

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Microbiologia

26ª Aula Teórica
Fungos emergentes. Micotoxicoses.

Prof. Dr. Acácio Gonçalves Rodrigues

27/09/07

As **micoses sistémicas** podem ser divididas em:

- micoses oportunistas;
- micoses endémicas.

Os **fungos emergentes**, ubíquos na natureza, provocam doenças, até há pouco tempo, raras. Algumas ainda são raras mas estão a aumentar de uma forma crescente sendo de extrema gravidade e de difícil tratamento porque são causadas por agentes resistentes aos antifúngicos padrão (por exemplo: as aspergiloses), sendo portanto um grande desafio.

Genericamente, falaremos de Fusarioses, que são obviamente causadas por fungos do género *Fusarium* dos quais existem várias espécies. A espécie que é considerada mais importante é o *Fusarium solani* ("mas é uma verdade que não é verdade." Então é verdade ou não é?!). Este é um fungo emergente e não é de admirar que daqui a uns anos já nem se chame *Fusarium solani*. À medida que determinado género ou mesmo, dentro de um género, várias espécies começam a mostrar uma importância clínica crescente, também passam a ser estudadas em múltiplas vertentes, nomeadamente sobre a sua caracterização genómica, chegando-se à conclusão, muitas vezes, que estes fungos têm provavelmente outro nome.

Os fungos do género *Fusarium*, tal como outros fungos que já falámos, produzem dois tipos de esporos:

- Macronídios – têm uma forma encurvada e que, à primeira vista podia ser confundido com um macronídeo de um dermatófito (mas não é!!! É *Fusarium*.)
- Micronídios – são pequenos e incharacterísticos (wow... micro = pequenos! Tive que esperar por esta aula para saber isso!)

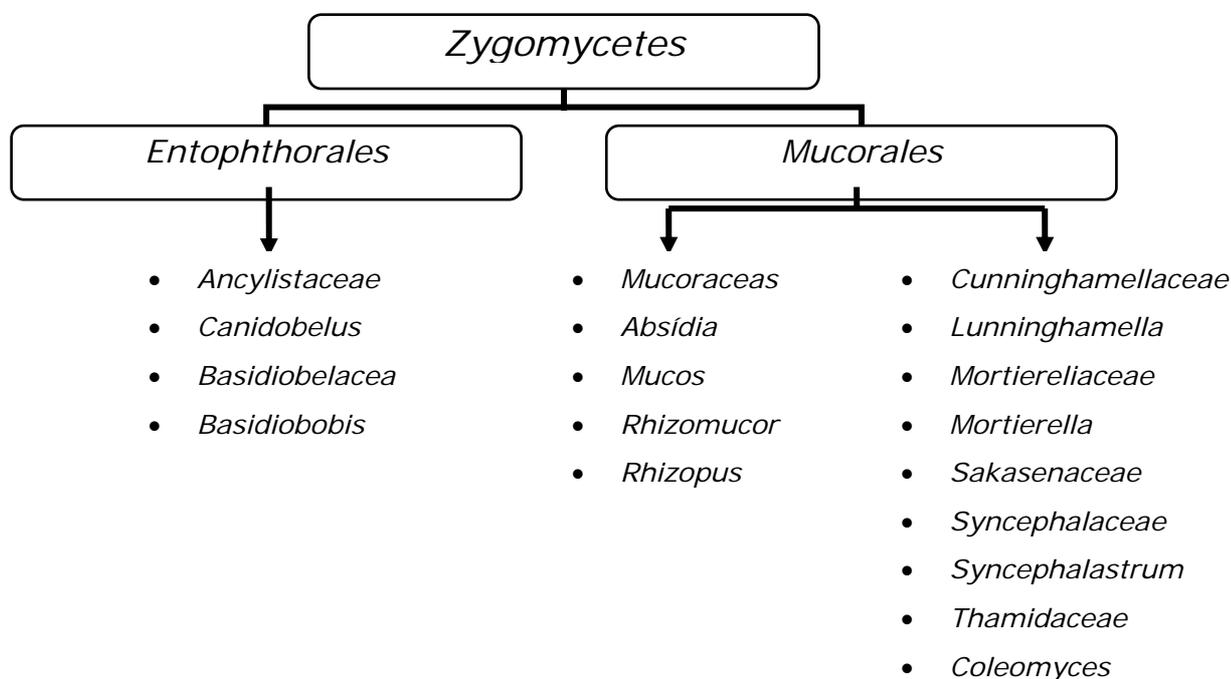
Já são conhecidas desde há muitos anos algumas lesões cutâneas por *Fusarium*. Em pessoas debilitadas e enfraquecidas geralmente em fase terminal.

O que é característico para quase todos os *Fusarium*, nomeadamente o *Fusarium solani*, é o aparecimento de uma lesão papular avermelhada, que depois fica nodular e com necrose central. Rapidamente se alastra, quer por contiguidade a nível cutâneo quer na profundidade. É característica destes fungos serem muito angio-invasivos, disseminando-se por via sanguínea.

No **diagnóstico** de uma situação destas não vale a pena fazer raspados. O essencial é obter uma biopsia do bordo da lesão e observar a presença de hifas não septadas, característica de determinados grupos de fungos, nomeadamente os *Fusarium* que têm esse tipo de hifas.

As infecções pelos fungos do género *Fusarium* rapidamente se tornam sistémicas, existindo envolvimento multi-orgânico. Curiosamente, e ao contrário das aspergiloses, as hemoculturas são muitas vezes positivas, o que é uma vantagem. Não é vulgar nas micoses sistémicas disseminadas por fungos filamentosos as hemoculturas serem positivas, mas este é dos raros fungos que cresce numa percentagem muito elevada (o que não quer dizer que cresça em 100% dos casos de infecções sistémicas), ao contrário das aspergiloses que não crescem.

Chave de *Zygomycetes*!¹



Os géneros *Rhizopus*, *Absidia* e *Mucor* são dos fungos mais ubíquos que se conhecem. Contactámos com eles durante a noite, enquanto respirámos, ao pequeno-almoço, etc. São os fungos com valores contaminantes mais vulgares que existem.

As doenças causadas por estes fungos, que pertencem à família das Mucoráceas, eram designadas por mucormicoses. Mais recentemente, estas doenças começaram a chamar-se por zigomicoses, uma vez que começaram a ser descritos casos de doenças invasivas por fungos pertencentes a outras famílias ou até mesmo à ordem dos Entophthorales.

Zigomicoses é uma designação mais abrangente que mucormicoses mas a verdade é que os géneros *Rhizopus*, *Absidia* e *Mucor* são os agentes mais frequentes de patologia dentro

¹ Não temos bem a certeza dos termos correctos e não encontramos o organograma em nenhum livro mas fizemos o que pudemos! :P

desta classe. Estes caracterizam-se por ter hifas cenocíticas, hifas não septadas. Aqui não se falam em conídios. Os esporos são assexuados pois formam-se dentro de uma estrutura chamada esporângio portanto, seria esporangióforo.

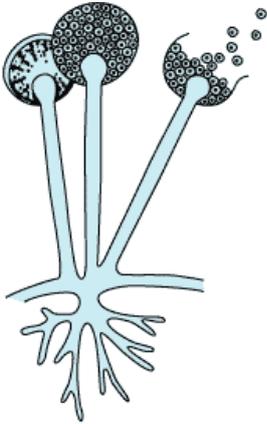


Imagem 1 – *Rhizopus*. Desenvolvimento do esporângio, esporangióforo e rizóides.

Consideremos, por ordem de importância, sobretudo três tipos de **manifestações clínicas**:

- Zigomicose rinocerebral. É o quadro mais dramático, mas também o mais raro. Geralmente começa por manifestações ao nível dos seios perinasais, uma vez que a porta de entrada é a via inalatória dos esporos que andam em suspensão no ar. Sobretudo em doentes diabéticos (não sendo tanto em imunodeprimidos, doentes com HIV ou transplantados de medula) começa a partir dos seios perinasais onde se forma uma lesão numa cavidade relativamente fechada. Há má drenagem dos seios perinasais e forma-se uma massa fúngica que invade directamente o osso (as partes moles e as partes ósseas) e também os vasos sanguíneos, com invasão cerebral directa e que destrói completamente o palato e a base do cérebro.
- Infecções GI, do pulmão, subcutâneas em doentes imunodeprimidos. Também muito frequentes. Característica destes fungos, tal como para os fungos do género *Fusarium*, a angio-invasividade.
- Colonização de queimaduras; invasão de vasos sanguíneos – disseminação. São também bastante importantes. Estes fungos e também os do género *Fusarium* (principalmente estes últimos) são bastante resistentes à anfotericina B, que é um antifúngico extremamente potente e geralmente reservado como última escolha para micoses sistémicas. Estes fungos assumem uma grande importância clínica, ao serem agentes frequentes de infecções sistémicas, pois são resistentes à anfotericina B. Perante o quadro clínico, é instituída a anfotericina B, ainda antes da confirmação laboratorial. O fungo vai ser resistente e portanto o doente morre

rapidamente. Estas micoses têm, de modo geral, uma mortalidade ainda mais elevada do que têm as candidoses sistémicas ou as aspergiloses sistémicas.

Muito importante para o **diagnóstico** é fazer o exame microscópico dos tecidos, nomeadamente ver a presença de hifas, que são não septadas. O que nos leva logo à partida a pensar em zigomicoses. A cultura, muitas vezes, é relativamente pouco sensível. Há cerca de 30% a 40% de casos em que se observam hifas não septadas nas amostras, nas biópsias dos tecidos e depois a cultura vai ser negativa. É um conjunto de fungos para os quais não está ainda disponível nenhum método de biologia molecular, nenhum método de pesquisa de antigénios, nenhum método de diagnóstico indirecto (este último faria pouco sentido, uma vez que estes fungos são ubíquos e todos nós contactámos com eles há bastante tempo).

Em termos de **tratamento**, além dos antifúngicos sistémicos aos quais eles, curiosamente, são sensíveis. O tratamento das doenças fúngicas invasivas tem que passar forçosamente por desbridamento cirúrgico, a administração rápida de anfotericina B e o controlo da doença subjacente. Enquanto as massas necrosadas e os tecidos não forem removidos, o fungo não é atingido localmente pelos antifúngicos sistémicos e, portanto, serve como ponto de disseminação para formas distintas.

Imagem – Slide 8

Se conseguirem efectuar uma cultura fúngica, uma cultura em lâmina, vêm uma estrutura que não são esporos mas sim esporangióforos (estrutura membranar que está fechada e lá dentro é que estão os esporos assexuados). - *imagem de cima*.

Nos tecidos, ter atenção às hifas não septadas – *imagem da direita* – e podem-se utilizar colorações como o branco de Taucocluor², que dá uma certa fluorescência.

Vamos passar para um fungo diferente, mais concretamente para uma levedura. Há vários tipos de *Sacharomyces*. É um género que também tem muitas espécies, é muito utilizado na produção de alimentos (cerveja, pão, etc.).

Alguns de vocês já tomaram algumas cápsulas de estirpes pró-bióticas de *Sacharomyces boulardii*, numa tentativa de recolonizar o intestino para recompor a população microbiana normal, sobretudo a seguir a um ciclo antibioterápico de largo espectro.

Existem vários casos de infecções extremamente graves causadas por *Sacharomyces cervisiae*, que não afecta apenas doentes terminais, neoplásicos ou imunodeprimidos. Por exemplo:

- A diarreia por *Sacharomyces cervisiae* num doente imunocompetente mas que tinha colite ulcerosa;
- Transmissão nosocomial do *Sacharomyces cervisiae* em transplantados de medula óssea;

² Não sei se é mesmo assim mas foi o que deu para perceber... Se alguém souber o que é que nos informe sff =)

- Um caso de uma infecção de um excerto aórtico fatal por *Sacharomyces cerevisiae*;
- Sépsis por *Sacharomyces cerevisiae* num prematuro de 35 semanas.

Neste momento, o *Sacharomyces cerevisiae* é considerado um agente emergente, com importância crescente, da infecção nosocomial (infecção relacionada com a prestação de cuidados de saúde).

Para a espécie de *Sacharomyces* pró-biótica, estão descritos 7 casos de fungémia por *Sacharomyces boulardii*, em doentes críticos (doentes nos Cuidados Intensivos).

Distribuição de espécies fúngicas isoladas no 1º episódio de fungémia.

A *Candida albicans* pensa-se ser responsável por mais de 50% de infecções.

O *Sacharomyces cerevisiae* (a laranja), responsável por 0,87% das fungémias.

Agora vamos voltar aos fungos filamentosos. Trata-se de um agente que já ouvimos falar a propósito das micoses subcutâneas: *Scedosporium apiospermum* ou *Pseudoallescheria boydii*.

- Imagem do slide 11 – É o aspecto que este tem nos tecidos, caracteristicamente com a formação de hifas septadas e o aparecimento de conídios com a forma de “raquetes de pingue-pongue”.

Dentro deste género, *Scedosporium apiospermum* (conhecido há muitos anos), fala-se essencialmente de duas espécies, este *Scedosporium apiospermum* e *prolificans*(?). Provavelmente, daqui a algum tempo haverá mais porque, neste momento, é um género que está a ser alvo de um estudo bastante exaustivo por parte da comunidade micológica que tem a atenção virada para este fungo.

Já há muitos anos que se conhecia que este fungo estava implicado no micetoma clássico (lesão subcutânea, muitas vezes drenada externamente para a pele). Mas o “micetoma moderno” ocorre sobretudo em doentes transplantados (principalmente em transplantados de rim e medula). Observa-se o aparecimento de infecções sistémicas, de várias lesões subcutâneas, lesões vasculares e outras grandes lesões (por exemplo, a nível ósseo ou a nível de outros órgãos internos), por disseminação. De um modo geral, não têm um curso tão rapidamente fatal ou tão invasivo como têm, por exemplo, as fusarioses ou aspergiloses sistémicas, mas acaba por, neste tipo de doentes, ser muitas vezes causa de morte.

O *Penicillium marneffei* é um fungo dimórfico. Dentro do género *Penicillium*, classicamente, todos são fungos filamentosos, excepto este que é um fungo dimórfico. Produz esporos, que são inalados e, portanto, a via de entrada destes *Penicillium* é a via inalatória. No corpo humano eles vão crescer como leveduras, invadindo órgãos internos e causando uma lesão disseminada.

Este fungo é já conhecido há vários anos mas tornou-se no “terror” da comunidade médica com o aparecimento da infecção por HIV. Começou-se a reparar que, sobretudo nos países onde foi mais difícil a contenção da disseminação inicial da infecção por HIV, havia um fungo extremamente fatal e que causava doenças de evolução extremamente rápida em indivíduos

infectados pelo vírus HIV. Inicialmente pensava-se ser um fungo filamentoso mas era um fungo dimórfico. Isso surgiu sobretudo no sudoeste asiático, mas começaram a aparecer vários casos até na Europa e nos EUA.

Apesar de ainda continuarem a existir casos na Europa e EUA e deste fungo estar presente no ambiente, ainda está por provar se os casos que aparecem na Europa e EUA (ou outras partes do mundo que não a área do sudoeste asiático) estarão ou não relacionados com viagens num passado mais ou menos recente ao sudoeste asiático. Há determinados autores que consideram esta micose um exemplo típico de uma micose oportunista mas endémica, ou seja, uma micose sistémica mas oportunista porque quem for imunocompetente e for ao sudoeste asiático não lhe acontece nada mas o mesmo não ocorre se estiver infectado pelo vírus HIV. Aliás, em muitos países do sudoeste asiático, esta micose funcionou como uma espécie de pré-marcador da infecção por HIV.

Ainda não se sabe porque é que este fungo ainda não se instalou no ambiente fora daquela zona geográfica. Há, contudo, quem considere que isto é porque ainda não existiram casos suficientes, uma germinação de esporos em quantidade suficiente para que tal aconteça.

Em relação a estes fungos (sobretudo os relacionados com micoses sistémicas), chamaria a atenção para alguns aspectos, sobretudo os relacionados com as variações epidemiológicas e com aspectos relacionados com o diagnóstico.

Verificou-se, nos últimos anos, e está-se a verificar sobretudo nesta década, um aumento marcadíssimo da incidência de infecções por fungos filamentosos e sobretudo de fungos de tratamento difícil, os tais fungos emergentes: *Zigomicetos*, *Fusarium* e *Scedosporium*. Estes são de tratamento difícil porque são normalmente resistentes àquilo que é o padrão para tratar as infecções sistémicas por fungos filamentosos.

Em termos de **diagnóstico**:

- Ficou bem latente a importância crescente da identificação e caracterização do agente, do patogéneo fúngico.
- Os progressos no diagnóstico da aspergilose invasiva são insuficientes e, portanto, precisamos de bons marcadores de biologia molecular ou de um bom marcador, de uma boa substância que o fungo produza (escassos no momento). Por exemplo, como vimos atrás no diagnóstico dos *Zigomicetos*, é uma cultura clássica, com a caracterização macro e micro morfológica, que leva bastante tempo e que tem uma sensibilidade reduzida comparativamente a outro tipo de fungos, por exemplo, leveduras).
- Opções diagnósticas em micoses por outros fungos filamentosos são ainda muito limitadas.

Pergunta:

Como é que os fungos se disseminam na corrente sanguínea não sendo dimórficos, por exemplo um *Aspergillus fumigatus* ou um *Aspergillus flavus*?

O que entra é um esporo, que é uma célula quiescente sendo mais facilmente destruído pelos pneumócitos tipo II, pelos neutrófilos que existem no sangue do que uma hifa. Portanto tem que germinar rapidamente, tem que emitir um tubo germinativo mas no sangue ele não tem condições para emitir uma hifa muito comprida. O crescimento desta não se faz à mesma velocidade e da mesma maneira que se faz quando ele está a crescer numa placa de petri ou numa cavidade natural. Assim, muitas vezes, ainda que esta hifa possa ter já um ou dois septos, provavelmente, em determinadas circunstâncias, ela vai fracturar e parte das suas células morre. Mas existindo um único segmento intercalar entre dois septos, o fungo passa a ter reprodução vegetativa sendo capazes de disseminar até atingirem um local onde lhes é permitido invadir e formar hifas maiores. É evidente que, em muitas circunstâncias, ele não está a formar os conidióforos. Ele só consegue formá-los numa cavidade natural, o aspergiloma, e não no tecido porque não tem as condições necessárias para tal.

Este polimorfismo que os fungos têm capacidade de apresentar é um óptimo mecanismo de escape à vigilância do sistema imunológico, sendo um mecanismo de patogenicidade³.

Mortalidade de micoses invasivas

Candidemia	35 – 40%
Aspergilose	
Pulmonar	50 – 70%
Cerebral	85 – 90%
Zigomicose	70%
Fusariose	70%

Estes são valores médios.

Nunca a comunidade médica vai conseguir baixar estes valores se não conseguir resolver estes três problemas:

- Hospedeiro: imunodepressão grave. Muitas vezes estes doentes têm que ser mantido imunodeprimido (por exemplo, se parar com a imunodepressão um doente pode rejeitar o órgão).
- Diagnóstico: **em tempo útil!!!** Por exemplo, no caso da aspergilose invasiva, a mortalidade sobe muito quando a terapêutica é instituída mais de 10 dias após o início da infecção. Contudo, não vamos instituir uma terapêutica sem ter uma confirmação minimamente fidedigna de que o doente tem uma invasão fúngica.
- Tratamento: eficácia farmacológica. Instituir uma terapêutica que atinja o fungo onde ele está e para o qual ele não tenha mecanismos de resistência, o que é extremamente complicado.

³ Não trocar as designações: pleomorfismo, polimorfismo e dimorfismo! Upa upa... ☺

Chamo a atenção que a terapêutica antifúngica é uma terapêutica extremamente mais tóxica para a saúde que a antibacteriana.

Independentemente dos custos directos económicos eu não posso chegar junto a um doente e tratá-lo com protomicina B ou com p....ole(?) porque ele pode ter um *Aspergillus*, uma coisa parecida com *Zygomycetos*, ou até *Fusarium* que é resistente à protomicina B. Portanto o uso destes fármacos implica provavelmente uma insuficiência hepática e uma insuficiência renal. Isto é o dia a dia dos nossos doentes, que mais tarde se candidatam a uma transplantação e é toda uma cascata que se segue...

Actinomyces → Há um caso muito curioso de um doente que viveu vários anos a seguinte história: ele tinha HTA, nefropatia hipertensiva, mais tarde verificou-se que tinha DM e insuficiência renal, que o levou a um transplante renal.

Esse doente, passados 2/3 anos começou a manifestar uns nódulos subcutâneos ao nível da bolsa do olecrâneo. Ele era uma pessoa que se dedicava bastante à agricultura e à jardinagem e portanto alguém achou que os nódulos foram provocados por inoculação directa e ele então foi fazer uma biopsia subcutânea.

Pensou-se num daqueles fungos de *Hemaciaceas(?)*, *Alternarias(?)* ou *Corelárias(?)* ou qualquer coisa assim do género. Não, o que ele tinha era um *Scedosporium apiospermum*. Foi um caso dramático porque o fungo era sensível a um antifúngico que se fosse administrado ao doente lhe causava toxicidade renal marcada.

Também se sabia que ele recebia corticoterapia como forma de imunossupressão. Se suspendêssemos a corticoterapia provavelmente aquelas lesões eram capazes de regredir mas o doente provavelmente ia rejeitar o rim. Entretanto o doente desenvolveu um processo de rejeição do transplante e foi transplantado uma segunda vez. Mais tarde recidivou aquelas lesões cutâneas no outro cotovelo. Teve uma bursite no ombro e um atingimento cutâneo dos joelhos. Foi feita uma sinovectomia (“é sempre um caso dramático...”). Foi tratado com antifúngicos “alternativos”, ou seja, fármacos que não estão descritos como antifúngicos mas que têm uma potente acção antifúngica.

Era um caso típico de disseminação sistémica de um destes fungos que em última análise não era tratado.

Depois a comunidade científica produziu um antifúngico que era activo por via sistémica e que não era nefrotóxico mas era hepatotóxico. Parou-se então com a nefrotoxicidade e começou-se com a hepatotoxicidade.

“Este doente morreu no ano passado sabem com quê?...é ridículo.... Com uma pneumonia por Streptococcus beta hemolítico do grupo A sensível à penicilina G. Milhares, milhões de euros que se gastaram com este doente estes anos todos...”

Estava permanentemente infectado por um fungo. Nós conseguimos manter a infecção relativamente limitada e quiescente e logo que houvesse um qualquer desequilíbrio entre as defesas e a imunossupressão o fungo voltava a aparecer.

“Ora bom, isto foi uma conversa relativamente rápida sobre a avaliação de terapêutica/actividade antifúngica.”

O fungo é uma célula complexa, o que poderia ser bom, porque nos dá várias hipóteses para o **local onde pode actuar o antifúngico**:

- Por exemplo, podemos **no núcleo inibir a síntese dos ácidos nucleicos**. A flucitosina inibe a síntese dos ácidos nucleicos. Quase todos os fungos desenvolveram resistência à flucitosina e ela terá um papel quando associada aos antifúngicos, mas isoladamente não.
- A gresiofulvina foi um dos primeiros antifúngicos e a ser descrito e não tem qualquer interesse hoje em dia; é uma inibidora da mitose.
- Depois outra possibilidade é actuar ao nível de agentes intracelulares, **inibir a síntese proteica** com as Sardarinas ou Azarsardinas, que são um grupo que ainda está em fase de ensaios e não parecem ser muito promissores. Também terão alguma toxicidade sobre as células eucariotas do corpo humano porque a síntese proteica não é exactamente igual mas é muito parecida com a nossa.
- Depois outra possibilidade é **actuar sobre a membrana celular**, de duas maneiras: quer por **lesão directa**, são chamados Polienos, e dentro dos Polienos temos um dos maiores processos da terapêutica antimicrobiana que é esta lesão directa da membrana com a Anfotericina B. Este fármaco foi descrito na década de 50 e mantém ainda actividade considerável sobre os que são considerados os grandes fungos patogénicos, como padrão da terapêutica antifúngica e que deve ser reservado para situações de infecções graves, porque é extremamente nefrotóxico (para diminuir esta toxicidade é administrada de forma lipossómica, o que encarece o seu preço 5 ou 6 vezes).
Como vocês já viram, os tais fungos emergentes, p. e., as espécies não albicans da *Candida* (que estão a aumentar em termos de importância), como a *Candida lusitanae*, já são resistentes à anfotericina B (50% da *Candida lusitanae*). Por isso estou convencido que este fenómeno vai alastrar. Dentro do género *Candida* a Anfotericina B para uma candidose sistémica é efectivamente a melhor escolha. Dentro deste tipo de mecanismo de actuação de lesão directa da membrana é a única que temos.
- Depois podemos inibir a síntese de membrana, nomeadamente **inibir a síntese do ergosterol**, para isto temos um grupo muito importante que são os Azóis ("e já vamos neste momento na 4ª geração de azóis!"). Nós não temos ergosterol nas nossas membranas celulares, temos colesterol mas há alguns passos intermediários da síntese desses esteróides que são semelhantes e portanto muita da toxicidade directa da vinda destes antifúngicos (nomeadamente toxicidade hepática) tem a ver com isto. Neste momento existe uma 4ª geração de azóis aos quais alguns dos fungos emergentes são sensíveis (sendo que são sensíveis à anfotericina B).

Mas muitas das espécies que até eram sensíveis aos azóis de 1^a, 2^a e 3^a gerações (p.e. *Candida albicans* e muitas espécies de *Candida*) desenvolvem com extrema facilidade resistência a este tipo de antifúngicos por mecanismos relacionados com o efluxo activo desses fármacos. O fármaco entra nos fungos, estes têm bombas de efluxo que rapidamente o põem cá fora em milésimos de segundo. Portanto, muito embora exista um alvo de actuação para o fármaco, ele não fica lá dentro; a única forma de o fazer actuar é bloquear estas bombas de efluxo. Isto é análogo ao que acontece com a terapêutica citostática, aliás a ideia veio daí. Há muitos tumores que são teoricamente sensíveis a uma determinada substância mas o fármaco tem de ficar lá dentro. Se as células tiverem efluxo activo desse fármaco ele vem parar cá fora.

- Uma nova linha que parece ser bastante promissora tem a ver com a actuação ao nível **ao nível da parede** com inibição; por um lado **inibição da síntese dos glucanos** com Equinocandinas que são fármacos dos mais promissores; ou **inibir a síntese de quitina**, nomeadamente com Nikkomicina.

Acção	Antifúngico
Inibição da síntese de ácidos nucleicos	Flucitosina
Inibição da síntese proteica	Sardarinas, Azarsardinas
Desorganização dos microtúbulos e inibição da mitose	Gresiofulvina
Lesão directa da membrana celular	Polienos
Inibidores da síntese de ergosterol (membrana celular)	Azóis, Alilaminas
Inibidores da síntese de glucano (membrana celular)	Equinocandinas
Inibidores da síntese de quitina (membrana celular)	Nikomicina

Isto implica que é premente que a terapêutica antifúngica seja avaliada com rigor. Há muito poucos laboratórios que o façam por rotina e quando fazem muitas vezes fazem-no mal. Sobretudo os que recorrem (mais uma vez) p.e., ao método de difusão em agar. E isto não tem qualquer tipo de validade em termos da avaliação da actividade antifúngica, qualquer que seja o fármaco. Tem uma ou duas excepções mas que não devem ter qualquer interesse em termos de rotina.

O padrão é o método de diluição, concretamente a microdiluição, o que implica que é extremamente artesanal e extremamente trabalhoso e portanto torna isto geralmente incompatível com a rotina diária de muitos laboratórios clínicos (mas este é que é o único método válido).

Em alternativa para alguns antifúngicos, nomeadamente para os azóis e para os tais azóis de 4º geração estão a ser desenvolvidas *E-tests*. Neste momento estão a ser validadas este tipo de metodologia para a avaliação da actividade antifúngica, o que torna isto extremamente mais cómodo em relação àquilo que é o método de microdiluição.

O problema, "*meus caros*", tem sempre a ver com o que se passa *in vivo* e o que se passa *in vitro*. Aqui o inóculo inicial é de esporos, que são células quiescentes que têm de germinar, e só depois se vê se crescem ou não crescem na presença de um dado antifúngico. Quando um doente está a ser infectado o que está a chegar ao S.N.C., p.e. não são esporos, são hifas. Hifas microscópicas o que as torna mais difícil de valorizar. Mas neste momento é a primeira forma prática que nós temos e vale a pena que os laboratórios comecem a usar estes *E-tests*.

Fazendo a síntese das sínteses em relação aos fungos... ao contrário das bactérias os fungos raramente possuem um único mecanismo de patogenicidade ao qual possa ser imputado a sua virulência. A virulência é o que resulta da interacção entre o microrganismo e o hospedeiro.

É óbvio que, enquanto não formar micélio, o fungo não é capaz de invadir; o esporo não faz nada a não ser reacções alérgicas. Alguns fungos podem produzir proteinases mas essas proteinases não são propriamente capazes de digerir paredes de vasos. Alguns produtos e fosfolípidos podem sofrer variação fenotípica.

Têm também a capacidade de modular a resposta imunológica do hospedeiro (a nível sistémico ou local). Algumas substâncias que os *Aspergillus* produzem, p.e., a *Candida albicans* produz micélio que depois de produzido aumenta fortemente a sua capacidade de adesão.

Conhecem-se também algumas proteinases, conhecem-se algumas fosfolipases mas é preciso tudo isto mais a variação fenotípica para que seja possível invadir e causar uma micose sistémica.

Portanto tenham noção que os fungos aproveitam sobretudo muito a junção de vários pequenos factores e a condição do hospedeiro!

Mecanismos de patogenicidade:

- Formação de tubo germinativo >>> micélio
- Adesão
- Proteinases
- Fosfolipases
- Variação fenotípica
- Cápsula
- Modulação da imunidade do hospedeiro

E agora vamos, para terminar, falar de um aspecto que teoricamente até terá uma importância crescente nos tempos que vêm aí que são a **micotoxicoses**. Quando falo de micotoxicoses não estou, mais uma vez, a falar da intoxicação e insuficiência hepática maciça de quem come cogumelos! Estou a falar de substâncias que são produzidas por uma grande

quantidade de fungos que entram em contacto com o corpo humano, com o meio interno ou por via inalatória, ou por via alimentar, ou por contacto dérmico que geralmente são produtos de fungos que existem no ambiente.

A manifestação desta toxicidade é que se pode fazer em vários locais e a vários níveis. Umas são hepatotóxicas, outras tóxicas sobre a medula óssea, outras têm toxicidade gastrointestinal. Isto tem a ver com um problema de controlo e segurança alimentar; já existe uma política minimamente eficaz de controlo destas substâncias.

Outro aspecto tem a ver com o controlo do ambiente. Isto verifica-se sobretudo para aquelas espécies *Stachybotrys* que estão nas luzes da ribalta. Todos já ouviram falar daquele síndrome do edifício doente, muita dessa sintomatologia tem a ver com contaminação fúngica com neuro ou nefrotoxicidade.

Aspergillus spp Fusarium spp Claviceps spp Penicillium spp Stachybotrys spp	} No ambiente
---	---------------

Contaminated grain or other food stuff: <ul style="list-style-type: none">• Neurotoxicidade• Toxicidade pulmonar, alergias, hemorragia pulmonar, tumor• Toxicidade na medula óssea• Hepatotoxicidade: hepatite• Toxicidade para o sistema imune

Conhecem-se mais de 100 fungos toxigénicos e mais de 300 micotoxinas... porque nisto pesa a susceptibilidade individual de cada um. Em humanos a maioria dos casos é consequência de uma ingestão alimentar, sendo que a via inalatória é uma via de contaminação e contágio crescente. De um modo geral não existe um tratamento específico para estas doenças e não ser retirar a exposição à micotoxina.

Haverá aqui um aspecto muito curioso, p.e. o *Aspergillus fumigatus* produz várias toxinas. "Será que a doença é grave por isso? Até agora ninguém foi capaz de provar isto..."

O fungo para crescer no meio interno tem que aguentar pelo menos 37°. Na maior parte dos casos a produção destas toxinas dá-se a 10°-20° (portanto terá boas condições para a produzir).

A maior parte destas toxinas demora algum tempo a produzir-se e tem de ter, digamos assim, um reservatório para se acumular ("o doente não é tipo placa de petri, coberto de fungos!!").

Existem várias doenças causadas por várias toxinas. Um dos poucos casos em que há uma associação marcada entre micotoxina e doença humana tem a ver com a aflotoxina produzida pelo *Aspergillus*.

Mas há muitas situações que já ouviram falar, p.e., o ergotismo produzido por fungos derivados da cravagem do centeio (agora já não há entre nós porque os cereais são tratados), convulsões ou a forma vasoconstritora com necrose das extremidades. Isto acontece quando há grandes massas de deslocados, convulsões sociais...queria chamar a atenção para a nefropatia endémica dos Balcãs (por várias espécies de *Aspergillus penicillium*).

Também queria falar da toxicose por *Stachybotrys*. A apresentação clínica caracteriza-se por perda de visão, dermonecrose, hemorragia gastrointestinal, inflamação nasal, dermatite, dor de cabeça, fadiga e também uma coisa curiosa e interrogada: hemorragia pulmonar idiopática das crianças (recém-nascidos, lactentes e crianças até 1 ano de idade).

Todos nós em nossa casa, na faculdade já vimos estas manchas no tecto, uns fungos pretos (*Aspergillus niger*) mas há um particular que está associado a infiltrações de água (humidade), portanto não é *Aspergillus* mas um *Stachybotry chartarum*.

A histeria nos EUA em torno deste fungo tem a ver com aquela hemorragia pulmonar idiopática, que alguém se lembrou de associar à presença no ambiente de casas contaminadas com este fungo (uma micotoxicose). Neste momento ninguém compra uma casa nos EUA sem ter a certeza que está isenta de *Stachybotry charatarum*, com processos em tribunal e empresas de limpeza especializadas. *“Um prédio com isto é considerado perigoso...embora não haja evidência científica que o fungo produza a tal hemorragia!”*



Courtesy The American Phytopathological Society

Mould is gold!!!:p

Rejubilem! Está aqui mais uma espectacular (ou não) aula de micro! =)

Fizemos o nosso melhor para tentar colocar a informação o mais perceptível possível mas sem a ajuda dos slides da aula foi complicado; são muitos nomes por isso não estranhem se encontrarem alguns erros (nesse caso, contactem-nos ou informem o resto do curso – @ fórum/blog da CC).

Boa sorte para os exames! Com aulas desta qualidade certamente vão correr maravilhosamente bem... (*cof cof cof...*eu não confiava!)

Queríamos agradecer à nossa magnífica turma: Joaninha, Johny, Filipa, Mary, Marta, Panike, Tixa Amaral, Benji, Poli e Baião. Tão toooooodos cá dentro!!! =)

Nilza Pinto
Patrícia Fernandes
Turma 16!!!