

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECIOSAS

FELIPE MAURÍCIO SOEIRO SAMPAIO

MICETOMA: EXPERIÊNCIA DE 24 ANOS EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO

Rio de Janeiro

2015

DISSERTAÇÃO

MPCDI-INI

F.M.S.SAMPAIO

MICETOMA: EXPERIÊNCIA DE 24 ANOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO

FELIPE MAURÍCIO SOEIRO SAMPAIO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências, sob a orientação do Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle e da Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo

Rio de Janeiro

2015

MICETOMA: EXPERIÊNCIA DE 24 ANOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO

FELIPE MAURÍCIO SOEIRO SAMPAIO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle
Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo

Aprovado em: 20/02/2015

BANCA EXAMINADORA

Dr. Bodo Wanke - INI (Presidente)

Dr^a. Leninha Valério do Nascimento - HCE (Membro)

Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas - INI (Membro/Revisor)

Dr. Marcelo Rosandiski Lyra - INI (Suplente)

Aos meus pais, irmão e esposa por toda ajuda, paciência e sacrifício.

Aos meus amigos pela compreensão.

AGRADECIMENTOS

Aos meus professores e orientadores Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle e Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo pelas oportunidades, amizade, carinho, sempre mostrando o caminho a ser percorrido.

Ao meu professor e amigo Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, que em pouco tempo de convivência, abriu inúmeras portas e que sem o mesmo, não estaria escrevendo esta dissertação.

Ao Dr. Bodo Wanke, por todo o conhecimento técnico transmitido e ajuda nos momentos decisivos.

Ao colega Dayvison Francis Saraiva Freitas, pela convivência no ambulatório, pelos ensinamentos e orientações.

A Prof^a. Leninha Valério do Nascimento, que sempre como uma mãe, me guiou, ensinou e teve a preocupação com a minha vida profissional e pessoal.

A toda equipe do Laboratório de Micologia, Anatomia Patológica e Bacteriologia, sempre receptiva, disposta a ajudar e clarear dúvidas. Em especial, Maria Cristina da Silva Lourenço, Rodrigo de Almeida Paes, Janice Mery Chicarino de Oliveira Coelho, Leonardo Pereira Quintella e Tulia Cuzzi.

A toda equipe do Pronto Atendimento e ao Serviço de Informação Hospitalar pela organização, manutenção de um ambiente adequado ao trabalho médico e contribuição no fornecimento de prontuários e dados estatísticos essenciais para a execução deste estudo.

A toda equipe do Curso de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, em especial à Priscilla Tavares de Sá.

Ao estatístico Marcel de Souza Borges Quintana na orientação, preparo e análise dos dados.

Sampaio, F.M.S. **Micetoma: experiência de 24 anos em um hospital de referência do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro, 2015. 94 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

O micetoma é uma doença causada pela inoculação traumática de fungos filamentosos (eumicetoma) ou bactérias filamentosas aeróbicas (actinomicetoma), os quais no tecido formam grãos. Com manifestação clínica essencialmente silenciosa, diagnóstico laboratorial difícil e tratamento desafiador, apresenta um impacto médico, ocupacional e socioeconômico significativo, com redução na qualidade de vida dos indivíduos afetados. Além de não ser uma doença de notificação compulsória, a incidência e prevalência são desconhecidas. Este estudo teve por objetivo descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes com micetoma atendidos e acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), na Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro, Brasil, no período entre 1991 a 2014. Por meio da revisão de prontuários e exames de laboratório foram incluídos 21 casos de micetoma. Pacientes do sexo masculino prevaleceram com razão de 1,3:1 e a média da idade registrada foi de 46 anos. A região Sudeste do Brasil prevaleceu com 71,42% de procedência dos casos. O pé foi a região anatômica mais afetada com 80,95% e história prévia de trauma foi positiva em 85,71%. Eumicetoma predominou (61,90%) em relação ao actinomicetoma (38,10%). Os pacientes com eumicetoma tiveram cultura positiva em 46,15% dos casos, com isolamento de *Scedosporium apiospermum* (23,07%), *Madurella mycetomatis* (15,38%) e *Acremonium* sp. (7,69%). Para actinomicetoma, houve identificação em 75% dos casos, com isolamento de *Nocardia* sp. (37,5%), *Nocardia brasiliensis* (25%) e *Nocardia asteroides* (12,5%). Dois casos de eumicetoma apresentaram micélio estéril, sendo que um foi identificado como *Phomopsis columnaris* pela sequência genômica da região ITS1-5.8S-ITS2. Exames de imagem foram realizados em todos os pacientes e em 42,85% identificada destruição óssea. Todos os casos de eumicetoma foram tratados com itraconazol associado ou não a terbinafina (15,38%), fluconazol (23,07%) e anfotericina B (7,69%). Os casos de actinomicetoma foram tratados com sulfametoxazol com trimetoprima em monoterapia (62,5%) ou associados com ciclos de sulfato de amicacina (12,5%) ou cefalexina (12,5%). Cirurgia foi realizada em 69,23% do eumicetoma e 37,5% do actinomicetoma. Cura clínica ocorreu em 57,14% (61,53% para o eumicetoma e 50% para o actinomicetoma), recorrência em 19,04% e não foi registrado óbito. O INI é uma instituição com estrutura diferenciada, com laboratórios especializados em diagnosticar as diferentes micoses e agentes etiológicos. Mesmo possuindo um serviço de farmácia capaz de disponibilizar medicamento suficiente para o completo tratamento do paciente, o micetoma ainda apresenta, altas frequência de acometimento ósseo e baixos índices de cura.

Palavras-chave: 1. Micetoma. 2. *Madurella* sp. 3. *Acremonium* sp. 4. *Nocardia* sp. 5. *Scedosporium* sp. 6. Itraconazol. 7. Sulfametoxazol.

Sampaio, F.M.S. **Mycetoma: 24 years of experience in a reference hospital in Rio de Janeiro.** Rio de Janeiro, 2015. 94s. Master [Science Dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

ABSTRACT

Mycetoma is a disease caused by the traumatic inoculation of filamentous fungi (eumycetoma) or aerobic filamentous bacteria (actinomycetoma) which form grain in the tissue. With essentially silent clinical manifestation, difficult laboratory diagnosis and challenging treatment, it presents significant medical, occupational and socioeconomic impact, with reduction in the quality of life of affected individuals. In addition to not being a mandatory notifiable illness, its incidence and prevalence are unknown. The purpose of this study was to describe the epidemiological, clinical, laboratory and therapeutic aspects of patients treated and accompanied with eumycetoma in the National Institute of infectious diseases Evandro Chagas (INI), at the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil, in the period between 1991 and 2014. Twenty-one cases of eumycetoma were included through review of medical records and lab tests. There was a prevalence of male patients with ratio of 1.3:1 and registered average age was 46 years. The Southeast region of Brazil prevailed, with 71.42% of cases recorded. Feet were the most affected anatomical region, with 80.95% and with positive history of previous trauma in 85.71%. Eumycetoma was predominated (61.90%) in relation to actinomycetoma (38.10%). Eumycetoma patients had positive culture in 46.15% of cases with isolation of *Scedosporium apiospermum* (23.07%), *Madurella mycetomatis* (15.38%) and *Acremonium* sp. (7.69%). Actinomycetoma was identified in 75% of cases, with isolation of *Nocardia* sp. (37.5%), *Nocardia brasiliensis* (25%) and *Nocardia asteroides* (12.5%). Two cases of eumycetoma presented sterile mycelium, and one has been identified as *Phomopsis columnaris* through the genome sequence in the region ITS1-5.8S - ITS2. Imaging tests were performed on all patients and bone destruction was identified with 42.85%. All cases of eumycetoma were treated with itraconazole with or without association with terbinafine (15.38%), fluconazole (23.07%) and amphotericin B (7.69%). Cases of actinomycetoma were treated with sulfamethoxazole with trimethoprim monotherapy (62.5%) or associated with cycles of amikacin sulfate (12.5%) or cephalexin (12.5%). Surgery was performed in 69.23% of eumycetoma cases and in 37.5% of actinomycetoma case. Clinical cure occurred in 57.14% of cases (61.53% for eumycetoma and 50% for actinomycetoma), recurrence in 19.04% and no deaths were registered. The INI is an institution with a differentiated structure, with laboratories specialized in diagnosing different mycoses and etiological agents. Even though a pharmacy service is available to provide enough medicine for full treatment of the patient, eumycetoma still features high onset frequencies and low cure rates.

Keywords: 1. Mycetoma. 2. *Madurella* sp. 3. *Acremonium* sp. 4. *Nocardia* sp. 5. *Scedosporium* sp. 6. Itraconazole. 7. Sulfamethoxazole.

LISTA DE SÍMBOLOS

API	Analytical profile index
Bireme	Biblioteca Regional de Medicina
CIM	Concentração inibitória mínima
DM	Diabetes mellitus
DNA	Ácido desoxirribonucleico
rDNA	ácido desoxirribonucleico ribossomal
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
H&E	Hematoxilina e Eosina
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INI	Instituto Nacional de Infectologia
ITS	Internal transcribed spacer
KOH	Hidróxido de potássio
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde
LPCDI	Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PCR	Polymerase chain reaction
RCA	Rolling circle amplification
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TARV	Terapia antirretroviral
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Distribuição da idade dos pacientes com eumicetoma e actinomicetoma	31
Figura 2	- Paciente com aumento do volume do pé direito, nódulos eritematosos e fístulas cutâneas ao nível do 1º, 2º e 3º metatarsos. Eumicetoma por <i>Scedosporium apiospermum</i> - caso 6 (Tabela 3)	32
Figura 3	- Paciente com aumento do volume do pé esquerdo associado a presença de pápulas e nódulos eritematosos localizados na região dorsal e interpododáctila. Fístulas cutâneas, por onde drena material purulento e hemorrágico também são observadas. Actinomicetoma por agente desconhecido - caso 8 (Tabela 4)	33
Figura 4	- Isolamento do agente etiológico em cultura por categoria (eumicetoma e actinomicetoma)	35
Figura 5	- Grão de eumicetoma por <i>Madurella mycetomatis</i> . A - grão eumicótico grande, compostos de hifas e elementos esféricos hialinos, embebidos em cimento de cor chocolate - H&E (x50) B - hifas acastanhadas mais bem observadas pela impregnação pela prata de Grocott. (x100)	37
Figura 6	- Radiografia do pé direito do paciente 8 da Tabela 4. Actinomicetoma com destruição óssea. Observar as cavitações ósseas indicadas pelas setas	38
Figura 7	- Acometimento ósseo no micetoma de acordo com eumicetoma e actinomicetoma	39
Figura 8	- Actinomicetoma - paciente 8 da Tabela 4. Figura superior	40

- antes do tratamento, com aumento do volume do pé direito associado a presença de nódulos e fístulas cutâneas por onde é eliminado material purulento e outras com crosta hemática. Figura inferior - após 24 meses de uso de sulfametoxazol com trimetoprima, com regressão parcial do volume local e cicatrização das lesões cutâneas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Casos de micetoma publicados no Brasil no período de 1980 a 2014	09
Tabela 2	- Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 21 pacientes com micetoma diagnosticados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - Brasil, de 1991 a 2014	34
Tabela 3	- Características principais dos 13 pacientes com eumicetoma	36
Tabela 4	- Características principais dos 8 pacientes com actinomicetoma	36

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DA LITERATURA	2
2.1	HISTÓRICO	2
2.2	EPIDEMIOLOGIA	4
2.3	ETIOLOGIA	6
2.4	MICETOMA NO BRASIL	7
2.5	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	11
2.6	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	12
2.7	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	13
2.7.1	Exame Microbiológico	13
2.7.1.1	Histopatologia	14
2.7.1.2	Cultura	15
2.7.2	Sorologia	16
2.7.3	Biologia Molecular	16
2.7.4	Exame de Imagem	17
2.7.4.1	Radiografia simples	17
2.7.4.2	Ultrassonografia	18
2.7.4.3	Ressonância magnética	18
2.7.4.4	Tomografia computadorizada	19
2.8	TRATAMENTO	19
2.8.1	Actinomicetoma	20
2.8.2	Eumicetoma	21
2.8.3	Cirurgia	23
2.9	CURA	24
2.10	RECORRÊNCIA	24

3	OBJETIVOS	26
3.1	GERAL	26
3.2	ESPECÍFICOS	26
4	MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1	DESENHO DO ESTUDO	27
4.2	PROTOCOLO DE ATENDIMENTO	27
4.3	CASUÍSTICA	28
4.4	ANÁLISE DE DADOS	29
5	RESULTADOS	31
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÃO	48
8	CONSIDERAÇÕES FUTURAS	50
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
	APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido	64
	APÊNDICE B - Termo de compromisso e responsabilidade	68
	APÊNDICE C - Questionário padronizado	69
	APÊNDICE D - Artigo 1	73
	APÊNDICE E - Artigo 2	77

1. INTRODUÇÃO

O micetoma é definido como uma doença subcutânea crônica, não contagiosa, ocasionada por fungos filamentosos (micetoma eumicótico) e bactérias filamentosas aeróbicas (micetoma actinomicótico), os quais, nos tecidos, se organizam em um agregado de hifas ou filamentos bacterianos, denominados grãos (WELSH *et al.*, 2014).

Constitui um problema de saúde pública em inúmeros países, com impacto médico, ocupacional e socioeconômico para os pacientes, familiares e comunidade. Reduz a qualidade de vida dos indivíduos afetados e limita as atividades diárias e profissionais (QUEIROZ-TELLES *et al.*, 2011; ZEIN *et al.*, 2012).

É uma doença negligenciada *ipsis litteris*, sem um programa de controle de prevenção ou sistema de vigilância. Prevalece em condições de pobreza e contribui para a manutenção do quadro de desigualdade e entrave ao desenvolvimento das comunidades afetadas. Em 2013, um avanço significativo ocorreu na política internacional quando a Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu o micetoma como uma das condições negligenciadas (ZEIN *et al.*, 2012; VAN DE SANDE *et al.*, 2013; ELAGAB *et al.*, 2013; WELSH *et al.*, 2014).

A falta de notificação favorece ao desconhecimento da taxa de prevalência e incidência do micetoma, tanto em nível nacional como internacional. Nos últimos 20 anos, com a formação de centros de referência para o estudo do micetoma, tais como o Mycetoma Research Center no Sudão e o Hospital Geral do México, novas frentes de conhecimento estão surgindo.

O presente estudo objetivou contribuir para o conhecimento do micetoma, ao descrever o perfil epidemiológico, clínico, laboratorial e terapêutico dos pacientes atendidos com esta doença entre os anos de 1991 e 2014, no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), no estado do Rio de Janeiro, serviço este referência em doenças infecciosas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Uma doença é relatada de inúmeras maneiras. Escrituras religiosas, contos populares, registro de historiadores, livros ou artigos científicos, todos, de uma forma particular, especial e unilateral, demonstram as características de uma enfermidade. Com raras exceções, a história de uma moléstia cursa em paralelo com a história da humanidade e portanto, ilusório e audacioso seria discorrer da história do micetoma em poucas páginas. Seria necessário um livro inteiro e um estudo profundo na tentativa de traçar os episódios mais relevantes.

Após uma revisão bibliográfica de artigos científicos publicados nas últimas décadas pode-se afirmar, de uma forma objetiva, que há relatos de seres humanos provavelmente doentes no mínimo 300-600 anos antes de Cristo. Escavações no século XX encontraram um esqueleto humano que viveu aproximadamente nesse período, com lesões ósseas na região distal dos membros inferiores muito semelhantes ao micetoma (MCGINNIS *et al.*, 1996).

Séculos se passaram até que, em torno de 1714, descrições de missionários franceses indicaram a Índia como país de "origem" da doença. O termo "madura foot", proposto entre 1842 e 1848, por Gill e Colebrook, é referente a Madurai, uma cidade do estado de Tamil Nadu, ao sul da Índia (MCGINNIS *et al.*, 1996).

Entretanto, mesmo com as publicações sobre a doença, até meados do século XIX, não havia conhecimento específico e comprovado da causa do micetoma. Em 1855, Ballingall descreveu os aspectos histopatológicos da doença e em 1860 Rustomjee demonstrou que o fungo poderia ser um agente etiológico. Entre 1860 e 1861, Vandyke Carter propõe o termo "micetoma", no qual a palavra grega *mykes* significa fungo e *oma*, tumor (ESTRADA *et al.*, 2012 apud Carter, 1874).

Durante décadas o micetoma foi descrito como endêmico na Índia, com poucos relatos na África e raro nas Américas (WRIGHT *et al.*, 1898). Os primeiros relatos na África foram no Senegal e na Argélia, em 1894, seguidos de casos no Canadá (1895), Estados Unidos da América (1896) e Sudão (1904) (ABBOTT *et al.*, 1956).

Ao longo dos anos, com a ampliação e rapidez da informação associada a constante evolução médica, verificou-se que o micetoma não era endêmico apenas na Índia, mas

também em inúmeros outros países da Ásia, África e América Latina (BUONFRATE *et al.*, 2014).

Outra mudança que ocorreu ao longo dos séculos foi o conceito da doença, que por muito tempo foi considerada uma doença exclusivamente fúngica até que Pinoy, por volta de 1913, estabeleceu a classificação de actinomicetoma para os micetomas causados por actinomicetos, distinguindo os agentes etiológicos em fungos e bactérias filamentosas (VENKATSWAMI *et al.*, 2012; AL-ALI *et al.*, 1997).

Quanto ao tratamento, a cauterização e amputação do membro afetado representaram, durante séculos, os únicos meios de se atingir a cura. Os pacientes que não vinham a falecer no procedimento, ficavam livres da doença, mas permaneciam com sequelas graves e incapacitantes. Casos de recorrência eram raros (WRIGHT *et al.*, 1898). O tratamento medicamentoso foi proposto apenas do início para metade do século XX, quando o iodeto de potássio começou a ser prescrito em larga escala. Os resultados eram duvidosos e aos poucos o esquema terapêutico foi sendo interrompido (CHRISTOPHERSON *et al.*, 1928).

O actinomicetoma começou a ter um tratamento mais efetivo entre 1940-50 com o uso de sulfonas. Na década de 1960 a associação de sulfametoxazol com trimetoprima assumiu lugar como padrão-ouro. Em 1982, o esquema de sulfametoxazol com trimetoprima associado a ciclos de amicacina tornou-se o esquema padrão (WELSH *et al.*, 1987).

Nos últimos trinta anos, novos antifúngicos foram surgindo e implementados no tratamento do eumicetoma, tais como anfotericina B, terbinafina e o grupo dos azóis.

Entretanto, mesmo com o desenvolvimento de novos antimicrobianos, no tratamento do micetoma ainda há necessidade de procedimentos cirúrgicos e o índice de cura permanece longe do ideal.

Com a criação de centros de referência em micetoma, tais como o Mycetoma Research Center, na década de 90, no Sudão (FAHAL *et al.*, 2014), o conhecimento científico sobre o micetoma ganhou maior força, profundidade e destaque.

O interesse a respeito do micetoma está aumentando progressivamente e a cada ano, novos estudos estão surgindo, o número de casos vem aumentando e novas regiões endêmicas estão sendo catalogadas.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O micetoma apresenta uma distribuição mundial, porém desigual. É endêmico em regiões tropicais e subtropicais, sobretudo nas áreas rurais de países subdesenvolvidos. As maiores casuísticas são oriundas de países como Índia, Sudão e México. Senegal, Nigéria, Etiópia, Somália, e outras regiões subsaarianas também já registraram casos (DIENG *et al.*, 2003; FAHAL *et al.*, 2011; ZEIN *et al.*, 2012).

Na Ásia, países como Irã, Arábia Saudita, Singapura, Malásia, Filipinas, Laos, Indonésia, Camboja, Tailândia e Vietnã registraram aproximadamente 55 casos de micetoma em um período de seis anos (RATTANAVONG *et al.*, 2012; MALONE *et al.*, 2011).

Nas Américas, o micetoma já foi descrito na Venezuela, Colômbia, Brasil e Argentina. Ínfimos são os casos autóctones descritos nos Estados Unidos da América e na Europa (DE KLERK *et al.*, 2012; BASSIRI-JAHROMI *et al.*, 2014).

A observação de casos diagnosticados fora das áreas endêmicas ou em países desenvolvidos, deve-se ao ecoturismo e à migração populacional. No primeiro, turistas se infectam ao visitar áreas endêmicas, mas só desenvolvem manifestação clínica da doença após meses de evolução nas suas cidades natal. O segundo ocorre pela emigração de pessoas infectadas/doentes oriundas de áreas endêmicas em direção a regiões sem registro de casos de micetoma (de Klerk *et al.*, 2012). Buonfrate e col. em 2014, publicaram uma revisão dos casos diagnosticados na Europa e relataram que a maioria era oriunda do Sudeste da Europa, em países como Albânia, Turquia, Grécia e Itália.

Na tentativa de estimar a prevalência do micetoma, van de Sande e col. publicaram em 2013 uma meta-análise na qual em Mauritânia e no Sudão a taxa de prevalência do micetoma seria de aproximadamente 3,49 e 1,81 por 100.000 habitantes, respectivamente, enquanto que no Brasil a média seria de 0,01:100.000 habitantes.

López-Martínez e col., em 2013, relataram que o número de casos novos, por ano, no Sudão, Mauritânia e no México seria de 106, 80,7 e 73, respectivamente.

Na América Latina, o México tem registrado o maior número de casos. Em 2014, Bonifaz e col. publicaram um estudo retrospectivo de 482 pacientes com micetoma atendidos em um hospital no México durante 34 anos. Actinomicetoma representou 92,11% dos casos, principalmente por *Nocardia brasiliensis*, enquanto 7,88% dos casos foram diagnosticados como eumicetoma, predominando *Madurella mycetomatis*.

A distribuição geográfica está relacionada com a diversidade dos agentes etiológicos, que são encontrados no solo, fragmentos de vegetais e material orgânico em decomposição (LACAZ *et al.*, 1981; DO VALLE *et al.*, 2006; FAHAL *et al.*, 2011).

A principal via de infecção do micetoma é por inoculação direta no tecido, através de um trauma local. Espinhos, madeira, farpas, pedras e materiais pontiagudos que contenham algum dos agentes do micetoma, rompem a barreira cutânea e penetram no tecido subcutâneo, inoculando o microrganismo. A hipótese da existência de um vetor transmitindo a doença, ainda que remota, não foi comprovada e advém de alguns pacientes de áreas endêmicas não relatarem história de trauma prévio.

O micetoma não é uma enfermidade exclusiva dos seres humanos e já foi descrito em animais como cavalo, cachorro e búfalo. Não existem até o momento, relatos ou evidências de transmissão inter-humana ou entre animais e o homem (ESTRADA *et al.*, 2012).

Pode acometer todas as idades e ambos os sexos. A maior frequência dos infectados é encontrada nos indivíduos do sexo masculino, adultos jovens, que deambulam descalços ou trabalhadores rurais que não utilizam equipamento de proteção individual (DE KLERK *et al.*, 2012). Alguns estudos reportam uma taxa de 3-5% de casos em crianças que trabalham em áreas rurais (BOUT *et al.*, 1987; LÓPEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2013; VAN DE SANDE *et al.*, 2013).

Fatores de risco não foram comprovados, mas os poucos artigos publicados sobre o micetoma durante o período gestacional concordam em demonstrar um agravamento clínico (KANNON *et al.*, 1996; O'NEAL *et al.*, 2010; YEH *et al.*, 2010; WHITE *et al.*, 2013).

Diferente do que possa ocorrer na gestação, o advento do HIV/Aids (vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida) não foi relacionado com o aumento da incidência de micetoma ou com alteração das formas clínicas (CASTRO *et al.*, 1999; GREENBERG *et al.*, 2002; GIBSON *et al.*, 2011).

Mecanismos de adaptação, como alteração da membrana celular e a pigmentação ao redor dos grãos parecem favorecer a sobrevivência e progressão da infecção no organismo do hospedeiro (HAY *et al.*, 1989).

2.3 ETIOLOGIA

Com o desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas na identificação de espécies e subespécies, cada vez mais estão sendo incluídos novos agentes etiológicos causadores de micetoma (MHMOUD *et al.*, 2012).

Os principais agentes do eumicetoma são *Madurella* sp. (*Madurella mycetomatis* e *Madurella grisea*), *Leptosphaeria senegalensis*, *Acremonium* sp. (*Acremonium falciforme*, *Acremonium kiliense*, *Acremonium recifei*), *Scedosporium apiospermum* e *Curvularia* sp. (BUSTAMANTE *et al.*, 2014).

Do actinomicetoma, os mais frequentes são *Nocardia* sp. (*Nocardia brasiliensis*, *Nocardia asteroides*, *Nocardia caviae*, *Nocardia farcinica*, *Nocardia transvalensis*, *Nocardia dassonvillei*, *Nocardia mexicana*, *Nocardia veterana*, *Nocardia harenae* e *Nocardia takedensis*), *Actinomadura* sp. (*Actinomadura madurae*, *Actinomadura pelletieri*, *Actinomadura latina*) e *Streptomyces* sp. (*Streptomyces somaliensis* e *Streptomyces sudanensis*) (ZEIN *et al.*, 2012).

Nas Américas, *Nocardia brasiliensis* é a principal causadora de actinomicetoma (DO VALLE *et al.*, 2006).

Com relação à distribuição geográfica, actinomicetoma causado por *Nocardia* sp. é mais frequente em regiões de alta umidade, enquanto que eumicetoma e actinomicetoma por *Actinomadura* sp. e *Streptomyces* sp., respectivamente, predominam em áreas mais secas (BONIFAZ *et al.*, 2014).

A cor e morfologia dos grãos também variam conforme o agente etiológico. Grãos enegrecidos são ocasionados por fungos demáceos e, destes, mais frequentemente por *Madurella mycetomatis*, *Madurella grisea*, *Curvularia* sp. e *Exophiala* sp. (KLOEZEN *et al.*, 2012; VAN DE SANDE *et al.*, 2013; GUNATHILAKE *et al.*, 2013). Grão vermelho é característico de *Actinomadura pelletieri*. Os grãos brancos ou branco-amarelados podem ser ocasionados por fungos (*Scedosporium apiospermum* e *Acremonium* sp.) ou bactérias filamentosas (*Nocardia* sp. e *Actinomadura madurae*).

Até 2012, grão amarelo era característico de bactéria filamentosa, principalmente *Streptomyces somaliensis* (VENKATSWAMI *et al.*, 2012) até que, Mhmound e col. (2012), publicaram um caso decorrente do fungo *Pleurostomophora ochracea*.

2.4 MICETOMA NO BRASIL

No Brasil, existem poucos trabalhos de revisão e acompanhamento do micetoma (LACAZ *et al.*, 1981; LACAZ *et al.*, 1984; WANKE *et al.*, 1992; CASTRO *et al.*, 1993; SILVA *et al.*, 1994; CASTRO *et al.*, 2008), em sua maioria, relatos ou séries de casos, sem acompanhamento evolutivo dos pacientes.

Fizemos um levantamento bibliográfico nas principais bases de dados nacionais e internacionais (ex.: Pubmed, Lilacs/ Bireme) sobre micetoma no Brasil e registramos 272 casos publicados no período de 1980 a 2014. (Tabela 1). Observamos um predomínio de actinomicetoma, com razão de 2:1 e maior frequência de casos nas regiões nordeste e sudeste do país.

Neste período foram publicados casos de *M. mycetomatis* (LEVITES *et al.*, 1993; CASTRO *et al.*, 1993; CASTRO *et al.*, 2008; SAMPAIO *et al.*, 2013; SAMPAIO *et al.*, 2014), *M. grisea* (HEINS-VACCARI *et al.*, 1982; ARRUDA NETO *et al.*, 1989; BELDA JUNIOR *et al.*, 1989; SILVA *et al.*, 1991; MACHADO *et al.*, 1992; SEVERO *et al.*, 1999; VILELA *et al.*, 2004), *A. falciforme* (ZAITZ *et al.*, 1988), *A. kiliense* (LACAZ *et al.*, 1999), *S. apiospermum* (DA ROCHA *et al.*, 1980; PURCHIO *et al.*, 1981; LACAZ *et al.*, 1981; OLIVEIRA *et al.*, 2013), *Fusarium solani* (TOMIMORI-YAMASHITA *et al.*, 2002), *Exophiala jeanselmei* (QUEIROZ TELLES FILHO *et al.*, 1988; SEVERO *et al.*, 1999; HOFFMANN *et al.*, 2011) e *Aspergillus* sp. (LACAZ *et al.*, 1981).

Do actinomicetoma foram registrados casos de *N. brasiliensis* (MELLO FILHO *et al.*, 1982; SILVA *et al.*, 1994; BULIAN JR *et al.*, 1995; MOTTA *et al.*, 2004; CHEDID *et al.*, 2007; CASTRO *et al.*, 2008; CORDEIRO *et al.*, 2011; SOUSA *et al.*, 2014), *N. asteroides* (SARAÇA *et al.*, 1993; CASTRO *et al.*, 2008), *N. caviae* (MAGALHÃES *et al.*, 2010), *A. madurae* (LACAZ *et al.*, 1984; WANKE *et al.*, 1992; DRESCH *et al.*, 2010), *A. pelletieri* (CASTRO *et al.*, 1993) e *S. somaliensis* (CASTRO *et al.*, 2008).

A real incidência e prevalência do micetoma no Brasil permanecem desconhecidas. Entretanto, a frequência do micetoma é inferior quando comparada a de outras doenças infecciosas com manifestações cutâneas, como a esporotricose (FREITAS *et al.*, 2014).

Além disso, apesar do micetoma no Brasil não ter características quantitativas que o coloque como um problema de saúde pública como por exemplo, a tuberculose, hanseníase e dengue (estas duas últimas são registradas como doença negligenciada pela OMS,

consideradas um problema de saúde pública e que apresentam índices de incidência e mortalidade elevados), não deve ser negligenciado. Possui um impacto médico e social significativos, gera deformidades anatômicas e incapacidades funcionais difíceis de serem tratadas e exige uma infraestrutura laboratorial e terapêutica superior a inúmeras outras doenças de maior incidência.

Tabela 1 - Casos de micetoma publicados no Brasil no período de 1980 a 2014.

Referencia	Ano	Estudo	Classificação	Número de casos	Agente etiológico	Região
8	1980	Caso clínico + revisão	Desconhecido	4	Desconhecido	Manaus (Norte)
9*	1980	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Petriellidium boydii</i> (<i>Scedosporium apiospermum</i>)	-
10	1981	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Petriellidium boydii</i> (<i>Scedosporium apiospermum</i>)	Minas Gerais (Sudeste)
11	1981	Retrospectivo (1944-1978)	Eumicetoma	41	Desconhecido (Aspecto histopatológico)	Desconhecida
			Actinomictoma	113	**** Revisão de 1916 - 1980: 26 casos	
12	1982	Caso clínico	Actinomictoma	6	<i>Nocardia</i> sp.	São Paulo (Sudeste)
13*	1982	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i>	-
14	1984	Caso clínico + revisão	Actinomictoma	1	<i>Actinomadura madurae</i>	São Paulo (Sudeste)
					**** Revisão de 10 casos	
15	1986	Série de casos	Actinomictoma	4	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Rio Grande do Sul (Sul)
16	1988	Retrospectivo	Desconhecido	2	Desconhecido	Manaus (Norte)
17	1988	Caso clínico + revisão	Eumicetoma	1	<i>Acremonium falciforme</i>	Bahia (Nordeste)
					**** Revisão de 6 casos	
18*	1988	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Exophiala jeanselmei</i>	-
19*	1989	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i>	-
20	1989	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i>	-
21	1990	Comunicação	Actinomictoma	1	Desconhecido	Ceará (Nordeste)
22	1991	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i>	Goiás (Centro-oeste)
23*	1991	-	-	-	-	Goiânia-Goiás (Centro-oeste)
24	1992	Caso clínico + revisão	Actinomictoma	2	<i>Actinomadura madurae</i>	Rio de Janeiro (Sudeste)
					**** Revisão: Actinomictoma 61 casos Eumicetoma 33 casos	Pernambuco (Nordeste)
25	1992	Caso clínico	Eumicetoma	2	<i>Madurella grisea</i>	Bahia (Nordeste)
					**** Revisão de 6 casos	
26	1993	Caso clínico	Actinomictoma	1	<i>Nocardia asteroides</i>	Rio de Janeiro (Sudeste)
27	1993	Retrospectivo 1978-1989	Eumicetoma	13	<i>Madurella grisea</i> - 3 <i>Scedosporium apiospermum</i> - 2 <i>Madurella mycetomatis</i> - 1 Culture negative - 7	Nordeste Soudeste Sul
			Actinomictoma	28	<i>Nocardia brasiliensis</i> - 13 <i>Actinomadura madurae</i> - 1 <i>Actinomadura pelletieri</i> - 1 <i>Nocardia asteroides</i> - 1 Culture negative - 12	
28	1993	Caso clínico	Eumicetoma	2	<i>Madurella mycetomatis</i>	Bahia and Piauí (Nordeste)

Continuação da Tabela 1 na página seguinte.

Continuação da Tabela 1 - Casos de micetoma publicados no Brasil no período de 1980 a 2014.

29	1994	Caso clínico + revisão	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i> **** Revisão: 1954 - 1990: 26 casos	Pará (Norte)
30	1995	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Minas Gerais (Sudeste)
31	1999	Caso clínico	Actinomicetoma	1	Desconhecido	São Paulo (Sudeste)
32	1999	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Exophiala jeanselmei</i>	Rio Grande do Sul (Sul)
33	1999	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Acremonium kiliense</i>	Bahia (Nordeste)
34	1999	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i> **** Revisão de 8 casos	Rio Grande do Sul (Sul)
35	2002	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Fusarium solani</i>	São Paulo (Sudeste)
36	2004	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Minas Gerais (Sudeste)
37	2004	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella grisea</i> **** Revisão de 11 casos	Rondônia (Norte)
38	2007	Série de casos	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Rio Grande do Sul (Sul)
39	2008	Restrospectivo	Eumicetoma	13	<i>Madurella mycetomatis</i> - 3 <i>Madurella grisea</i> - 1 <i>Acremonium kiliense</i> - 1 <i>Acremonium</i> sp. - 1 Cultura negativa - 7	Sudeste Nordeste
			Actinomicetoma	14	<i>Nocardia brasiliensis</i> - 3 <i>Nocardia asteroides</i> - 1 <i>Streptomyces somaliensis</i> - 1 Cultura negativa - 9	Sudeste Nordeste
40	2010	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Actinomadura madurae</i>	Paraíba (Nordeste)
41**	2010	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia caviae</i> (<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>)	Minas Gerais (Sudeste)
42	2011	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	Nordeste
43	2011	Caso clínico	Eumicetoma	1	-	São Paulo (Sudeste)
44	2011	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Exophiala jeanselmei</i>	Paraná (Sul)
45 ***	2013	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella mycetomatis</i>	Ceará (Nordeste)
46	2013	Caso clínico + revisão	Eumicetoma	1	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Rio Grande do Sul (Sudeste)
47	2014	Caso clínico	Actinomicetoma	1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	São Paulo (Sudeste)
48 ***	2014	Caso clínico	Eumicetoma	1	<i>Madurella mycetomatis</i>	Rio de Janeiro (Sudeste)

* Artigo com a referência, mas não encontrado.

** Artigo com dúvida quanto ao diagnóstico proposto pelo autor já que não relatou a existência do grão.

*** Caso clínico dentro do estudo.

**** Revisão do autor, com descrição no próprio artigo.

2.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

As características clínicas do micetoma são dinâmicas, modificam conforme a evolução da doença e assemelham-se independentemente do agente etiológico.

De uma forma geral, após a inoculação traumática do microrganismo no tecido subcutâneo o agente etiológico multiplica-se e forma colônias. O período de incubação varia de semanas, meses a anos.

O início é demarcado por um aumento lento, progressivo e indolor do volume da região afetada, com formação de microabscessos, nódulos e fístulas cutâneas, por onde drenam um exsudato seropurulento ou serossanguinolento, contendo grãos (VENKATSWAMI *et al.*, 2012). Os nódulos podem ser aderidos ou móveis, duros ou amolecidos à palpação. Algumas fístulas podem cicatrizar, enquanto outras novas podem surgir.

Deformidades anatômicas nas regiões acometidas vão sendo geradas, sem alterar substancialmente o estado clínico geral dos pacientes.

A progressão da infecção se dá por contiguidade com formação de novos microabscessos e acomete estruturas adjacentes mais profundas como tendões, fáscias, músculos, ossos e articulações. A destruição óssea é a principal complicação e está relacionada com o tempo de evolução da infecção, a agressividade do patógeno e a região afetada (DO VALLE *et al.*, 2006). A pele sobrejacente torna-se endurecida, lisa e brilhante. Áreas de hiper ou hipopigmentação podem ocorrer conforme o decorrer dos meses.

Formas clínicas mais crônicas, silenciosas e bem delimitadas predominam no eumicetoma. O actinomicetoma tende a manifestar lesão mais inflamatória, difusa, destrutiva e em menor tempo quando comparado ao eumicetoma.

Episódios de dor são decorrentes de dano nervoso e expansão da doença intraóssea. Quando ocorre intensificação do eritema e do exsudato, deve-se pensar em infecção bacteriana secundária (ZEIN *et al.*, 2012).

Os casos com múltiplas lesões e diversas regiões anatômicas afetadas, mais comumente no actinomicetoma decorrem de múltiplos pontos de inoculação e não por disseminação hematática, esta considerada como rara. Adenomegalia ipsilateral, por disseminação linfática do microrganismo também não é frequente e decorre de infecção bacteriana secundária ou pela resposta imune do hospedeiro (FAHAL *et al.*, 2011).

As regiões anatômicas mais afetadas são aquelas que geralmente entram mais frequentemente em contato com o solo, em especial, relacionadas a trabalho. Os pés são os locais mais afetados (70-80%), seguidos das mãos e pernas (6-12%) (FAHAL *et al.*, 2011; ESTRADA *et al.*, 2012). Lenhadores e cortadores de cana costumam apresentar lesões no ombro e dorso (BONIFAZ *et al.*, 2014). Coxas, nádegas, região inguinal, braços, pescoço, tórax, abdome, crânio e face já foram descritos (BEERAM *et al.*, 2008; MAHESHWARI *et al.*, 2010; FAHAL *et al.*, 2011; MOHAMED *et al.*, 2012).

Sinais e sintomas sistêmicos não são frequentes e quando presentes são relacionados com a região afetada, extensão da doença e infecção bacteriana secundária. Caquexia e astenia são observadas nos casos mais avançados e nos raros casos de envolvimento visceral, que podem ser letais (CHAKRABORTY *et al.*, 2005; WELSH *et al.*, 2011).

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentre os principais diagnósticos diferenciais do micetoma, duas doenças se destacam: botriomicose e actinomicose. Juntos do micetoma formam o grupo das doenças subcutâneas formadoras de grãos, que apesar de apresentarem semelhanças, diferem quanto ao agente etiológico e evolução clínica.

A botriomicose pode apresentar-se com manifestação subcutânea ou visceral e decorre de cocos e bacilos, tais como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Serratia* e *Proteus*.

A actinomicose é causada por bactérias filamentosas anaeróbicas, principalmente por *Actinomyces israelii* e provoca lesão cutânea por contiguidade a uma infecção endógena cérvico facial, pulmonar, pélvica ou abdominal.

A osteomielite com manifestação cutânea também é outra doença cujo aspecto clínico pode assemelhar-se ao do micetoma, porém sem a formação do grão pelo agente etiológico. Nesta, o foco inicial da infecção ocorre no osso e por progressão adjacente afeta a pele.

Um dado fundamental e de grande confusão na literatura é como diferenciar as doenças que compartilham o mesmo agente etiológico e semelhanças clínicas ao micetoma, a exemplo da nocardiose (*Nocardia* sp.), fusariose (*Fusarium* sp.) e feohifomicose. O ponto base para diferenciá-los do micetoma é analisar como o agente etiológico se apresenta no

organismo do hospedeiro. A *Exophiala jeanselmei*, por exemplo, caso apresente corpos fumagoides, caracteriza a cromomicose, ao formar grãos, caracteriza o micetoma e ao apresentar apenas hifas demáceas, caracteriza a feohifomicose (SEVERO *et al.*, 1999; HOFFMANN *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013).

Inúmeras outras doenças também fazem parte do diagnóstico diferencial do micetoma conforme a apresentação clínica. Hialohifomicose, micobacteriose atípica, sarcoma de Kaposi, tuberculose cutânea, melanoma, granuloma de corpo estranho, pé diabético, celulite e o sarcoma osteogênico são alguns exemplos (FAHAL *et al.*, 2011).

2.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico clínico do micetoma costuma ser tardio, em muito decorrente do desconhecimento da doença e do difícil acesso a um sistema de saúde apto à realização de exames laboratoriais específicos. Ainda não existe um exame rápido, fidedigno e bom que identifique os indivíduos infectados e não infectados antes que ocorra o desenvolvimento de sinais e sintomas clínicos.

O diagnóstico laboratorial é complexo e requer uma adequada infraestrutura tecnológica e de capital inteligente com experiência na realização e leitura dos exames.

Os principais objetivos estão na identificação dos grãos, dos agentes etiológicos e na avaliação da extensão da infecção, para uma melhor delimitação da abordagem terapêutica (VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

2.7.1 Exame Microbiológico

Após suspeita clínica de micetoma, os pacientes devem ser submetidos à coleta de material para exame histopatológico e cultura micológica/bacteriológica. As amostras devem ser coletadas a partir de estruturas profundas, por meio de punção com agulha ou biópsias incisionais sob anestesia local ou geral.

Os grãos obtidos através de fístulas e exsudatos não costumam ser viáveis para análise laboratorial e frequentemente apresentam-se contaminados por bactérias colonizadoras da superfície cutânea (FAHAL *et al.*, 2011).

A citologia por punção por agulha fina é uma técnica simples, rápida e bem tolerada pelos pacientes (VAN DE SANDE *et al.*, 2014). Identifica as características citomorfológicas do micetoma, diferenciando sua etiologia entre fúngica ou bacteriana (FAHAL *et al.*, 2011). Tem uma sensibilidade de 87,5% e 85,7% para eumicetoma e actinomicetoma, respectivamente (VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

Análise a fresco do grão pode ser realizada por microscopia óptica em solução de KOH a 10% entre lâmina e lamínula (MURTHY *et al.*, 2011) ou colocado em fixador de “cell Block”, processado e cortado em micrótomo para ser analisado em microscopia óptica (YOUSIF *et al.*, 2010).

O tamanho do grão varia conforme o agente etiológico, contudo grãos eumicóticos tendem a ser maior do que os grãos actinomicóticos. (ESTRADA *et al.*, 2012)

2.7.1.1 Histopatologia

A visualização do grão nos cortes histopatológicos é tão característica e importante, que sem a mesma, todos os demais aspectos histopatológicos não servem em nada para confirmar o diagnóstico.

Os grãos podem ser vistos, macro ou microscopicamente, após fixação em solução de formalina tamponada a 10% e coloração com hematoxilina e eosina (H&E). Os grãos apresentam-se envoltos por células inflamatórias polimórficas e material eosinofílico (fenômeno de Splendore-Hoeppli) composto por neutrófilos, linfócitos, histiócitos, plasmócitos e tecido de granulação contendo células epitelioides e células gigantes (DO VALLE *et al.*, 2006; FAHAL *et al.*, 2011; VENKATSWAMI *et al.*, 2012).

A coloração pelo H&E demonstra mal os bacilos do actinomicetoma. Estes costumam a ter 1µm de diâmetro, filamentosos e positivos para a prata de Grocott.

Os grãos de eumicetoma medem entre 0,5 e 2,0 mm de diâmetro, portanto maiores quando comparados a do actinomicetoma. Ambos coram com a reação do PAS e com a prata metanemina. Os grãos fúngicos são compostos de hifas septadas com 4-5 µm de espessura,

enquanto os grãos do actinomicetoma, em geral, consistem em filamentos ramificantes e finos ou formas bacilares que tem apenas 1 µm de espessura. A coloração com gram (Gram-Brown-Brenn) ajuda na diferenciação entre as causas bacterianas e fúngicas do micetoma, uma vez que, os filamentos do actinomicetoma são gram positivos e as hifas do eumicetoma são gram negativos (CHUFAL *et al.*, 2012).

Alguns microrganismos apresentam grãos com características específicas que os tornam passíveis de serem identificados pela análise histopatológica. *M. mycetomatis* é um exemplo, o qual forma grão arredondado ou oval, grande, atingindo 1-2mm de diâmetro, filamentosos ou vesicular, com hifas largas e septadas, com material acastanhado cimento-símile dentro e ao redor do grão. O pigmento acastanhado (melanina) é observado predominantemente na periferia do grão e é responsável pela coloração enegrecida (IBRAHIM *et al.*, 2013).

A parede do grão é composta principalmente por carboidratos, lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos e parece ser um dos fatores responsáveis pela patogênese e resistência antimicrobiana dos agentes. A melanina, encontrada nos grãos negros, também parece exercer função protetora, não apenas contra os raios ultravioletas quando os mesmos encontram-se no solo, mas também contra o sistema imune e medicações antifúngicas (IBRAHIM *et al.*, 2013).

2.7.1.2 Cultura

Os agentes do actinomicetoma crescem em meio Lowenstein Jensen e do eumicetoma em ágar Sabouraud-dextrose, incubados à temperatura de 30 e 37°C, em torno de 6 a 8 semanas. Adição de antibiótico ao meio é preferível apenas quando se conhece previamente o grão fúngico.

Após o crescimento, as espécies podem ser identificadas pelas características macroscópicas da colônia e pela micromorfologia.

Os agentes do eumicetoma, em especial *M. mycetomatis*, crescem melhor a 37°C, assimilam lactose e geralmente as colônias são estéreis, compostas por denso micélio mielínico, penugentas e brancas no início e posteriormente amarronzadas. *M. grisea*, por sua vez, cresce melhor a 30°C e assimila sacarose (AHMED *et al.*, 2004).

Quanto ao actinomicetoma, *N. brasiliensis*, *N. caviae* e *N. asteroides* costumam apresentar-se em cultivo com aspectos macro e microscópicos praticamente indistinguíveis (LONDERO *et al.*, 1986). Estudo das propriedades fenotípicas e testes de assimilação podem ser realizados para identificação das subespécies. Os kits de API 20C, API ZYM e API do Coryne, servem para diferenciação entre *N. brasiliensis*, *N. asteroides* e *N. otitidiscaviarum* (VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

2.7.2 Sorologia

A imunodifusão, a contraímunoeletroforese e o Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), são métodos rápidos, de baixo custo, mas pouco disponíveis na prática médica, com múltiplas reações cruzadas a outros microrganismos e alta positividade em não doentes de áreas endêmicas (FAHAL *et al.*, 2011). Está mais indicada para *Nocardia* sp., enquanto para os demais agentes etiológicos, o diagnóstico sorológico do micetoma ainda está em estudo para melhor padronização dos antigênicos.

O teste sorológico com proteína purificada p24 pode ajudar no diagnóstico de actinomicetoma causado por *N. brasiliensis*, como também na avaliação do tratamento e controle de cura (CASTRO *et al.*, 2008; DE KLERK *et al.*, 2012; VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

2.7.3 Biologia Molecular

Os testes moleculares são indicados para reconhecimento da espécie e subespécie do microrganismo, quando este não ocorre pela cultura, pela micromorfologia e nos casos de micélio estéril. É um método de alto custo e pouco disponível.

O sequenciamento de DNA por PCR (polymerase chain reaction) é o mais indicado e a identificação do actinomiceto geralmente é feita pela amplificação de 16S rDNA usando diferentes tipos de primers tais como EUB-L (5'-CTTTACGCCCATTTAATCCG-3') e EUB-

R (5'-AGAGTTTGATCCTGGTTCAG-3') (WILSON *et al.*, 1990; COUBLE *et al.*, 2005; DE KLERK *et al.*, 2012).

Rolling circle amplification (RCA) é um método de diagnóstico baseado na detecção de sequências de ácidos nucleicos específicos e amplificação enzimática de sondas oligonucleotídicas sob condição isotérmica. Está sendo usado para identificação de *Exophiala jeanselmei* e para *S. boydii* (AHMED *et al.*, 2014).

Até o momento, o completo sequenciamento genômico dos agentes do micetoma foi obtido apenas para *N. brasiliensis* (VERA-CABRERA *et al.*, 2012) e *S. somaliensis* (KIRBY *et al.*, 2012; VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

Para o eumicetoma, a identificação do agente causal é principalmente realizada pelo internal transcribed spacer (ITS) que está localizado entre os genes 18S e 28S. Usando um primer ITS e a sequência específica do produto da PCR, o agente etiológico pode ser identificado.

2.7.4. Exame de Imagem

2.7.4.1 Radiografia Simples

Exame rápido, barato e mais acessível quando comparado aos exames de imagem mais sofisticados. Serve para verificar a existência de destruição óssea, reação periosteal e cavitações ósseas. Deve ser solicitada nas incidências: anteroposterior (AP), oblíqua e lateral.

As cavitações ósseas formadas pelo eumicetoma são maiores e em menor número quando comparadas com as cavitações formadas pelo actinomicetoma (ESTRADA *et al.*, 2012). Fraturas ósseas patológicas não são frequentes e poderiam ser explicadas pelo fato das cavitações ósseas serem preenchidas por massa sólida composta por grãos e fibrose, promovendo sustentação do osso (FAHAL *et al.*, 2011).

Em 2003 Abd El Bagi, sugeriu uma classificação radiológica, relacionando a infecção do micetoma e o acometimento ósseo. O estágio 0 significa ausência de envolvimento ósseo. O estágio I, compressão da estrutura óssea, mas sem invasão óssea. O estágio II, irritação da superfície óssea pelo microrganismo, com resposta osteoblástica e subsequente reação periosteal e reação esclerótica difusa. No estágio III, ocorre penetração do periosteio e do córtex

com formação da cavidade óssea. O estágio IV, disseminação longitudinal e por fim, o estágio V com destruição total da estrutura óssea (ABD EL BAGI *et al.*, 2004; ABD EL BAGI *et al.*, 2009).

2.7.4.2 Ultrassonografia

É um exame de baixo custo, rápido, fácil obtenção e indicado para pacientes no período gestacional. Pode ser realizada tanto em centros de referência, como em trabalhos de campo, mas tem como desvantagem ser um exame dependente da experiência do operador. Quando comparada à radiografia convencional é uma técnica mais específica para elucidação diagnóstica (VENKATSWAMI *et al.*, 2012).

A ultrassonografia, em olhos experientes, também fornece subsídios que ajudam a diferenciar os nódulos subcutâneos contendo os grãos do eumicetoma e do actinomicetoma. O nódulo do eumicetoma é hiperecoico, brilhante, com uma cavidade de parede espessa sem reflexo acústico, enquanto o do actinomicetoma apresenta um tamanho menor, menos consistente, com um eco hiperreflexo menos intenso, mais difícil de ser observado (FAHAL *et al.*, 1997 e 2011).

2.7.4.3 Ressonância Magnética

É o exame de imagem com maior sensibilidade e especificidade. Auxilia no diagnóstico, avalia o grau de envolvimento ósseo e a extensão da infecção nos tecidos adjacentes. Assim como a ultrassonografia, ajuda no planejamento cirúrgico e no local a ser biopsiado.

A principal vantagem deste exame é a observação dos grãos, que se apresentam ao exame como conglomerados arredondados, de 2-5 mm, hiperintensos, cercados por um halo de sinal de baixa intensidade, denominados de "dot-in-circle"(SEN *et al.*, 2011; ESTRADA *et al.*, 2012). Este sinal é considerado por alguns autores como patognomônico, contudo não

diferenciando o agente etiológico entre fungo e bactéria (LAOHAWIRIYAKAMOL *et al.*, 2014).

Em 2012, El Shamy e col. publicaram um sistema de classificação para o diagnóstico do micetoma pela ressonância magnética, baseado no acometimento cutâneo, subcutâneo, muscular e ósseo, graduando em leve, moderado e grave.

2.7.4.4 Tomografia Computadorizada

Ajuda na identificação de lesões ósseas em fases iniciais, contudo não é um exame específico e não faz diferenciação com outros diagnósticos diferenciais do micetoma (EL SHAMY *et al.*, 2012).

2.8 TRATAMENTO

O tratamento do micetoma é desafiador e até o presente momento, requer o uso de tratamento farmacológico sistêmico associado a procedimentos cirúrgicos (FAHAL *et al.*, 2011). Ainda não existe vacina preventiva ou algum relato de caso autolimitado ou de cura espontânea.

Quanto mais precoce for o diagnóstico, maior a chance do paciente apresentar quadro clínico com lesão única, localizada, pequena e conseqüentemente, com melhor resposta terapêutica.

Antes do início do tratamento é fundamental distinguir entre etiologia fúngica ou bacteriana. A avaliação da extensão da infecção por exames de imagem também é impreterível. (ZEIN *et al.*, 2012; WELSH *et al.*, 2014).

A identificação do agente etiológico tem importância na escolha do antimicrobiano mais adequado e amenizar a possibilidade de resistência medicamentosa. A terapia empírica não é recomendada pelo tempo prolongado de tratamento e para evitar erro diagnóstico.

A medicação deve ser fornecida ao paciente, em decorrência de seu alto custo e do baixo poder econômico da maior parte dos pacientes com micetoma.

Devemos ter o conhecimento que um fármaco ter atividade *in vitro* para um determinado microrganismo, não significa que será efetivo para tratamento de uma infecção *in vivo* (WELSH *et al.*, 2014). Não são todos os agentes que, *in vitro*, respondem adequadamente ao mesmo tratamento. *Madurella fahalii*, por exemplo, não tem seu crescimento inibido com altas concentrações de itraconazol ou cetoconazol, fármacos estes, amplamente utilizadas no tratamento do eumicetoma (DE HOOG *et al.*, 2012).

Com relação à gestação, não existe evidência do micetoma acometer a placenta ou criar risco diretamente ao feto. Contudo, neste período o tratamento é mais desafiador pelo fato do antimicrobiano a ser escolhido não apenas objetivar a melhora clínica da mãe doente, como também não proporcionar risco de lesão fetal e efeitos adversos (MOUDGAL *et al.*, 2003; LAMONT *et al.*, 2014; BUTLER *et al.*, 2014; MURASE *et al.*, 2014).

2.8.1 Actinomicetoma

O actinomicetoma é tratado com antibiótico sistêmico. O esquema terapêutico preconizado é com uso de sulfametoxazol com trimetoprima na dose 800/160 mg, duas vezes ao dia, em regime de monoterapia ou associado a sulfato de amicacina ou gentamicina, 15 mg/kg/dia, intramuscular, por três semanas (WELSH *et al.*, 1987; GOMEZ-FLORES *et al.*, 2004). Após duas semanas do término do aminoglicosídeo, exames laboratoriais são solicitados para avaliar os possíveis efeitos adversos. Ototoxicidade (alteração coclear) e nefrotoxicidade são permanentes, mas não são progressivos com a suspensão do fármaco. Diuréticos de alça, como a furosemida, são evitados por potencializar o risco de dano coclear. A média de tratamento é de cinco a dez ciclos para atingir cura clínica.

Em 2004, Gomez e col. demonstraram que o melhor efeito inibitório para *N. brasiliensis* ocorreu com os aminoglicosídeos, em especial a amicacina. Além disso, demonstraram que este agente foi resistente a estreptomicina. Linezolid também demonstrou efeito inibitório semelhante ao dos aminoglicosídeos assim como a associação de sulfametoxazol com trimetoprima.

Nos casos de resistência ou efeito adverso aos aminoglicosídeo, o mesmo pode ser substituído por amoxicilina 500 mg com clavulanato 125 mg, 3 vezes ao dia (ZEIN *et al.*, 2012).

Rifampicina (10 mg/kg/dia) pode ser utilizada, mas no Brasil é reservada para o tratamento de tuberculose e hanseníase (PRAVEEN KUMAR *et al.*, 2011).

Minociclina 200 mg/dia, moxifloxacino 400 mg/dia, imipenem e carbapenem também são opções do arsenal terapêutico (ANTUNES *et al.*, 2012; WELSH *et al.*, 2014).

Em 1982, Alexandre Mello Filho e col. publicaram uma série de seis casos de actinomicetoma por *Nocardia* sp. curados com a utilização de sulfadiazina associada a corticosteroides sistêmicos. Relataram que a cura clínica ocorreu em um tempo mais curto quando comparados aos casos com monoterapia, contudo não observamos outras publicações semelhantes desde então (MELLO FILHO *et al.*, 1982).

2.8.2 Eumicetoma

O eumicetoma é tratado com antifúngico sistêmico do grupo dos azóis, em especial, o itraconazol na dose de 200-400 mg/dia (VAN DE SANDE *et al.*, 2005; WHITE *et al.*, 2013). Age diminuindo a síntese do esterol da membrana celular fúngica, por inibir as enzimas fúngicas dependentes do citocromo P450. É contraindicado em pacientes com disfunção ventricular, insuficiência cardíaca e gestantes. A interação com omeprazol pode reduzir a absorção do itraconazol. Inibidores do canal de cálcio, como nifedipina e amlodipina, podem levar ao edema. Pode induzir à hipoglicemia quando associado a sulfonilureias. Em altas doses, aumenta a concentração plasmática de tacrolimus e ciclosporina. O uso associado à sinvastatina apresenta risco de rabdomiólise. Quando em associação com cisaprida pode levar à morte súbita. Aumenta os níveis de digoxina e a concentração plasmática de midazolam. Fenitoína e rifampicina levam à diminuição da concentração plasmática e associação com anticoagulantes, como warfarin, deve ser cuidadosamente monitorada pelo potencial risco de aumentar o efeito desta (ESTRADA *et al.*, 2012).

O cetoconazol era o tratamento de escolha antes do advento do itraconazol. Contudo, desde 2013 o FDA (U.S. Food and Drug Administration) vem promovendo uma política de desuso em decorrência das interações medicamentosas, alteração na glândula suprarrenal e dos frequentes efeitos adversos, tais como hepatotoxicidade, ginecomastia, hiperpigmentação da pele e diminuição da libido.

O posaconazol está indicado nos casos refratários ou intolerantes aos outros antifúngicos (PAUGAM *et al.*, 2007). Como membro da família dos azóis, o mecanismo de ação está na inibição da biossíntese do ergosterol constituinte da membrana celular fúngica, por inibir a enzima lanosterol-14-alfa-dimetilase. Já foi descrito com resultados satisfatórios contra *Madurella sp.* e *S. apiospermum*. (DRESCH *et al.*, 2010; VAN BELKUM *et al.*, 2011; ESTRADA *et al.*, 2012). Está disponível em suspensão com 40 mg/ml. A dose recomendada é de 200 mg, 4 vezes ao dia, via oral, após alimentação, por aumentar o poder de absorção do fármaco. Age inibindo a via do citocromo P450, por meio do 14 α -esterol demetilase, necessária para o fungo sintetizar o ergosterol via lanosterol, afetando a membrana celular fúngica e seu crescimento (ESTRADA *et al.*, 2012).

O voriconazol é um antifúngico derivado do fluconazol e tem como mecanismo de ação inibir as enzimas dependentes da via citocromo P450 para a síntese da membrana celular fúngica. Está disponível na dose de 50 a 200 mg, em comprimidos ou na dose 40mg/ml. É contraindicado com uso de rifampicina, carbamazepina e ritonavir. Apresenta como principais efeitos adversos o distúrbio visual, febre, rash, vômito, náusea, diarreia, cefaleia e aumento de enzimas hepáticas (LOULERGUE *et al.*, 2006; ESTRADA *et al.*, 2012). Está indicado no tratamento de micetoma, geralmente por *S. apiospermum*, na dose de 200 mg, 2 vezes ao dia, por via oral (PORTE L *et al.*, 2006; OLIVEIRA F DE M *et al.*, 2013).

Já foram descritos casos de eumicetoma por *Acremonium sp.* tratados com voriconazol e posaconazol (KEYNAN *et al.*, 2007; HERBRECHT *et al.*, 2012; FERNÁNDEZ-SILVA *et al.*, 2013).

O isavuconazol e o ravuconazol são medicações promissoras, ainda em estudo clínico (KLOEZEN *et al.*, 2012). Estudos *in vitro* mostraram que o ravuconazol tem uma concentração inibitória mínima (CIM) baixa (< 0,031 ug/ml) para *M. mycetomatis* (AHMED *et al.*, 2014).

A terbinafina representa o grupo das alilaminas e tem como mecanismo de ação inibir a escelano epoxidase, produzindo uma deficiência de esterol na membrana celular do fungo e acúmulo intracelular tóxico de esqualeno (N'DIAYE *et al.*, 2006; ESTRADA *et al.*, 2012). Efeitos adversos incluem neutropenia, leucopenia e alteração hepática (ESTRADA *et al.*, 2012). Pode ser usada na dose de 250-1000 mg/dia, como monoterapia ou associada ao itraconazol por 6-12 meses (ESTRADA *et al.*, 2012). Com estudos *in vitro* demonstrando que a terbinafina apresenta elevada CIM para *M. mycetomatis* e publicações com resultados

divergentes, não é recomendada no tratamento de primeira linha no eumicetoma (VAN BELKUM *et al.*, 2011; WELSH *et al.*, 2014).

Fluconazol, anfotericina B, griseofulvina e equinocandinas (VAN DE SANDE *et al.*, 2010) não são mais recomendados no tratamento do micetoma, em decorrência das elevadas CIM para a maioria dos agentes do micetoma (MOUDGAL *et al.*, 2003; AHMED *et al.*, 2004; VAN DE SANDE *et al.*, 2005; LOULERGUE *et al.*, 2006; VAN BELKUM *et al.*, 2011; ESTRADA *et al.*, 2012; VENKATSWAMI *et al.*, 2012).

2.8.3. Cirurgia

A excisão completa da lesão do micetoma está indicada no caso de lesão única, pequena, bem delimitada, localizada em regiões anatômicas como glútea, dorso, coxa, abdome e braço. Pode ser realizada sob anestesia local, com margem de segurança, sem que ocorra infiltração do anestésico dentro da lesão.

A cirurgia objetiva tratar diretamente a infecção, reduzir o tamanho da infecção nos casos de lesões extensas e conseqüentemente o tempo de tratamento medicamentoso.

Quando a infecção é extensa e/ou localizada em regiões de difícil ressecção cirúrgica e próxima a estruturas nobres, a cirurgia deve ser realizada sob anestesia geral, se possível com uso de torniquete. É importante o conhecimento que as lesões costumam ser maiores do que se apresentam ao exame clínico (FAHAL *et al.*, 2011).

Sempre que possível, é pertinente a associação de antimicrobianos antes e após o procedimento devido à possível recorrência.

O actinomicetoma responder melhor à terapia medicamentosa quando comparado ao eumicetoma e por isso, apresenta um número menor de casos indicados a cirurgia. Uma característica do eumicetoma que também reforça esta diferença, oriunda no fato de que ao longo do tratamento fúngico ocorre a formação uma intensa fibrose ao redor do grão. Esta "cápsula" apesar de dificultar a penetração e ação dos fármacos, facilita na identificação do plano de ressecção cirúrgica (MAHESHWARI *et al.*, 2010; ZEIN *et al.*, 2012).

Amputação está indicada nos casos de infecção com destruição óssea maciça e/ou não responsiva ao tratamento medicamentoso, nos casos com infecção bacteriana secundária não responsiva a tratamento medicamentoso e nos casos de efeitos adversos graves às medicações.

Não raro, a qualidade de vida do paciente atinge um grau tão incapacitante que o próprio paciente solicita que o membro seja amputado (ZEIN *et al.*, 2012; KLOEZEN *et al.*, 2012).

Amputação do membro afetado deve ser evitado e ser indicado como último recurso. Atualmente, não é considerado uma forma de tratamento em decorrência as sequelas remanescentes.

Os pacientes que evoluem para amputação devem receber uma reabilitação pós-procedimento o mais precoce possível. A utilização de próteses ortopédicas adequadas e a reintrodução nas atividades diárias e profissionais são fundamentais, amenizando o impacto social (ASLY *et al.*, 2010; SAMPAIO *et al.*, 2014).

2.9 CURA

As taxas de cura variam entre eumicetoma e actinomicetoma. O tempo até o diagnóstico, a extensão da infecção, o esquema terapêutico proposto e adesão do paciente são fatores que influenciam para a cura clínica.

No Sudão, a taxa de cura para actinomicetoma em uso de sulfametoxazol com trimetoprima é de aproximadamente 43%, enquanto no México, quando este antibiótico é associado ao uso intravenoso de amicacina, os valores atingem níveis acima de 90%. Para o eumicetoma, no Sudão, a taxa de cura ainda é menor e próxima de 25,9% (VAN DE SANDE *et al.*, 2014).

Os critérios para cura incluem o desaparecimento da lesão clínica, ausência de atividade detectada pelos exames de imagem, remodelação óssea e ausência de abscessos e grãos (FAHAL *et al.*, 2011; ZEIN *et al.*, 2012; VENKATSWAMI *et al.*, 2012).

2.10 RECORRÊNCIA

A taxa de recorrência encontra-se em torno de 25-50%. Pode ser local ou à distância e, nesta última, geralmente na região de drenagem linfática (FAHAL *et al.*, 2011). É decorrente

do comportamento biológico do agente etiológico, da excisão cirúrgica inadequada, incompleta e da interrupção precoce do tratamento (ZEIN *et al.*, 2012).

O seguimento ambulatorial deve ser prolongado, ao longo de anos, ainda sem tempo determinado por estudos científicos. Existe relato de recidiva local, mesmo após oito anos de cura clínica (ZEIN *et al.*, 2012; SAMPAIO *et al.*, 2013).

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos, laboratoriais e terapêuticos dos pacientes com micetoma atendidos no INI/ Fiocruz - RJ, entre 1991 e 2014.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever o perfil epidemiológico da doença;
- ✓ Descrever as comorbidades encontradas nos pacientes;
- ✓ Descrever os agentes etiológicos isolados;
- ✓ Descrever o tempo de evolução até o diagnóstico;
- ✓ Descrever a presença do acometimento ósseo;
- ✓ Descrever a taxa de infecção bacteriana secundária;
- ✓ Descrever as medicações e tempo médio de tratamento;
- ✓ Descrever o índice de cura e recorrência.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INI/Fiocruz, no dia 25 de novembro de 2013, número 477.037. Estudo descritivo realizado por revisão de prontuários, exames de laboratório e informações de seguimento dos pacientes.

4.2 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Os pacientes atendidos no ambulatório e com características clínicas e epidemiológicas suspeitos de micetoma foram submetidos à coleta de material, por meio de biópsia da lesão e aspirado de exsudato que drenava pelas fístulas cutâneas. Ambos os procedimentos foram realizados sob os cuidados de antisepsia com clorexidina degermante a 2% e álcool 70%, seguido de infiltração anestésica local com lidocaína 2% com ou sem vasoconstritor.

Os materiais coletados foram encaminhados aos laboratórios de Anatomia Patológica, Micologia e Bacteriologia do INI.

No laboratório de Anatomia Patológica foram realizados cortes histológicos para colorações especiais que permitiam a visualização dos grãos no tecido (Hematoxilina e Eosina, ácido periódico de Schiff - PAS, impregnação pela prata de Grocott, Gram Brown-Brenn, Kinyoun e Wade).

A pesquisa direta de grãos foi realizada pela equipe dos Laboratórios de Micologia e Bacteriologia. Exames microbiológicos complementares incluíram cultivo em meios específicos para fungos: ágar Sabouraud-glicose 2% e ágar Mycosel.

Para isolamento de bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas foram utilizados ágar sangue desfibrinado com 5% de sangue de carneiro, ágar Chocolate e meio de Tioglicolato com resazurina (Merck, Darmstadt, Germany).

Testes moleculares para identificação dos agentes do micetoma não foram realizados pela indisponibilidade dos mesmos no INI.

Com objetivo de avaliar a extensão da infecção, os pacientes foram submetidos a exames de imagem: radiografia, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

Exames laboratoriais de controle terapêutico, tais como hemograma completo, glicemia, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, provas de função hepática e renal foram realizados antes do início do tratamento, a cada dois a quatro meses ou conforme necessidade.

Os casos confirmados de micetoma foram tratados com antifúngico (eumicetoma) e antibiótico (actinomicetoma) sistêmicos associados ou não a cirurgia.

As consultas clínicas ambulatoriais eram realizadas a cada dois meses ou a qualquer momento em que houvesse necessidade.

4.3. CASUÍSTICA

O trabalho contou com a participação de vinte e um pacientes atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecçiosa do INI que obtiveram a confirmação de micetoma pela presença de grão no exame clínico e/ou exames laboratoriais: histopatológico, micológico ou bacteriológico e que concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). (Apêndice A) Casos de actinomicose, botriomicose e osteomielite bacteriana foram excluídos do estudo.

A demanda dos pacientes do INI foi espontânea, mas principalmente referenciada de outros serviços de saúde. Os casos já não mais em acompanhamento foram selecionados de acordo com registros feitos pelos médicos, pelo sistema de busca no Serviço de Informação Hospitalar do INI. Estes foram solicitados, via telefone ou telegrama, a retornarem para nova reavaliação clínica e laboratorial, incluindo-os ou não no estudo.

Os pacientes que já estavam em acompanhamento clínico foram convidados a participar do estudo, assinando o TCLE.

Um termo de compromisso e responsabilidade do Instituto foi preenchido pelos responsáveis do projeto, garantindo sigilo dos dados individuais (Apêndice B).

Os dados coletados foram registrados em um questionário próprio (Apêndice C) para inclusão no banco de dados.

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Foi construído um banco de dados específico para o estudo utilizando-se dos *softwares* EpiData versão 3.1 e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20.0. Os dados dos prontuários foram utilizados para elaboração do banco de dados, que ficou sob a responsabilidade do candidato e seus orientadores, sempre preservando a identidade dos pacientes incluídos no estudo. As variáveis foram colhidas em um questionário, preenchido pelo médico responsável (Apêndice C).

As variáveis estudadas foram sociodemográficas (sexo, idade, etnia, naturalidade), clínicas (tempo de evolução para diagnóstico, localização da lesão, comorbidades, acometimento ósseo, infecção bacteriana secundária) e etiológicas (frequência dos principais agentes etiológicos isolados).

Etnia/cor foi determinada como branco e não branco (negro, pardo, indígena, amarelo), que é a classificação do IBGE. Este atributo era conferido pelo corpo administrativo do INI no momento de identificação do paciente para abertura do prontuário até o ano de 2005. Desde então esta informação é determinada pelo próprio paciente.

O tipo de medicação preconizada, a média do tempo de tratamento, indicação cirúrgica e de amputação e as taxas de cura e recorrência também foram analisados.

Embora seja um estudo descritivo, em que não foi pré-definido um poder para os testes de associação e calculado o tamanho de amostra ideal, em caráter exploratório, foram aplicados os testes de associação de Mann-Whitney, Exato de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman, para cada comparação dois a dois, quando apropriado. Foi definido nível de significância de 0,05.

O teste de Mann-Whitney foi utilizado frente a uma variável contínua e outra categórica (com duas categorias) e foi utilizado para analisar o tempo de evolução da doença com o estado de origem do paciente, com a existência de acometimento ósseo e com a cura. O tempo de tratamento foi avaliado com a existência de acometimento ósseo, cura e recorrência.

O teste de Fisher foi utilizado frente a duas variáveis categóricas (cada uma com duas categorias) e foi realizado para avaliar uma possível associação do eumicetoma ou do actinomicetoma com a existência de acometimento ósseo.

O coeficiente de Spearman foi preconizado diante de duas variáveis contínuas e foi utilizado para analisar o tempo de evolução com o tempo de tratamento.

5. RESULTADOS

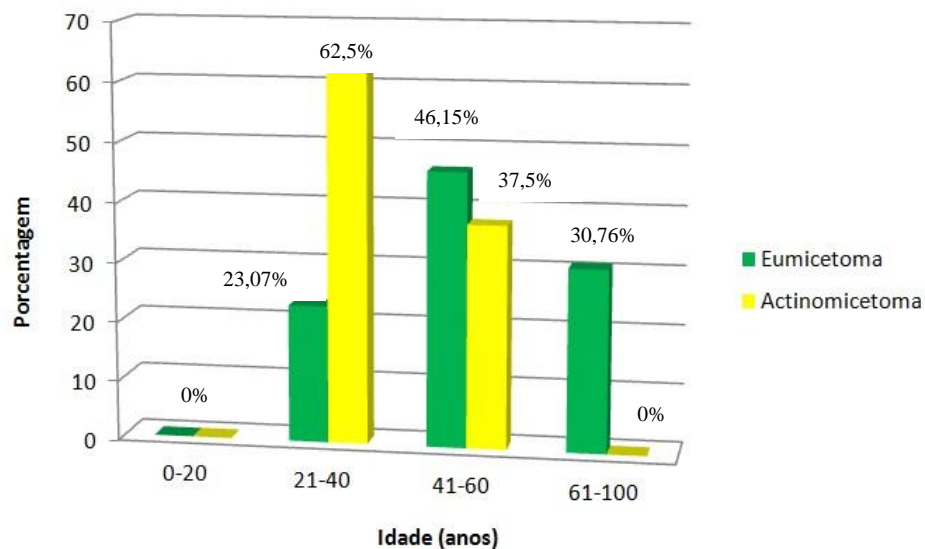
Epidemiológico e clínico

Dos 21 casos de micetoma, 13 eram eumicetoma (61,90%) e 8, actinomicetoma (38,09%).

A relação entre homem (H) e mulher (M) foi de 1,3:1, isto é, 12H:9M. Estes valores mudaram por grupo: 8/13 pacientes com eumicetoma eram homens (relação de 1,6:1) e 4/8 com actinomicetoma (relação de 1:1). (Tabela 2)

A idade variou da segunda à oitava década de vida, com média de 46 anos de idade. (Figura 1)

Figura 1 - Distribuição da idade dos pacientes com eumicetoma e actinomicetoma.



Os pacientes com eumicetoma apresentaram uma média de 51,30 anos de idade, enquanto com actinomicetoma uma média de 38,62 anos de idade.

O grupo dos pacientes de etnia não branca predominou com 14 pacientes (66,66%), seguida da raça branca com 7 pacientes (33,33%) - (Tabela 2).

História de trauma prévio foi positiva em 85,71% dos casos. Três pacientes (14,28%) negaram algum evento desencadeador.

Dos pacientes atendidos, treze eram provenientes do estado do Rio de Janeiro (61,90%), três do Ceará (14,28%) e dois do Espírito Santo (9,52%). O estado do Maranhão, da Paraíba e o Rio Grande do Norte foram representados por um paciente (4,76%), cada. (Tabela 2)

O tempo de evolução clínica até o diagnóstico variou de 2 a 420 meses, com uma média de 77,68 meses. Actinomicetoma apresentou uma média de evolução de doença de 36,75 meses, em comparação a 105,76 meses do eumicetoma.

A média do tempo de evolução clínica dos pacientes com destruição óssea foi de 76 meses e mediana 29 meses ($p=0,139$). Quando separado por grupo, o eumicetoma apresentou média de 100 meses e mediana de 36 meses, enquanto o actinomicetoma teve uma média de 52 meses e mediana de 23 meses.

Para pacientes oriundos do estado do Rio de Janeiro a média do tempo de evolução foi de 34 meses e a mediana de 16 meses, enquanto para pacientes oriundos de regiões fora do Rio de Janeiro, a média foi de 153 meses e mediana de 105 meses ($p=0,039$).

O pé foi a região anatômica acometida em 17 pacientes (80,95%), seguido da coxa e glúteo (9,52%), mão e tornozelo (4,76%, respectivamente). (Tabela 2) (Figura 2 e 3)

Figura 2 - Paciente com aumento do volume do pé direito, nódulos eritematosos e fístulas cutâneas ao nível do 1º, 2º e 3º metatarsos. Eumicetoma por *Scedosporium apiospermum* - caso 6 (Tabela 3).



Figura 3 - Paciente com aumento do volume do pé esquerdo associado a presença de pápulas e nódulos eritematosos localizados na região dorsal e interpododáctila. Fístulas cutâneas, por onde drena material purulento e hemorrágico também são observadas. Actinomicetoma por agente desconhecido - caso 8 (Tabela 4).



Doenças Associadas

Comorbidades foram relatadas por dez pacientes (47,61%), dentre elas, hipertensão arterial sistêmica (HAS) (33,33%), diabetes mellitus (DM) (14,28%) e asma (4,76%). Um paciente era portador do HIV (4,76%), em uso de terapia antirretroviral (TARV) e com carga viral indetectável. (Tabela 2)

Tabela2 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 21 pacientes com micetoma diagnosticados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro - Brasil, de 1991 a 2014.

Características demográficas	Número	Porcentagem
Sexo		
Homem	12	57,14
Mulher	9	42,85
Etnia/ cor		
Não branca	14	66,66
Branca	7	33,33
Região		
Sudeste (RJ e ES)	15	71,42
Nordeste (PB, MA, RN, CE)	6	28,57
Idade (anos)		
< 30	3	14,28
30 - 50	9	42,85
> 50	9	42,85
Comorbidades		
Com comorbidades*	10	47,61
HAS	7	33,33
Diabetes Mellitus	3	14,28
HIV	1	4,76
Asma	1	4,76
Sem comorbidades	11	52,38
Localização anatômica		
Pé	17	80,95
Tornozelo	1	4,76
Mão	1	4,76
Coxa e nádega	2	9,52
Acometimento ósseo		
Sim	9	42,85
Não	12	57,14
Cultura		
Isolado agente	12	57,14
Sem agente isolado	9	42,85

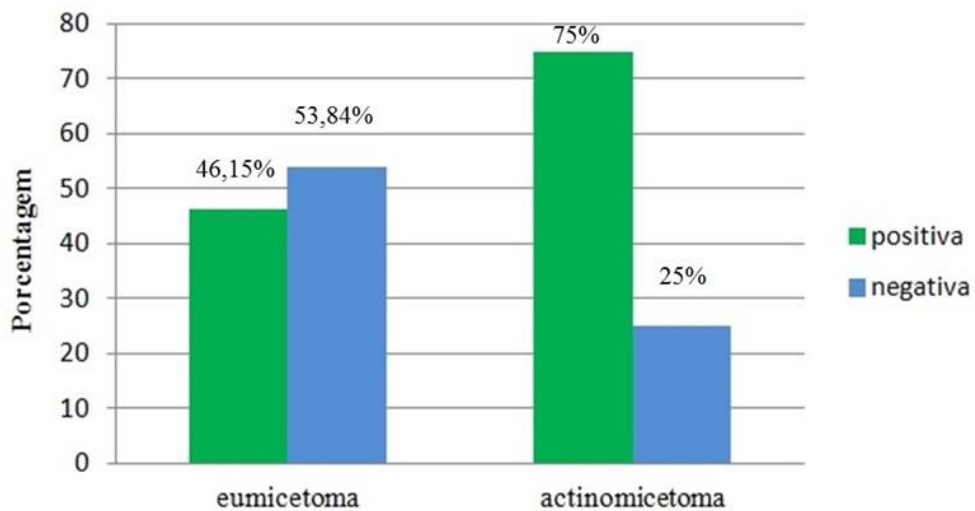
HAS = Hipertensão arterial sistêmica; HIV = Vírus da Imunodeficiência Humana.

* Alguns pacientes possuíam mais de uma comorbidade.

Diagnóstico laboratorial

Do total de 21 pacientes do estudo, o isolamento do agente etiológico na cultura foi obtido em 12 pacientes (57,14%), 6 do grupo do eumicetoma e 6 do actinomicetoma (46,15% e 75%, respectivamente). (Figura 4)

Figura 4 - Isolamento do agente etiológico em cultura por categoria (eumicetoma e actinomicetoma).



O principal agente etiológico isolado do eumicetoma foi *S. apiospermum* com três casos (23,07%), seguido de *M. mycetomatis* com dois casos (15,38%) e *Acremonium* sp., com um caso (7,69%). Em dois casos (15,38%) foram observados "mycellia sterilia", isto é, micélio estéril (grupo de fungos que não possuem esporos e são reproduzidos por fragmentos de micélio), contudo em apenas um caso tivemos a oportunidade em realizar o sequenciamento genômico da região ITS1-5.8S-ITS2, com identificação do fungo da espécie *Phomopsis columnaris*. (Tabela 3)

Do actinomicetoma, houve isolamento de *Nocardia* sp. em três casos (37,5%), *N. brasiliensis* em dois casos (25%) e *N. asteroides* em um caso (12,5%). (Tabela 4)

Tabela 3 - Características principais dos 13 pacientes com eumicetoma.

Paciente	Sexo	Agente	Presença de grão	Tratamento	Tempo de tratamento (meses)	Cirurgia	Extensão óssea	Cura
1	F	<i>Madurella mycetomatis</i>	H	ITC/ Anf B	24	Sim*	Sim	Sim
2	M	<i>Madurella mycetomatis</i>	H/EMD	ITC + FLC	60	Sim	Não	Sim
3	M	<i>Acremonium</i> sp.	H	ITC + FLC	144	Sim	Sim	Não
4	M	<i>Scedosporium apiospermum</i>	H/EMD	ITC	46	Sim	Não	Sim
5	M	<i>Scedosporium apiospermum</i>	H/EMD	ITC + TRB	**	Não	Não	**
6	M	<i>Scedosporium apiospermum</i>	H	ITC + TRB/ ITC + FLC	74	Não	Sim	***
7	M	<i>Mycellia sterilia</i> †	H	ITC	123	Sim	Não	Sim
8	F	<i>Mycellia sterilia</i>	H/EMD	ITC	**	Não	Sim	**
9	F	Cultura negativa	H/EMD	ITC	24	Sim	Não	Sim
10	F	Cultura negativa	H	ITC	36	Sim	Sim	Não
11	M	Cultura negativa	H	ITC	7	Sim	Não	Sim
12	F	Cultura negativa	H	ITC	9	Sim	Não	Sim
13	M	Cultura negativa	H	ITC	6	Não	Não	***

H: histopatologia; EMD: exame micológico direto; ITC: itraconazol; FLC: fluconazol; TRB: terbinafina; Anf B: anfotericina B.

* Amputação; ** Perda de seguimento; *** Em tratamento.

† *Phomopsis columnaris*.

M: masculino; F: feminino.

Tabela 4 - Características principais dos 8 pacientes com actinomicetoma.

Paciente	Sexo	Agente	Presença de grão	Tratamento	Tempo de tratamento (meses)	Cirurgia associada	Extensão óssea	Cura
1	M	<i>Nocardia brasiliensis</i>	H	SLF + TRM	48	Sim	Sim	***
2	M	<i>Nocardia brasiliensis</i>	H/ EMD	SLF + TRM	38	Não	Sim	**
3	F	<i>Nocardia</i> sp.	EMD	SLF + TRM	36	Não	Não	Sim
4	M	<i>Nocardia</i> sp.	EMD	SLF + TRM	10	Não	Não	Sim
5	M	<i>Nocardia</i> sp.	H	SLF + TRM	8	Não	Não	***
6	F	<i>Nocardia asteroides</i>	H	SLF + TRM/ cefalexina	19	Sim*	Sim	Sim
7	F	Cultura negativa	H	---	0	Sim	Não	Sim
8	F	Cultura negativa	H	SLF + TRM/ 5 ciclos de amicacina	24	Não	Sim	***

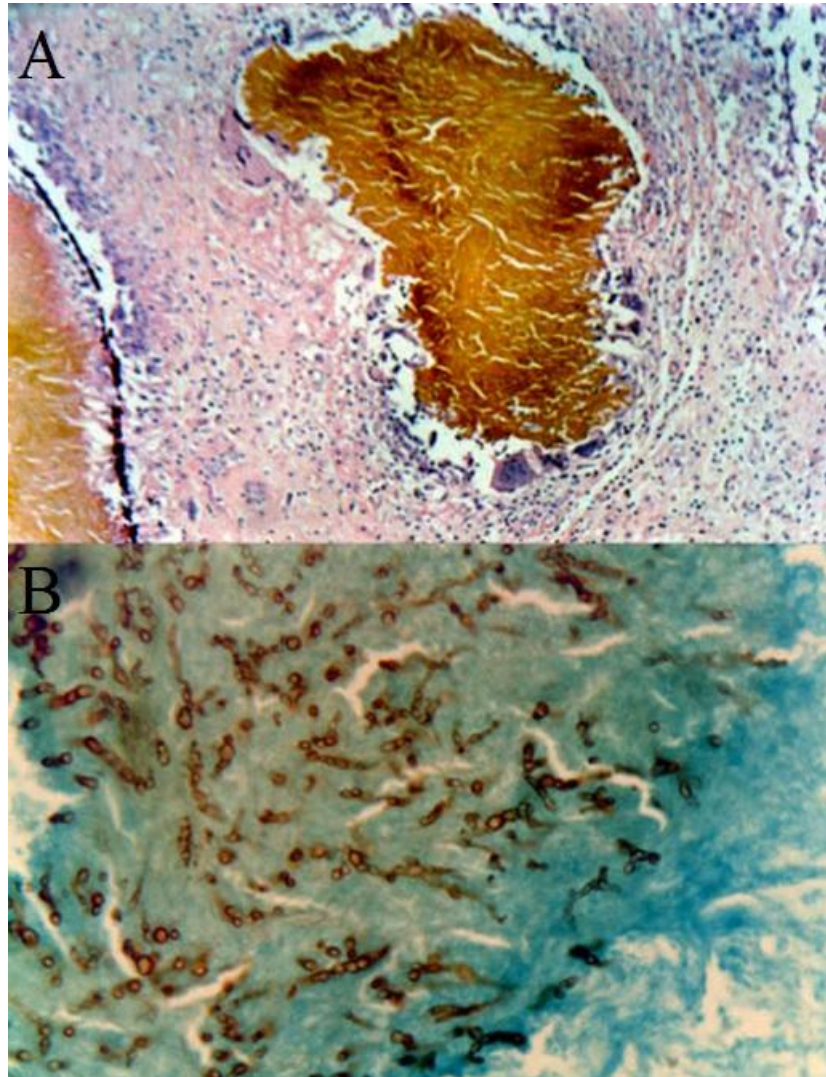
H: histopatologia; EMD: exame micológico direto; SLF + TRM: sulfametoxazol + trimetoprima.

* Amputação; ** Perda de seguimento; *** Em tratamento.

M: masculino; F: feminino.

Os grãos foram identificados em 100% dos casos através do exame histopatológico e do exame micológico direto (Figura 5). Os grãos foram identificados apenas pela histopatologia em 13/21 casos (61,9%). Identificação através do exame histopatológico e por exame micológico direto ocorreu em 6/21 casos (28,57%). Observação do grão apenas pelo exame micológico direto ocorreu em 2/21 (9,52%) dos casos.

Figura 5 - Grão de eumicetoma por *Madurella mycetomatis*. A - Grão eumicótico grande, compostos de hifas e elementos esféricos hialinos, embebidos em cimento de cor chocolate - H&E (x50) B - hifas acastanhadas mais bem observadas pela impregnação pela prata de Grocott. (x100)



Diagnóstico por imagem

Todos os pacientes foram submetidos à radiografia (Figura 6) do local afetado, com exceção do caso 7 (Tabela 4), submetido à excisão completa da lesão ainda no período do diagnóstico.

Ultrassonografia foi realizada em 18/21 casos (85,71%), com observação dos nódulos subcutâneos em todos os casos.

Figura 6 - Radiografia do pé direito do paciente 8 da Tabela 4. Actinomicetoma com destruição óssea. Observar as cavitações ósseas indicadas pelas setas.

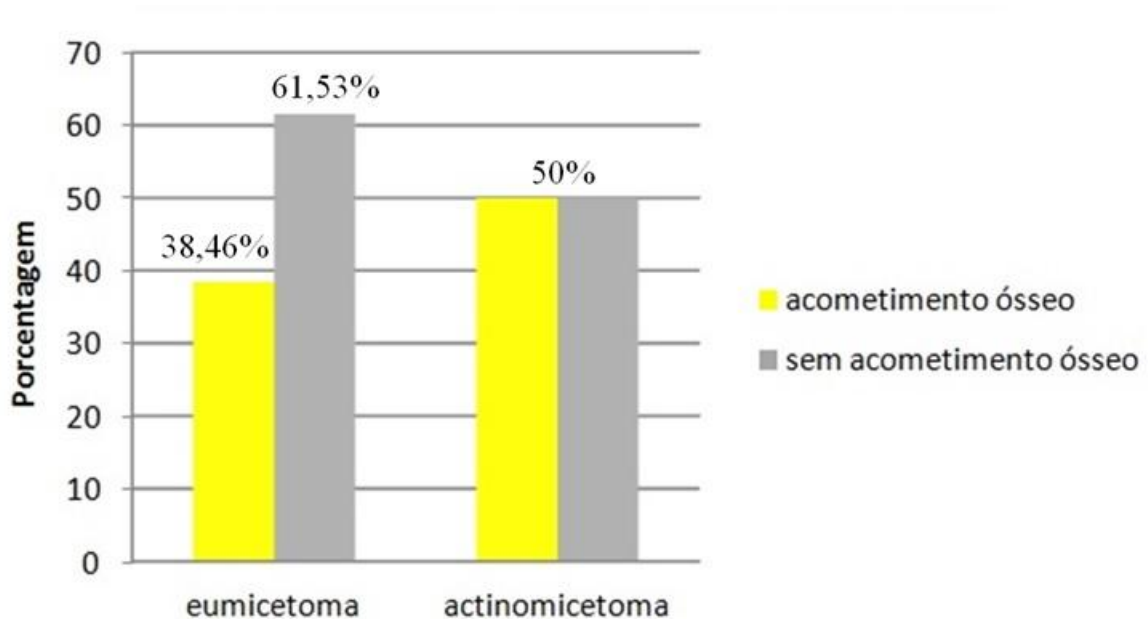


Complementação com tomografia computadorizada foi realizada em dez pacientes (47,61%) e com ressonância magnética, em sete pacientes (33,33%).

Os exames de imagem identificaram acometimento ósseo em 9/21 casos (42,85%). Dos treze casos de eumicetoma, cinco pacientes (38,46%) apresentaram destruição óssea, em comparação a 4/8 casos (50%) de actinomicetoma, $p=0,387$. (Figura 7)

De 20/21 pacientes que realizaram radiografia, 9/20 casos apresentavam acometimento ósseo. Dos 10/21 casos que foram submetidos à tomografia computadorizada 6/10 casos apresentavam destruição óssea. RNM identificou lesões ósseas em 6/7 pacientes que realizaram o exame.

Figura 7 - Acometimento ósseo no micetoma de acordo com eumicetoma e actinomicetoma.



Tratamento

Todos os pacientes com eumicetoma foram tratados com itraconazol 200-400 mg/dia, em monoterapia (61,53%) ou combinado a fluconazol 200 mg/dia (23,07%) ou terbinafina 250 mg/dia (15,38%). Anfotericina B lipossomal foi prescrita no caso 1 (Tabela 3) em decorrência da gravidez da paciente durante o tratamento com itraconazol.

No grupo do actinomicetoma os pacientes foram tratados com sulfametoxazol com trimetoprima 400/80 mg, dois comprimidos, duas vezes ao dia em monoterapia (62,5%), associado a ciclos de amicacina 15 mg/kg (12,5%) e a cefalexina 500 mg 6/6 h (12,5%). (Figura 8)

Figura 8 - Actinomicetoma - paciente 8 da Tabela 4. Figura superior - antes do tratamento, com aumento do volume do pé direito associado a presença de nódulos e fístulas cutâneas por onde é eliminado material purulento e outras com crosta hemática. Figura inferior - após 24 meses de uso de sulfametoxazol com trimetoprima, com regressão parcial do volume local e cicatrização das lesões cutâneas.



O caso 7 (Tabela 4) não fez uso de antimicrobiano, pois foi submetida à excisão completa da lesão da coxa, ainda no período do diagnóstico.

O tempo médio de tratamento do micetoma foi de 35,04 meses, variando de 6 a 144 meses. O eumicetoma apresentou uma média de 42,53 meses e mediana de 24 meses, enquanto o actinomictoma uma média de 22,87 meses e mediana de 19 meses ($p=0,096$).

Pacientes oriundos do Rio de Janeiro tiveram uma média de tratamento de 25 meses e mediana de 19 meses, enquanto aqueles oriundos de fora do estado do Rio de Janeiro tiveram uma média de 57 meses e mediana de 37 meses.

Os casos com acometimento ósseo apresentaram uma média de tratamento medicamentoso de 49 meses e mediana de 36 meses, enquanto para os casos sem destruição óssea a média foi de 29 meses e mediana de 10 meses ($p=0,072$). Por grupo, o eumicetoma associado a destruição óssea teve média de 70 meses e mediana de 55 meses, enquanto actinomictoma apresentou média de 33 meses e mediana de 36 meses.

Cirurgia foi realizada em 9/13 (69,23%) dos pacientes com eumicetoma e 3/8 (37,5%) com actinomictoma. Todos os pacientes com eumicetoma que tiveram cura foram submetidos a procedimento cirúrgico em algum momento do tratamento. Dos casos de actinomictoma, 50% foram curados apenas com antimicrobiano e os demais combinados a procedimento cirúrgico.

Dos 5/13 casos de eumicetoma com acometimento ósseo, 3/5 (60%) tinham indicação de amputação e 1 caso realizou o procedimento. Dos 4/8 casos com actinomictoma, 1/4 (25%) tinha indicação de amputação e este foi submetido a cirurgia.

Infecção bacteriana secundária foi diagnosticada em quatro casos (19,04%) e destes, 25% com diabetes mellitus. *S. aureus* foi isolado em dois casos e tratado com antibiótico sistêmico guiado pelo antibiograma. Tratamento empírico foi realizado com cefalexina 500mg de 6/6 horas por 10 dias ou ciprofloxacino 500 mg de 12/12 horas por 14 dias.

Cura, recorrência e seguimento ambulatorial

Do total de 21 pacientes com micetoma, 11 pacientes (52,38%) foram considerados curados.

Dos 13 casos de eumicetoma, 7 pacientes (53,84%) obtiveram cura, 2 (15,38%) abandonaram o tratamento e 2 (15,38%) permanecem em uso de antimicrobiano. O caso 10 da Tabela 3 foi considerado como não curado, pois ainda está em observação clínica sem uso de antimicrobiano, devido a um nódulo na palma da mão, após procedimento cirúrgico, provável fibrose, sem evidência de atividade da doença à ultrassonografia.

Dos oito casos de actinomicetoma, quatro pacientes (50%) obtiveram cura, um (12,5%) abandonou o tratamento e três (37,5%) permanecem em uso de antibiótico.

Dos 8/13 casos curados de eumicetoma, apenas 2/8 pacientes tinham acometimento ósseo, enquanto dos 4/8 casos de actinomicetoma, apenas 1/4 apresentava destruição óssea. Ambos os grupos apresentaram um caso de cura por amputação do pé afetado (caso 1 da Tabela 3 e caso 6 da Tabela 4) e conseqüentemente permaneceram com sequela grave.

Dos 5/13 (38,46%) pacientes de eumicetoma com acometimento ósseo, 2/5 (40%) tiveram cura, 1 permanece em tratamento, 1 em observação e 1 abandonou o tratamento. Dos 4/8 (50%) casos de actinomicetoma com acometimento ósseo, 1 teve cura, 2 permanecem em tratamento e 1 abandonou o tratamento.

Dos casos de eumicetoma curados a média de evolução clínica foi de 36 meses e dos casos de actinomicetoma a média foi de 13 meses ($p=0,470$).

Não foram registrados óbitos em decorrência direta ou indireta do micetoma.

Recorrência foi observada em quatro (36,36%) dos onze casos considerados curados e destes, um actinomicetoma e três eumicetoma. O tempo para recorrência variou de 8 a 96 meses para o eumicetoma, com uma média de 36,6 meses. O caso 1 (Tabela 4) foi o único caso de actinomicetoma com recorrência, que ocorreu após 24 meses da suspensão da medicação.

Dos três casos de eumicetoma com recorrência, dois (caso 2 e 11 - Tabela 3) não apresentavam acometimento ósseo, mas todos os três casos haviam sido submetidos a procedimento cirúrgico anterior. O caso 1 (Tabela 4) de actinomicetoma que apresentou recorrência também havia sido submetido a cirurgia e não apresentava acometimento ósseo.

6. DISCUSSÃO

Durante o desenvolvimento da dissertação divulgamos o micetoma sob a forma de pôster em três congressos de expressão da dermatologia. Também foram publicados, em revistas indexadas, dois artigos sobre micetoma (Apêndices D e E).

O INI é um serviço de referência em doenças infecciosas que absorve pacientes de todos os estados do Brasil, com registro de mais de 3.600 casos de esporotricose entre 1987 a 2013 (FREITAS DFS *et al.*, 2014). Os 21 casos de micetoma registrados no INI, nos últimos 24 anos representa uma frequência baixa em nosso serviço e parecem ratificar a hipótese de que a prevalência da doença no Brasil é ínfima quando comparada à de países como México, Sudão e Índia (TALHARI *et al.*, 1980; LACAZ *et al.*, 1981; ZAITZ *et al.*, 1988; WANKE *et al.*, 1992; CASTRO *et al.*, 1993; SILVA *et al.*, 1994; CASTRO *et al.*, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2013; LÓPEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2013).

Em 2013, van de Sande e col. em uma meta-análise, estipularam uma prevalência do micetoma, dividindo o número de casos reportados pela população de cada região estudada, por ano. Enquanto no México e Sudão a prevalência estimada foi de 0,15 e 1,81 casos por 100.000 habitantes, o Brasil apresentou 0,001:100.000 habitantes. Enquanto no México, de 1980 a 2013 foram documentados 483 casos de micetoma em apenas um único serviço (VAN DE SANDE *et al.*, 2013; BONIFAZ *et al.*, 2014), no Brasil, em uma revisão de artigos entre 1980 e 2014 foram registrados aproximadamente 272 casos (Tabela 1).

Quanto ao predomínio do eumicetoma (61,90%) no estudo, este parece não representar a real situação do micetoma no Brasil, que apresenta maior frequência de actinomicetoma (Tabela 1) (LACAZ *et al.*, 1981; WANKE *et al.*, 1992; CASTRO *et al.*, 1993; CASTRO *et al.*, 2008).

O predomínio de sexo masculino (57,14%) e idade acima dos 30 anos (85,71%) estão de acordo com as características do micetoma e são decorrentes da maior exposição durante atividade laboral, sem equipamento de proteção individual (FAHAL *et al.*, 2011; AHMED *et al.*, 2004; ESTRADA *et al.*, 2012).

Apesar do micetoma ter características clínicas independente do agente etiológico, observamos que o eumicetoma tende a ser mais silencioso, crônico, menos inflamatório e menos doloroso quando comparado ao actinomicetoma. Talvez isso possa explicar, em parte, o fato do eumicetoma ter apresentado uma média de idade mais elevada (51,30 anos de idade)

quando comparado a do actinomicetoma (38,62 anos de idade). Será que o paciente com eumicetoma demora mais tempo a procurar o serviço médico quando comparado ao paciente com actinomicetoma? Será que o tempo de evolução clínica também está relacionado com a extensão da infecção e a gravidade da doença? Acreditamos que sim.

Em relação à etnia/cor, separamos em brancos e não brancos de uma forma a facilitar a classificação dos pacientes, o que poderia explicar a prevalência deste último (66,66%).

Além disso, este dado aponta para uma já conhecida e notória prevalência do micetoma no subgrupo populacional com condições sociais e econômicas baixas, refletindo em uma desigualdade no acesso aos serviços de saúde. Entretanto, não podemos esquecer que no Brasil existe uma considerável miscigenação de raças e que uma irrealidade parcial desta variável não poderia ser descartada.

O fato das regiões Sudeste e Nordeste terem apresentado o maior número de casos está condizente com a realidade brasileira (CASTRO *et al.*, 2008). A região Sudeste, neste estudo, foi caracterizada pelos estados do Rio de Janeiro e Espírito Santo, pois não tivemos casos oriundos de São Paulo e Minas Gerais. Isso pode ser explicado pela existência de serviços médicos de excelência nessas regiões. A região sudeste respondeu por 71,42% dos casos, pois a maior parte dos pacientes eram oriundos do próprio estado do Rio de Janeiro e em segundo lugar, pela existência do fenômeno de migração populacional de estados menos desenvolvidos, com difícil acesso a serviços de saúde especializados e pouca infraestrutura médica, que procuram nos centros urbanos uma chance de melhor diagnóstico e tratamento.

A região Nordeste foi representada pelos estados da Paraíba, Maranhão, Ceará e Rio Grande do Norte. Juntos, totalizaram 28,57% dos casos de micetoma no estudo. Este dado corrobora caráter social e econômico do micetoma. Predomina em áreas subdesenvolvidas e de população pobre, reflexo da atual situação a qual inúmeras regiões nordestinas ainda vem passando.

Um outro dado que chamou atenção foi o fato de pacientes oriundo de regiões fora do estado do Rio de Janeiro terem apresentando um tempo maior de doença, maior extensão do quadro clínico e conseqüentemente maior tempo de tratamento.

O pé foi a região mais acometida e ratifica o trauma como principal forma de transmissão da doença e o conceito do micetoma ser uma doença de implantação. Os pacientes com lesão na coxa e nos glúteos (o caso 2 da Tabela 3 e o caso 7 da Tabela 4) também relataram a história prévia de trauma. (Sampaio *et al.*, 2013)

Os casos que apresentaram infecção bacteriana secundária estiveram relacionados com quadros clínicos mais exuberantes. O caso 1 da Tabela 3 ficou grávida no curso do tratamento e o mesmo teve que ser suspenso. O caso 2 da Tabela 3 era diabética assim como o caso 6 da Tabela 4. O caso 8 da Tabela 4 era oriundo do Nordeste e permaneceu com a infecção subdiagnosticado durante nove anos.

Os agentes isolados no nosso estudo estão condizentes com os já isolados no Brasil. Entretanto, ocorreu um predomínio de *S. apiospermum* (23,07%) e não de *M. mycetomatis* (15,38%), considerado como o mais prevalente agente etiológico do eumicetoma. Quanto ao actinomicetoma, *Nocardia* sp., em especial *N. brasiliensis*, predominou e ratificou os estudos anteriores (LACAZ *et al.*, 1981; LACAZ *et al.*, 1984; WANKE *et al.*, 1992; CASTRO *et al.*, 1993; SILVA *et al.*, 1994; CASTRO *et al.*, 2008). Os três casos de *Nocardia* sp. e os dois casos de cultura negativa poderiam ser melhor identificados, caso estivessem disponíveis no INI, métodos de identificação molecular para os agentes do actinomicetoma.

A identificação do grão pelo exame histopatológico (90,47%) não foi acompanhada pela identificação do agente etiológico por cultura na mesma proporção (57,14%). O isolamento em cultura é difícil, principalmente no eumicetoma (46,15%). Para conseguir uma melhor identificação do agente são necessárias biópsias profundas, com adequada antisepsia, sem contaminação de bactérias cutâneas colonizadoras e de regiões sem evidências de infecção bacteriana secundária.

As comorbidades encontradas no estudo não foram relacionadas com formas clínicas mais exuberantes do micetoma e estão condizentes com publicações atuais. Entretanto, no caso 6 (Tabela 4) provavelmente em decorrência do DM, a paciente cursou com inúmeros quadros de infecção bacteriana secundária, mesmo em vigência de antimicrobiano.

Com o advento do HIV, o micetoma não apresentou aumento do número de casos ou alterações da forma clínica. (CASTRO *et al.*, 1999; GREENBERG *et al.*, 2002; GIBSON *et al.*, 2011)

Apesar da gestação não ser uma comorbidade, demonstrou ser um período propício para uma piora clínica do micetoma, como exemplo o caso 1 (Tabela 3), o qual a paciente evoluiu com um quadro de grave destruição óssea durante a gravidez, culminando na amputação do membro afetado. Existem poucos casos descritos de micetoma no período gestacional, mas os existentes cursam com um agravamento clínico (MOUDGAL *et al.*, 2003; LAMONT *et al.*, 2014; BUTLER *et al.*, 2014; MURASE *et al.*, 2014).

Quanto aos exames de imagem, a ultrassonografia foi crucial na identificação da presença de grãos (85,71%) e acompanhamento clínico e terapêutico na medida que visualiza os nódulos subcutâneos e áreas de fibrose.

O fato do acometimento ósseo ter predominado no eumicetoma está relacionado com a diferença do número de casos entre ambos os grupos. Quando separamos os grupos e calculamos a frequência, observamos uma prevalência maior no actinomicetoma. Isto está de acordo com os dados mundiais e tem uma relação direta com uma evolução mais rápida do actinomicetoma. Podemos inclusive observar que o eumicetoma demorou mais tempo para apresentar acometimento ósseo em comparação ao actinomicetoma.

O tratamento do micetoma é sempre desafiador (Fahal *et al.*, 2011; van de Sande *et al.*, 2014). Os casos 2, 3, 5 e 6 (Tabela 3) tiveram tratamento associado com outro antifúngico devido ao sucesso obtido com o tratamento de cromoblastomicose (Mouchalouat *et al.*, 2011). Anfotericina B apesar de não ser um fármaco de primeira escolha, foi utilizada no caso 2 (Tabela 3) em decorrência da gravidez da paciente e da suspensão recomendada do itraconazol.

Quanto aos pacientes com actinomicetoma, o caso 8 (Tabela 4) foi o único que fez o tratamento associado com ciclos de amicacina obtendo resultado satisfatório. A medicação foi interrompida após o quinto ciclo devido a alterações na audiometria e no aumento da creatinina, sem repercussão clínica.

O tempo de tratamento médio do actinomicetoma (22,87 meses) ter sido menor em comparação ao do eumicetoma, reforça a hipótese dos agentes fúngicos responderem menos aos antimicrobianos e terem mecanismos de resistência mais eficazes quando comparados ao actinomicetoma (Zein *et al.*, 2012).

O índice de cura do micetoma é variado. Welsh *e cols.* (2014) relatam com uso de sulfametoxazol + trimetoprima com sulfato de amicacina atinge índices de cura acima de 90% enquanto para eumicetoma o índice é muito inferior, por vezes não ultrapassando 50%. Por outro lado, Zein *e cols.* (2012) relatam que dos 1242 pacientes atendidos 25,9% de eumicetoma e 19,2% de actinomicetoma tiveram cura.

Diferente do que ocorre na literatura, o eumicetoma apresentou um maior índice de cura (61,53%), apesar da maior média de tempo de tratamento (42,53 meses). Tal fato pode ser explicado pelo grande número de casos com lesões localizadas no eumicetoma que possibilitaram a exérese cirúrgica, enquanto o grupo do actinomicetoma apresentou manifestações clínicas mais difusas com um maior número de casos com destruição óssea.

Observamos que os casos de actinomicetoma e eumicetoma que apresentavam destruição óssea só obtiveram cura, devido ao procedimento cirúrgico.

Apesar do INI ter um serviço de farmácia capaz de disponibilizar medicamento suficiente para o tratamento completo do paciente, acreditamos que o nosso índice de cura (52,38%) é baixo. Se considerarmos a cura sem seqüela grave (amputação) este índice cai para 42,85%. Acreditamos que este dado seja reflexo de um diagnóstico clínico tardio, a um maior número de casos avançados, a existência de medicamentos pouco eficazes e a falta de um serviço de cirurgia especializada no INI.

Os três casos de abandono de tratamento (14,28%) neste estudo (caso 5 e 8 da Tabela 3 e caso 2 da Tabela 4) provavelmente estiveram relacionados com a lentidão na melhora clínica. Acreditamos que o fato do INI fornecer o tratamento sem custo ao paciente foi fator crucial para o baixo índice de abandono.

As recorrências ocorreram em quatro casos (19,04%) e são consideradas como relativamente frequentes no micetoma (Venkatswami *et al.*, 2012). O agente etiológico e o acometimento ósseo não parecem ter relação com a recorrência. Observamos uma maior prevalência no eumicetoma, o que está de acordo com a literatura mundial, provavelmente pela existência de lesões subclínicas não diagnosticadas no momento da alta, por mecanismos de defesa fúngica ou por cirurgias incompletas. Neste estudo observamos, como por exemplo o caso 2 (Tabela 3), que mesmo após um tratamento prolongado e múltiplas exéreses cirúrgicas, o paciente veio a apresentar recidiva até oito anos após cura.

Como esperado e encontrado mundialmente, o micetoma é uma doença de difícil diagnóstico e tratamento, realidade corroborada pelo estudo aqui apresentado, mesmo com algumas particularidades evidenciadas.

7. CONCLUSÕES

1) Apesar da casuística aqui apresentada ter sido pequena (21 casos em 24 anos) e na revisão da literatura (272 casos em 35 anos), número este provavelmente subestimado por falta de notificação, publicação ou conhecimento da doença, o micetoma não deve ser negligenciado em decorrência do impacto médico, econômico e social.

2) O perfil clínico e epidemiológico predominante do sexo masculino, adulto, não brancos e com história de trauma prévio ratificam o conceito do micetoma ser de implantação e prevalecer em população de baixa renda.

3) Apesar da necessidade de um maior número de casos para estabelecermos uma relação de significância, chamamos atenção para a gestação ser um possível fator de risco para piora clínica do micetoma, enquanto o DM um possível fator para o desenvolvimento de infecção bacteriana secundária.

4) A presença de grão, característica necessária para o diagnóstico do micetoma, foi observada em todos os casos e principalmente pelo exame histopatológico (90,47%) e sua identificação não está relacionado com a identificação do agente etiológico na cultura.

5) O isolamento do agente etiológico não é fácil (57,14%). No grupo do eumicetoma, de 13 casos, o *S. apiospermum* foi o principal agente etiológico isolado (23,07%), seguido por *M. mycetomatis* (15,38%), enquanto dos 8 casos de actinomicetoma ocorreu predomínio de *Nocardia* sp. (37,5%).

6) Apesar do estudo ter demonstrado um predomínio do eumicetoma, através da revisão de artigos sobre micetoma no Brasil entre os anos de 1980 a 2014, foi observado um predomínio do actinomicetoma, principalmente por *Nocardia brasiliensis*.

7) O caráter crônico da doença (meses/anos) está diretamente relacionado com a extensão e a gravidade.

8) O caráter crônico da doença, a dificuldade em conseguir um serviço médico especializado e o longo tempo de tratamento influenciaram na baixa resposta do tratamento (52,38%).

9) Pacientes com eumicetoma tiveram maior índice de cura (61,53%) que actinomicetoma (50%), em parte pelo maior índice de cirurgias (69,23% e 37,5%, respectivamente). Se considerarmos a cura sem seqüela grave (amputação) este índice cai para 53,84% e 37,5%, respectivamente. Ratificamos que os casos de micetoma com acometimento ósseo são curados quando existe associação de medicação com procedimento cirúrgico.

8) O paciente uma vez curado, deve permanecer em acompanhamento ambulatorial por tempo indeterminado devido a possibilidade de recorrência, principalmente quando submetido a procedimento cirúrgico.

9) A acometimento ósseo no micetoma ocorre de forma mais lenta no eumicetoma, mais frequente no actinomicetoma e requer associado do tratamento farmacológico com cirúrgico para atingir cura clínica.

10) Actinomicetoma responde melhor ao tratamento farmacológico e com menor necessidade cirúrgica quando comparado ao eumicetoma.

8. CONSIDERAÇÕES FUTURAS

Ainda existem inúmeras lacunas a serem preenchidas sobre o micetoma. O conhecimento mais aprofundado da natureza e formação dos grãos, é uma esperança para o desenvolvimento de novas medicações, mais específicas e eficazes.

Esta real e urgente necessidade de desenvolvimento de novos antimicrobianos e melhores esquemas terapêuticos, advém do tempo prolongado em uso de medicação, da lenta melhora clínica, da resistência terapêutica, da indicação de amputação e do alto custo da medicação, que favorecem a perda de acompanhamento e redução do nível de adesão, principalmente quando estamos diante de pacientes com lesões maciças ou extensas.

Um acompanhamento clínico e laboratorial mais eficaz, com enfoque no tratamento é fundamental para reduzir o número de deformidades e sequelas que os pacientes atualmente apresentam.

O Brasil ainda segue os padrões internacionais quando se fala em epidemiologia, diagnóstico e esquema terapêutico. É necessário um conhecimento maior da nossa realidade. A doença é pouco frequente ou pouco diagnosticada?

Talvez, a existência de serviços de referência preparados em atender o micetoma (equipe médica especializada para atendimento clínico e cirúrgico, serviço laboratorial e de farmácia eficazes) em todos os estados nacionais, que possam cruzar informações, seja uma solução para organizar melhor os dados a respeito do micetoma no país.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A. Vandyke Carter. On mycetoma or the fungus disease of India. London, 1874.
- Abbott P. Mycetoma in the Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1956 Jan;50(1):11-24
- Abd El Bagi ME, Abdul Wahab O, Al-Thagafi MA, El-Sheikh H, Al-Salman K, Taifoor MK, Osman FM. Mycetoma of the hand. *Saudi Med J.* 2004;25(3):352-4.
- Abd El Bagi ME, Fahal AH. Mycetoma revisited. Incidence of various radiographic signs.
- Abd El Bagi ME. New radiographic classification of bone involvement in pedal mycetoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180(3):665-8.
- Ahmed AO, van de Sande WW, van Vianen W, van Belkum A, Fahal AH, Verbrugh HA, Bakker-Woudenberg IA. In vitro susceptibilities of *Madurella mycetomatis* to itraconazole and amphotericin B assessed by a modified NCCLS method and a viability-based 2,3-Bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide (XTT) assay. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(7):2742-6.
- Ahmed AO, van Leeuwen W, Fahal A, van de Sande W, Verbrugh H, et al. Mycetoma caused by *Madurella mycetomatis*: a neglected infectious burden. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(9):566–74.
- Ahmed AO, van Leeuwen W, Fahal A, van de Sande WW, Verbrugh H, van Belkum A. Mycetoma caused by *Madurella mycetomatis*: a neglected infectious burden. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(9):566-74.
- Ahmed M, Sureka J, Chacko G, Eapen A. MRI findings in cranial eumycetoma. *Indian J Radiol Imaging.* 2011;21(4):261-3.
- Ahmed SA, van den Ende BH, Fahal AH, van de Sande WW, de Hoog GS. Rapid identification of black grain eumycetoma causative agents using rolling circle amplification. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Dec 4;8(12):e3368.

Ahmed SA, Kloezen W, Duncanson F, Zijlstra EE, de Hoog GS, Fahal AH, van de Sande WW. *Madurella mycetomatis* is highly susceptible to ravuconazole. PLoS Negl Trop Dis. 2014;19;8(6):e2942.

Al-Ali AA, Kashgari TQ, Nathani PG, Moawad, MK, Radiological manifestations of Madura foot in the eastern province of Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 1997;17:298-301.

Antunes J, Pacheco D, Travassos R, Sequeira H, Filipe P, Marques MS. Actinomycetoma of the chest wall attributed to *Nocardia nova* after reconstructive surgery. Dermatol Online J. 2012 Jan 15;18(1):4.

Arruda Neto E, Pignatari ACC, Castello Filho A, Colombo AL, Longo JC, Camargo ZP. Eumycotic mycetoma. Report of a case caused by *Madurella grisea*. Rev microbiol (S Paulo). 1989; 20: 485-500.

Asly M, Rafaoui A, Bouyermane H, Hakam K, Moustamsik B, Lmidmani F, Rafai M, Largab A, Elfatimi A. Mycetoma (Madura foot): A case report. Ann Phys Rehabil Med. 2010;53(10):650-4.

Bassiri-Jahromi S. Mycetoma in iran: causative agents and geographic distribution. Indian J Dermatol. 2014;59(5):529.

Beeram V, Challa S, Vannemreddy P. Cerebral mycetoma with cranial osteomyelitis. J Neurosurg Pediatr. 2008;1(6):493-5.

Belda Junior W, Cucé LC, Dias MC, Lacaz CS. Eumycetoma de grãos pretos por *Madurella grisea*. Rev. Inst Med Trop S Paulo. 1989; 31: 195-199. BMC Genomics. 2014. 30;15:323.

Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Calderón L, Saúl A, Araiza J, Hernández M, González GM, Ponce RM. Mycetoma: experience of 482 cases in a single center in Mexico. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Aug 21;8(8):e3102.

Bout G, Lavalley P, Mariat F, Suchil P. Etude épidémiologique de mycétomes au Mexique. A propos de 502 cas. Bull Soc Path Ex 1987; 80:329-39.

Bulian Jr AC, Sena A-Z, Loiola ALP, Avelar JGL, Mattedi, MGS, Vitória LC. Podalic mycetoma for *Nocardia brasiliensis*: a case report. An Bras Dermatol. 1995; 70(5): 447-449.

Buonfrate D, Gobbi F, Angheben A, Marocco S, Farina C, Van Den Ende J, Bisoffi Z. Autochthonous cases of mycetoma in Europe: report of two cases and review of literature. PLoS One. 2014. 25;9(6):e100590.

Bustamante B, Kauffman CA, Baron EL, Campos PE. Eumycetoma. UptoDate, Inc. [Internet]. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/eumycetoma?source=machineLearning&search=eumycetoma&selectedTitle=1%7E13§ionRank=1&anchor=H12#H1>. Accessed Jun 14, 2014.

Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol. 2014;70(3):417.e1-10; quiz 427

Castro LG, Belda Junior W, Salebian A, Cucé LC. Mycetoma: a retrospective study of 41 cases seen in São Paulo, Brazil, from 1978 to 1989. Mycoses.1993;36: 89-95.

Castro LG, Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. Int J Dermatol. 2008;47(2): 160-163.

Castro LG, Valente NY, Germano JA, Vaccari EM, da Silva Lacaz C. Mycetoma in an HIV-infected patient. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo. 1999;54(5): 169-71.

Chakraborty A, Workman MR, Bullock PR. *Scedosporium apiospermum* brain abscess treated with surgery and voriconazole. Case report. J Neurosurg 2005;103:83-7.

Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC. Nocardial infections: report of 22 cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2007;49(4): 239-246.

Christopherson JB. On the Treatment of the Actinomycosis Type of Mycetoma. Proc R Soc Med. 1928; 21(3):471-4.

Chufal SS, Thapliyal NC, Gupta MK. An approach to histology-based diagnosis and treatment of Madura foot. J Infect Dev Ctries. 2012.17;6(9):684-8.

Cordeiro F, Bruno C, Reis C. Mycetoma. Am J Trop Med Hyg. 2011;85(5):791.

- Couble A, Rodríguez-Nava V, de Montclos MP, Boiron P, Laurent F. Direct detection of *Nocardia* spp. in clinical samples by a rapid molecular method. *J Clin Microbiol.* 2005;43(4):1921-4.
- Da Rocha OM, Lacaz Cda S, Porto E, Heins EM, Schaf S, Hirose-Pastor E, Cossermelli W. Articular mycetoma caused by *Petriellidium boydii*. Report of a case. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1980;22(1): 24-29.
- De Hoog GS, van Diepeningen AD, Mahgoub el-S, van de Sande WW. New species of *Madurella*, causative agents of black-grain mycetoma. *J Clin Microbiol.* 2012;50(3):988-94.
- De Klerk N, de Vogel C, Fahal A, van Belkum A, van de Sande WW. Fructose-bisphosphate aldolase and pyruvate kinase, two novel immunogens in *Madurella mycetomatis*. *Med Mycol.* 2012;50(2):143-151. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13(4):193-5.
- Dieng MT, Sy MH, Diop BM, Niang SO, Ndiaye B. Mycetoma: 130 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2003;130(1 Pt 1):16-9.
- Do Valle ACF, Welsh O, Vera-Cabrera L. Mycetoma. In: Tyring SK, Lupi O, Hengge UR, editors. *Tropical Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. P.197-200.
- Dresch TF, de Magalhães TC, Piñeiro-Maceira J, Akiti T, Ramos-e-Silva M. Combined therapy for mycetoma: medical and surgical. *Dermatol Surg.* 2010;36(6): 952-954.
- El Shamy ME, Fahal AH, Shakir MY, Homeida MM. New MRI grading system for the diagnosis and management of mycetoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012; 106(12):738-42.
- Elagab EA, Mukhtar MM et al. Peripheral blood mononuclear cells of mycetoma patients react differently to *Madurella mycetomatis* antigens than healthy endemic controls. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(4):e2081.
- Estrada R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, López-Martínez R, Welsh O. Eumycetoma. *Clin Dermatol.* 2012;30(4):389-96.
- Fahal A, Mahgoub el S, El Hassan AM, Abdel-Rahman ME, Alshambaty Y, Hashim A, Hago A, Zijlstra EE. A new model for management of mycetoma in the Sudan. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Oct 30;8(10):e3271.

Fahal AH, Sheik HE, Homeida MM, Arabi YE, Mahgoub ES. Ultrasonographic imaging of mycetoma. *Br J Surg.* 1997; 84(8):1120-2.

Fahal AH. Mycetoma thorn on the flesh. Review article. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004; 98(1):3–11. 4.

Fahal AH. Review Mycetoma. *Khartoum Medical Journal.* 2011;4(1):514-23.

FDA - U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems.2013[acesso em 3 mai 2014]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>

Fernández-Silva F, Capilla J, Mayayo E, Sutton DA, Hernández P, Guarro J. Evaluation of the efficacies of Amphotericin B, Posaconazole, Voriconazole, and Anidulafungin in a murine disseminated infection by the emerging opportunistic Fungus *Sarocladium* (*Acremonium*) *kiliense*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6265-9.

Freitas DF, Valle AC, da Silva MB, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, Veloso VG, Zancopé-Oliveira RM, Bastos FI, Galhardo MC. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014 Aug 28;8(8):e3110.

Gibson JN, Fulco PP. Concurrent atazanavir and voriconazole in a patient with multidrug-resistant HIV and a mycetoma. *AIDS.* 2011.23;25(16):2054-6.

Gomez-Flores A, Welsh O, Said-Fernandez S, Lozano-Garza G, Tavares- Alejandro RE, et al. In vitro and in vivo activities of antimicrobials against *Nocardia brasiliensis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:832-7.

Greenberg AK, Knapp J, Rom WN, Addrizzo-Harris DJ. Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. *Chest.* 2002;122(3):886-92.

Gunathilake R, Perera P et al. *Curvularia lunata*: A rare cause of black-grain eumycetoma. *J Mycol Med.* 2013: Oct 15.

Hay RJ. A thorn in the flesh--a study of the pathogenesis of subcutaneous infections. *Clin Exp Dermatol.* 1989;14(6):407-15.

Heins-Vaccari EM, Takahashi N, Oliveira NRB, Lacaz CS, Porto E. Eumicetoma de grão preto por *Madurella grisea*. Registro de um caso. Rev. Inst. Trop S Paulo. 1982; 29:116-123.

Herbrecht R, Letscher-Bru V, Fohrer C, Campos F, Natarajan-Ame S, Zamfir A, Waller J. *Acremonium strictum* pulmonary infection in a leukemic patient successfully treated with posaconazole after failure of amphotericin B. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002;21(11):814-7.

Hoffmann Cde C, Danucalov IP, Purim KS, Queiroz-Telles F. Infections caused by dematiaceous fungi and their anatomoclinical correlations. An Bras Dermatol. 2011;86(1): 138-141.

Ibrahim AI, El Hassan AM, Fahal A, van de Sande WW. A histopathological exploration of the *Madurella mycetomatis* grain. PLoS One. 2013;8(3):e57774.

Kannon GA, Kuechle MK, Garrett AB. Superficial cutaneous *Nocardia asteroides* infection in an immunocompetent pregnant woman. J Am Acad Dermatol. 1996;35(6):1000-2.

Keynan Y, Sprecher H, Weber G. *Acremonium* vertebral osteomyelitis: molecular diagnosis and response to voriconazole. Clin Infect Dis. 2007;45(1):e5-6.

Kirby R, Sangal V, Tucker NP, Zakrzewska-Czerwinska J, Wierzbicka K, Herron PR, Chu CJ, Chandra G, Fahal AH, Goodfellow M, Hoskisson PA. Draft genome sequence of the human pathogen *Streptomyces somaliensis*, a significant cause of actinomycetoma. J Bacteriol. 2012; 194(13):3544-5.

Kloezen W, Jacques F, Meis, Ilse Curfs-Breuker et al. *In Vitro* Antifungal Activity of Isavuconazole against *Madurella mycetomatis*. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56(11): 6054-6.

Komaki H, Ichikawa N, Hosoyama A, Takahashi-Nakaguchi A, Matsuzawa T, Suzuki K, Fujita N, Gono T. Genome based analysis of type-I polyketide synthase and nonribosomal peptide synthetase gene clusters in seven strains of five representative *Nocardia* species.

Kumar J, Kumar A, Sethy P, Gupta S. The dot-in-circle sign of mycetoma on MRI.

Lacaz CS, da Silva JG, Sabba LMB, de Melo NT, Heins-Vaccari EM, Calvis LA, Santos IO. Actinomicetoma por actinomadura madurae, com extensas lesões ósseas. An bras dermatol. 1984; 59(5): 244-248.

Lacaz CS, Pereira AD, Castro LGM, Nunes RS, Heins-Vaccari EM, de Freitas RS, Arriagada GLH. Eumicetoma podal por *Acremonium kiliensi*: registro de um caso. An bras dermatol. 1999; 74(6): 591-595.

Lacaz CS. Distribuição geográfica dos micetomas no Brasil. An Bras Dermatol. 1981;56: 167-172.

Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. Expert Opin Drug Saf. 2014;5:1-13

Laohawiriyakamol T, Tanutit P, Kanjanapradit K, Hongsakul K, Ehara S. The "dot-in-circle" sign in musculoskeletal mycetoma on magnetic resonance imaging and ultrasonography. Springerplus. 2014 Nov 13;3:671.

Levites J, Aclchorne AOA, Gompertz OF. Fistulografia e cintilografia no estadiamento dos micetomas por *Madurella mycetomatis*. An Bras Dermatol. 1993. 68(4): 233-237.

Londero AT, Ramos CD, Matte SW. Micetomas actinomicóticos no Rio Grande do Sul: relato de quatro casos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz. 1986; 81(1): 73-77.

López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A, Arenas R, Mayorga J, et al. Update on the epidemiology of mycetoma in Mexico. A review of 3,933 cases. Gac Med Mex. 2013; 149: 586-592.

Loulergue P, Hot A, Dannaoui E et al. Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole. Am J Trop Med Hyg. 2006;75(6):1106-7.

Machado LAP, Rivitti MCM, Cucé LC, Salebian A, Lacaz CS, Heins-Vaccari EM, Belda Junior W, Takahashi N. Eumicetoma de grãos pretos por *Madurella grisea*. Registro de dois casos. Rev. Inst med trop São Paulo. 1992;34(6): 569-580.

Magalhães GM, Oliveira SC, Soares AC, Machado-Pinto J, de Resende MA. Mycetoma caused by *Nocardia caviae* in the first Brazilian patient. Int J Dermatol. 2010;49(1): 56-58.

- Maheshwari S, Figueiredo A, Narurkar S, Goel A. Madurella mycetoma-a rare case with cranial extension. *World Neurosurg.* 2010;73(1):69-71.
- Malone M, Gannass A, Bowling F. A chronic, destructive mycetoma infection in a diabetic foot in Saudi Arabia. *Int J Low Extrem Wounds.* 2011;10(1):12-5.
- Mapurunga ACP, Gonçalves HMG, Silva JB, Cabral SESX, Diógenes MJN. Micoses profundas no Ceará. Estudo dos casos diagnosticados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Ceará (1983 a 1988). *An bras dermatol.* 1990; 65(3): 117-118.
- McGinnis MR. Mycetoma. *Dermatol Clin.* 1996;14(1):97-104.
- Mello Filho A, Proença NG, Rosa IP, Pereira WA. Mycetoma due to *Nocardia brasiliensis*. Re-evaluation twelve years after clinical cure. *An bras dermatol.* 1982. 57(4): 215-218.
- Mhmoud NA, Ahmed SA, Fahal AH, de Hoog GS, Gerrits van den Ende AH, van de Sande WW. *Pleurostomophora ochracea*, a novel agent of human eumycetoma with yellow grains. *J Clin Microbiol.* 2012;50(9):2987-94.
- Mohamed ESW, Hussein S, Fadella AI, Fahal AH. Aggressive perineal and pelvic eumycetoma: An unusual and challenging problem to treat. *Khartoum Medical Journal.* 2012;5(2):771-4.
- Motta RL, Vilela RV, Lambertucci JR. Actinomycetoma caused by *Nocardia brasiliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004;37(3): 287-288.
- Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2003;2(5):475-83.
- Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-14; quiz 415.
- Murthy R, Swain JP. Concurrent mycetoma and chromomycosis. *Indian J Med Microbiol.* 2011; 29(4):437-9.
- Nai GA, Stuani ML, Stuani LA. Oral cavity eumycetoma. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011;53(3): 165-168.

N'diaye B, Dieng MT, Perez A, Stockmeyer M, Bakshi R. Clinical efficacy and safety of oral terbinafine in fungal mycetoma. *Int J Dermatol*. 2006;45(2):154-7.

Oliveira F de M, Unis G, Hochegger B, Severo LC. *Scedosporium apiospermum* eumycetoma successfully treated with oral voriconazole: report of a case and review of the Brazilian reports on scedosporiosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2013;55(2): 121-123.

Paugam A. The latest data on posaconazole. *Med Mal Infect*. 2007 Feb;37(2):71-6.

Porte L, Khatibi S, Hajj LE, Cassaing S, Berry A, Massip P, Linas MD, Magnaval JF, Sans N, Marchou B. *Scedosporium apiospermum* mycetoma with bone involvement successfully treated with voriconazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(9):891-4.

Praveen Kumar S, Sumathy TK, Shyam Prasad AL, Gayathri Devi DR, Shivaswamy KN, Ranganathan C. An unusual presentation of primary cutaneous nocardiosis at a rare site: succesful treatment with a modified Welsh regimen. *Dermatol Online J*. 2011.15;17(12):1.

Purchio A, Gambale W, Paula CR, Yamamura I, Cavalcante ASB. Mycetoma of the arm by *Petriellidium boydii*. A case report. *an bras dermatol*. 1981; 56(4): 281-284.

Queiroz Telles Filho F, Queiroz Telles JE. *Exophiala jeanselmei* mycetoma: a clinico-pathological and ultrastructural studie of one case. *Rev Iber Micol*. 1988; 5(suppl 1): S98.

Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobón A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol*. 2011;49(3):225-36.

Rattanavong S, Vongthongchit S, Bounphamala K, Vongphakdy P, Gubler J, Mayxay M, Phetsouvanh R, Elliott I, Logan J, Hill R, Newton PN, Dance D. Actinomycetoma in SE Asia: the first case from Laos and a review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2012 Dec 12;12:349.

Sampaio FM, Galhardo MC, Quintella LP, Souza PR, Coelho JM, Valle AC. Eumycetoma by *Madurella mycetomatis* with 30 years of evolution: therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1): 82-84.

Sampaio FM, Gutierrez Galhardo MC, De Farias Cardoso R, de Oliveira Coelho JM, Rosandiski Lyra M, Francesconi do Valle AC. Eumycetoma on the Foot Caused by

Madurella mycetomatis: Amputation After Significant Worsening During Pregnancy. Acta Derm Venereol. 2014 Sep 2.

Saraça GD, Towersey L, Hay RJ, Londero AT, Martins Ede C, Amora AT, Reis KM, Mendonça AM, Estrella RR. Mycetoma by *Nocardia asteroides*: a 9 year follow-up. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1993;35(2): 199-204.

Saudi Med J. 2009;30(4):529-33.

Sen A, Pillay RS. Case report: Dot-in-circle sign - An MRI and USG sign for "Madura foot". Indian J Radiol Imaging. 2011;21(4):264-6.

Severo LC, Oliveira FM, Vettorato G, Londero AT. Mycetoma caused by *Exophiala jeanselmei*. Report of a case successfully treated with itraconazole and review of the literature. Rev Iberoam Micol. 1999;16(1): 57-59.

Severo LC, Vettorato G, Oliveira Fde M, Londero AT. Eumycetoma by *Madurella grisea*. Report of the first case observed in the southern Brazilian region. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1999;41(2): 139-142.

Silva DB, Macedo C. Micetoma por *Nocardia brasiliensis*. An Bras Dermatol. 1994; 69(6): 485-487.

Silva MRR, Fernandes OFL, Oliveira LM, Costa MB, Castro LC. Eumycetoma por *Madurella grisea*. Relato de Caso. Rev soc bras med trop. 1991;24: 51-54.

Silva MRR, Fernandes OFL, Silva HM. Agentes etiológicos de micetoma ocorridos em Goiania-Goiás. Rev microbiol (S Paulo). 1991;22: 39-41.

Sousa JM, Wachholz PA, Sette CS, Marques GF, Barreto JA. Mycetoma caused by *Nocardia brasiliensis* in an immunocompetent patient. J Dtsch Dermatol Ges. 2014;12(10): 903-905.

Talhari S, Cunha MG, Schettini AP, Talhari AC. Deep mycoses in Amazon region. Int J Dermatol. 1988;27(7): 481-484.

Talhari S, Gadelha AR, Cunha MGS, Gilberto Fernandes, Paes MG et al. Deep mycosis in Amazonia - Study of diagnosed cases in Manaus - Amazon as State, from 1973 to 1978. An Bras Dermatol. 1980; 55(3): 133-136.

Tomimori-Yamashita J, Ogawa MM, Hirata SH, Fischman O, Michalany NS, Yamashita HK, Alchorne M. Mycetoma caused by *Fusarium solani* with osteolytic lesions on the hand: case report. *Mycopathologia*. 2002;153(1): 11-14.

Van Belkum A, Fahal AH, van de Sande WW. In vitro susceptibility of *Madurella mycetomatis* to posaconazole and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(4):1771-3.

Van de Sande WW, Fahal AH, Bakker-Woudenberg IA, van Belkum A. *Madurella mycetomatis* is not susceptible to the echinocandin class of antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(6):2738-40.

Van de Sande WW, Fahal AH, Goodfellow M, Mahgoub el S, Welsh O, Zijlstra EE. Merits and pitfalls of currently used diagnostic tools in mycetoma. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Jul 3;8(7):e2918.

Van de Sande WW, Maghoub el S, Fahal AH, Goodfellow M, Welsh O, Zijlstra E. The mycetoma knowledge gap: identification of research priorities. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 27;8(3):e2667.

Van de Sande WW. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Nov 7;7(11):e2550.

Van, Luijendijk A et al. Testing of the in vitro susceptibilities of *Madurella mycetomatis* to six antifungal agents by using the Sensititre system in comparison with a viability-based 2,3-bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5- [(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide (XTT) assay and a modified NCCLS method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(4):1364-8.

Venkatswami S, Sankarasubramanian A, Subramanyam S. The madura foot: looking deep. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012;11(1):31-42.

Vera-Cabrera L, Ortiz-Lopez R, Elizondo-Gonzalez R, Ocampo-Candiani J. Complete genome sequence analysis of *Nocardia brasiliensis* HUJEG-1 reveals a saprobic lifestyle and the genes needed for human pathogenesis. *PLoS One*. 2013; 3;8(6):e65425

Vera-Cabrera L, Ortiz-Lopez R, Elizondo-Gonzalez R, Perez-Maya AA, Ocampo-Candiani J. Complete genome sequence of *Nocardia brasiliensis* HUJEG-.J.Bacteriol.2012;194(10):2761-2.

Vilela R, Duarte OM, Rosa CA, Castro JG, Lyon S, Motta RL, Moura AC. A case of eumycetoma due to *Madurella grisea* in northern Brazil. Mycopathologia. 2004;158(4): 415-418.

Wanke NC, Wanke B, Caiuby MJ, Towersey L, Londero AT, Dias MF, Siqueira SP. Mycetoma due to *Actinomadura madurae*. A report of 2 cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1992;34(4): 367-372.

Welsh O, Al-Abdely HM, Salinas-Carmona MC, Fahal AH. Mycetoma Medical Therapy. PLoS Negl Trop Dis. 2014 Oct 16;8(10):e3218.

Welsh O, Morales-Toquero A, Vera-Cabrera L, Vazquez-Martinez O, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Actinomycetoma of the scalp after a car accident. Int J Dermatol. 2011;50(7):854-7

Welsh O, Saucedo E, Gonzalez J, Ocampo J. Amikacin alone and in combination with trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of actinomycotic mycetoma. J Am Acad Dermatol. 1987;17(3):443-8.

White EA, Patel DB et al. Madura foot: two case reports, review of the literature, and new developments with clinical correlation. Skeletal Radiol. 2013; Oct 23.

WHO - World Health Organization. Neglected tropical diseases. 2013 [acesso em 3 mai 2014]. Disponível em: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en.

Wilson KH, Blitchington RB, Greene RC. Amplification of bacterial 16S ribosomal DNA with polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1990;28(9):1942-6.

Wright JH. A case of mycetoma (madura foot). J Exp Med. 1898 Jul 1;3(4-5):421-33.

Yeh I, Dhanireddy S. Madura foot caused by *Actinomadura madurae* in a pregnant woman. Arch Dermatol. 2010; 146(10):1189-90.

Yousif BM, Fahal AH, Shakir MY. A new technique for the diagnosis of mycetoma using fixed blocks of aspirated material. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(1):6-9.

Zaitz C, Lacaz CS, Salebian A, Ruiz LR, Heins-Vaccari EM, de Melo NT. Eumicetoma podal por *Acremonium falciforme*. Registro de um caso. *An Bras Dermatol.* 1988; 63(5): 413-418.

Zein HA, Fahal AH, Mahgoub ES, El Hassan TA, Abdel-Rahman ME. Predictors of cure, amputation and follow-up dropout among patients with mycetoma seen at the Mycetoma Research Centre, University of Khartoum, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2012;106(11):639-44.

10. APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900

TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609 FAX (0xx21) 3865-9541

RESPONSÁVEIS PELO PROJETO: Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle e Dr^a Maria Clara Gutierrez Galhardo.

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: Micetoma: experiência de 24 anos em um hospital de referência do Rio de Janeiro.

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

As infecções da pele que apresentam grãos são chamadas de micetoma. Este pode ser causado por fungos e bactérias.

No Brasil são desconhecidos os números de pacientes acometidos por estas infecções. Poucos são os estudos brasileiros, em sua maioria relatos de casos, sem acompanhamento evolutivo das doenças e dos pacientes. O tratamento costuma ser com medicamentos administrados por via oral e/ou intravenosa, por tempo prolongado (mese/ anos), associado ou não a cirurgias. Casos graves, com várias deformidades, podem ser indicativos de amputação.

O acompanhamento com exames clínicos e laboratoriais são realizados rotineiramente, conforme critério médico.

Não existe diferença de tratamento entre os pacientes que irão participar do estudo para aquelas que não participam.

Será necessário a retirada de um pequeno fragmento da pele com a infecção, sob anestesia local, para realização de exames para diagnóstico. Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença.

A retirada da pele com infecção para exame é realizada após limpeza com clorexidine 2% e anestesia local com lidocaina 2%, sem adrenalina. Antes da aplicação do anestésico será

perguntado se o paciente tem alergia a alguma medicação. Quando realizamos o procedimento pode ocorrer reação alérgica ao clorexidina e a lidocaína. Dor e sangramento podem ocorrer durante a anestesia local e durante o procedimento. Infecções por bactérias no local da lesão podem ocorrer após o procedimento, caso não ocorra uma boa limpeza. Portanto, as orientações para cuidados domiciliares no pós-procedimento serão fornecidas individualmente.

As aspirações das secreções são realizadas com seringa de 5 mL e agulha 22G, sendo que neste procedimento existe um risco de sangramento e hematoma, rotineiramente controlados com curativo.

A pesquisa direta de grãos será realizada pela equipe dos Laboratórios de Micologia e Bacteriologia, através da coleta local das secreções e não implicará em risco para o paciente, por não ser um procedimento invasivo.

Exames de imagem, tais como radiografias, tomografia computadorizada, ultrassonografia e ressonância magnética das lesões são solicitados antes do início do tratamento, durante e após cura clínica para melhor definir e acompanhar as suas lesões.

Exames de sangue de rotina serão coletados durante o tratamento, sendo que na coleta poderão ocorrer dor e hematoma local.

O tratamento medicamentoso é dado especificamente para cada paciente que estará na dependência do tipo de infecção diagnosticada pelos exames (fungo ou bactéria). A cirurgia quando indicada deve ter o consentimento do paciente e será realizada após encaminhamento e avaliação em serviços fora da Fiocruz. Esta tem por objetivo retirar as lesões profundas, ajudando no tratamento.

Esperamos aprofundar o conhecimento e manuseio clínico destas infecções, contribuir para um tratamento e acompanhamento clínico e laboratorial mais eficaz e reduzir o número de deformidades e sequelas a que os pacientes atualmente se encontram.

Pelo presente documento, você está sendo convidado(a) a participar de um Estudo a ser realizado no IPEC-FIOCRUZ, com os seguintes objetivos:

- ✓ Descrever os sinais e sintomas e exames de laboratório das doenças estudadas.
- ✓ Avaliar qual o número total destas doenças no Laboratório de Dermatologia em Doenças Infecciosas do IPEC-FIOCRUZ.
- ✓ Isolar e identificar os diferentes agentes etiológicos destas doenças e em quantos pacientes eles aparecem.
- ✓ Analisar a evolução clínica dos pacientes durante e após o tratamento.

- ✓ Analisar os tipos de tratamentos preconizados.
- ✓ Verificar o surgimento de recidivas durante o período do estudo.

A participação neste Estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar, ou mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar da pesquisa.

A sua participação consiste em autorizar que os resultados dos exames que você realizou para o diagnóstico da sua doença sejam utilizados nesta pesquisa. Nenhum exame adicional será realizado por participar do estudo. Também será necessária a sua autorização para a utilização de documentação fotográfica e/ou filmagem de suas lesões.

Autorizar a utilização das informações contidas no prontuário para o projeto em estudo.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você tenha dúvida sobre o projeto, durante o período em que estiver participando do estudo, procure no ambulatório de dermatologia em doenças infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ, as 3ª e 5ª feiras pela manhã ou 6ª feira a tarde, o Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle ou a Drª. Maria Clara Gutierrez Galhardo. O contato também poderá ser através dos telefones: (21) 94692170 e (21) 87294222, respectivamente.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente, consinto voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

_____	_____
Nome paciente:	Data
_____	_____
Nome médico:	Data
_____	_____
Nome testemunha ¹ :	Data
_____	_____
Nome testemunha ² :	Data

¹ Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

APÊNDICE B - Termo de Compromisso e Responsabilidade.

Nós, Felipe Maurício Soeiro Sampaio, aluno do mestrado, Antonio Carlos Francesconi do Valle, orientador e Maria Clara Gutierrez Galhardo, orientadora do projeto de pesquisa intitulado “**Micetoma: experiência de 24 anos em um hospital de referência do Rio de Janeiro**”, comprometemo-nos a manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a responsabilidade do aluno e seus orientadores.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes.

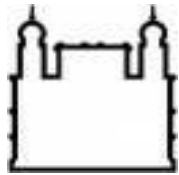
Rio de Janeiro,

Felipe Maurício Soeiro Sampaio

Antonio Carlos Francesconi do Valle

Maria Clara Gutierrez Galhardo

APÊNDICE C - Questionário padronizado.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Pesquisa Clínica Evandro Chagas

Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

Questionário para inclusão estatística do projeto de mestrado sob título: " Micetoma: experiência de 24 anos em um hospital de referência do Rio de Janeiro", atendidos no laboratório de dermatologia em doenças infecciosas do IPEC.

IDENTIFICAÇÃO

Iniciais do Nome: _____

Registro: _____

Prontuário: _____

VARIAVEIS

1. Sexo a. () Masculino b. () Feminino

2. Data de Nascimento: ___/___/___

3. Raça: a. () Branco b. () Pardo c. () Negro d. () Amarelo e. () Indígena

4. Naturalidade: UF: _____

5. Profissão: _____

6. Comorbidade: a. () Sim b. () Não Em caso de sim especificar: _____

7. Doença: a. () Eumicetoma b. () Actinomicetoma

8. Agente: a. Conhecido: especificar: _____ b. Desconhecido.
9. Isolado em Cultura: a. Sim b. Não
10. Diagnóstico: a. Clínico b. Histopatológico c. Cultura d. Método molecular: _____ e. Outro: _____
11. História de Trauma a. Sim b. Não
12. Presença de grão: Clínica Histopatológico Exame micológico direto (EMD) Não
13. Coloração do grão: Preto Branco Amarelado Vermelho Não documentado
14. Tempo de evolução para diagnóstico/doença (meses): ____
15. Localização da lesão: a. Cabeça b. Pescoço c. Braço d. Tronco e. Perna f. Tornozelo g. Pé h. Mão i. Outros: _____
16. Tamanho da lesão: a. menor 5cm b. 5-10cm c. acima 10cm
17. Osteomielite: a. Sim b. Não
18. Infecção secundária: a. Sim b. Não
19. Tratamento da Infecção bacteriana secundária: sim não se aplica
 cefalosporinas outros: ____
20. Exames complementares: a. USG b. TC c. RNM d. Radiografia e. Outros: ____

21. Medicação: a. () Itraconazol b. () Anfo B c. () Terbinafina d. () Voriconazol
e. () Sulfametoxazol + trimetoprima f. () amicacina g. () Cefalexina h. () fluconazol
i. () outro antimicrobiano: _____
22. Efeitos colaterais do tratamento: a. () Sim especificar: _____ b. () Não
23. Cirurgia: a. () Sim b. () Não
24. Quantas cirurgias: _____
25. Tempo de tratamento antes da cirurgia (meses): _____ () Não se aplica
26. Tempo de tratamento pós cirurgia (meses): _____ () Não se aplica
27. Tempo total de tratamento (meses): _____
28. Interrupção do tratamento: a. () sim b. () Não c. () Não se aplica
29. Cura: a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica.
30. Sequelas a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica.
31. Amputação: a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica.
32. Óbito: a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica.
33. Recorrência: a. sim () b. () Não c. () Não se aplica.
34. Tempo para recorrência (meses): _____
35. Deformidade anatômica: a. () Sim b. () Não
36. Ainda em tratamento: a. () Sim b. () Não c. () Não se aplica

37. Gestação: a. () pré-tratamento b. () Durante tratamento c. () Pós-tratamento
d.() Não e. () Não se aplica

38. Tempo de seguimento (anos): _____

33. Outras informações relevantes:

Ass. Entrevistador: _____

APÊNDICE D - Artigo 1

Este artigo constitui o relato de caso de eumicetoma causado por *Madurella mycetomatis* em um paciente natural do Ceará, o qual permaneceu com a doença durante 30 anos até o diagnóstico clínico. O artigo foi publicado nos Anais Brasileiros de Dermatologia em 2013 [An Bras Dermatol. 2013 Nov-Dec;88(6 Suppl 1):82-4].

CASE REPORT

Eumycetoma by *Madurella mycetomatis* with 30 years of evolution: therapeutic challenge*

Eumicetoma por *Madurella mycetomatis* com 30 anos de evolução: desafio terapêutico

Felipe Maurício Soeiro Sampaio¹
Leonardo Pereira Quintella³
Janice Mary Chicarino de Oliveira Coelho⁵

Maria Clara Gutierrez Galhardo²
Paulo Roberto Cotrim de Souza⁴
Antonio Carlos Francesconi do Valle²

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20132136>

Abstract: We report a case of eumycetoma by *Madurella mycetomatis* on the buttocks and thighs in an adult immunocompetent patient, diagnosed after 30 years of clinical development. He was treated over four years with fluconazol and itraconazol associated with five times surgical excisions of subcutaneous nodules. At the eighth year of *follow-up*, one nodule recurred on the right infragluteal region, which was excised surgically and has remained asymptomatic ever since.

Keywords: Fluconazole; Itraconazole; Mycetoma

Resumo: Relatamos o caso de um paciente adulto, imunocompetente, com eumicetoma por *Madurella mycetomatis*, localizado nos glúteos e coxas, diagnosticado após 30 anos de evolução clínica. Tratado no decorrer de quatro anos com fluconazol e itraconazol, associado a cinco tempos cirúrgicos de exérese dos nódulos subcutâneos. No oitavo ano de *follow-up* ocorreu recidiva de apenas um nódulo na região infraglútea, o qual foi excisado cirurgicamente, mantendo-se assintomático desde então.

Palavras-chave: Fluconazol; Itraconazol; Micetoma

INTRODUCTION

Mycetoma is a chronic subcutaneous infection, caused by the traumatic inoculation of ground saprophytes fungi (eumycetoma) and filamentous bacteria (actinomycetoma).^{1,9} It predominates in tropical and subtropical regions, mainly in rural areas, affecting individuals with a habit of walking and working without protection.^{1,5} The most frequent clinical characteristics are increase in volume of the affected area,

nodules, fistulas and exudation with or without grains. In more than 70% of cases it is situated in the feet, hands, arms, legs and back.^{1,4} By local invasion it reaches the fascia, muscles, articulations and bones.^{3,5} Systemic signs and symptoms are uncommon and when present are the result of the involvement of adjacent organs such as the lungs and the brain.⁷ Although causative agents vary according to

Received on 17.09.2012.

Approved by the Advisory Board and accepted for publication on 13.11.2012.

* Work performed at the Dermatology Laboratory, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC-FIOCRUZ) – Rio de Janeiro, Brazil

Conflict of interest: None
Financial funding: None

¹ MD, Tropical Dermatology Service at the Army Central Hospital (HCE) – Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

² MD, PhD, Laboratory of Dermatology in Infectious Diseases at the Evandro Chagas Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC-FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brazil

³ MD, PhD, Department of Anatomic Pathology, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC-FIOCRUZ) – Rio de Janeiro (RJ), Brazil.

⁴ MD, chief of the Dermatology Service at the Federal Hospital of Bonsucesso (HFB) – Rio de Janeiro, Brazil.

⁵ MD, Department of Anatomic Pathology, Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC-FIOCRUZ) – Rio de Janeiro, Brazil.

©2013 by Anais Brasileiros de Dermatologia

An Bras Dermatol. 2013;88(6 Suppl 1):S82-4.

geographical location, actinomycetomas predominate worldwide.¹⁶ In eumycetoma cases, *Madurella mycetomatis* is one of the main agents.^{1,9} In Brazil, where it is a neglected disease without compulsory notification, the incidence and prevalence of mycetomas are unknown. Retrospective studies by Castro and Piquero-Casals described a ratio of 3:1 between actinomycetoma and eumycetoma, with the majority of cases recorded in the North-east region.⁶

CASE REPORT

We describe a case of a white 49-year-old male patient, from the state of Ceará, Brazil, who presented asymptomatic cutaneous lesions, in the thighs and gluteus, for 30 years, with progressive swelling of the affected areas. The patient reported the onset of the lesion after a local trauma, caused by sliding down a waterfall of his home state.

Physical examination revealed multiple erythematous nodules, both palpable and visible, associated with fistulas with exudation of serosanguineous material and black grains, located on the anterior, lateral and posterior face of the proximal third of the thigh and in the infragluteal regions (Figure 1). Edema and local erythema were present, with no palpable lymphadenopathy. The patient was in good general condition, with no systemic signs or symptoms.

The histopathological study of one of the lesions, with hematoxylin-eosin and Grocott's methenamine silver stains, showed amorphous brownish grain-like material with eosinophilic edges and septal hyphae at its core (Figure 2). The culture of the grain, in Sabouraud Agar, grew *Madurella mycetomatis*. Radiological evaluation by computed tomography showed a considerable amount of nodular thickening at the skin and subcutaneous levels, with unaffected muscle and bone.

The patient was treated with fluconazole 200mg/day and itraconazole 200mg/day for four years, undergoing five semiannual surgical procedures aimed at excision of the subcutaneous nodules. Medical discharge was achieved two months after the last surgery, with no clinical or radiological evidence of residual lesions.

Eighth year of follow-up, a new asymptomatic, well delimited skin-colored nodule, of approximately 2 cm in size, without a fistula was observed in the right infragluteal region (Figure 3). After excisional biopsy of the lesion, with observation of black grains and *Madurella mycetomatis* growth in culture, the diagnosis of eumycetoma was confirmed (Figure 4). After new image tests showed no remaining lesions, the patient was kept under follow-up, without antifungal chemotherapy.



FIGURE 1: Eumycetoma. Nodules and fistules, with exudation and elimination of the grain in the anterior thigh

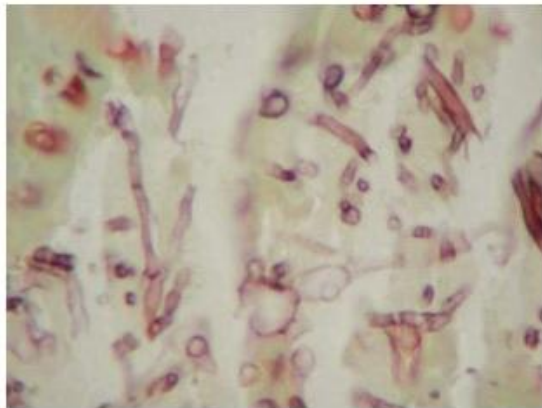


FIGURE 2: Histopathology: Grocott (x400) - Slender, septate and branching hyphae



FIGURE 3: Recurrence in the right buttock. Presence of scars on the buttocks and thighs after surgeries for grains excision

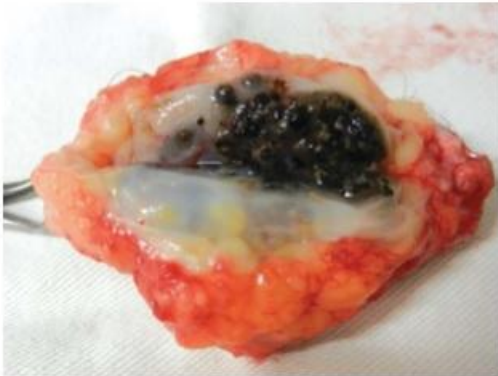


FIGURE 4: Recurrent lesion after excision with black grains inside

DISCUSSION

Treatment of eumycetomas with systemic antifungals remains challenging and prolonged. In daily practice, itraconazole (200–400mg/day) and ketoconazole (400mg/day) are the main antifungals used in the treatment of eumycetomas, with average duration of between 12 and 24 months. In *in vitro* tests of antifungal sensitivity, *Madurella sp.* showed susceptibility to voriconazole and posaconazole, which are, however, still not easily available in the public health service.²³ Terbinafine may be used, although the minimum inhibitory concentration (MIC) is above 1.7µg/ml in *in vitro* sensitivity tests to *Madurella sp.*² Intravenous or intralesional Amphotericin B (total

of 2-4g) is reserved for disseminated cases or those which do not respond to initial treatment. Corticosteroids with antifungals may be used to reduce the inflammatory process.¹ In the case described, itraconazole and fluconazole were chosen owing to therapeutic success with other subcutaneous mycoses.⁹⁹ Currently, the best treatment for mycetoma is the use of antifungals along with surgery. Antifungals must be applied before and after excision of the lesions, as they promote a regression of the infectious process and of the edema, partial or total closing of the fistulas and healing up of the lesions.^{2,45} Surgery is recommended in localized cases, with the aim of complete removal of the lesions and reduction of the local fibrosis, which makes penetration and action of chemotherapy in the lesions difficult. As reported in this case, often several surgical stages are necessary until the infection is successfully eliminated. During surgery, the subcutaneous nodules must be removed intact, to avoid the spreading of the grains to the adjacent tissue. When the bone is involved, bone curettage may be recommended or even total amputation of the infected limb.⁴⁶ Surgical wounds may be left open to heal by secondary intention or closed up primarily. Cure criteria takes into consideration the disappearance of the lesions in clinical and image testing, and there is no consensus as to how long patients must be kept under follow-up.⁵ In eumycetomas, the difficulty of treatment, the importance of surgical complementation and the possibility of relapse should be noted. □

REFERENCES

1. do Valle ACF, Welsh O, Vera-Cabrera L. Mycetoma. In: Tyring SK, Lupi O, Hengge UR, editors. *Tropical Dermatology*. Philadelphia: Elsevier; 2006. p.197-200.
2. van Belkum A, Fahal AH, van de Sande WW. In vitro susceptibility of *Madurella mycetomatis* to posaconazole and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:1771-3.
3. Loulergue P, Hot A, Dannaoui E, Dallot A, Poirée S, Dupont B, et al. Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75:1106-7.
4. El Muttardi N, Kulendren D, Jemec B. Madura foot - mind the soil. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e576-8.
5. Venkatswami S, Sankarasubramanian A, Subramanyam S. The Madura foot: looking deep. *Int J Low Extrem Wounds*. 2012;11:31-42.
6. Castro LG, Piquero-Casals J. Clinical and mycologic findings and therapeutic outcome of 27 mycetoma patients from São Paulo, Brazil. *Int J Dermatol*. 2008;47:160-3.
7. Maheshwari S, Figueiredo A, Narurkar S, Goel A. *Madurella mycetomatis*—a rare case with cranial extension. *World Neurosurg*. 2010;73:69-71.
8. Mouchalouat Mde F, Gutierrez Galhardo MC, Zancopé-Oliveira RM, Monteiro Fialho PC, de Oliveira Coelho JM, Silva Tavares PM, et al. Chromoblastomycosis: a clinical and molecular study of 18 cases in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol*. 2011;50:981-6.
9. Valle AC, Wanke B, Lazéra MS, Monteiro PC, Viegas ML. Entomophthora mycosis by *Conidiobolus coronatus*. Report of a case successfully treated with the combination of itraconazole and fluconazole. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2001;43:233-6.

How to cite this article: Sampaio FMS, Galhardo MCC, Quintella LP, de Souza PRC, Coelho JMCO, Valle ACF. Eumycetoma by *Madurella mycetomatis* with 30 years of evolution: therapeutic challenge. *An Bras Dermatol*. 2013;88(6 Suppl 1):S82-4.

An Bras Dermatol. 2013;88(6 Suppl 1):S82-4.

MAILING ADDRESS:

Felipe Maurício Soeiro Sampaio
Av. Brasil, 4365 - Manguinhos
21045-900 - Rio de Janeiro - RJ
Brazil
E-mail: felipemaucio@uol.com.br

APÊNDICE E - Artigo 2

Este artigo constitui o relato de caso de uma paciente jovem com eumicetoma por *Madurella mycetomatis*, no pé direito. Durante os três primeiros anos de doença, a paciente manteve-se estável, com progressão lenta. Entretanto, observamos uma piora significativa e destrutiva de todo o membro acometido, durante o período gestacional, evoluindo para amputação. Este artigo foi publicado no Acta Dermatol e Venerologia em 2014. (Acta Dermatol e Venereologica 2014 Sep 2.)

SHORT COMMUNICATION

Eumycetoma on the Foot Caused by *Madurella mycetomatis*: Amputation After Significant Worsening During Pregnancy

Felipe Mauricio Soeiro Sampaio¹, Maria Clara Gutierrez Galhardo¹, Rodrigo De Farias Cardoso², Janice Mary Chicarino de Oliveira Coelho³, Marcelo Rosandiski Lyra¹ and Antonio Carlos Francesconi do Valle¹

¹Dermatology Ambulatory in Infectious Diseases, ²Pathological Anatomy Laboratory, ³Evanero Chagas Research Institute (IPEC), Oswaldo Cruz Foundation, Av. Nossa Senhora de Copacabana, 1059, sala 1003, Copacabana, Rio de Janeiro CEP: 22060-001 and ⁴Orthopedic Ambulatory, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, Brazil. E-mail: felipemaucio@uol.com.br
Accepted Sep 1, 2014; Epub ahead of print Sep 2, 2014

Mycetoma is a chronic, subcutaneous infection caused by traumatic inoculation through the skin of some types of filamentous aerobic bacteria (actinomycetoma) and true fungi (eumycetoma) (1, 2). It is considered a neglected disease with high morbidity and major effects on the patient's quality of life (1–3). Few published cases have examined mycetoma during pregnancy (4–7). We report here a case of a patient with eumycetoma on her foot that exhibited significant clinical worsening during pregnancy, which illustrates the difficulty of treatment of this infection during pregnancy, when consideration of the teratogenic and toxic effects of antifungal drugs is paramount.

CASE REPORT

A 27-year-old woman presented with a 3-year-history of a slowly growing mass on the calcaneus and plantar regions of her right foot, which exhibited erythematous nodules, cutaneous sinuses, exudate and black grains, with no pain or constitutional symptoms (Fig. 1A, B). She had a history of local trauma that involved

walking barefoot under a waterfall in Rio de Janeiro, Brazil, two months prior to the onset of symptoms. Cutaneous biopsy was performed. Histological findings included grains composed of pigmented hyphae, surrounded with a cement material, mixed inflammatory infiltrate, with abscesses, multinucleated foreign body giant cells and granulation visible on haematoxylin and eosin (H&E) and Grocott methenamine silver stains. The diagnosis of eumycetoma caused by *Madurella mycetomatis* was confirmed by the presence of a brownish diffusible pigment on Sabouraud dextrose agar and thermotolerance test (37°C). Treatment with itraconazole (200 mg twice daily) for 5 months resulted in some improvement; however, treatment was suspended following a 2-week delay in menstruation. Liposomal amphotericin B was prescribed, but was suspended after 5 weeks due to hypokalaemia, nausea, vomiting and syncope. During pregnancy, the infection was exacerbated, and the number of lesions increased dramatically (Fig. 1C, D). Intense pain due to recurrent episodes of secondary bacterial infections prohibited the patient from walking. Computed tomography and magnetic resonance imaging, performed before and after the patient became pregnant, revealed worsening of her condition and increasing bone destruction. The patient had a normal delivery and gave birth to a healthy baby. She decided to interrupt lactation in the second month to reintroduce itraconazole. After 2 months, below-knee amputation



Fig. 1. (A, B) Eumycetoma of the right foot before pregnancy and (C, D) after pregnancy.

was indicated due to massive bone destruction, clinical worsening and the request of the patient. The antifungal treatment was maintained for 3 months following surgery in order to minimize the risk of local recurrence.

DISCUSSION

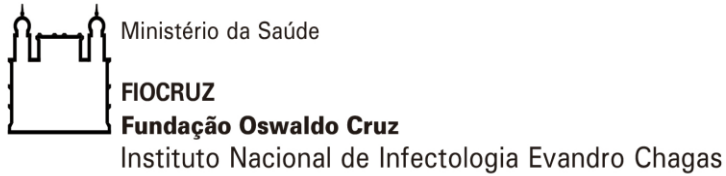
Pregnant and non-pregnant women are likely to be susceptible to the same fungal infections (8). However, certain fungal, bacterial and parasitic infections tend to exhibit more aggressive, atypical and exuberant courses in pregnant women (8, 9). Cutaneous leishmaniasis (10), phaeohyphomycosis (9), nocardiosis (6, 7), coccidioidomycosis (8, 11), paracoccidioidomycosis (8), blastomycosis (8) and histoplasmosis (8) are some examples. We found only 4 reported cases of mycetoma during pregnancy (4–7), all of which involved significant clinical worsening. Bone destruction was reported in 2 of them, both eumycetoma, and only one case exhibited indications for amputation. We were unable to find any cases of eumycetoma in the placenta or cases that threatened the foetus. The immunological mechanisms underlying this phenomenon are incompletely understood, probably because of the immunocompromised state of pregnant women due to hormonal influences or the suppression of cell-mediated immunity due to the decrease in the CD4/CD8 ratio (5–7, 11). Elagab et al. (3) suggested that the Th2 cytokine profile might be associated with the development of eumycetoma, because he showed that patients with eumycetoma have increased concentration of circulating interleukin (IL)-10.

Although itraconazole is the drug of choice for *M. mycetomatis*, the US Food and Drug Administration (US FDA) classifies azole agents as category C drugs during pregnancy (5, 12). Flucytosine and echinocandin are insufficient for the treatment of *M. mycetomatis* and are contraindicated during pregnancy (8, 12–14). Terbinafine is classified by the US FDA as a category B drug during pregnancy; however, *in vitro* studies have demonstrated high minimum inhibitory concentrations for *M. mycetomatis* (13). Amphotericin B in a lipid formulation remains the drug of choice for the treatment of systemic fungal infections during pregnancy (8). However, the US FDA classifies this drug as a category B drug during pregnancy, and it has many side-effects and the susceptibility of *M. mycetomatis* is low (12). Surgery is indicated for the treatment of local and disseminated lesions with or without bone involvement, as it reduces the number of lesions and the duration of drug treatment. Amputation is indicated for cases with massive bone destruction, massive disease that does not respond to prolonged medical treatment and for patients who experience severe drug side-effects (2, 15). The use of orthopaedic aids as soon as possible after amputation is essential for achieving a high quality of life.

In our case, we believe that the pregnancy was responsible for the clinical worsening of the mycetoma infection. In addition, during pregnancy, treatment is usually stopped because of the lack of safe and effective drugs that do not result in risks for the foetus or the mother.

REFERENCES

- van de Sande WW. Global burden of human mycetoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e2550.
- Zein HA, Fahal AH, Mahgoub el S, El Hassan TA, Abdel-Rahman ME. Predictors of cure, amputation and follow-up dropout among patients with mycetoma seen at the Mycetoma Research Center, University of Khartoum, Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012; 106: 639–644.
- Elagab EA, Mukhtar MM, Fahal AH, van de Sande WW. Peripheral blood mononuclear cells of mycetoma patients react differently to *Madurella mycetomatis* antigens than healthy endemic controls. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 25: e2081.
- O'Neal S, Potter BK, Adams SC, Pitcher JD Jr. Orthopaedic/radiology/pathology conference: a slow-growing anterior tibial mass in a 37-year-old woman. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 302–306.
- White EA, Patel DB, Forrester DM, Gottsegen CJ, O'Rourke E, Holtom P, et al. Madura foot: two case reports, review of the literature, and new developments with clinical correlation. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 547–553.
- Yeh I, Dhanireddy S. Madura foot caused by *Actinomadura madurae* in a pregnant woman. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1189–1190.
- Kannon GA, Kuechle MK, Garrett AB. Superficial cutaneous *Nocardia asteroides* infection in an immunocompetent pregnant woman. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1000–1002.
- Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 475–483.
- Fletcher H, Williams NP, Nicholson A, Rainford L, Phillip H, East-Innis A. Systemic phaeohyphomycosis in pregnancy and the puerperium. *West Indian Med J* 2000; 49: 79–82.
- Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, D'Oliveira A Jr, Almeida RP, Lago EL, et al. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 478–482.
- Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin* 2013; 29: 509–520.
- van de Sande WW, Luijendijk A, Ahmed AO, Bakker-Woudenberg IA, van Belkum A. Testing of the *in vitro* susceptibilities of *Madurella mycetomatis* to six antifungal agents by using the Sensititre system in comparison with a viability-based 2,3-bis(2-methoxy-4-nitro-5-sulfophenyl)-5-[(phenylamino)carbonyl]-2H-tetrazolium hydroxide (XTT) assay and a modified NCCLS method. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1364–1368.
- van Belkum A, Fahal AH, van de Sande WW. *In vitro* susceptibility of *Madurella mycetomatis* to posaconazole and terbinafine. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 1771–1773.
- Loulergue P, Hot A, Dannaoui E, Dallot A, Poirée S, Dupont B, et al. Successful treatment of black-grain mycetoma with voriconazole. *Am J Trop Med Hyg* 2006; 75: 1106–1107.
- Kloezen W, Meis JF, Curfs-Breuker I, Fahal AH, van de Sande WW. *In vitro* antifungal activity of isavuconazole against *Madurella mycetomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 6054–6056.



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

FELIPE MAURÍCIO SOEIRO SAMPAIO

**MICETOMA: EXPERIÊNCIA DE 24 ANOS EM UM
HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RIO DE JANEIRO**

Rio de Janeiro

2015