



## Espécies e suscetibilidade antifúngica *in vitro* de leveduras isoladas em unhas de pacientes com vírus da imunodeficiência humana

*In vitro species and antifungal susceptibility of yeast from the nails of patients with the human immunodeficiency virus<sup>1</sup>*

Kedma de Magalhães LIMA<sup>2</sup>  
Rossana Sette de Melo RÊGO<sup>3</sup>  
Marília DELGADO<sup>4</sup>  
Célia Maria Machado Barbosa de CASTRO<sup>5</sup>

### RESUMO

#### Objetivo

Identificar leveduras do gênero *Candida* responsáveis por onicomicose e as respectivas suscetibilidades antifúngicas *in vitro* em pacientes ambulatoriais com vírus da imunodeficiência humana e alterações ungueais sugestivas de onicomicose.

#### Métodos

Avaliaram-se 23 cepas de leveduras isoladas de 21 amostras ungueais das mãos e/ou pés. As colônias foram identificadas por CHROMagar *Candida*<sup>®</sup> e testes padrões. Para o antifungigrama, utilizou-se o ATB-*Fungus* 3<sup>®</sup>, e quando o fluconazol apresentou resistência neste *kit*, utilizou-se, para confirmação, o teste de disco difusão.

<sup>1</sup> Artigo elaborado a partir da dissertação de K.M. LIMA, intitulada "Aspectos clínicos e laboratoriais das onicomicoses em pacientes HIV-positivos, com referência a suscetibilidade da *Candida* sp. aos antifúngicos". Universidade Federal de Pernambuco; 2008.

<sup>2</sup> Doutoranda em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n., Bloco A, Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: K.M. LIMA. E-mail: <kedma\_biom@hotmail.com>.

<sup>3</sup> Laboratório Diva Montenegro, Setor de Micologia. Recife, PE, Brasil.

<sup>4</sup> Hospital Correia Picanço, Ambulatório de Dermatologia. Recife, PE, Brasil.

<sup>5</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Medicina Tropical, Laboratório de Imunologia Keizo Asami. Recife, PE, Brasil.

## Resultados

Em dois casos houve infecção mista por duas espécies de *Candida*. Das 23 espécies, 48% eram *C. albicans*, 26% *C. parapsilosis*, 8,5% *C. tropicalis*, 8,5% *C. glabrata*, 4,3% *C. guilliermondii* e 4,3% *C. famata*. Nos testes de suscetibilidade, 48% das espécies apresentaram resistência aos azólicos, sendo 36% *C. albicans* e 64% espécies não *albicans*. Todas as cepas resistentes ao fluconazol no ATB-Fungus 3<sup>®</sup> apresentaram resistência no método de disco difusão. Pacientes com cepas resistentes utilizaram antifúngicos previamente para tratamento de candidíase oral ou onicomicose recorrente.

## Conclusão

*Candida albicans* é a espécie mais isolada nos casos de onicomicoses causadas por leveduras do gênero *Candida* em unhas de pacientes com vírus da imunodeficiência humana. Entretanto, neste grupo de pacientes, as espécies não *albicans* isoladas nas unhas mostram-se menos suscetíveis aos azólicos. A resistência das leveduras ao fluconazol, droga frequentemente utilizada para candidíase, pode ter sido consequência de seu uso prévio. Desta forma, os antifúngicos devem ser utilizados com cautela e apenas quando houver certeza do diagnóstico micológico e da suscetibilidade antifúngica.

**Termos de indexação:** Antimicóticos. *Candida*. HIV. Onicomicose.

## ABSTRACT

### Objective

The objective of this study was to identify yeasts from the genus *Candida* responsible for onychomycosis and their respective *in vitro* antifungal susceptibilities in outpatients with the human immunodeficiency virus and nail changes suggestive of onychomycosis.

### Methods

Twenty-three strains of yeasts from 21 nail samples from fingers or toes were assessed. The colonies were identified using CHROMagar *Candida*<sup>®</sup> and standard tests. ATB-Fungus 3<sup>®</sup> method was used for the antifungal susceptibility testing and when there was resistance to fluconazole, the disk diffusion test was used for confirmation.

### Results

A mixed infection with two species of *Candida* was found in two cases. Out of the 23 species found, 48% were *C. albicans*, 26% were *C. parapsilosis*, 8.5% were *C. tropicalis*, 8.5% were *C. glabrata*, 4.3% were *C. guilliermondii* and 4.3% were *C. famata*. In the susceptibility tests, 48% of the species were resistant to azoles, where 36% were *C. albicans* and 64% were non-*albicans* species. All fluconazole-resistant strains in the ATB-Fungus 3<sup>®</sup> method were also resistant in the disk diffusion test. Patients with resistant strains had used antifungal agents before to treat oral candidiasis or recurrent onychomycosis.

### Conclusion

*Candida albicans* is the most commonly isolated species in cases of onychomycosis caused by yeasts of the *Candida* genus in nails of patients with the human immunodeficiency virus. However, in this group of patients, the *albicans* species isolated from the nails are less susceptible to azoles. Yeast resistance to fluconazole, a drug routinely used to treat candidiasis, could be due to its previous use. Thus, antifungal agents should be used with caution and only when the diagnosis and antifungal susceptibility are proven.

**Indexing terms:** Antifungal agents. *Candida*. HIV. Onychomycosis.

## INTRODUÇÃO

As leveduras, especialmente as pertencentes ao gênero *Candida*, apesar de fazerem parte da microbiota normal podem se comportar como patógeno primário ou secundário em escamas da pele, mucosas e unhas quando encontram fatores locais ou sistêmicos predisponentes. Em pacientes imunodeprimidos, esse gênero possui a capacidade ainda maior de invadir a unha normal, tornando-se um dos principais agentes causadores de onicomicose, doença ungueal causada por fungos<sup>1,2</sup>. Das espécies de leveduras observadas nas unhas, *C. albicans* é o patógeno mais comum. *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* são encontradas com menor frequência<sup>1</sup>.

Diferentemente de estudos que demonstram que os dermatófitos são os principais agentes de onicomicoses em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV)<sup>3,4</sup>, um trabalho realizado na América Latina evidenciou as leveduras do gênero *Candida* como principais agentes de onicomicose em imunodeprimidos, incluindo pacientes com HIV<sup>5</sup>. Essas onicomicoses caracterizam-se por apresentar padrões clínicos diferentes, classificados como onicomicose proximal associada a paroníquia crônica, onicomicose distal secundária a candidíase mucocutânea crônica e onicólise candidiásica<sup>2,6</sup>.

As micoses ungueais são enfermidades que não se curam espontaneamente, necessitando instituir-se tratamento, apesar de este ser prolongado e, muitas vezes, sem resposta<sup>7</sup>. A resistência às drogas entre as espécies de *Candida* tem sido um problema crescente, o que reforça a importância da identificação das leveduras e dos testes de suscetibilidade<sup>8,9</sup>.

O *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS), atualmente designado *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), propôs a norma de padronização para o antifungograma de 1995 e 1997, que tem como padrão-ouro a macrodiluição em caldo e sua equivalência na microdiluição em caldo<sup>10,11</sup>. Em 2002, uma nova atualização foi aprovada e publicada como norma M27-A2<sup>11</sup>, conside-

rada um método de referência para o teste de sensibilidade de leveduras, uma vez que outros apresentam várias desvantagens.

Assim, muitos métodos vêm sendo testados como alternativas para o antifungograma. Vários kits comerciais, baseados no método de diluição em caldo do NCCLS/CLSI, foram desenvolvidos por diferentes empresas e, entre eles, pode ser citado o ATB-Fungus 3<sup>®</sup> (API-BioMerieux, Marcy l'Etoile, France). Recentemente foi aprovado o método de disco difusão em ágar M44-A<sup>12</sup>, com propostas de leituras em 24 e/ou 48 horas. Tal método apresenta como vantagens a sua fácil realização e sua similaridade com o antibiograma normal, inclusive utilizando-se como meio de cultura básico o ágar Mueller Hinton. Os critérios de interpretação foram definidos inicialmente somente para o fluconazol e, em 2005, para o voriconazol<sup>13</sup>.

Não existem trabalhos que retratem a suscetibilidade das leveduras obtidas de unhas de pacientes imunodeprimidos utilizando-se testes comerciais. Desta forma, torna-se importante o estudo das espécies envolvidas com a etiologia e as respostas aos azólicos, já que estas são as drogas de escolha para tratamento de micoses superficiais e profundas.

Este trabalho teve como objetivo, portanto, identificar espécies de leveduras responsáveis por onicomicose em portadores de HIV e identificar *in vitro* o perfil de suscetibilidade antifúngica por meio do ATB-Fungus 3<sup>®</sup> e método de disco difusão, para confirmação da resistência das cepas ao fluconazol.

## MÉTODOS

Do total de 100 culturas micológicas de escamas ungueais sugestivas de onicomicose em mãos e/ou pés de pacientes com HIV, foram estudadas amostras positivas para leveduras, que representaram 21% destas culturas. Os pacientes possuíam idade entre 25 e 55 anos e foram atendidos no ambulatório de Dermatologia do Hospital Correia Picanço (Recife, Pernambuco, Brasil) no período de janeiro a outubro de 2007.

Os pacientes provinham da região metropolitana do Recife. O Hospital Correia Picanço é referência para acompanhamento de pacientes com AIDS no estado de Pernambuco. Todos os pacientes foram inicialmente avaliados por dermatologista e apresentavam comprometimento ungueal sugestivo de onicomicose (subungueal distal e lateral, proximal, superficial ou distrófica). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, protocolo nº 282/06. Foram incluídos na pesquisa os pacientes que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que permitiram o preenchimento de um formulário contendo dados pessoais, características das lesões, além do uso ou não de antifúngicos. Além disso, foram cumpridos todos os princípios éticos contidos na Declaração de Helsinki<sup>14</sup>.

Após o diagnóstico, o dermatologista responsável pela suspeita clínica da onicomicose recebeu o laudo micológico com informações do exame direto, cultura e antifungigrama.

As amostras foram coletadas, após limpeza da unha com álcool a 70,0% para evitar contaminação com microrganismos ambientais, por raspagem da lâmina subungueal com auxílio de uma cureta odontológica esterilizada, de modo a fornecer escamas bem finas, posteriormente recolhidas em placas de Petri esterilizadas e em tubos estéreis contendo solução salina (NaCl 0,9%).

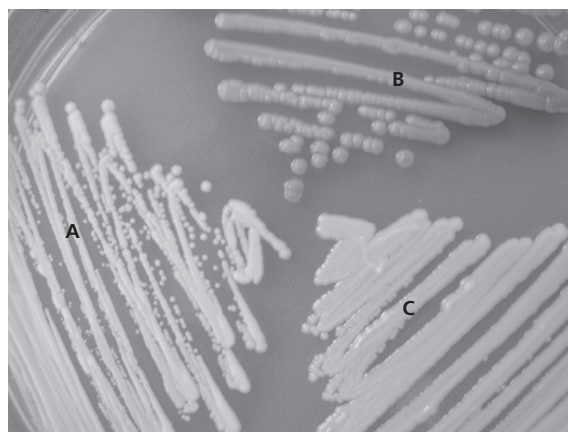
Após a coleta do material ungueal, a amostra clínica foi processada para exame micológico direto através da clarificação com hidróxido de potássio (KOH) a 30%; colocou-se uma gota da solução e cobriu-se com lamínula, comprimindo levemente. Esse procedimento promove a dilatação das células queratinizadas, proporcionando índice de refração ótimo para evidenciar as hifas e as células de leveduras. Após trinta minutos, a lâmina foi observada em microscópio (x400).

As amostras coletadas em solução salina foram semeadas por esgotamento em ágar Sabouraud dextrose (SDB, Laboratories, Detroit) acrescido de cloranfenicol (50mg/L), para evitar crescimento de bactérias contaminantes; as amostras semeadas em placas de Petri foram semeadas em ágar Mycosel®

(ágar Sabouraud dextrose acrescido de ciclo-hexamida) pela técnica dos sete pontos<sup>15</sup>. É importante salientar que apenas a *C. albicans* cresce em meio acrescido de ciclo-hexamida.

Após três dias de crescimento em meios de cultura para fungos, foi observado crescimento de leveduras em 21 amostras ungueais. As colônias seguiram para identificação presuntiva em CHROMagar *Candida*® (Probac do Brasil, São Paulo) e testes padrões de identificação de leveduras (auxonograma e zimograma), além do estudo morfológico em ágar fubá com Tween 80 produzidos *in house*<sup>16</sup>. No CHROMagar *Candida*®, a *C. albicans* apresenta-se verde e a *C. tropicalis*, azulada. As outras espécies apresentam-se brancas, amarronzadas ou *pink* (Figura 1). Após os testes de identificação de leveduras, observou-se a partir das 21 amostras ungueais a presença de 23 espécies puras de leveduras do gênero *Candida*, que foram submetidas a testes de suscetibilidade antifúngica *in vitro*. Os critérios de identificação foram adotados segundo De Hoog et al.<sup>17</sup>.

Os testes de sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos foram realizados através da galeria ATB-Fungus 3 STRIP® (Biomérieux), que permite determinar a sensibilidade das espécies de *Candida* aos antifúngicos (flucitosina, anfotericina B, fluco-



**Figura 1.** Leveduras semeadas no CHROMagar *Candida*®.

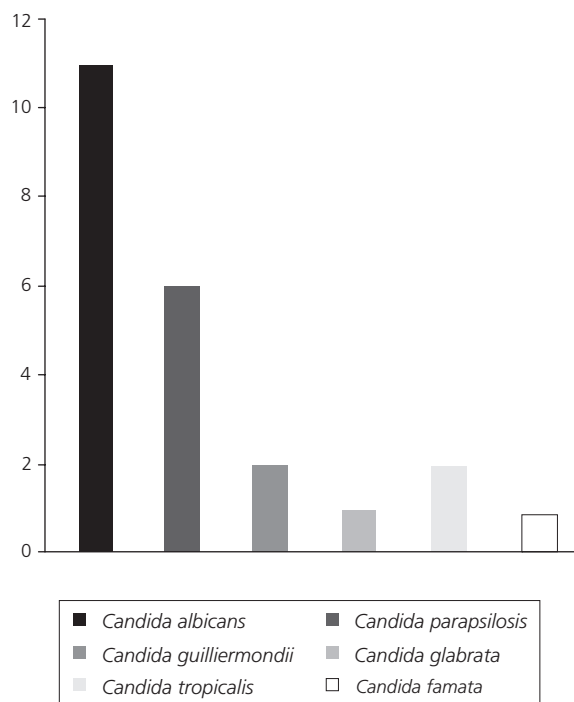
Nota: A: Colônias verdes, presuntivo de *Candida albicans*; B: Colônias azuladas, presuntivo de *C. tropicalis*; C: Colônias esbranquiçadas, *Candida* sp..

nazol, voriconazol e itraconazol) com tempo de leitura em 25 horas. As cepas que se mostraram resistentes ao fluconazol por este método de investigação foram caracterizadas por difusão em disco, objetivando confirmação dos resultados. Foram utilizados discos de fluconazol 25mcg (CECON, Brasil) de acordo com a norma M44/NCCLS M27-A<sup>12</sup>.

Todas as amostras foram procedentes de pacientes que já haviam utilizado fluconazol previamente; em quatro casos, os pacientes apresentavam onicomicose recorrente.

## RESULTADOS

Em todas as amostras positivas para leveduras em cultura micológica, o exame direto após clarificação com KOH a 30% apresentou-se com células de leveduras arredondadas ou ovaladas, hialinas, blastosporadas, isoladas e/ou agrupadas; em algumas amostras observou-se também a presença de pseudo-hifas e filamentos verdadeiros.



**Figura 2.** Espécies de leveduras isoladas em unhas de pacientes com HIV, no período de janeiro a outubro de 2007.

**Quadro 1.** Apanhado dos casos de onicomicose por espécies de *Candida*.

Nº de casos	Sexo	Idade	CD4	Região anatômica	Aspecto	Etiologia
1	F	41	88	Mãos	OD	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>
2	M	51	697	Pés	OD	<i>C. parapsilosis</i>
3	F	34	644	Mãos	OD	<i>C. glabrata</i>
4	M	29	445	Pés	OSDL	<i>C. guilliermondii</i>
5	F	51	1 158	Mãos	OSDL	<i>C. albicans</i>
6	F	36	382	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
7	M	31	764	Mãos	OSDL	<i>C. famata</i>
8	F	29	400	Pés	OSDL	<i>C. albicans</i>
9	M	53	461	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
10	F	49	44	Mãos	OSDL	<i>C. albicans</i>
11	M	55	453	Mãos	OSDL	<i>C. parapsilosis</i>
12	M	34	394	Mãos	OD	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>
13	M	40	347	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
14	F	40	607	Mãos	OSDL	<i>C. parapsilosis</i>
15	F	59	931	Pés	OSDL	<i>C. glabrata</i>
16	F	40	585	Mãos	OSDL	<i>C. parapsilosis</i>
17	F	33	314	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
18	M	49	454	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
19	F	34	470	Mãos	OD	<i>C. albicans</i>
20	M	55	453	Pés	OSDL	<i>C. parapsilosis</i>
21	F	40	585	Pés	OSDL	<i>C. parapsilosis</i>

OSDL: onicomicose subungueal distal e lateral; OD: onicomicose distrófica; F: feminino; M: masculino.

As onicomicoses causadas por espécies de *Candida* acometeram mais mulheres (12 casos) do que homens (9 casos); também foram observadas frequentemente em mãos (15 casos) do que em pés (6 casos).

As 23 espécies isoladas, em meio de cultura, possuíam características macroscópicas de leveduras, mostrando-se colônias esbranquiçadas, lisas ou rendadas após 24 a 48 horas do semeio em ágar Sabouraud dextrose acrescido de cloranfenicol.

Em dois casos houve infecção mista por duas espécies, *C. albicans* e *C. tropicalis*, que pôde ser

evidenciada pelo CHROMagar *Candida*®, apresentando-se verde e azul, respectivamente.

Das 23 espécies isoladas, a *C. albicans* foi o principal agente de onicomicoses por leveduras observadas nas amostras ungueais de pacientes HIV positivos (Figura 2).

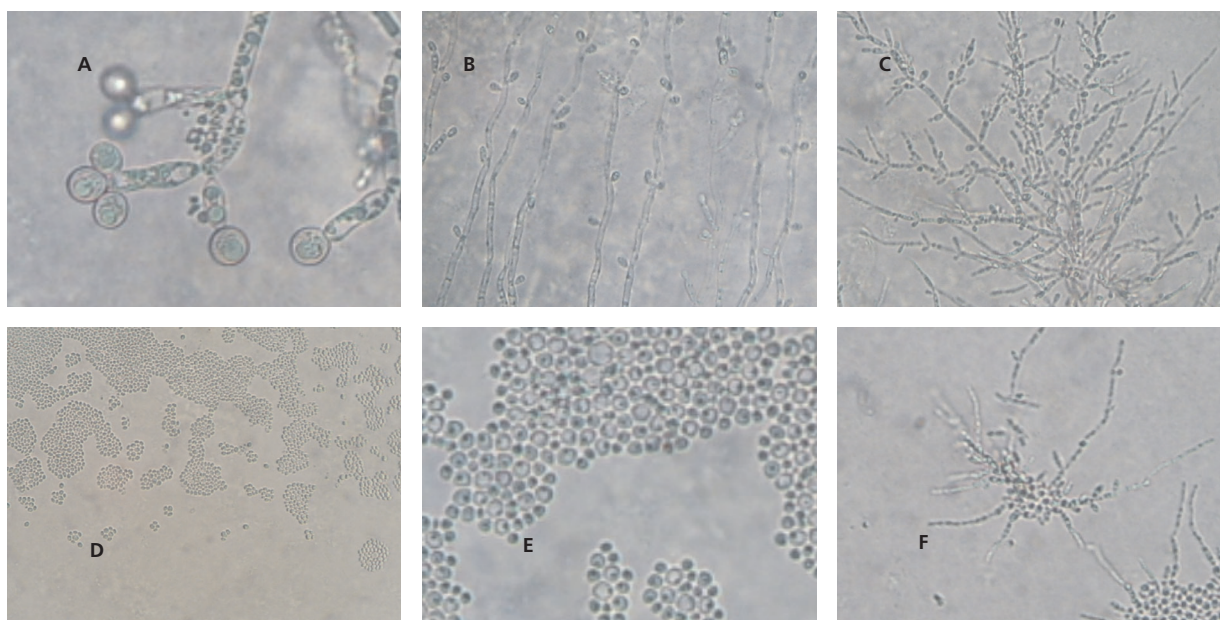
O sexo, a idade, os níveis de CD4, a região anatômica, o aspecto clínico e as espécies de *Candida* estão descritas no Quadro 1.

Nos testes de suscetibilidade *in vitro* aos antifúngicos, 39,0% (8 casos) das espécies apresentaram resistência ao fluconazol, 13,0% (3 casos) ao

**Tabela 1.** Suscetibilidade *in vitro* das espécies de *Candida* através do ATB-Fungus.

Espécies de <i>Candida</i>	n	Fluconazol			Itraconazol			Anfotericina			Flucitosina			Variconazol		
		S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
<i>C. albicans</i>	11	9	0	2	8	1	2	11	0	0	11	0	0	11	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	6	1	3	2	6	0	0	6	0	0	6	0	0	6	0	0
<i>C. tropicalis</i>	2	1	0	1	1	0	1	2	0	0	2	0	0	2	0	0
<i>C. glabrata</i>	2	0	0	2	2	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0
<i>C. famata</i>	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
<i>C.guilliermondii</i>	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
<b>Total</b>	23	12	3	8	18	2	3	23	0	0	23	0	0	23	0	0

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



**Figura 3.** Micromorfologia em Agar fubá Tween 80 das espécies de *Candida* isoladas de onicomicoses em pacientes com HIV.

Nota: A: *Candida albicans*; B: *C. tropicalis*; C: *C. parapsilosis*; D: *C. glabrata*; E: *C. famata*; F: *gulliermondii*.

itraconazol e 21,7% (5 casos) apresentaram resistência intermediária ao fluconazol e/ou itraconazol. Não foram observadas espécies de *Candida* resistentes a flucitosina, voriconazol e a anfotericina B (Tabela 1).

Nos dois casos de infecção mista por *C. albicans* e *C. tropicalis*, ambas apresentaram resistência concomitante ao fluconazol e ao itraconazol.

Todos os casos de resistência ao fluconazol foram confirmados pelo método de disco difusão, demonstrando halo inferior a 14mm (sensível:  $\geq 19$ ; suscetibilidade dose dependente: entre 15 e 19mm; resistente:  $\leq 14$ ).

As espécies não *albicans* foram observadas em 52% dos casos. Nos testes de suscetibilidade, dos 48% das espécies que apresentaram resistência aos azólicos, 64% foram espécies não *albicans* (Figura 3).

Todos os pacientes com cepas resistentes aos azólicos utilizaram antifúngicos previamente para tratamento de candidíase oral ou onicomicose recorrente.

## DISCUSSÃO

Atualmente há um maior interesse nas onicomicoses de pacientes imunodeprimidos, especialmente em pacientes infectados com HIV. Entretanto, existem poucos trabalhos na literatura que demonstram as espécies de *Candida* responsáveis por este tipo de micose e as respectivas respostas aos antifúngicos *in vitro* em imunodeprimidos, e até mesmo em pacientes imunocompetentes.

Infecções por leveduras do gênero *Candida* têm sido observadas desde o tempo de Hipócrates, que descreveu a doença em pacientes imunocomprometidos<sup>18</sup>. Essas leveduras podem se comportar como patógeno primário em escamas da pele e mucosas, invadindo também a unha normal, principalmente em pacientes com HIV<sup>1,2</sup>. Neste trabalho foram isoladas seis espécies relacionadas a micoses superficiais (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* e *C. famata*).

Entre as leveduras estudadas, a *Candida albicans* foi a espécie mais isolada, seguida pela *C. parapsilosis*, acometendo principalmente as unhas das mãos e causando onicomicose subungueal distal/lateral e onicomicose distrófica. A predominância de onicomicoses causadas por espécies de leveduras em unhas das mãos, predominantemente em mulheres, pode estar relacionada às constantes exposições à umidade, como ocorre em trabalhos domésticos.

Além da imunodepressão, o aumento de infecções causadas por *Candida* está relacionado também ao uso indiscriminado de antifúngicos, que, por um processo de seleção, tornaram alguns fungos menos suscetíveis a determinadas drogas<sup>8,18-20</sup>. O emprego de qualquer medicação, a duração e a via do tratamento dependem do diagnóstico correto do exame micológico; ao administrar uma droga antifúngica, deve-se sempre avaliar seus efeitos adversos, prescrevendo-a, assim, apenas quando necessário, principalmente quando a administração é via sistêmica.

A *C. albicans* é, sem dúvida alguma, o agente mais frequentemente isolado de infecções superficiais e invasivas em diferentes sítios anatômicos e em casuísticas de todas as partes do mundo. Esta espécie é geralmente sensível as drogas antifúngicas de uso sistêmico utilizadas na rotina médica, mas casos de resistência adquirida a azólicos são conhecidos em pacientes que foram expostos de forma prolongada a estes medicamentos<sup>21,22</sup>. Neste estudo, observou-se *C. albicans* em onze amostras ungueais, e espécies não *albicans* em doze amostras, sendo que onze isolados demonstraram resistência ao fluconazol e/ou itraconazol. Estes pacientes haviam utilizado previamente azólicos para tratamento de candidíase oral e onicomicose, que se apresentava de forma recorrente.

Foi observado também dois casos de onicomicoses mistas envolvendo *C. albicans* e *C. tropicalis*. Além disso, nos dois casos, ambas as espécies apresentaram resistência ao fluconazol e ao itraconazol. Alguns trabalhos<sup>23,24</sup> evidenciaram que para *C. albicans* a resistência ao fluconazol pode ser alta

entre os indivíduos que receberam terapêutica prévia, e esses isolados resistentes quase sempre apresentam resistência concomitante com itraconazol. Esse mesmo fato pode estar ocorrendo também com as espécies não *albicans*, a exemplo da *C. tropicalis* aqui demonstrada.

Lima *et al.*<sup>25</sup> descreveram um caso de onicomicose por duas espécies de *Candida* com resistência concomitante *in vitro* aos azólicos; entretanto, ainda são poucos os trabalhos que ressaltam as infecções mistas e, também, a resistência concomitante a dois fármacos. Rugeles *et al.*<sup>5</sup>, estudando a etiologia e as características das onicomicoses em pacientes imunodeprimidos na Colômbia, observaram a associação de *Candida* a outros fungos; entretanto, não retrataram a associação de diferentes espécies deste gênero.

A presença de outras espécies de *Candida* como agentes de infecção reafirma o surgimento de espécies não *albicans* como agentes de onicomicose. No trabalho aqui descrito, essas espécies apresentaram menor sensibilidade aos azólicos, quando comparadas com a *C. albicans*. Estudos demonstram que muitas das espécies não *albicans* mais comumente isoladas são menos suscetíveis aos derivados azólicos, dificultando o tratamento da candidíase<sup>26</sup>.

Até os dias atuais não havia relatos, especificamente, sobre identificação de leveduras e testes de suscetibilidade a antifúngicos em onicomicoses de pacientes imunodeprimidos, inclusive com HIV. Geralmente, os trabalhos publicados referem-se apenas à frequência destas micoses em imunodeprimidos. Desta forma, torna-se importante a realização de testes de identificação e antifungograma, com metodologia de estudo correta e publicação de estudos estatísticos, detalhando as principais espécies de *Candida* e as respectivas respostas às drogas utilizadas na rotina médica, principalmente nos casos de onicomicose recorrente.

## CONCLUSÃO

*Candida albicans* é a espécie mais isolada nos casos de onicomicoses causadas por leveduras

do gênero *Candida* em unhas de pacientes com HIV. Entretanto, neste grupo de pacientes, as espécies não *albicans* isoladas nas unhas mostram-se menos suscetíveis aos azólicos. A resistência das leveduras ao fluconazol, droga frequentemente utilizada para candidíase, pode ter sido consequência de seu uso prévio. Assim, os antifúngicos devem ser utilizados com cautela e apenas quando houver certeza do diagnóstico micológico e da suscetibilidade antifúngica.

## COLABORADORES

K.M. LIMA responsável pela pesquisa, realização da coleta micológica, diagnóstico laboratorial e elaboração do manuscrito. R.S.M. REGO disponibilizou todo o material necessário para a coleta e testes diagnósticos; auxiliou na identificação das leveduras e elaboração do manuscrito. M. DELGADO disponibilizou o consultório e os pacientes HIV positivos para coleta micológica, além do auxílio na interpretação das formas clínicas das onicomicoses. C.M.M.B. CASTRO cedeu o espaço físico para realização da pesquisa e auxiliou na revisão da literatura, junção e interpretação dos dados.

## REFERÊNCIAS

1. Daniel CR 3rd, Gupta AK, Daniel MP, Sullivan S. *Candida* infection of the nail: role of *Candida* as a primary or secondary pathogen. *Dermatology*. 1998; 37(12):904-7.
2. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi L, Antuono AD. *Candida* onychomycosis in HIV infection. *Eur J Dermatol*. 1998; 8(3):173-4.
3. Cribier B, Mena ML, Rey D, Partisani M, Fabien V, Lang JM, *et al.* Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus. A prospective controlled study. *Arch Dermatol*. 1998; 134 (10):1216-20.
4. Gupta AK, Taborda P, Taborda V, Gilmour J, Rachlis A, Salit I, *et al.* Epidemiology and prevalence of onychomycosis in HIV-positive individuals. *Int J Dermatol*. 2000; 39 (10):746-53.
5. Rugeles MJ. Etiología y características clínicas de la onicomicosis en un grupo de pacientes inmunosuprimidos. *Infectio*. 2001; 5(1):7-13



6. Elewski BE. Onychomycosis: pathogenesis, diagnosis and management. *Clin Microbiol Rev.* 1998; 11(3): 415-29
7. Ballesté R, Mousqués N, Gezuele E. Onicomicosis. Revisión del tema. *Rev Med Uruguay.* 2003; 19: 93-106.
8. Colombo AL, Nucci M, Salomão R, Branchini ML, Richtmann R, Derossi A, *et al.* High rate of non-albicans candidemia in Brazilian tertiary care hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 34 (4):281-6.
9. Evans EG. Resistance of *Candida* species to antifungal agents used in the treatment of onychomycosis: a review of current problems. *Br J Dermatol.* 1999; 141:33-5.
10. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-A. PA NCCLS; 1997.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M27-A2. Wayne (PA): NCCLS; 2002.
12. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clinical Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. M44-A. Wayne (PA): NCCLS; 2004.
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, *et al.* Results from the Artemid Disk global antifungal surveillance study: a 6.5 -year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(12): 5848-59.
14. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Proceedings of 48<sup>th</sup> General Assembly-WMA Somerset West, South Africa; 1996 [cited 2000 Oct 6]. Available from: <<http://www.wma.net>>.
15. Sidrim JJC, Rocha MF. *Micologia médica: à luz de autores contemporâneos.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.408.
16. Kurtzman CP, Fell JW. *The yeast's: a taxonomic study.* 4<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier; 1998. p.919-25.
17. De Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Atlas of clinical fungi.* 2<sup>nd</sup> ed. Utrecht (The Netherlands): Universitat Rovira i Virgili; 2000.
18. Serracarbassa PD, Dotto P. Endoftalmite por *Candida albicans.* *Arq Bras Oftalmol.* 2003; 66(5):701-7.
19. Cirak MY, Kalkanci A, Kustimur S. Use of molecular methods in identification of *Candida* Species and evaluation of flu-conazole resistance. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003; 98(8):1027-32.
20. Rogers TR. Antifungal drug resistance: limited data, dramatic impact? *Int J Antimicrob Agents.* 2006; 27: 7-11.
21. Batista JM, Birman EG, Cury AE. Suscetibilidade a antifúngicos de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com estomatite protética. *Rev Odontol Univ São Paulo.* 1999; 13(4):343-8.
22. Moreti ML. A importância crescente das infecções fúngicas. *Rev Panam Infectol.* 2007; 9(2):8-9.
23. Calderone RA, Fonzi WA. Virulence factors of *Candida albicans.* *Trends Microbiol.* 2001; 9(7):327-35.
24. Morschhäuser J. The genetic basis of fluconazole resistance development in *Candida albicans.* *Biochem Biophys Acta.* 2002; 1587:240-8.
25. Lima KM, Delgado M, Rego RSM, Castro CMMB. *Candida albicans* e *Candida tropicalis* isoladas de onicomiose em paciente HIV-positivo: co-resistência *in vitro* aos azólicos. *Rev Patol Trop.* 2008; 37(1): 57-64.
26. Villar LAC, Díaz FAQ, Céspedes JI, Alix T, De Bedout C. Prevalencia de patrones de sensibilidad al Fluconazol de las especies de *Candida* aisladas en pacientes de Unidades de Cuidado Intensivo de Bucaramanga, Colombia. *Infectio.* 2004; 8(3):191-3.

Recebido em: 20/10/2009

Versão final reapresentada em: 18/6/2009

Aprovado em: 30/6/2009

