

Paracoccidiodomicose

Candidíase

Kelly Ishida

Laboratory of Antifungal Chemotherapy

Department of Microbiology

Institute of Biomedical Sciences

University of São Paulo



L · Q · A
LAB DE QUIMIOTERAPIA ANTIFÚNGICA

Contato:

ishidakelly@usp.br

Classificação das micoses

Micose	Tecido	Espécies
Superficial	Extrato córneo do tecido epitelial, pelo e cabelo	<i>Malassezia furfur</i> <i>Hortaea werneckii</i> <i>Piedraia hortae</i> <i>Trichosporon</i> spp.
Cutânea	Porções queratinizadas da pele, pelo e cabelo	<i>Trichophyton</i> spp. <i>Microsporum</i> spp. <i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida</i> spp.
Subcutânea	Derme, músculos e tecido conjuntivo	<i>Sporothrix</i> spp. <i>Fonsecaea pedrosoi</i> e outros
Sistêmica endêmica	Inicia-se com uma infecção pulmonar podendo atingir qualquer órgão	<i>Paracoccidioides</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Coccidioides</i> spp.
Sistêmica	Qualquer tecido	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i>

- 1,7 bilhões de pessoas – Infecções fúngicas
- 1-2 milhões de pessoas - Infecções fúngicas invasivas
- Altas taxas de mortalidade

Table 1. Statistics of the 10 most significant invasive fungal infections.

Disease (most common species)	Location	Estimated life-threatening infections/ year at that location*	Mortality rates (% in infected populations)*
Opportunistic invasive mycoses			
Aspergillosis (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Worldwide	>200,000	30–95
Candidiasis (<i>Candida albicans</i>)	Worldwide	>400,000	46–75
Cryptococcosis (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	Worldwide	>1,000,000	20–70
Mucormycosis (<i>Rhizopus oryzae</i>)	Worldwide	>10,000	30–90
Pneumocystis (<i>Pneumocystis jirovecii</i>)	Worldwide	>400,000	20–80
Endemic dimorphic mycoses* [†]			
Blastomycosis (<i>Blastomyces dermatitidis</i>)	Midwestern and Atlantic United States	~3,000	<2–68
Coccidioidomycosis (<i>Coccidioides immitis</i>)	Southwestern United States	~25,000	<1–70
Histoplasmosis (<i>Histoplasma capsulatum</i>)	Midwestern United States	~25,000	28–50
Paracoccidioidomycosis (<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>)	Brazil	~4,000	5–27
Penicilliosis (<i>Penicillium marneffeii</i>)	Southeast Asia	>8,000	2–75

*Most of these figures are estimates based on available data, and the logic behind these estimates can be found in the text and in the Supplementary Materials. [†]Endemic dimorphic mycoses can occur at many locations throughout the world. However, data for most of those locations are severely limited. For these mycoses, we have estimated the infections per year and the mortality at a specific location, where the most data are available.

Infeção x doença

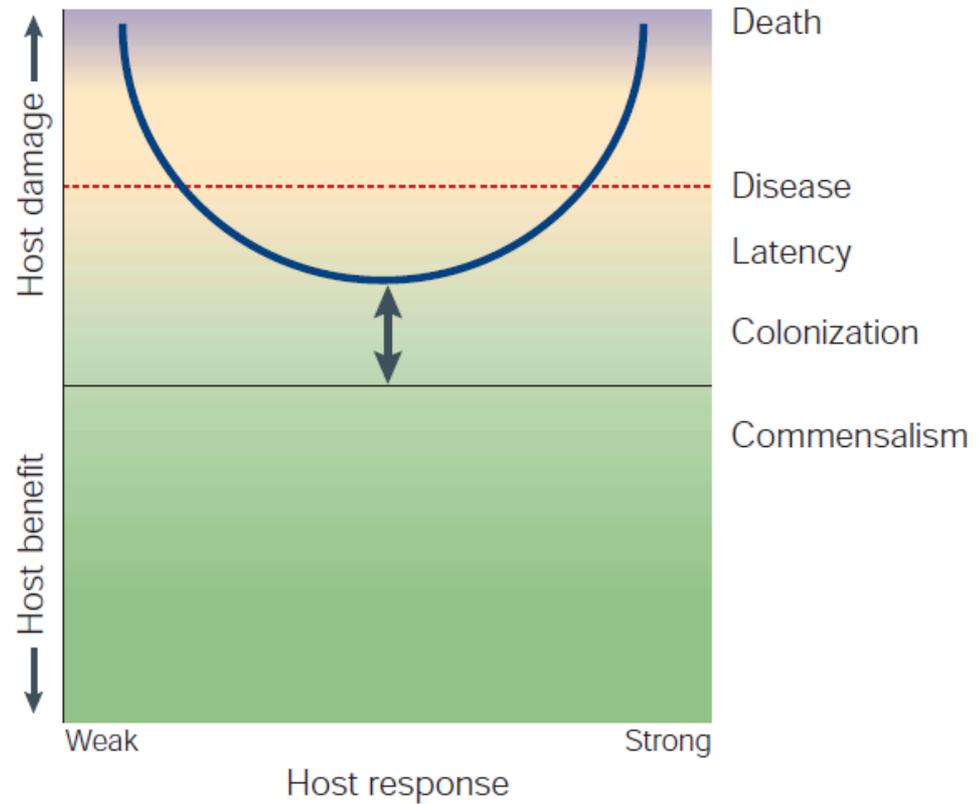
Infeção

colonização de um agente infeccioso

Doença (do latim *dolentia*,
padecimento)

distúrbio das funções de um órgão,
da psique ou do organismo como
um todo que está associado
a sintomas específicos.

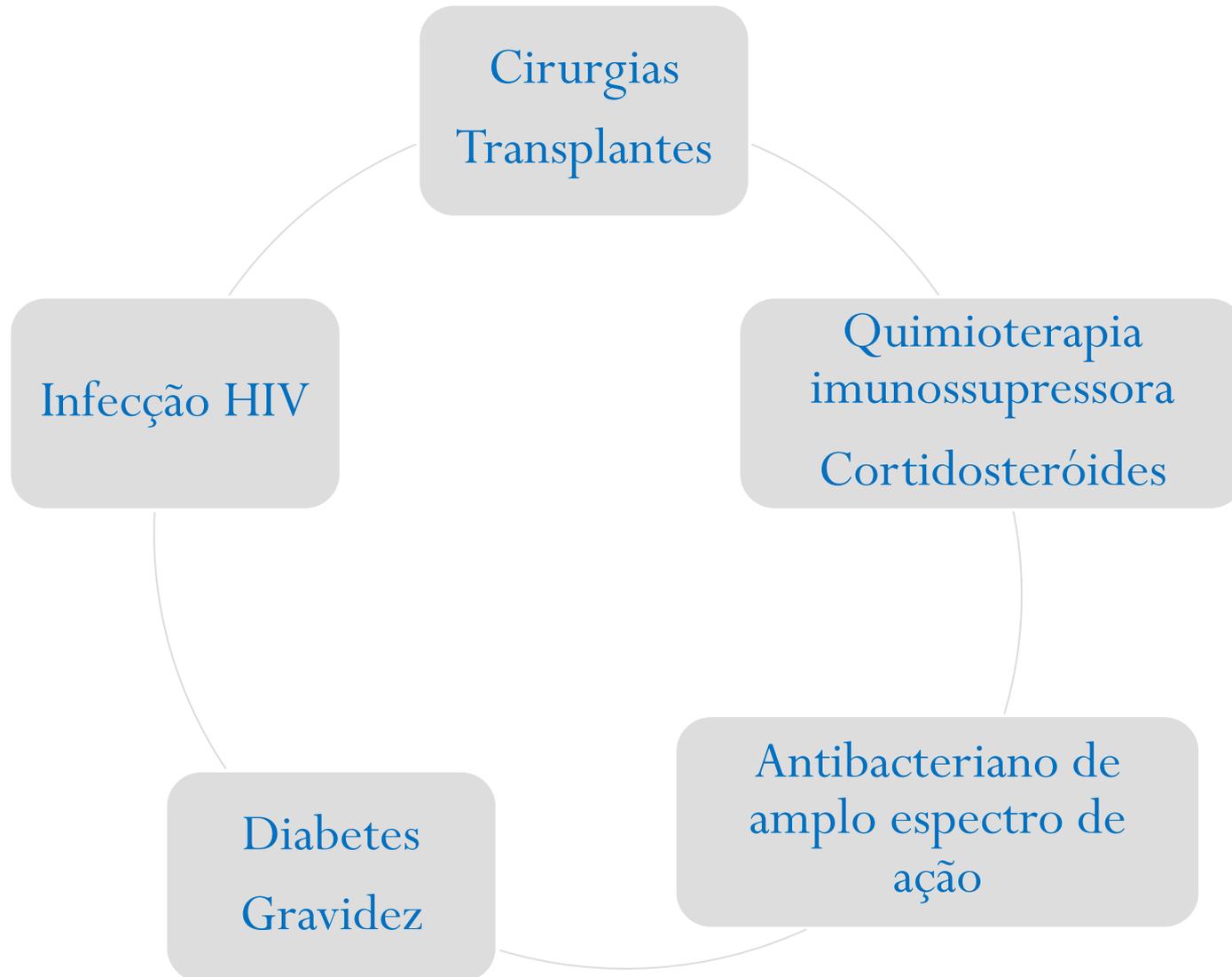
**A doença ocorre quando o
organismo não consegue mais
manter a homeostase.**



Sistema imunológico
X

Fatores de virulência

Fatores predisponentes – relacionadas ao hospedeiro

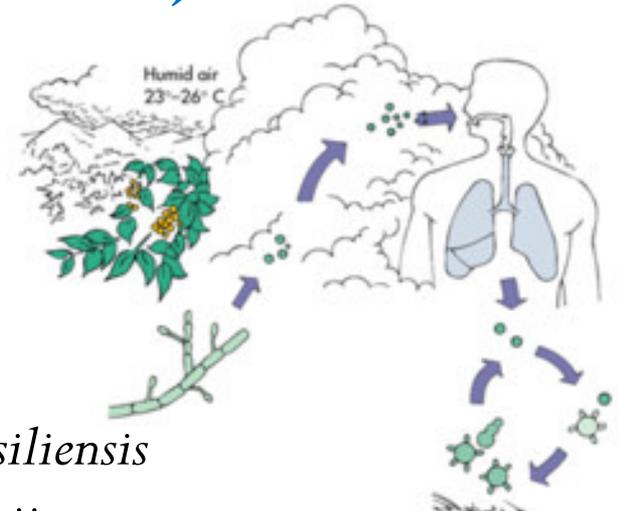


Cenário Atual dos Pacientes:

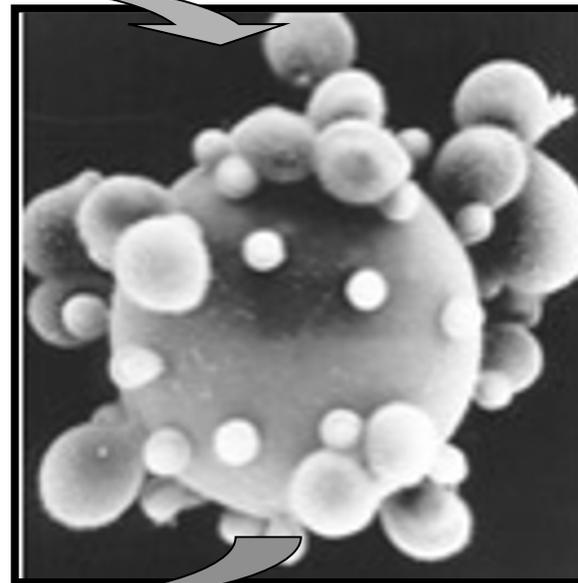
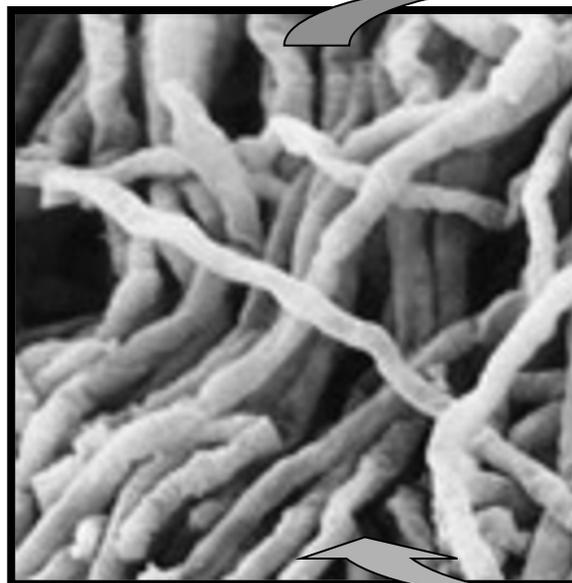
- ↑ pacientes HIV+
- Transplantados de MO e órgãos sólidos
- Uso de substâncias imunossupressoras
- Neoplasias → Quimioterapia
- Uso de instrumentos médicos invasivos
 - UTI (cateter, sondas, respirador, próteses...)
- Aumento da prematuridade e longevidade
- Uso de antibióticos de amplo espectro

Paracoccidiodomicose (PCM)

Micose sistêmica crônica, com foco primário pulmonar, pode se disseminar para a mucosa oral, nasal e vísceras, formando granulomas ulcerativos.

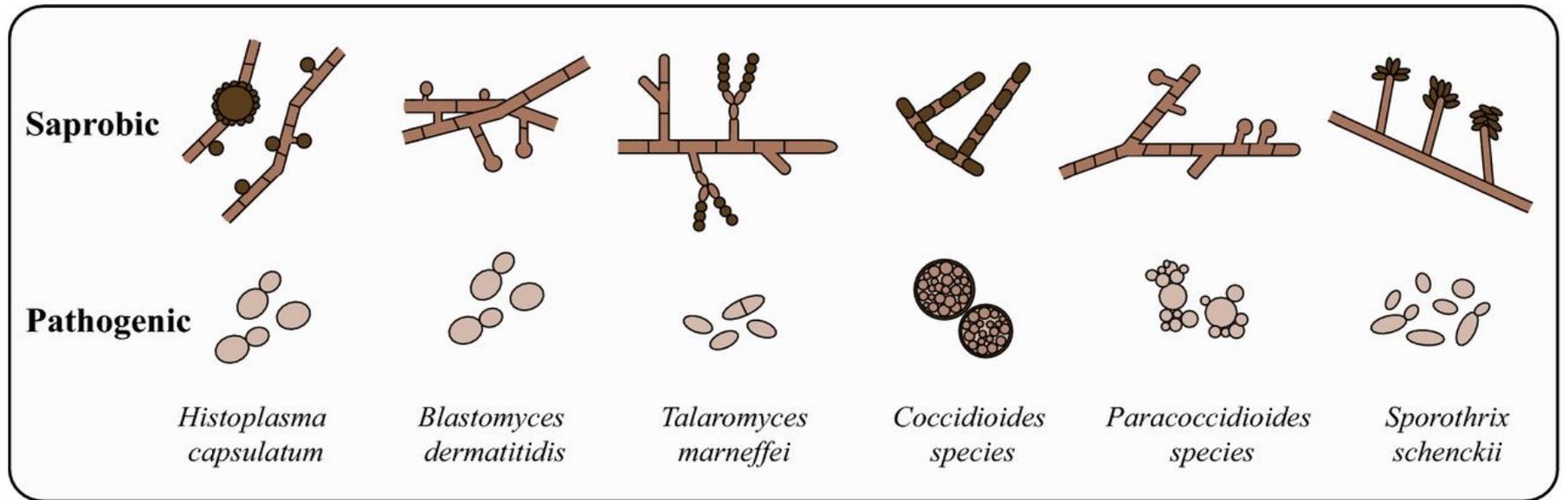


Agentes etiológicos → *Paracoccidioides brasiliensis*
Paracoccidioides lutzii



37 °C,
patogênico

25-28 °C, saprofítico e
forma infectante



Boyce and Andrianopoulos. *FEMS Microbiology Reviews*, fuv035
doi: 10.1093/femsre/fuv035

Fungos termo-dimórficos:

“Capacidade de alguns fungos de apresentar-se sob duas formas diferentes (filamento e levedura), dependendo da temperatura.”

Epidemiologia

Acomete principalmente **homens** 30 a 50 anos

O estrogênio inibe a morfogênese
(conídio → levedura
Filamento → Levedura)

Associada a trabalhadores rurais – considerada uma
doença ocupacional

Prevalência da infecção em 50-70% da população
PCM ativa em 2%

Epidemiologia

América central e sul –
Brasil, Colômbia e
Venezuela

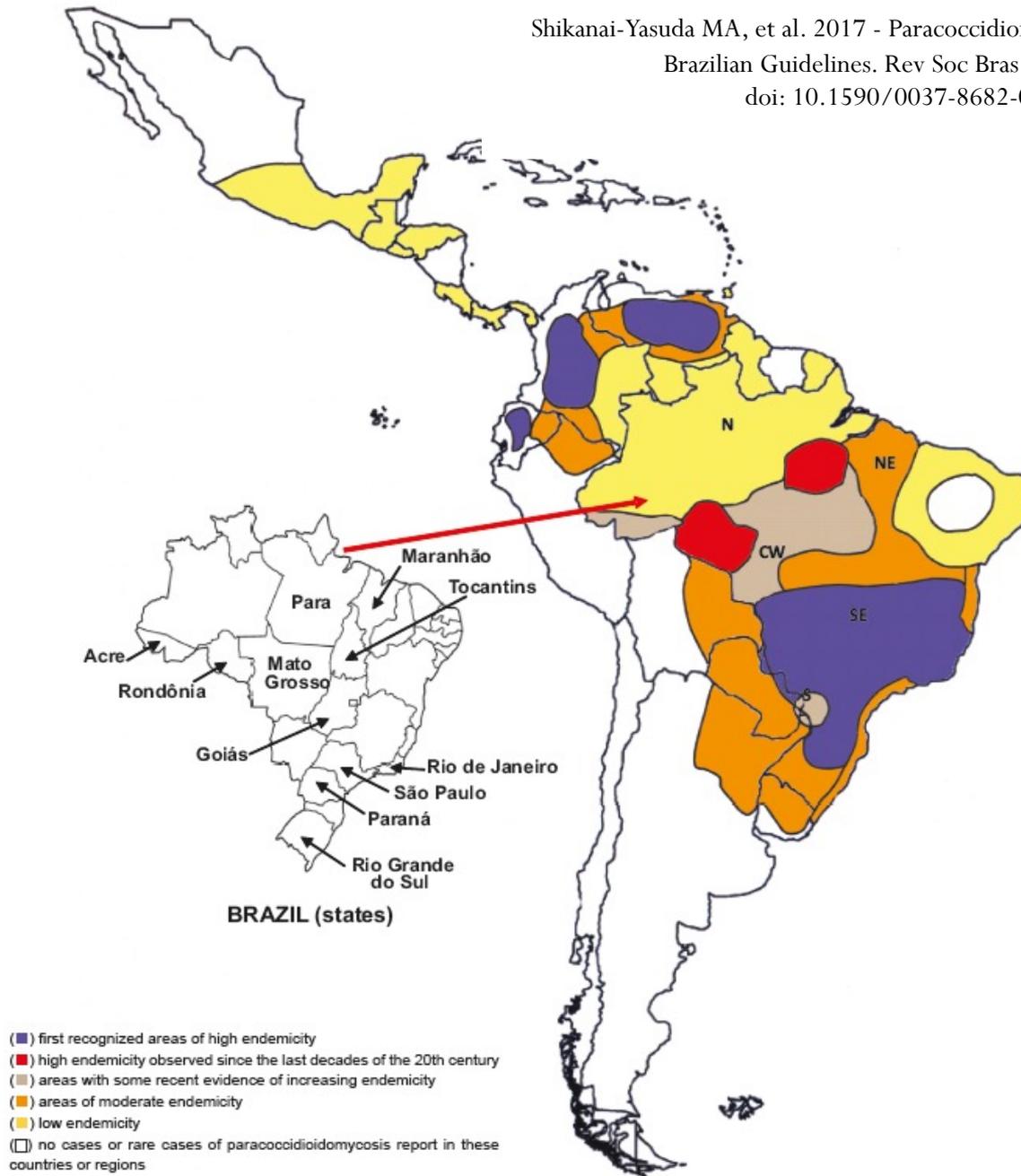
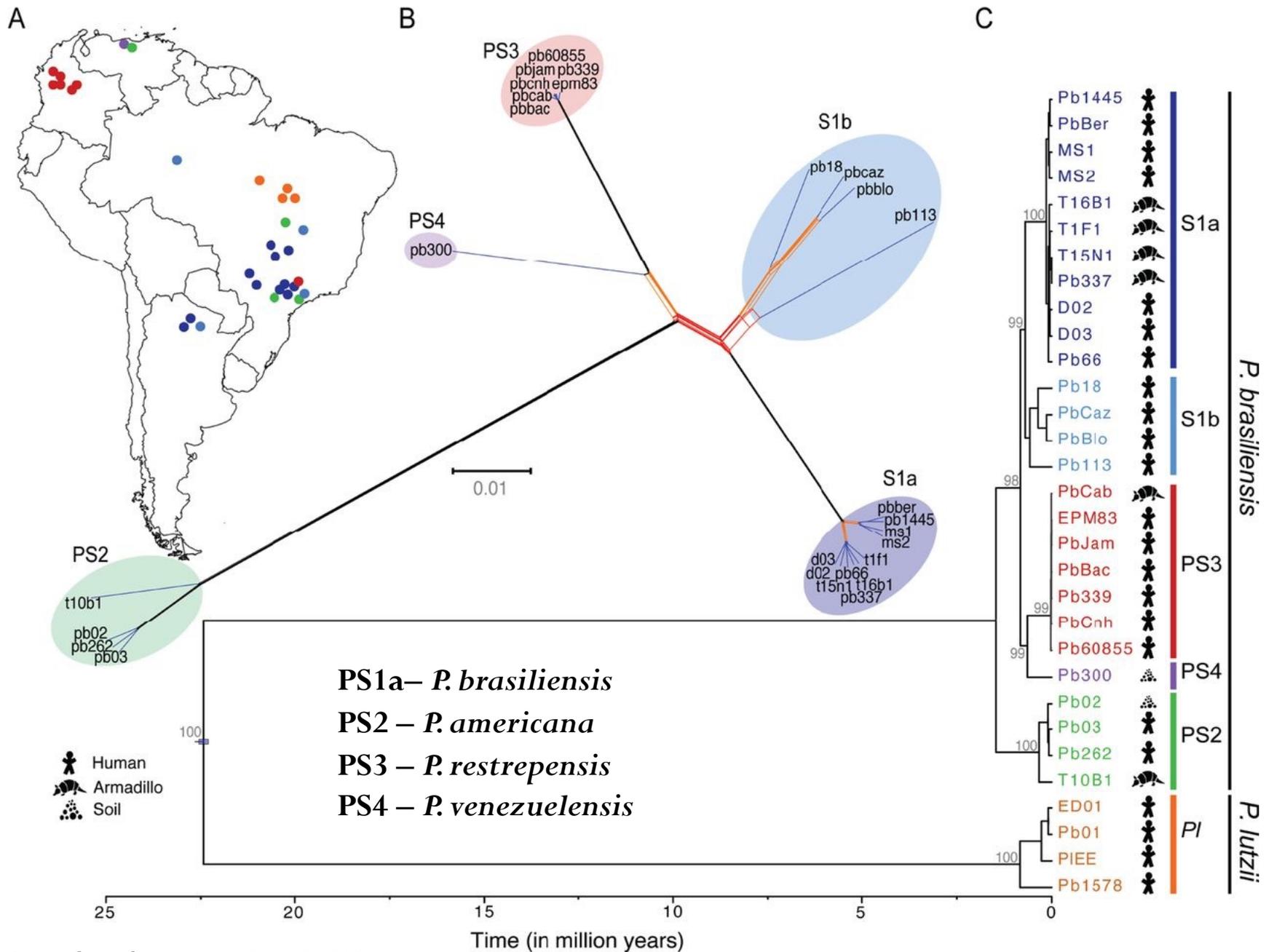


FIGURE 3 - Geographical areas of paracoccidioidomycosis endemicity in Latin America. Reproduction from: Martinez R. New trends in Epidemiology. J Fungi. 2017;3(1):1²¹.



Transmissão



Habitat natural: solo e vegetação onde há predomínio de solo ácido

Tatu – considerado reservatório natural – não se sabe se possui papel ativo na propagação da doença – ele pode contaminar o ambiente com as partículas fúngicas

Environment



Coffee and sugar cane plantation / rural workers
Agriculture activities / Climate conditions (soil humidity)

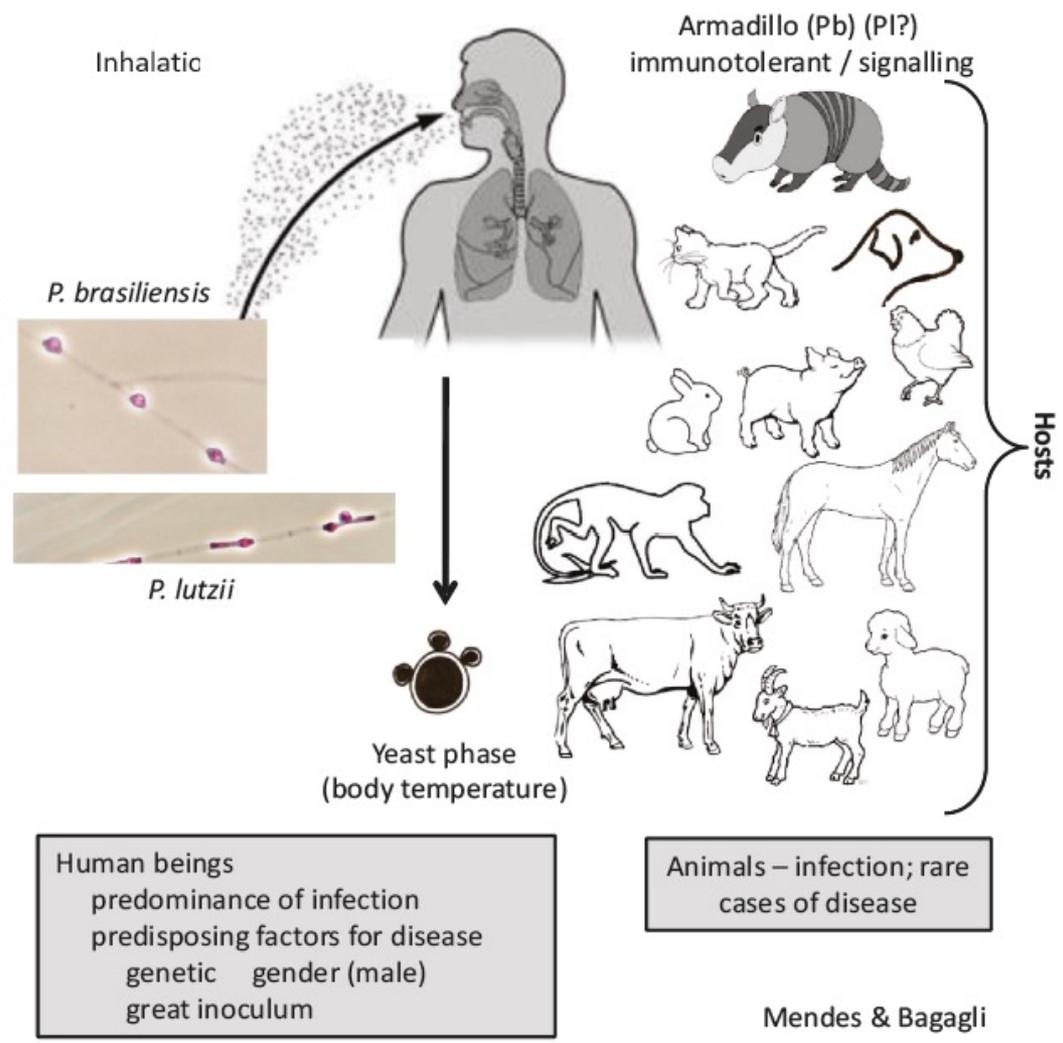
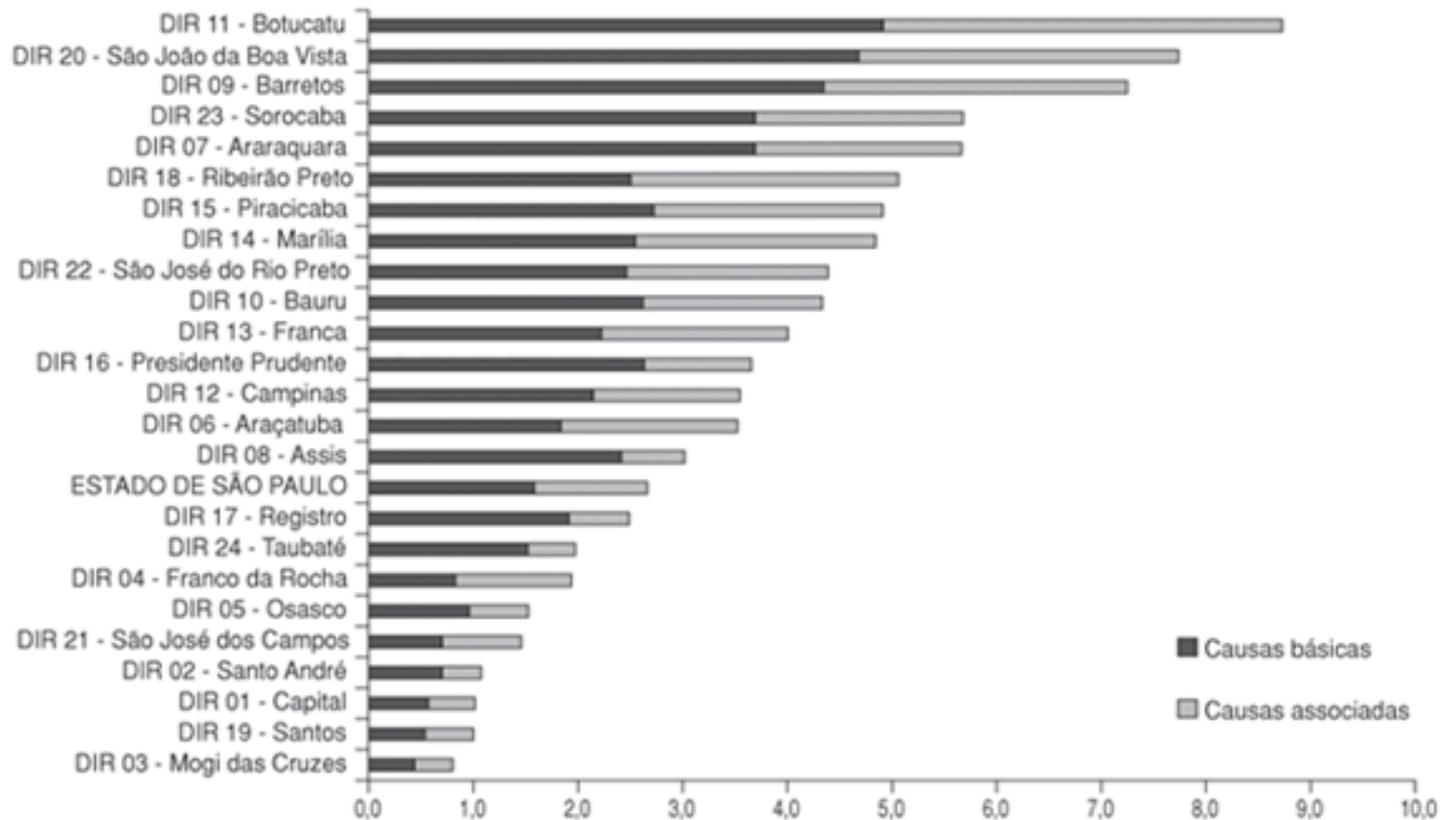


FIGURE 2 - Spread of *Paracoccidioides brasiliensis* and *Paracoccidioides lutzii*. Pb: *Paracoccidioides brasiliensis*; Pl: *Paracoccidioides lutzii*.

Estado de São Paulo

Alta incidência em trabalhadores rurais.

FIGURA 2. Coeficientes brutos de mortalidade (por 1 000 000 de habitantes) relacionados à paracoccidioidomicose segundo direções regionais de saúde (DIR), Estado de São Paulo, Brasil 1985 a 2005

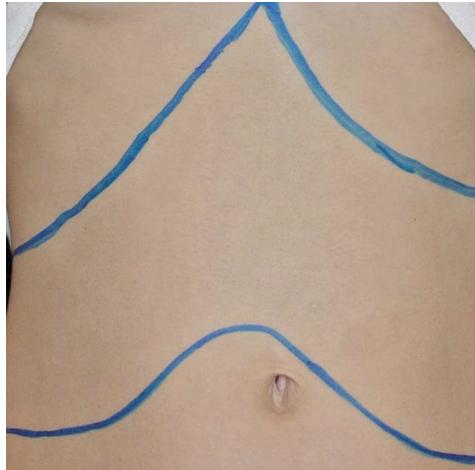


Manifestações clínicas

- **PCM – infecção**
 - Sem sinal e sintomas
 - Após a inalação das estruturas fúngicas, o fungo pode permanecer latente por durante anos (**~15 anos**) – equilíbrio fungo e sistema imunológico
- **PCM – doença**
 - Agudo/subagudo (Forma juvenil)
 - Crônico (Forma adulta)

- **PCM – doença**
 - **Agudo/subagudo (Forma juvenil)**
 - 15-20% dos casos de PCM
 - Crianças e adolescentes
 - Pacientes imunocomprometidos (HIV+)/doença de base
 - Evolução rápida (4-12 semanas)

linfadenomegalia



hepatoesplenomegalia

cutânea





FIGURE 4 - Acute form of PCM in children. A. Abscesses in frontal and clavicular regions resulting from osteo-articular involvement. B. Female child presenting with abscessed lymphatic involvement. C. Inguinal lymphadenomegaly. D. Lymphatic-abdominal involvement with ascites and hepatosplenomegaly. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.



FIGURE 5 - Patients with the acute/subacute (juvenile) form of PCM. A. Ganglionic mass in supraclavicular, cervical, and submandibular region. B. Lymphadenomegaly of PCM, which must be differentiated from hematological diseases, such as lymphoma. C. Verrucous ulcerative lesions on the face and pavilion caused by hematogenous dissemination. D. Papulonodular ulcerative lesions caused by hematogenous dissemination. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomicose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297-310³⁹.

- **PCM – doença**
 - **Crônico (Forma adulta)**
 - 90% dos casos
 - Predomina em adultos do sexo masculino, >25 anos
 - A doença progride lentamente, pode levar anos até o diagnóstico. Frequente recidivas!
 - Infecção inicia nos pulmões
 - Lesão nos pulmões, e em mucosa orofaríngea e nasal
 - Dissemina para outros órgãos
 - Associação com tuberculose pulmonar em ~10% dos casos
 - **Forma pulmonar: + comum, dispnéia, tosse com expectoração mucóide.**

Raio-x: “Asa de Borboleta”



Lesões na mucosa oral: Estomatite moriforme



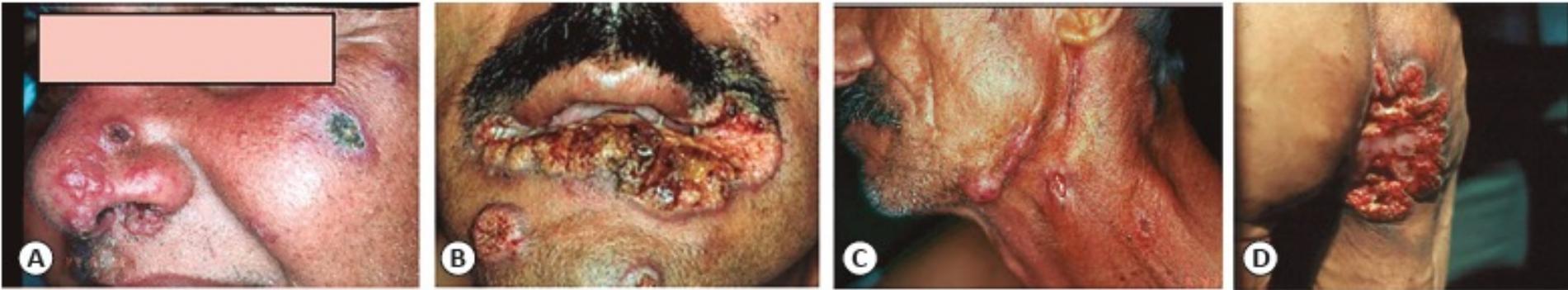
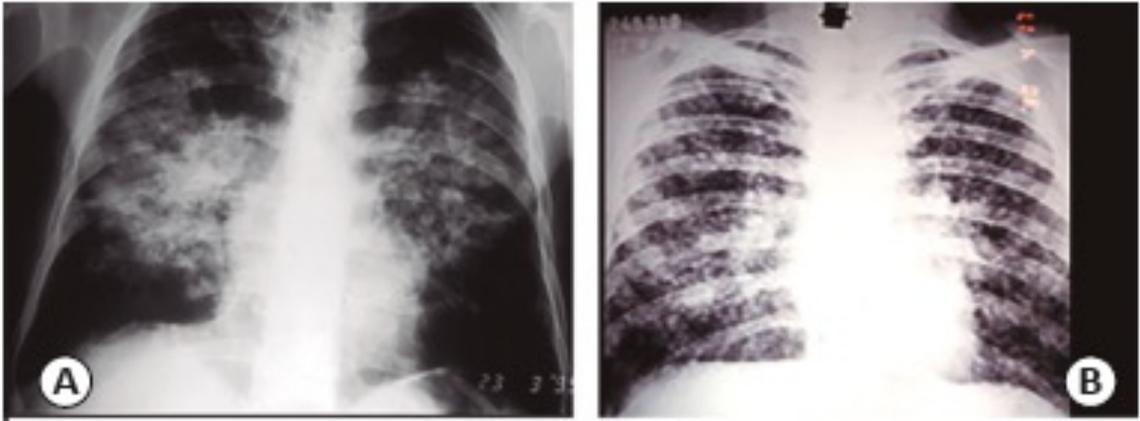


FIGURE 7 - Clinical aspects of chronic PCM. A. Papulonodular ulcerative lesions on the face. B. Perioral and mentonian involvement. C. Fistulated cervical and submandibular lymph nodes. D. Vegetative lesion with irregular borders in the perianal region. Through hematogenous dissemination, especially traumatic fungal implantation, the cutaneous lesions contiguously develop from compromised mucosa, fistulated lymph nodes, or bone involvement⁴⁷. The lesions are characterized by ulcero-crusted polymorphisms, molluscoids, papules, or acneiforms, and are located primarily in the cephalic pole and periorificial regions⁴⁸. Of note, patients with Addison's syndrome typically present with cutaneous and mucosal hyperpigmentation. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomycose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomycose. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2006;39(3):297-310³⁹.



Shikanai-Yasuda MA, et al. 2017 - Paracoccidioidomycosis Brazilian Guidelines. *Rev Soc Bras Med Trop.* doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

Sequelas e prognóstico

- ~30% dos pacientes com PCM possuem sequelas – por destruição tecidual e fibrose de áreas lesionadas : cicatrizes cutâneas, deformidades nasal e auriculares, dentre outras
- Insuficiência respiratória com gravidade variável
- 5-10% dos pacientes tem melhora parcial ou apresentam recidivas
- ~5-27 % - taxa de mortalidade

Shikanai-Yasuda MA, et al. 2017 - Paracoccidioidomycosis
Brazilian Guidelines. Rev Soc Bras Med Trop.
doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

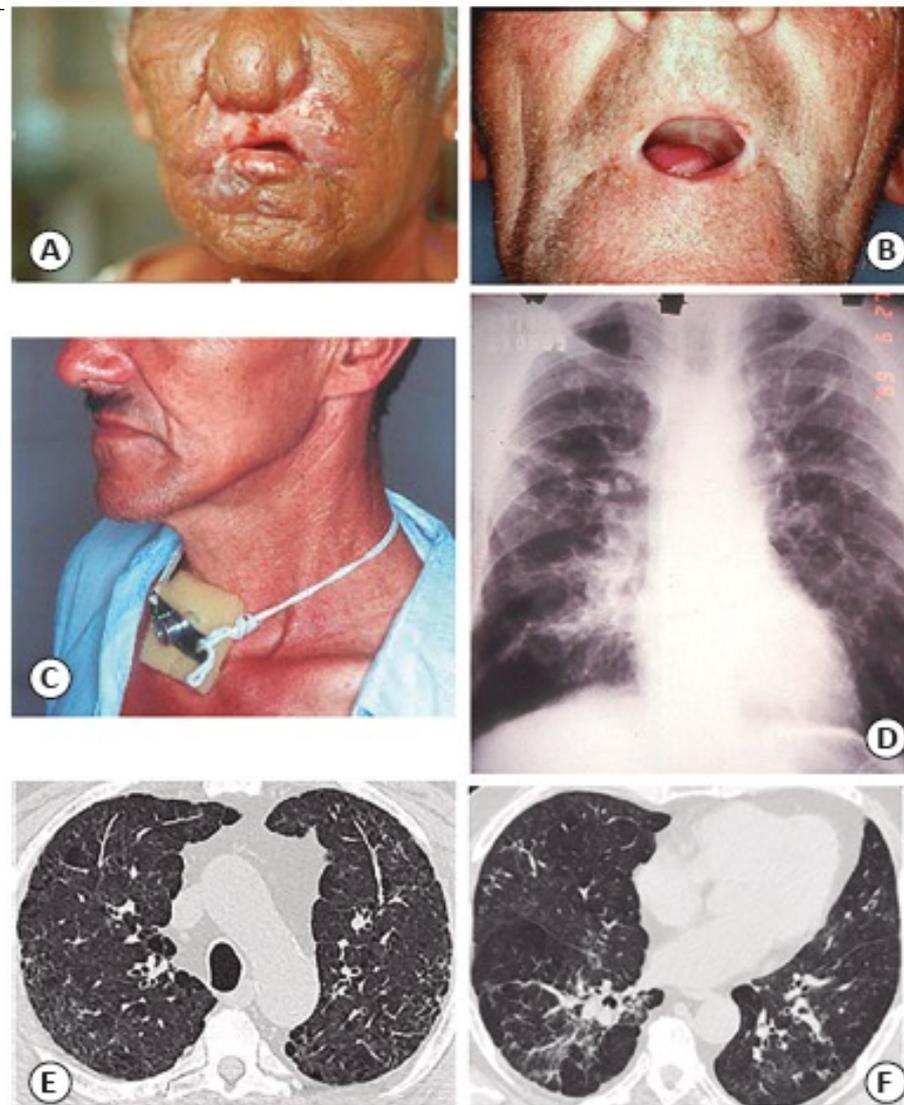


FIGURE 10 - Sequelae of PCM in the respiratory system. A and B. Microstomia resulting from perioral lesions. C. Tracheostomy as a result of tracheal stenosis. D. Chest X-ray showing residual bilateral reticular infiltrate. E and F. CT showing post-treatment septal thickening, peripheral reticulation, and peribroncovascular thickening. PCM: paracoccidioidomycosis. Reproduction with modification: Shikanai-Yasuda, MA, Telles Filho F de Q, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML, Grupo de Consultores do Consenso em Paracoccidioidomycose. Consenso Brasileiro em Paracoccidioidomycose. Rev Soc Bras Med Trop. 2006;39(3):297-310³⁹.

Resumo das formas clínicas

Forma juvenil

- **Faixa etária: até terceira década de vida.**
- **1 homem: 1 mulher.**
- **História de semanas a poucos meses.**
- **Acomete órgãos do sistema retículo-endotelial**

Febre e emagrecimento. (diferencial com doença linfo-proliferativa).

- **Lesões mucosas são pouco freqüentes.**
- **Geralmente não há acometimento pulmonar.**

Forma do adulto

- **Faixa etária: quarta década de vida.**
- **8 – 15 homens: 1 mulher.**
- **História arrastada de meses a anos, principalmente com relação aos sintomas respiratórios.**

**Geralmente não há queixa de febre.
Emagrecimento não é queixa importante.**

- **Diferencial com tuberculose pulmonar:
10 % PB micose pulmonar com TB pulmonar.**
- **Pulmão e mucosa oral são os sítios de acometimento mais comuns.**

Diagnóstico Laboratorial da PCM

- **Exame direto:** KOH 10-40%
- Pesquisa de leveduras no material clínico - escarro, lavado brônquico, pus de linfonodos, raspados de lesão cutânea.

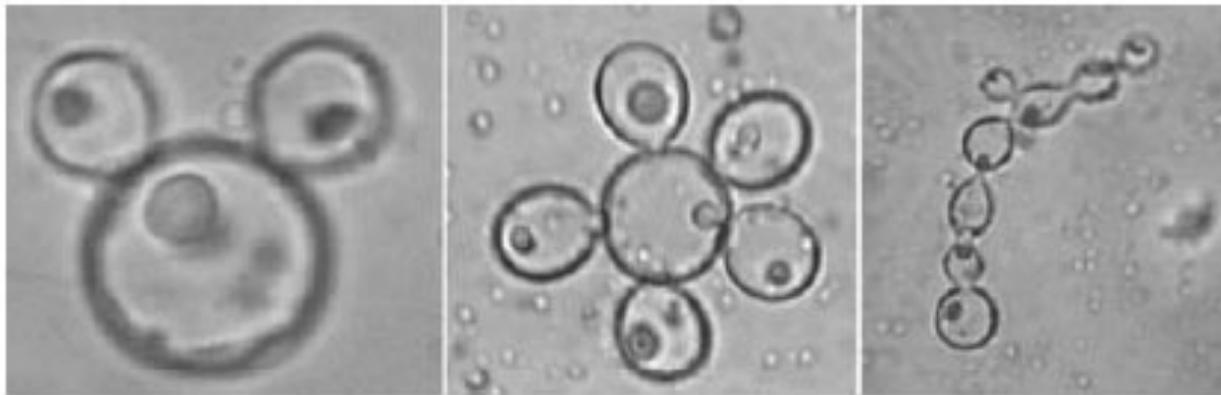


Figure 2. Yeast form seen at direct examination. Note the “Mickey Mouse type”, “pilot wheel” and catenulate forms of *Paracoccidioides brasiliensis*.

Leveduras grandes multibrotantes em formato de “roda de Leme” ,

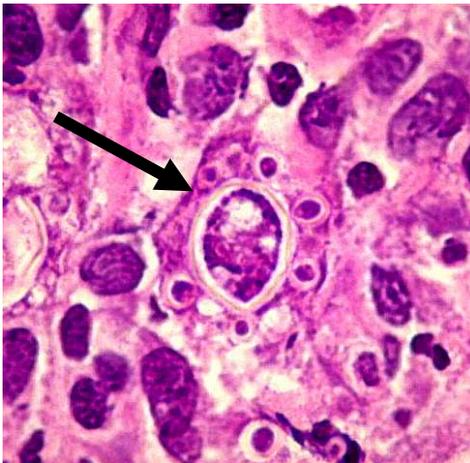
Parede celular espessa birrefringente

Levedura de 2 a 40 até 60 micrometros.

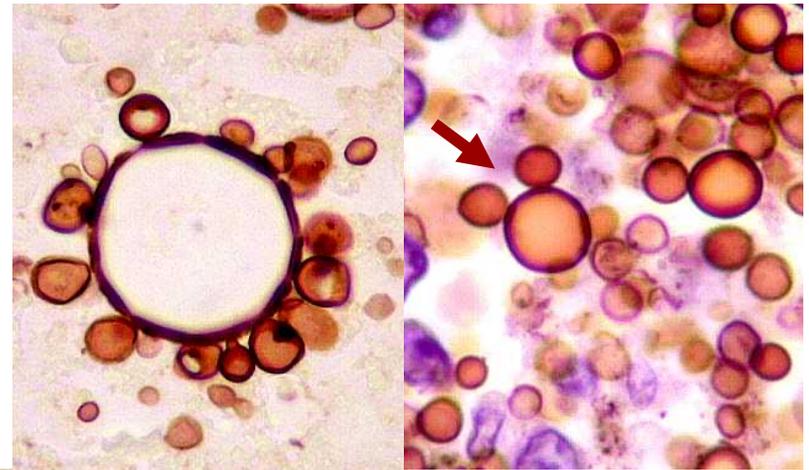
Histopatologia de biópsias de tecidos

Pesquisa de leveduras e de granuloma

Hematoxilina-eosina



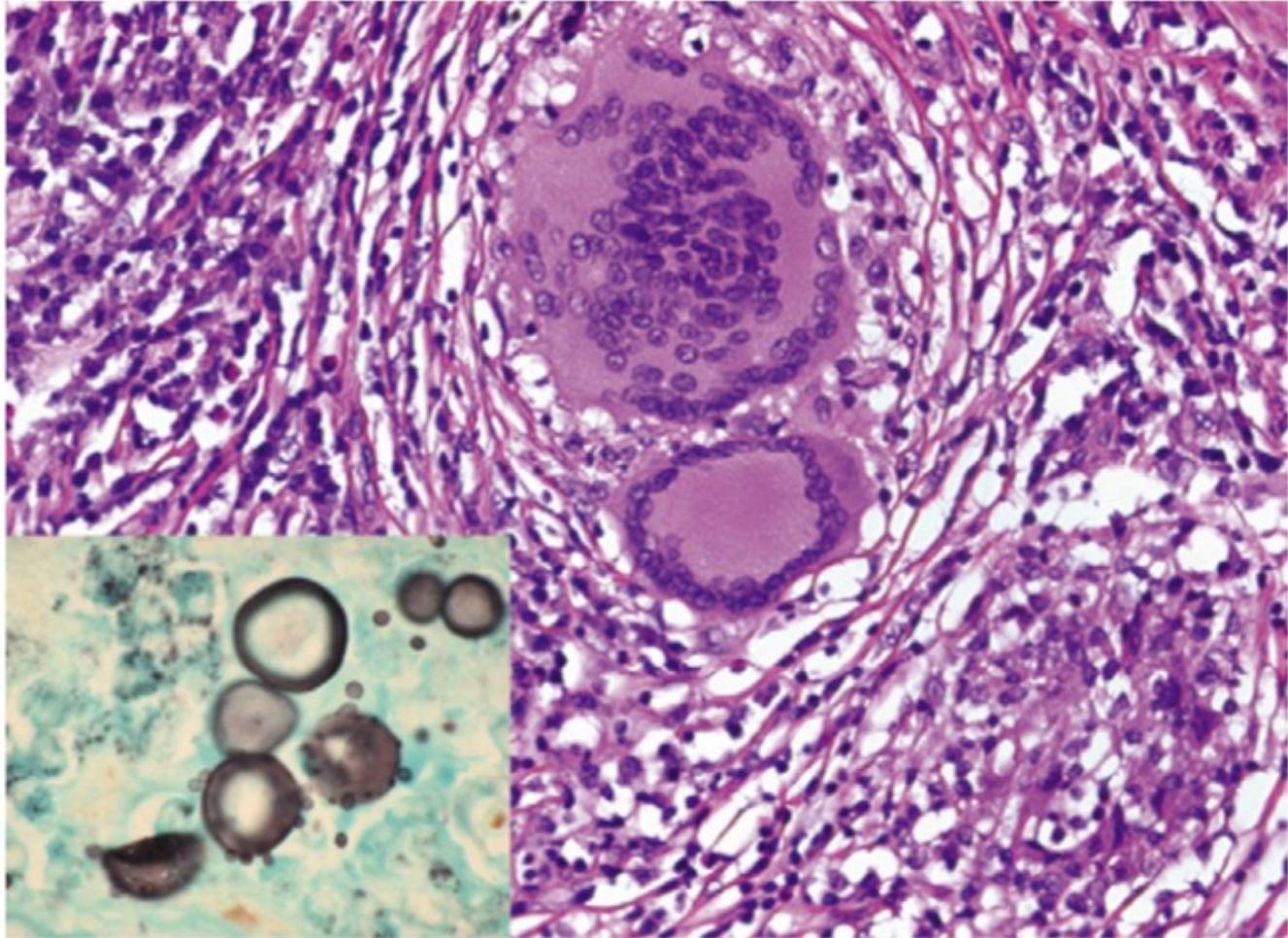
Grocott



Leveduras grandes multibrotantes em formato de “roda de Leme” , Parede celular espessa

Levedura de 2 a 40 até 60 micrometros.

Pesquisa de leveduras e de granuloma



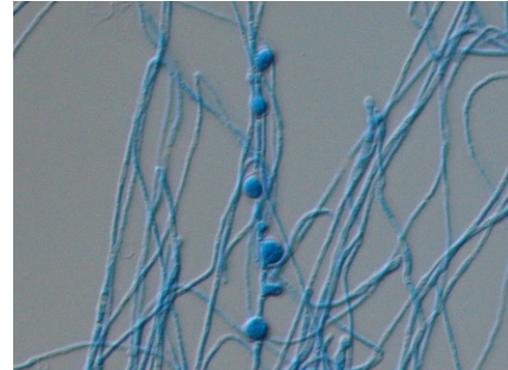
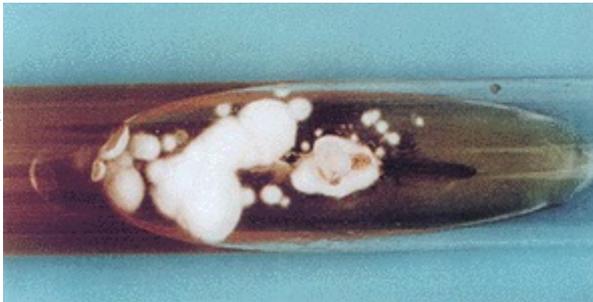
Lymph node biopsy

Granulomatous reaction with epithelioid and giant cells (Haematoxylin and eosin $\times 100$). *P. brasiliensis* in lymph node tissues; a mother cell surrounded by peripheral daughter cells (Inset, Grocott-stain $\times 100$).

- **Cultura** – confirmar o dimorfismo

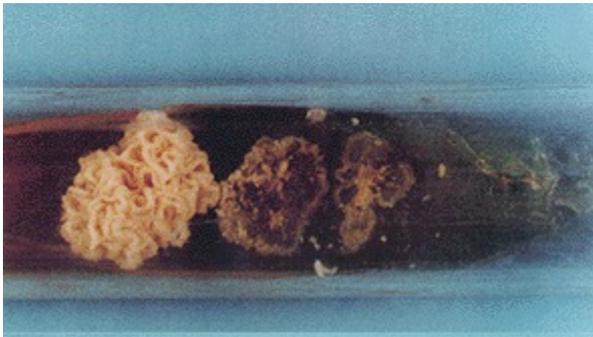
- **Fase filamentosa** (em ágar Sabouraud dextrose + cicloheximida, 25° C): micélio septado.

Colônias
brancas, lisas e
com micélio
aéreo curto

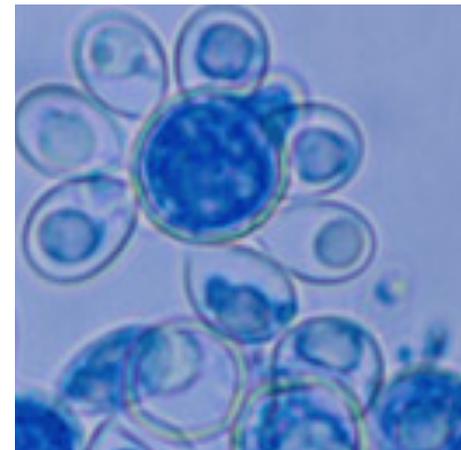


- **Fase leveduriforme** (em ágar sangue, BHI, Fava neto, 37° C): leveduras multibrotantes.

Colônias com
aspecto
cerebriforme



Meio Fava Neto

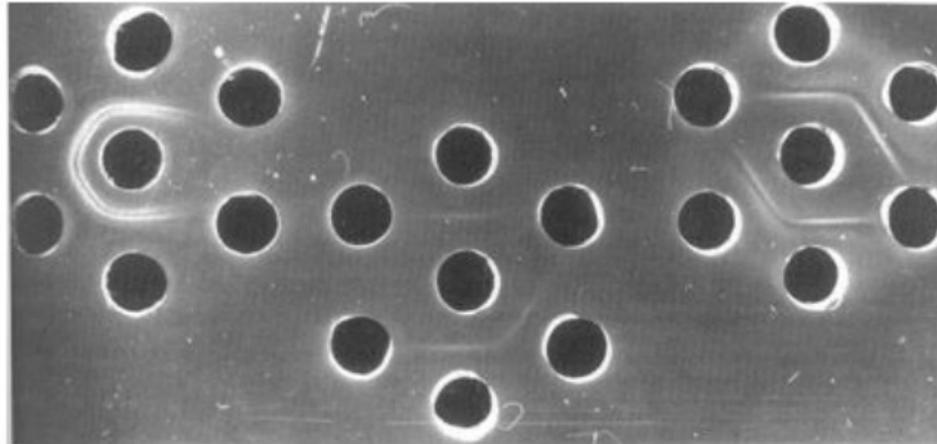


- **Sorologia**

- **Pesquisa de anticorpos no soro**

- **Técnicas**

- *Imunodifusão: Reação de precipitação em gel de agarose*



- Imunoblotting

- ELISA

(ensaio de imunoabsorção enzimática)

- A diminuição de anticorpos no soro é útil para monitorar a terapia e também pode ser usada no diagnóstico.
- Detecção de antígenos e PCR são usados para o diagnóstico, embora tenham sido padronizados ainda não foram validados.

Tratamento da PCM

Depende da forma clínica/ gravidade da doença e estado imunológico do paciente

Itraconazole	Adults - 200 mg/day Once daily Children - > 30 kg or >5 years old = 5 to 10mg/kg	Light form: 6 to 9 months Moderate form: 12 to 18 months
Sulfamethoxazole + trimethoprim	Adults -1200 mg + 480 mg q 12 h Children - 50mg/Kg + 10mg/Kg q 12 h	Light form: 12 months Moderate form: 18-24 months
Amphotericin B	0,5 to 1,0 mg/Kg/day or in alternate day	Severe form: total dosage ≈30mg/Kg

Adapted source: Shikanai-Yasuda MA, *et al*⁵³

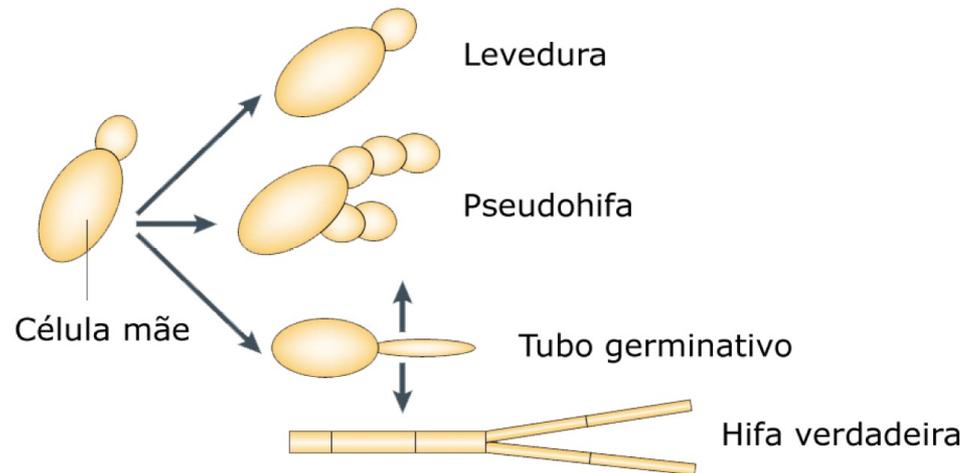
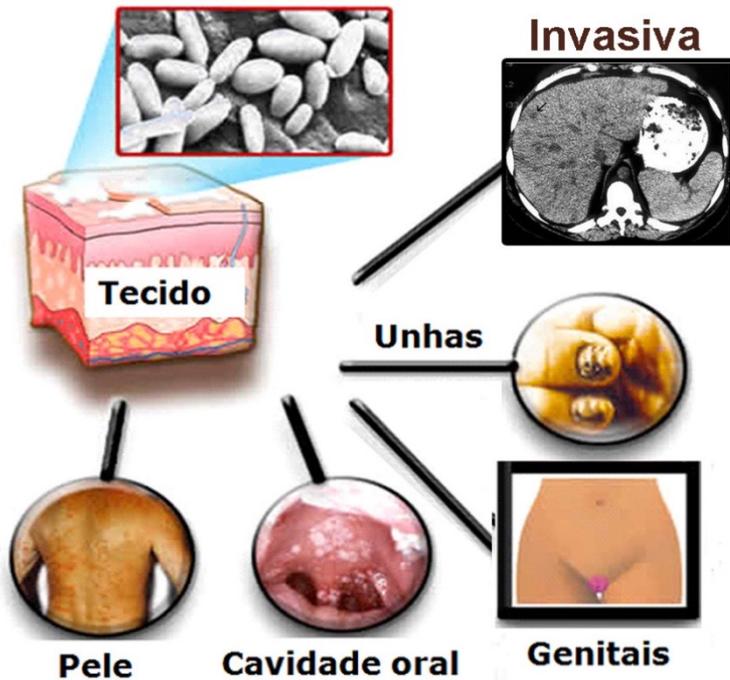
Shikanai-Yasuda et al. Concenso em Paracoccidioidomicose. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 39(3):297-310, 2006.

Shikanai-Yasuda MA, et al. 2017 - Paracoccidioidomycosis Brazilian Guidelines. Rev Soc Bras Med Trop.
doi: 10.1590/0037-8682-0230-2017

Candidíases

- Levedura comensal
- Temperatura: 20-38 °C
- pH: 2,5 – 7,5

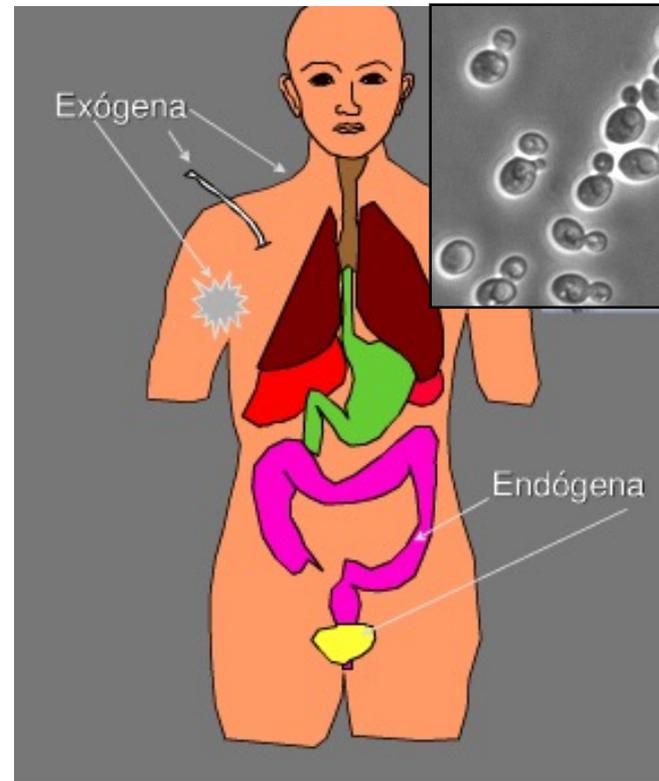
- Candida albicans*
- Candida tropicalis*
- Candida parapsilosis*
- Candida glabrata*
- Candida krusei*
- Candida dubliniensis*
- Candida guilliermondii*
- Candida lusitaneae*
- E outras...*



Transmissão

Endógena
faz parte da microbiota
humana

Exógena
ambiente
(ar, água, alimentos,
contato inter-humano)



Epidemiologia

- 85 – 95% dos indivíduos – colonização do tecido epitelial do sistema gastrointestinal, genitourinário e respiratório
- 75% das mulheres - pelo menos 1 episódio de Candidíase vulvovaginal, 5% desenvolvem a forma grave da doença
- ~75% HIV / AIDS - Candidíase orofaríngea
- 4^a Causa de infecções hospitalares
 - 1: Estafilococos coagulase negativa
 - 2: *Staphylococcus aureus*
 - 3: *Klebsiella pneumoniae*
- Mortalidade em 40-70% dos casos de Candidemia

Espécie mais freqüente: *Candida albicans*

Candidíase invasiva/oral - > 50%

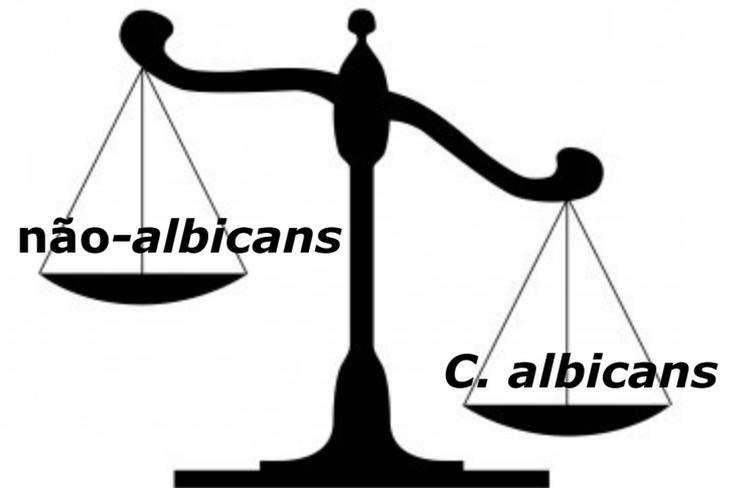
Candidíase vulvovaginal - 85 a 95 %

Perfil epidemiológico de infecções por *Candida* spp. está mudando...

***C. krusei* - resistência intrínseca
FCZ**

***C. glabrata* - menos sensível FCZ**

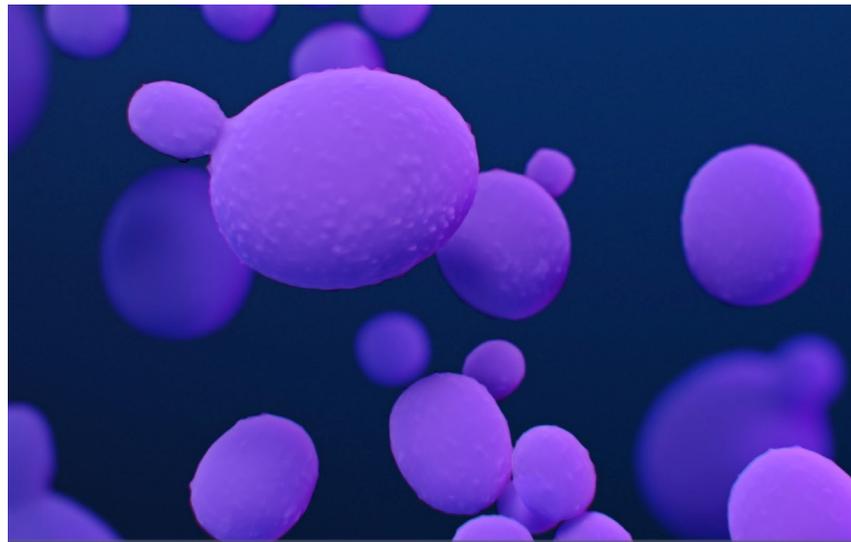
***C. auris* e *C. haemulonii* - MDR**



DEADLY GERMS, LOST CURES

A Mysterious Infection, Spanning the Globe in a Climate of Secrecy

The rise of *Candida auris* embodies a serious and growing public health threat: drug-resistant germs.



DRUG-RESISTANT *CANDIDA AURIS*

THREAT LEVEL **URGENT**





323
Clinical cases
in 2018



90% Isolates resistant to at least **one** antifungal
30% Isolates resistant to at least **two** antifungals

Candida auris (*C. auris*) is an emerging multidrug-resistant yeast (a type of fungus). It can cause severe infections and spreads easily between hospitalized patients and nursing home residents.

<https://www.nytimes.com/2019/04/06/health/drug-resistant-candida-auris.html>

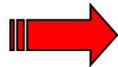
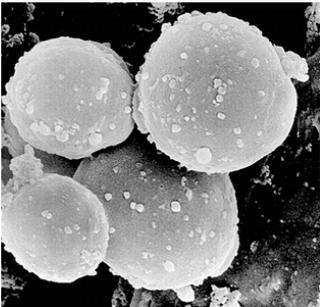
www.cdc.gov

Virulência fúngica e Patogênese

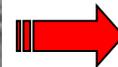
Morfogênese

Um dos principais fatores de virulência de *Candida albicans*

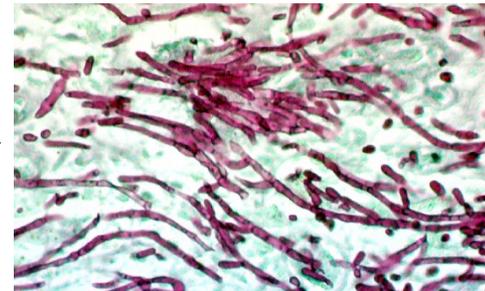
Levedura



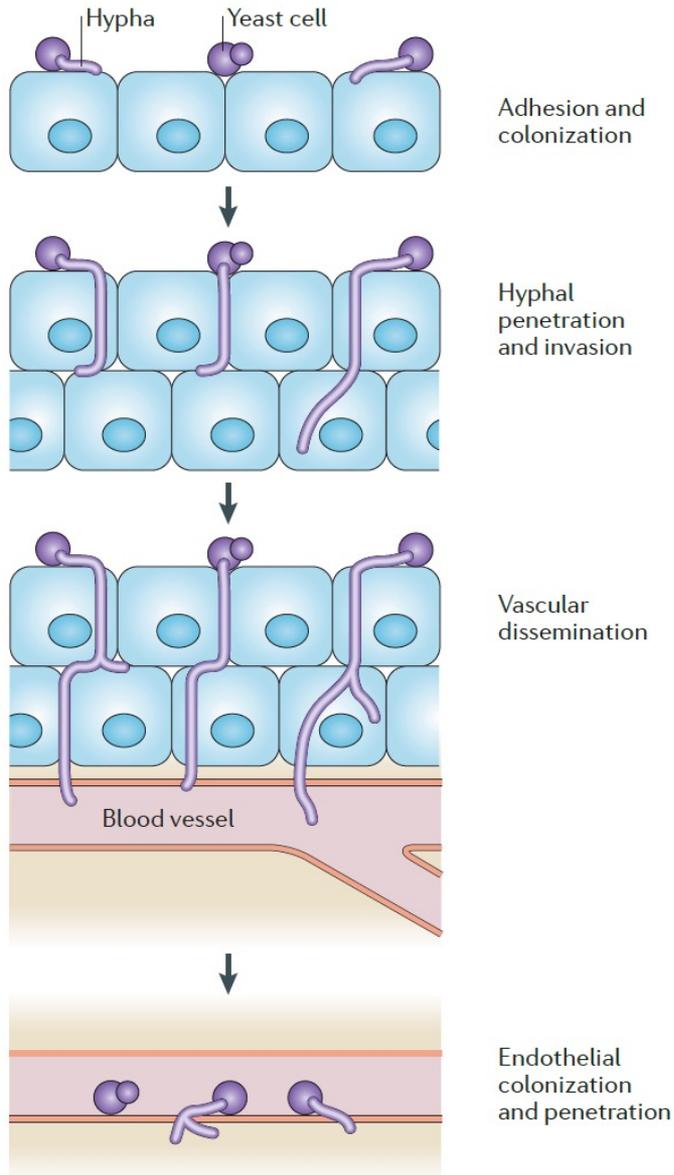
Tubo germinal



Hifa/pseudohifas



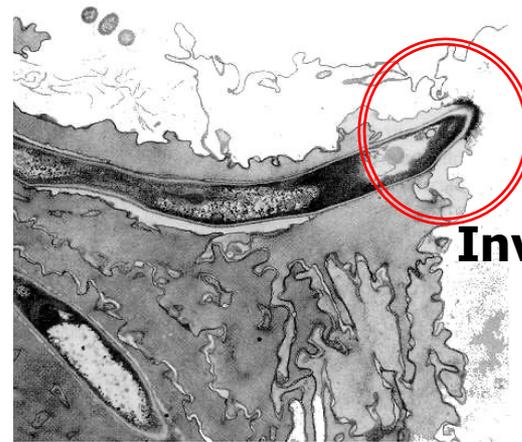
Mecanismos de Invasão tecidual



Adesinas

Secreção enzimas hidrolíticas (proteases, fosfolipases, esterases, hemolisinas e outras)

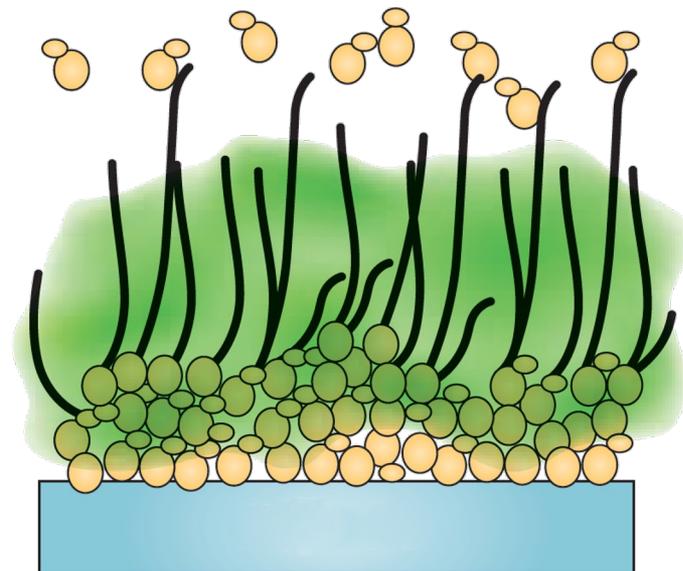
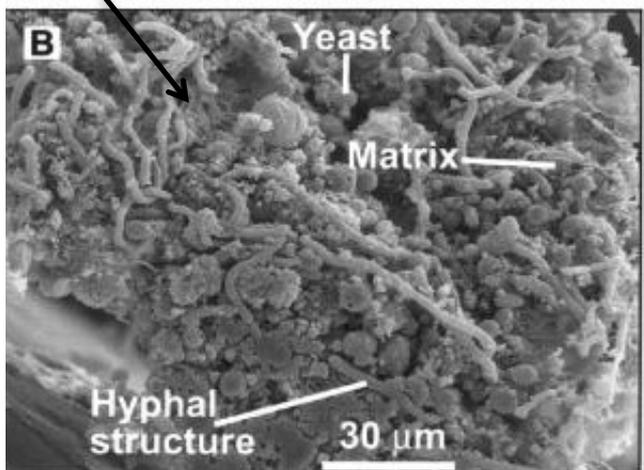
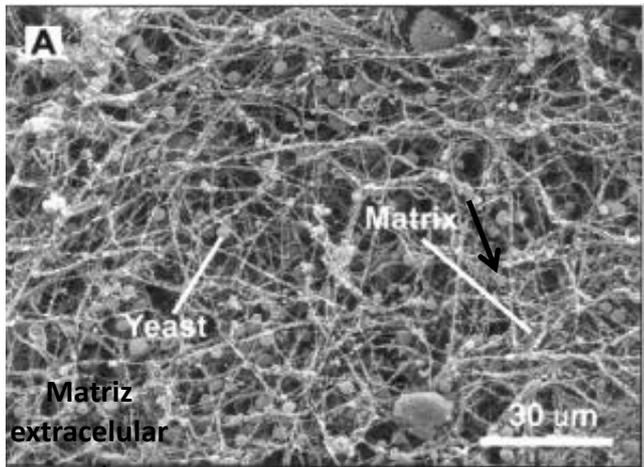
Toxinas (ex. candidalísina)



Invasão tecidual

Capacidade de formar biofilme em superfícies abióticas e bióticas

Comunidade microbiana de células aderidas à um substrato e embebidas em uma matriz extracelular polimérica, com um fenótipo alterado em relação às células planctônicas.

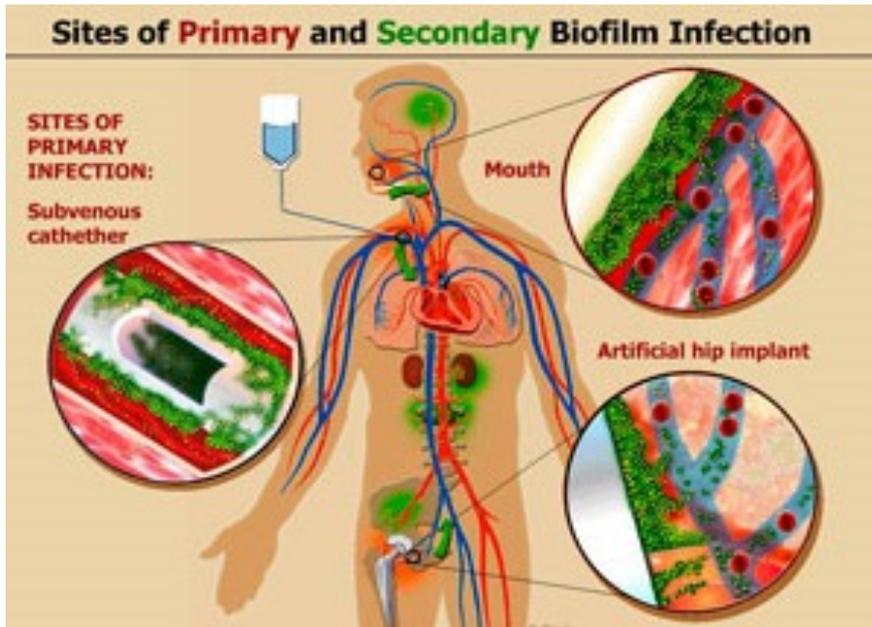


FINKEL JS, Nature Review Microbiology, v.9, n.2, 2011

Porque o biofilme é tão importante?

Fonte de infecção e disseminação

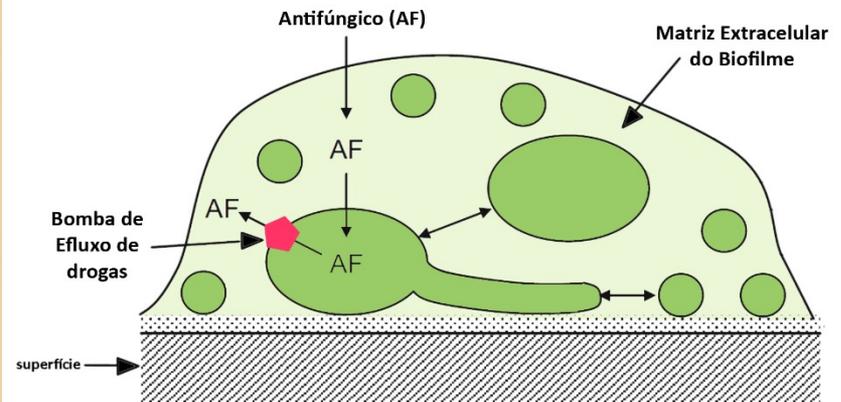
- Infecção primária nas superfícies bióticas (mucosa) e abióticas (ex. cateter)
- Infecção secundária: disseminação para outros órgãos



<http://bacteriality.com/2008/05/26/biofilm/>

RESISTÊNCIA! Azóis e anfotericina B

- Matriz extracelular
- Bombas de efluxo (CDR / MDR)
- Redução de ergosterol na membrana



MASAKAZU N et al., *Odontology*, 2010

Manifestações clínicas – cutânea/mucocutânea

- **Vulvovaginite/balanite**
 - **Candidíase oral**
- **Candidíase intertriginosa**
 - **Onicomicose**

- **Candidíase vulvovaginal / Balanite**

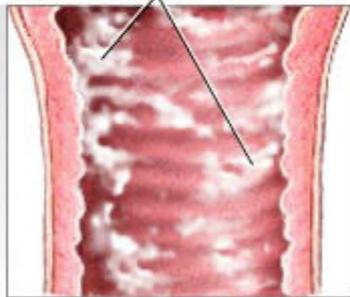
- lesões pruriginosas com leucorréia e sensação de queimadura.
- Comum em mulheres grávidas e diabéticas



CVV



Candida albicans
nas paredes vaginais



Uma infecção
fúngica causada pelo
organismo fúngico
Candida albicans



Balanite



<https://quesaude.com.br/balanite/>

- **Candidíase oral**
- formação de placas brancas na mucosa oral e cantos dos lábios (sapinho).
- Comum em recém-natos, diabetes, HIV+, uso de próteses dentárias, etc



**Pseudomembranosa -
hálito fétido e placas
brancas destacáveis,
sensação de ardência
e queimação**



**Eritematosa – língua
avermelhada e**



**Multifocal crônica
Hiperplásica -
características das duas
citadas**



Quelite angular

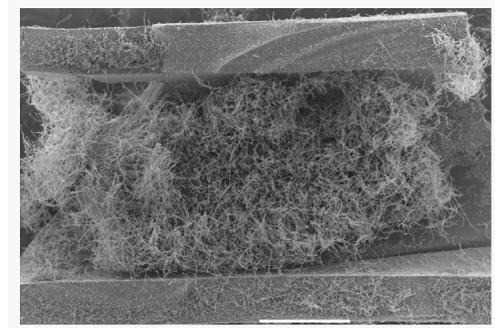
- **Candidíase intertriginosa**
- Lesões eritematosas localizadas nas dobras da pele: axilas, região submamária, interglútea, perianal, espaços interdigitais, etc.
- Comum em obesos e crianças que usam fraldas



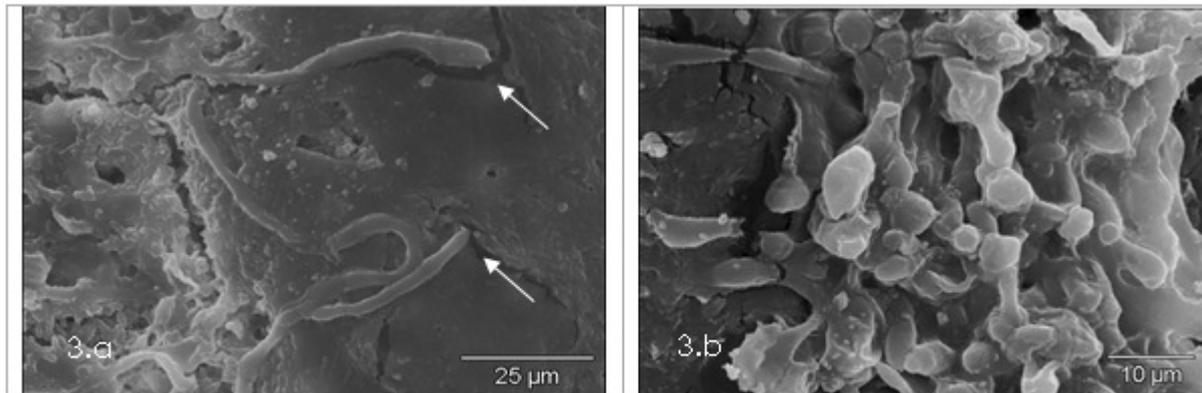
- **Onicomiose**
- Lesões na unha e região periungueal, que se apresenta inflamada (edemaciada e ruborizada)



- **Candidemia** – sinal de candidíase disseminada
 - Fontes de fungo: infecção muco/cutânea e contaminação de dispositivos hospitalar, ex. cateter e sondas



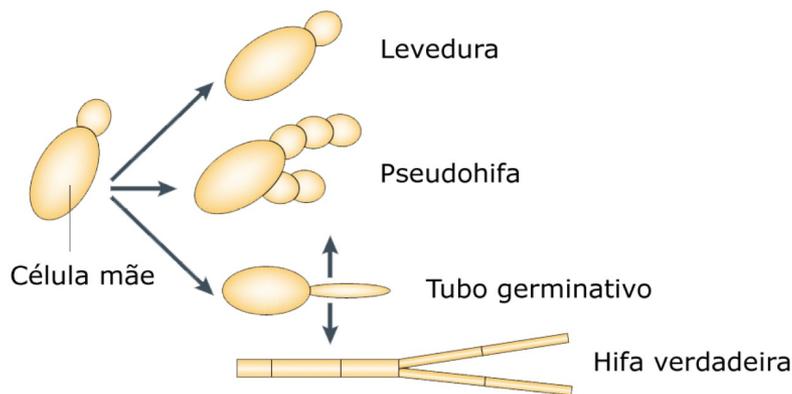
Cateter



Prótese dentária

Diagnóstico Laboratorial

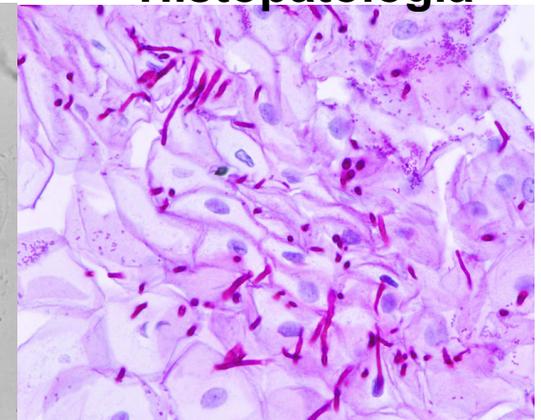
- **Material:** Pele e unha, Urina, Escarro e lavado bronco-alveolar, líquido pleural e sangue, Biópsia de diferentes órgãos, Cateteres,
- **Exame direto:** KOH 10-20%, coloração de Gram
 - Em caso de invasão tecidual, *Candida albicans* pode formar tubos germinativos que vão gerar formas filamentosas (hifas verdadeiras e pseudohifas).
- **Histopatologia** – colorações de biópsia (HE e PAS)



Direto



Histopatologia

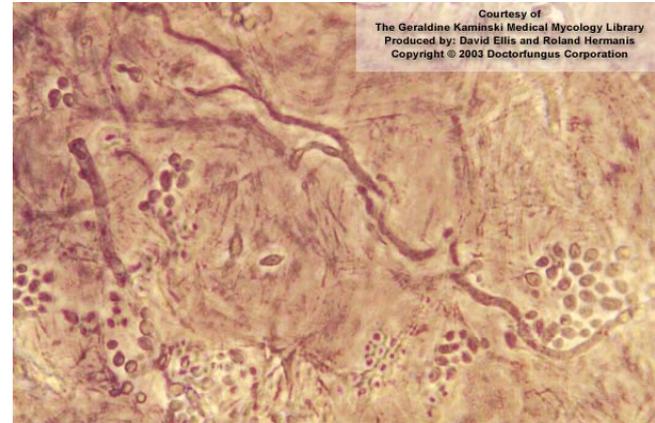


Exame direto

Exame direto: mucosa oral



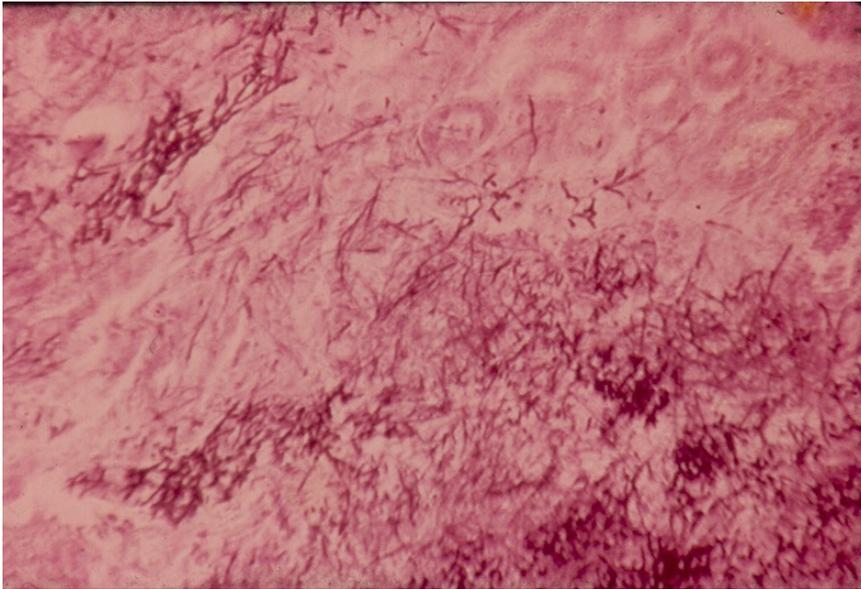
Exame direto: pele



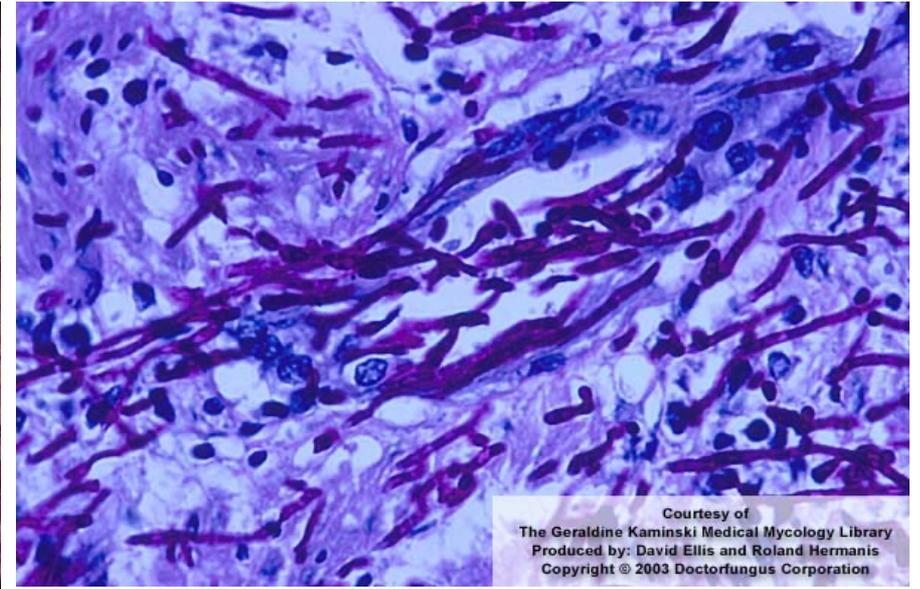
Exame direto: vagina



Histopatológico material de biópsia



Coloração: H&E



Coloração: PAS

- **Cultura**

- Ágar Sabouraud dextrose

Aspecto cremoso e opaco

Coloração creme



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation

CHROMagar *Candida*

YEAST

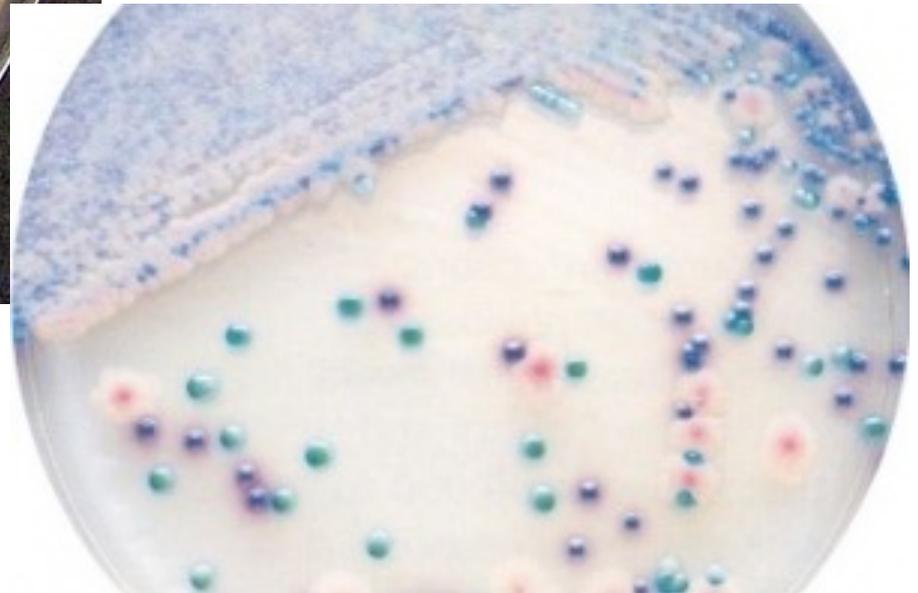
C. tropicalis *C. albicans*

C. parapsilosis

C. glabrata
(*C. krusei*)

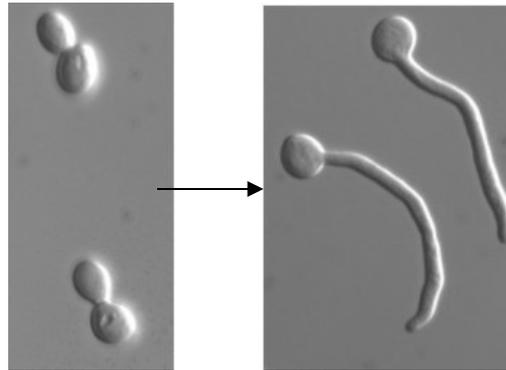
Cultura

- Meios de cultura seletivo e diferencial
- Ex. Chromagar *Candida*
- Permite isolamento de mais de uma espécie
- Identificação presuntiva



- **Testes para identificação das espécies:**

- **Teste do tubo germinativo** – leveduras em SFB por 3 h a 37 °C

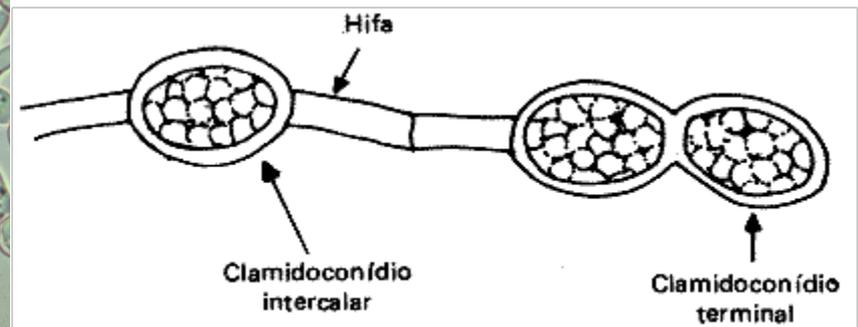


Candida albicans

- **Micromorfologia** – microcultivo em Lâmina – ágar fubá



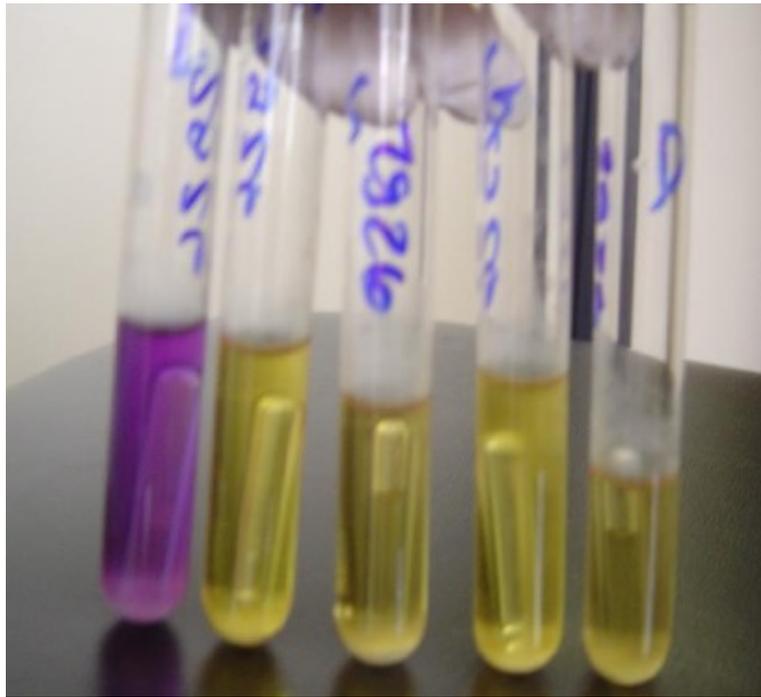
Image Courtesy of M. McGinnis
Copyright © 2000 Doctorfungus Corporation



Candida albicans

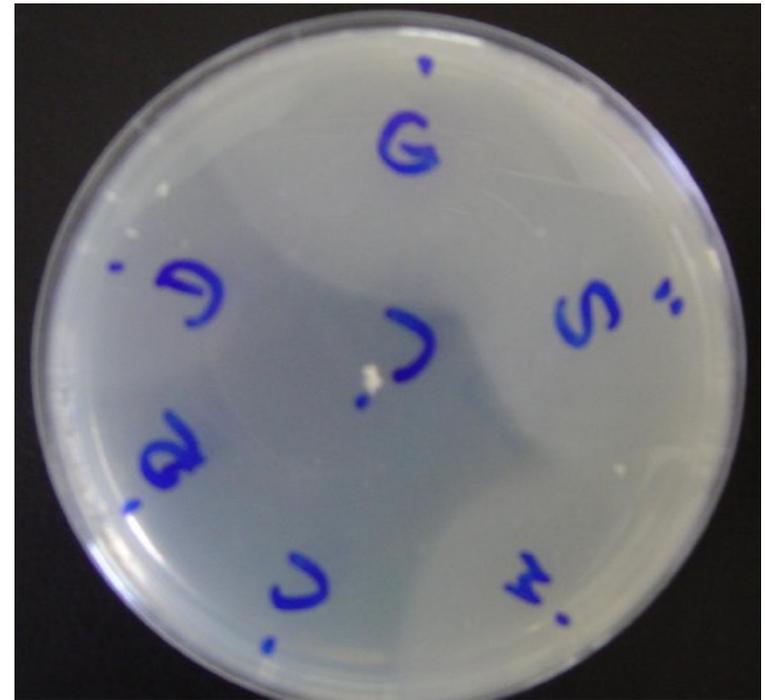
- Testes para identificação das espécies:
Provas bioquímicas

Zimograma - Fermentação de carboidratos



Açúcar = etanol + CO_2

Auxanograma - Assimilação de fontes de C e N



Identificação das principais leveduras de interesse médico

Levedura	Tg	Cultivo em lâmina		Ur	Assimilação									Fermentação					
		Hifa	Ar		Sa	Ma	La	Ce	Tr	Ra	X	I	NO ₃	Gl	Sa	Ma	La	Ra	Tr
<i>C. albicans</i>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-	V
<i>C. tropicalis</i>	-	+	-	-	+	+	-	V	+	+	+	-	-	+	V	+	-	-	+
<i>C. parapsilosis</i>	-	+	-	-	+	+	-	V	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	V
<i>C. krusei</i>	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
<i>C. guilliermondii</i>	-	+	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	V
<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
<i>C. neoformans</i>	-	-	-	+	+	+	-	V	+	V	+	+	-	-	-	-	-	-	-
<i>Geotrichum</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	V	-	-	-	-	-
<i>Trichosporon</i>	-	+	+	V	+	+	+	+	V	V	+	V	-	-	-	-	-	-	-
<i>Rhodotorula sp</i>	-	-	-	+	+	V	-	V	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Saccharomyces</i>	-	-	-	-	+	+	-	-	V	+	-	-	-	+	+	+	-	+	V

Tg = tubo germinativo, Ar = artrósporo, Ur= urease, Sa = sacarose, Ma=maltose,La = lactose, Ce = celubiose, Tr = trealose, Ra = rafinose, X = xilose, I = inositol,NO₃ = nitrato, Gl = glicose, + = pos, - = neg, V= variável

Fonte: <http://portal.anvisa.gov.br>

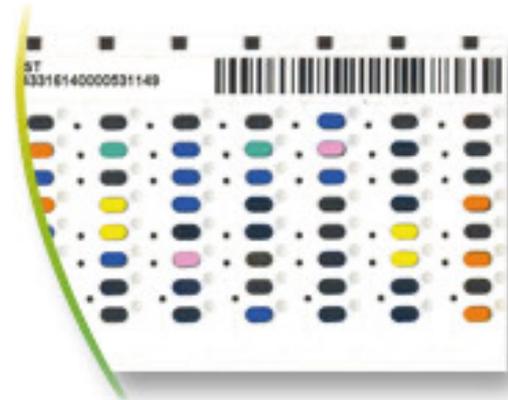
- **Métodos automatizados de identificação de leveduras**

Exs. Vitek 2 (Biomérieux)

API2HOC AUX System (Biomérieux)



Vitek 2



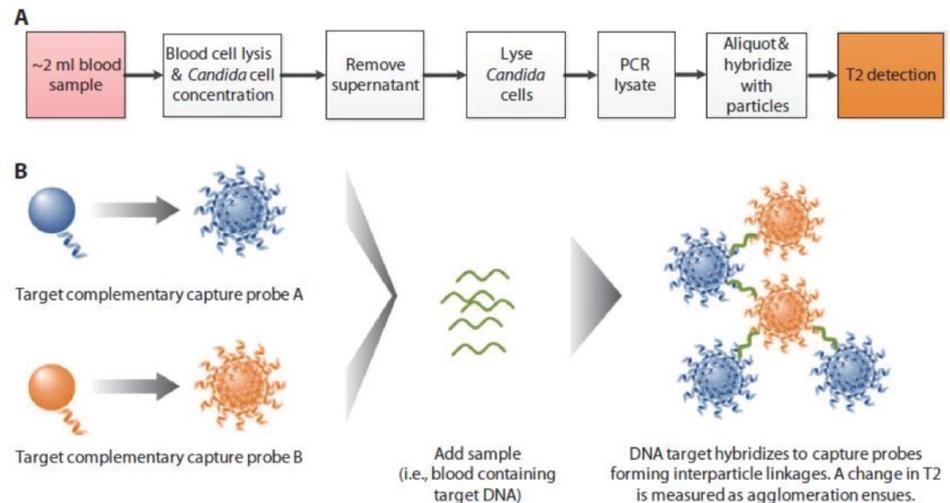
- **Métodos moleculares**
 - **PCR espécie-específico**
 - **Sequenciamento**

MycoReal Candida Real time - PCR



T2Candida

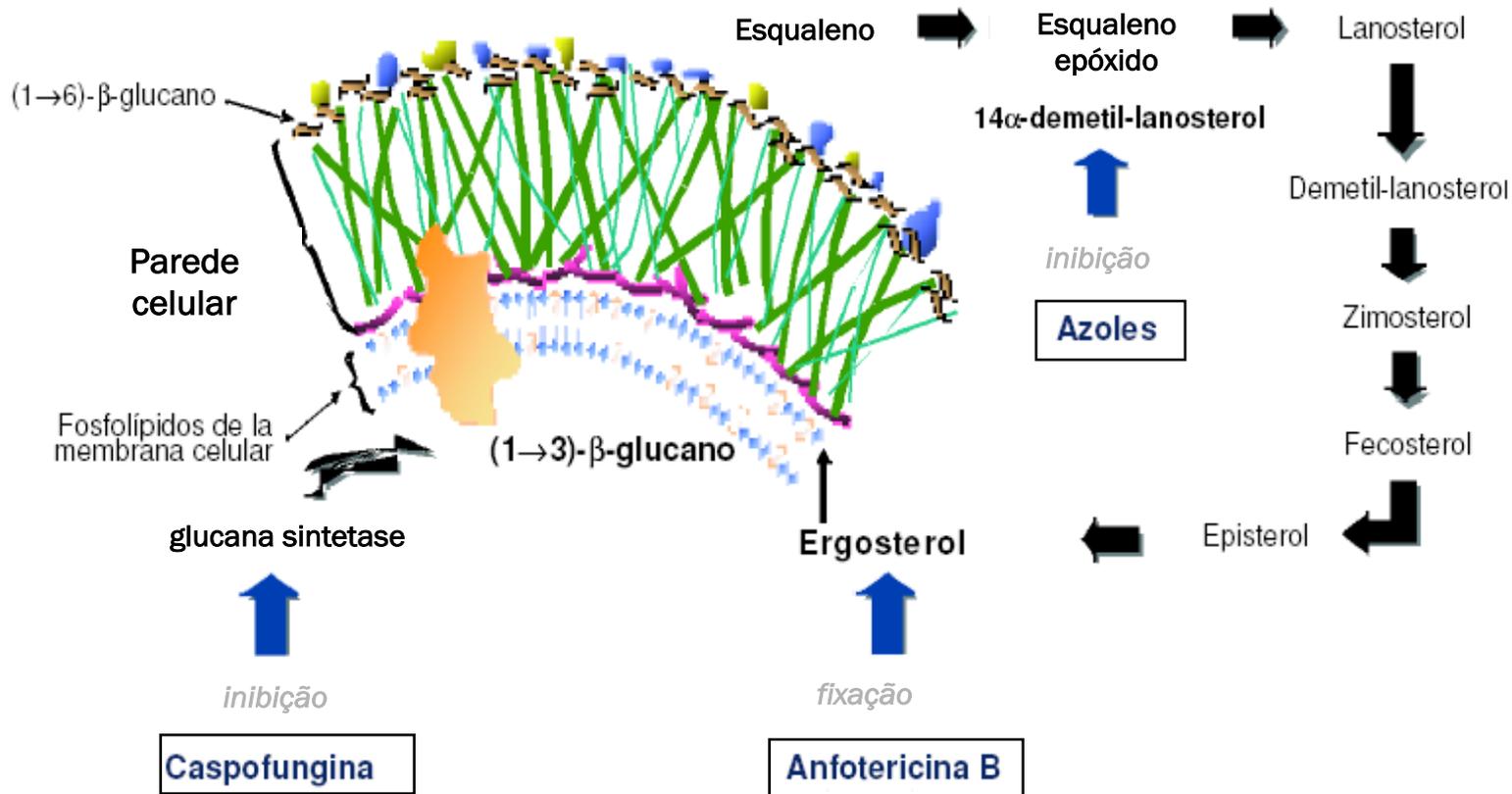
Amostras de sangue



https://stm.sciencemag.org/content/5/182/182ra54?ijkey=e4e9cda1ba1726519dbd4ea94488518ccaed6e07&keytype2=tf_ipsecsha
<https://www.t2biosystems.com/>

MycoReal Candida is a real-time PCR detection assay for rapid and sensitive detection as well as differentiation of 7 medically important species of *Candida* (*C. albicans*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* and *C. tropicalis*). Species can be differentiated by specific melting curves. By using species-specific probes the test is highly specific for *Candida*. The identification of the species allows a first conclusion on a possible antimycotica resistance behaviour.

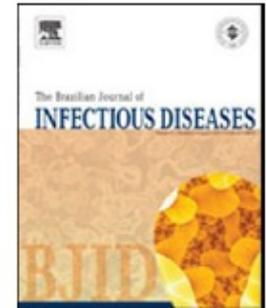
Tratamento das candidíases- Antifúngicos





The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid



Original article

Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical[☆]

Arnaldo Lopes Colombo^{a,*}, Thaís Guimarães^b, Luis Fernando Aranha Camargo^a,
Rosana Richtmann^c, Flavio de Queiroz-Telles^d, Mauro José Costa Salles^e,
Clóvis Arns da Cunha^f, Maria Aparecida Shikanai Yasuda^g, Maria Luiza Moretti^h,
Marcio Nucciⁱ

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

¹University of Alabama at Birmingham; ²Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System and University of Michigan Medical School, Ann Arbor; ³University of Wisconsin, Madison; ⁴University of Pittsburgh, Pennsylvania; ⁵Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁶University of Texas Health Science Center, Houston; ⁷Cooper Medical School of Rowan University, Camden, New Jersey; ⁸University of Pennsylvania, Philadelphia; ⁹Georgia Regents University, Augusta; ¹⁰Weill Cornell Medical Center and Cornell University, New York, New York; ¹¹Children's Hospital of Pennsylvania, Philadelphia; and ¹²Harper University Hospital and Wayne State University, Detroit, Michigan

It is important to realize that guidelines cannot always account for individual variation among patients. They are not intended to supplant physician judgment with respect to particular patients or special clinical situations. IDSA considers adherence to these guidelines to be voluntary, with the ultimate determination regarding their application to be made by the physician in the light of each patient's individual circumstances.

Keywords. candidemia; invasive candidiasis; fungal diagnostics; azoles; echinocandins.

Estudo dirigido para PCM

- O que é dimorfismo fúngico?
- Qual a forma infectante e a patogênica de *Paracoccidioides* spp.?
- Faça um quadro comparativo sobre a epidemiologia da PCM levando em consideração os seguintes itens: incidência, mortalidade, localização, dados do paciente como idade e sexo, microambiente do fungo e forma da transmissão
- Qual o principal órgão acometido na PCM?
- Faça um fluxograma para o diagnóstico laboratorial (micológico) da PCM diante do lavado broncoalveolar/punção do linfonodo.
- O que vocês esperam encontrar no material de biópsia pulmonar corado com Hemotoxilina-eosina de pacientes com suspeita de PCM? Descreva as formas fúngicas encontradas.
- Qual o antifúngico padrão-ouro (primeira escolha) usado no tratamento de micoses causadas por fungos dimórficos (como a PCM). Qual o mecanismo de ação, resistência e limitações no seu uso?

Estudo dirigido para Candidíases

- Epidemiologia de *Candida*
- Principais espécies de *Candida* relacionadas às candidíases em humanos
- Quais são as vias de transmissão de espécies de *Candida*
- Quais são os mecanismos de patogênese da candidíase
- Quais as principais formas clínicas da candidíase
- Fatores que predispõe as formas graves da Candidíase
- Faça um fluxograma para o diagnóstico laboratorial (micológico) da Candidíase
- O que vocês esperam encontrar no material de biópsia pulmonar corado com Hemotoxilina-eosina de pacientes com suspeita candidíase pulmonar? Descreva as formas fúngicas que podem ser encontradas.
- Quais os antifúngicos que podem ser recomendados no tratamento de candidíase mucocotânea e sistêmica? Qual o mecanismo de ação, resistência e limitações no seu uso?