

Normally in less than 210 words, this should indicate clearly the scope and main conclusions of the paper. Original articles should have a structured abstract, comprising the five headings: Background, Objectives, Patients/Methods, Results and Conclusions.

Main Text

Papers should be divided into sections headed (1) introduction, (2) materials and methods (or patients and methods/subjects and methods if human patients/subjects were used), (3) results, (4) discussion (5) acknowledgements, and (6) Conflict of Interest. Avoid an excess of sub-headings - two further divisions, if necessary, should be adequate.

The introduction should explain why the work was done and briefly introduce the scope and contents of the paper. Essential details should be included in materials and methods, including experimental design and statistical analysis. Results should be recorded in the past tense. The discussion should present the author's results in the broader context of other work on the subject. Acknowledgements should be as brief as possible.

References

References should be cited using the AMA style (see examples below).

The references in the manuscript text should be numbered consecutively in the order in which they appear and indicated by Arabic numerals as superscripts. The reference list, presented in numerical order, should include the names of all authors (if there are more than six authors, only the first three should be given followed by et al.), the full title of the article, title of publication (abbreviated in accordance with Index Medicus), the year, volume number and first and last page numbers. References to books should, in addition, include the names of the editor, the edition number, where appropriate, and the town of origin and name of publisher. The accuracy of the reference is the responsibility of the author. Examples are given below.

Journals:

Bigby ME. The end of the sunscreen and melanoma controversy: a quantitative review. *Ann Intern Med.* 2003; 139(12):966-978.

Klein R, Hein BEK, Moss SE, et al. The relation of retinal vessel rarilxtr to the incidence and progression of diabetic retinopathy, XIX: the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthbalmol* 2004; 122(1):76-83.

Smeeth L, Iliffe S. The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature.* 2004; 427(6974):510-517. doi: 10.1038/nature02312.

Books:

Modlin J, Jenkins P. *Decision Analysis in Planning for a Polio Outbreak in the United States.* San Francisco, CA: Pediatric Academic Societies; 2004.

Adkinson N, Yunginger J, Busse W, Bochner B, Holgate S, Middleton E, eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice.* 6th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2003.

Solensky R. Drug allergy: desensitization and treatment of reactions to antibiotics and aspirin. In: Lockey P, ed. *Allergens and Allergen Immunotherapy.* 3rd ed. New York, NY: Marcel Dekker; 2004:585-606.

World Health Organization. *Injury: A Leading Cause of the Global Burden of Disease,* 2000. Geneva, Switzerland: World Health Organization/Plenum; 2002.

Websites:

International Society for Infectious Diseases. ProMED-mail Web site. [hnp://www.promedmail.org](http://www.promedmail.org). Accessed April 29, 2004.

Software:

Epi Info [computer program]. Version 3.2. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2004

TABLES

These must be numbered consecutively with Arabic numerals and typed on separate sheets carrying an appropriate legend and presented in a way that makes the table selfexplanatory.

Numerical results should be expressed as means with the relevant standard errors and/or statistically significant differences, quoting probability levels (P-values). Three significant figures are usually sufficient for mean values and standard errors should be quoted two or three more decimals than the mean.

The only lines appearing in the table should be horizontal and all decimals should be aligned in columns. The placement of all tables should be indicated in the text, being referred to as Table 1 or Tables 2 and 3.

FIGURES

Figures should be numbered in sequence in Arabic numerals as they appear in the text. Labels, lettering and symbols etc. must be professionally prepared and should be uniform. Lines should be of sufficient thickness to stand reduction (no less than 4 mm wide for a 50% reduction), and letters should be a minimum of 14 pt Times New Roman or an equivalent size. Acceptable symbols for experimental points are j , r , o , \sim , p , ϕ . The symbols $+$ and \times will not be accepted.

Legends should be typed on a separate sheet and consist of a short title together with a brief explanatory paragraph. The legend must make the meaning of each figure understandable without further reference to the text. Photomicrographs should state the original magnification.

The position of all figures should be indicated in the text and should be referred to as Fig. 1 or Figs 1 and 3. Figure 1 should be written out in full if at the beginning of a sentence.

Mycoses is accepting coloured figures FREE of charge.

ELECTRONIC ARTWORK

Vector graphics (e.g. line artwork) should be saved in Encapsulated Postscript Format (EPS), and bitmap files (e.g. photographs) in Tagged Image File Format (TIFF). Please do not use any pixel-oriented programs. Scanned figures (only in TIFF format) should have a resolution of 300 dpi (halftone) or 600 to 1200 dpi (line drawings) in relation to the reproduction size. Colour graphics should be created using the CMYK colour palette

(print colours), not RGB (monitor colours). There is a charge for alterations to figures when carried out by the publisher.

Full details of submission of figures in electronic format are available at Author Services.

If figures have more than one part, each part should be labelled (preferably) in the top left-hand corner with lower-case letters in parentheses e.g. a figure with two parts would be labelled (a) and (b). In the text this should be referred to as Fig. 1a or Figs 2a, b.

Figures should be planned to fit the printed column, i.e. 7.9 cm wide for single column and 16.5 cm wide for double column.

Photographs can be up to twice the reproduction size and must be unmounted glossy prints showing good detail and moderate contrast.

UNITS, SYMBOLS and ABBREVIATIONS

SI (Système International) units should be used and should conform with the lists printed Units, Symbols and Abbreviations - A Guide for Biological and Medical Editors and Authors 4th edn as published by the Royal Society of Medicine. Nomenclature of disease should follow the International Classification of Disease, published by the World Health Organization, as far as possible.

When first mentioned, cumbersome medical names should be abbreviated for later reference in the text. Latin bi-nominals should abbreviate the genera to the initial letter after the first mention unless it begins a sentence.

Doses of drugs should be given as unit weight per body weight, e.g. mmol kg⁻¹. Rates should be expressed with negative indices. Concentrations should be given in terms of molarity, e.g. mmol l⁻¹, not mM.

Numerals are to be used from 10 upwards; and the 24-hour clock, e.g. 21.00 hours, should be used.

MATERIALS

The source of all materials used should be given stating company, city and country.

Verification of the identity of living specimens used must take place through sequencing, or by consultation of taxonomists working at a reference centre. Specimens analyzed must remain accessible for later reference. Strains should be deposited in one of the major culture collections, and sequences in a public data bank. Collection and sequence numbers must be cited in the text. It is recommended that new taxa are deposited in MycoBank. Descriptions of new taxa must comply with the rules of the International Code of Botanical Nomenclature.

CASE REPORTS

Mycoses no longer accepts case reports in the traditional formats. There are two exceptions to this rule. If a report describes the first case of a previously unknown fungal disease, you may inquire with the editors whether the case should be submitted to Mycoses. Otherwise authors are encouraged to write a review article on a disease and add a succinct description of an illustrative case to enhance understanding of the typical clinical features.

AUTHOR SERVICES

Online production tracking is now available for your article through Author Services: Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting the manuscript.

Visit Author Services for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more.

Guidelines for Cover Submission: If you would like to send suggestions for artwork related to your manuscript to be considered to appear on the cover of the journal, please follow these general guidelines.

COPYRIGHT ASSIGNMENT

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement.

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions For authors choosing OnlineOpen If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services and Wiley Open Access.

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and Conditions http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright-License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) or the Austrian Science Fund (FWF) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with your Funder requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

PROOFS

The corresponding author will receive an email alert containing a link to a web site. A working e-mail address must therefore be provided for the corresponding author. The proof can be downloaded as a PDF (portable document format) file from this site. Acrobat Reader will be required in order to read this file. This software can be downloaded (free of charge) from Adobe.

This will enable the file to be opened, read on screen and printed out in order for any corrections to be added. Further instructions will be sent with the proof. Hard copy proofs will be posted if no e-mail address is available. Excessive changes made by the author in the proofs, excluding typesetting errors, will be charged separately.

ONLINEOPEN

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article freely available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley Online Library, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. Please click here

for further information about OnlineOpen. Prior to acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

OFFPRINTS

A PDF offprint of the online published article will be provided free of charge to the corresponding author, and may be distributed subject to the Publisher's terms and conditions. Paper offprints of the printed published article may be purchased if ordered via the method stipulated on the instructions that will accompany the proofs. Printed offprints are posted to the correspondence address given for the paper unless a different address is specified when ordered. Note that it is not uncommon for printed offprints to take up to eight weeks to arrive after publication of the journal.

AUTHOR MATERIAL ARCHIVES POLICY

Please note that unless specifically requested, Wiley will dispose of all hardcopy or electronic material submitted two months after publication. If you require the return of any material submitted, please inform the editorial office or Production Editor as soon as possible if you have not yet done so.

Last update: February 2015.