



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

NAILSON ALVES DOS SANTOS

**COINFEÇÃO ENTRE CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA E
MICOBACTERIOSES: RELATO DE UMA FAMÍLIA AFETADA**

Aracaju – SE

2015

NAILSON ALVES DOS SANTOS

COINFECÇÃO ENTRE CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA E
MICOBACTERIOSES: RELATO DE UMA FAMÍLIA AFETADA

Monografia apresentada ao colegiado de Medicina da Universidade Federal de Sergipe, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina, pela Universidade Federal de Sergipe.

Orientadora: Prof^a Dr^a Amélia Maria Ribeiro de Jesus.

Aracaju – SE

2015

NAILSON ALVES DOS SANTOS

COINFECÇÃO ENTRE CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA E
MICOBACTERIOSES: RELATO DE UMA FAMÍLIA AFETADA

Monografia apresentada ao colegiado de
Medicina da Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do título
de Bacharel em Medicina, pela Universidade
Federal de Sergipe.

Aprovada em ____/____/____

Autor: _____

NAILSON ALVES DOS SANTOS

Orientadora: _____

PROF^a DR^a AMÉLIA MARIA RIBEIRO DE JESUS

BANCA EXAMINADORA

LISTA DE ABREVIATURA

APC Célula apresentadora de antígenos

CD Cotovelo Direito

CE Cotovelo Esquerdo

CMC Candidíase Mucocutânea Crônica

EAP Exame Anátomo-Patológico

ENH Eritema Nodoso Hansênico

HDD Hanseníase Dimorfa-dimorfa

HDT Hanseníase Dimorfa- tuberculóide

HDV Hanseníase Dimorfa- virchowiana

HI Hanseníase indeterminada

HT Hanseníase Tuberculóide

HV Hanseníase Virchowiana

IB Índice baciloscópico

IFN Interferon

IL Interleucina

LOD Lobo da Orelha Direita

LOE Lobo da Orelha Esquerda

M. leprae Mycobacterium leprae

MS Ministério da Saúde

MB Multibacilar

OMS Organização Mundial da Saúde

PB Paucibacilar

PGL Glicolípido fenólico

PQT Poliquimioterapia

RIC Resposta imune celular

RR Reação Reversa

Th T-helper

TNF Fator de Necrose Tumoral

Treg T-reguladora

WHO World Health Organization

SUMÁRIO

1 REVISÃO DE LITERATURA.....	05
1.1 INTRODUÇÃO.....	06
1.2 HANSENÍASE.....	07
1.2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	07
1.2.2 IMUNOPATOGÊNSE.....	08
1.2.3 FORMAS CLÍNICAS.....	11
1.2.4 DIAGNÓSTICO.....	12
1.2.5 TRATAMENTO.....	14
1.2.6 REAÇÕES HANSÊMICAS.....	15
1.2.6.1 REAÇÃO TIPO I.....	16
1.2.6.2 REAÇÃO TIPO II.....	17
1.3 CANDIDÍASE.....	17
1.3.1 INTRODUÇÃO.....	17
1.3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	19
1.3.3 ETIOPATOGENIA DA CANDIDÍASE MUCOCUTÂNEA CRÔNICA.....	20
1.3.4 FORMAS CLÍNICAS DA CANDIDÍASE.....	20
1.3.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL.....	22
1.3.6 TRATAMENTO.....	23
1.4 RELAÇÃO IMUNOLÓGICA ENTRE HANSENÍASE E CANDIDÍASE.....	25
1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA CLINICS IN DERMATOLOGY.....	30
3. ARTIGO ORIGINAL.....	39
FOLHA DE ROSTO.....	39
RESUMO DE ARTIGO ORIGINAL.....	40
ABSTRACT.....	40
INTRODUÇÃO.....	41
RELATO DE CASO.....	42
DISCUSSÃO.....	44
REFERÊNCIAS.....	46
IMAGENS.....	48

1. REVISÃO LITERÁRIA

1.1. INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que afeta a pele e nervos periféricos e pode causar danos irreversíveis da função nervosa com consequente deficiência crônica. [Lockwood, 2004; Scollard et al., 2006a]. A predileção pela pele e nervos periféricos confere características peculiares a esta doença, tornando o seu diagnóstico essencialmente clínico, na maioria dos casos. O dano neurológico responsabiliza-se pelas sequelas que podem surgir como principal complicação da doença [Araújo, 2003]

A transmissão da hanseníase ocorre pelas vias aéreas entre pacientes com a doença para indivíduos susceptíveis. Pacientes que apresentam grande número de bacilos em seu organismo, ditos multibacilares, são a principal fonte de infecção. Esses pacientes abrigam grande quantidade de bacilos, tanto nas fossas nasais quanto na pele, e permanecem como fonte de transmissão da doença até que seja instituído o tratamento adequado (JOB, 2008; LOCKWOOD, 2005; BAKKER *et al.*, 2006; ARAUJO, 2003). O *M. leprae* é capaz de infectar um grande número de pessoas, porém possui uma baixa patogenicidade e um grande tempo de persistência no hospedeiro produzindo poucos sintomas. Os contatos domiciliares dos pacientes são os mais susceptíveis ao contágio, pela exposição frequente e prolongada (SALES *et al.*, 2001; BRUCE *et al.*, 2000). A doença só ocorre em um pequeno percentual dos infectados, estimado em 5 a 20 %, com período de incubação entre 5 a 10 anos, devido ao crescimento lento do bacilo e sua baixa indução de resposta inflamatória nos tecidos (ARAÚJO, 2003).

Sua patogenicidade envolve um desequilíbrio dos mecanismos de defesa do hospedeiro, desencadeando a doença. A hanseníase é dividida nas formas clínicas: tuberculóide (HT), dimorfa tuberculóide (HDT), dimorfa dimorfa (HDD), dimorfa virchowiana (HDV) e virchowiana (HV), de acordo com a classificação de Ridley & Jopling, (1966), a qual leva em consideração critérios clínicos e histopatológicos. O controle da proliferação bacilar e as formas mais brandas da hanseníase estão associadas a uma produção mais elevada de IFN- γ . Esta citocina, produzida por células T CD4+ do tipo Th1, estimula os macrófagos a destruir o *M. leprae*.

A Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) é uma síndrome caracterizada por infecção persistente ou recorrente nas unhas, pele, ou mucosa oral e genital causadas por *Candida albicans*. Uma variedade de condições clínicas que prejudicam a função imunológica, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência ou a utilização de corticosteróides favorecem o desenvolvimento da candidíase mucocutânea. A doença ainda pode estar associada com endocrinopatias ou defeitos genéticos em produtos do sistema imune, que resultem em alterações da imunidade inata e adaptativa.

Estudo recente (Okada, 2015) associou a Candidíase Mucocutânea e as Micobacterioses com mutações no gene RORC. Estes genes controlam e produção das citocinas IL-17A e IL-17F, acarretando alterações da imunidade inata e adaptativa, e favorecendo a infecção por *Candida*. Além disso, os leucócitos de indivíduos com estas deficiências de ROR γ e ROR γ T também apresentaram níveis baixos de IFN- γ , em resposta a antígenos de micobactérias, favorecendo também a infecção por *Mycobacterium*. Através deste estudo em seres humanos, concluiu-se que os genes de RORC são essenciais para a proteção de barreiras mucocutâneas contra *Candida* e *Mycobacterias*. Diante disso, esta monografia objetiva relatar uma família, com casos de Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) e Micobacteriose (*M. tuberculosis* e *M. leprae*), bem como associar com os dados existentes na literatura.

1.2 HANSENÍASE

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam cerca de 2 milhões de casos de Hanseníase no mundo e, em 2010, 130 países notificaram 228.474 casos novos da doença no mundo. O Brasil é o país que apresenta o segundo maior número de casos novos: 34.894, com um coeficiente de prevalência de 1,56 casos/100.000 habitantes, representando mais de 80% do total de casos da doença registrados nas Américas. O coeficiente de detecção de novos casos em menores de 15 anos foi de 5,34/100.000 habitantes, considerado elevado e demonstrando exposição contínua e precoce, por se tratar de uma doença de longo período de incubação (WHO, 2011).

A transmissão da hanseníase ocorre pelas vias aéreas entre pacientes com a doença para indivíduos susceptíveis. Pacientes que apresentam grande número de bacilos em seu organismo, ditos multibacilares, são a principal fonte de infecção. Esses pacientes abrigam grande quantidade de bacilos, tanto nas fossas nasais quanto na pele, e

permanecem como fonte de transmissão da doença até que seja instituído o tratamento adequado (JOB, 2008; LOCKWOOD, 2005; BAKKER *et al.*, 2006; ARAÚJO, 2003). O *M. leprae* é capaz de infectar um grande número de pessoas, porém possui uma baixa patogenicidade e um grande tempo de persistência no hospedeiro produzindo poucos sintomas. Os contatos domiciliares dos pacientes são os mais susceptíveis ao contágio, pela exposição frequente e prolongada (SALES *et al.*, 2001; BRUCE *et al.*, 2000). A doença só ocorre em um pequeno percentual dos infectados, estimado em 5 a 20 %, com período de incubação entre 5 a 10 anos, devido ao crescimento lento do bacilo e sua baixa indução de resposta inflamatória nos tecidos (ARAÚJO, 2003). Por isso o ser humano é considerado um importante reservatório natural do bacilo. Além disso, animais como tatus e macacos podem ser uma importante fonte de transmissão da infecção (TRUMAN; FINE, 2010).

A Hanseníase pode atingir pessoas de todas as idades, de ambos os sexos, no entanto, raramente ocorre em crianças. Quando menores de 15 anos adoecem, significa que existe uma maior endemicidade da doença. O baixo nível socioeconômico, carências nutricionais, condições higiênicas desfavoráveis, condições precárias de saúde e movimentos migratórios são premissas sociais relacionadas a esta enfermidade e que dificultam o seu controle (LASTÓRIA & ABREU, 2012).

Na abordagem do problema, devem ser destacadas a quimioterapia específica e o tratamento das reações da hanseníase. Essas são vistas como doença imunológica que pode persistir depois do término do tratamento específico em muitos pacientes. O diagnóstico precoce da doença e o reconhecimento imediato dos episódios reacionais garantem a interrupção da cadeia de transmissão e a prevenção das incapacidades físicas (ARAÚJO, 2003).

Apesar das dificuldades, programas de controle da Hanseníase são desenvolvidos tanto pela OMS quanto pelo Ministério da Saúde (MS), baseando-se na detecção precoce de novos casos; no tratamento adequado; no exame dos contactantes diretos dos casos diagnosticados, na redução da incapacidade física, do estigma e da discriminação; e promoção da reabilitação social e econômica das pessoas afetadas.

1.2.2 IMUNOPATOGÊNESE

O surgimento da infecção em um hospedeiro susceptível envolve vários mecanismos, sendo um dos mais relevantes o modo de interação do microrganismo com

o sistema imune do hospedeiro e a resposta desse contra o agente invasor. A primeira linha de defesa está relacionada com a ativação da imunidade inata, cuja resposta é especializada para os diferentes tipos de patógenos. A resposta inata serve como um alerta para o sistema imune e permite uma resposta ativa contra o patógeno, até que a ativação da resposta imune adaptativa esteja pronta para atuar. Na prática, ambas respostas ocorrem simultaneamente durante o controle de uma infecção. No entanto, diferente da resposta imune inata, a adaptativa responde especificamente contra os diferentes epítomos de antígenos dos agentes invasores e, após o primeiro contato, em geral, gera células de memória (COELHO-CASTELO *et al.*, 2009).

A imunidade inata envolve células fagocíticas, células natural killer (NK), complemento, proteínas de fase aguda, quimiocinas e citocinas. Os fagócitos reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPS), através de ligações a receptores de baixa diversidade (rPAMP), como receptores semelhantes a Toll, manoselectina e NLRs localizados na superfície ou no citoplasma das células ou que são secretados para o plasma. A ligação dos patógenos com estes receptores induz a ativação da fagocitose, aumentando a capacidade microbicida dos fagócitos, à produção de mediadores de imunidade (quimiocinas e citocinas) e indução da expressão de marcadores de ativação de fagócitos ou moléculas co-estimuladoras (B7, CD40), assim como moléculas de MHC classe I e II. Os sinais induzidos pela ativação dos rPAMPs possuem um importante papel nos eventos iniciais da resposta imune específica, porque a expressão de sinais co-estimulatórios são necessários para a ativação de células T e produção de citocinas que atuarão na diferenciação dessas células. A resposta imune inata pode eliminar o agente infeccioso, mas algumas células podem também atuar como células apresentadoras de antígenos, que processam o patógeno carregando os antígenos para os órgãos linfóides, onde eles podem ativar células T, promovendo a ligação entre as respostas imune inata e a resposta imune adaptativa (BEUTLER, 2003; HOTTAT *et al.*, 1988).

Células Th17 são eficientes no controle de bactérias e fungos patogênicos, por induzirem células epiteliais que secretam fatores granulopoiético, como G-CSF e CCL20, recrutarem um grande número de neutrófilos e atuarem em sinergia com as citocinas IL-1, IL-6 e TNF, as quais promovem a atração e ativação de neutrófilos nos tecidos para a eliminação de patógenos extracelulares (PACE *et al.*, 2010; TATO e O'SHEA, 2006).

O *M. Leprae*, por sua vez, possui mecanismos para escapar das defesas imunológicas, incluindo métodos de ultrapassar as barreiras naturais, produção de substâncias supressivas que alteram a resposta imune inata, interrupção da apresentação de antígenos

e indução de citocinas supressivas, a exemplo de IL-10 e TNF alfa, para promover sua sobrevivência nos fagócitos. O desequilíbrio entre os mecanismos adaptativos do hospedeiro e do patógeno, pode levar tanto a uma excessiva proliferação do agente infeccioso (deficiência da resposta) como a uma excessiva resposta imune pelo hospedeiro, causando uma resposta inflamatória (hipersensibilidade) e promovendo a doença (McNICHOLL *et al.*, 2000). As citocinas, tais como IL-15 e IL-10, são produzidos durante a resposta imune inata e são conhecidos por regular a função dos macrófagos, e são diferencialmente expressas em lesões de hanseníase. IL-15 induz o programa antimicrobiano da vitamina D e resulta em diminuição da fagocitose de micobactérias (que limitam sua capacidade de estabelecer infecção).

As citocinas produzidas nestes eventos iniciais do contato do *M. leprae* com os fagócitos são importantes também para definir a diferenciação das células T após a apresentação de antígenos. Assim, caso haja a produção de citocinas do grupo das IL-12, haverá a diferenciação preferencial para células Th1, enquanto a produção de IL-6 e IL-4 induzem a diferenciação para Th2. A resposta Th1 é marcada pela produção de IFN-g e IL-2, citocinas que atuam aumentando os mecanismos microbicidas de macrófagos e ajudam no controle do *M. leprae*, por ser este um agente intracelular. Assim, os pacientes com esse tipo de resposta ou não apresenta doença, ou apresenta formas clínicas mais brandas, paucibacilares da doença. Quando a resposta imune à infecção pelo *M. leprae* é do tipo Th2, o paciente não consegue montar uma resposta imune mediada por células suficiente para controlar o patógeno, havendo disseminação do bacilo e o desenvolvimento das formas multibacilares da doença, como a hanseníase virchowiana (HV). A diferenciação de células Th2 é influenciada pela IL-4, que é secretada por mastócitos, eosinófilos e células NK (FALLON *et al.*, 2002; FLESCHE *et al.*, 1997). Células Th2 secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, estimulando a produção de anticorpos que são importantes no controle de agentes extracelulares, mas ineficazes contra o *M. leprae*. A IL-10 é uma citocina imunossupressora que desempenha um papel importante na diminuição da resposta imune específica ao *M. leprae*. Células Tregs participam na tolerância imunológica por regular outras células T através da produção de citocinas regulatórias (IL-10 e TGF alfa) e sinalização via o contato célula-célula. Na hanseníase o papel das células Tregs ainda é controverso. Foi descrito que pacientes com as formas HV e Eritema nodoso hanseniano (ENH) exibem significativamente baixas frequências de Tregs, mas posteriormente foi documentado um maior número de células Tregs em lesões de HV em comparação com as de HT (ATTIA *et al.*, 2010).

1.2.3 FORMAS CLÍNICAS

A Hanseníase possui suas formas clínicas estratificadas com base na classificação de Ridley & Jopling, 1966, a qual abrange critérios clínicos, histopatológicos e imunológicos. São cinco formas clínicas de Hanseníase: as formas ditas polares, tuberculóide (HT), virchowiana (HV), e formas intermediárias, dimorfa tuberculóide (HDT), dimorfa dimorfa (HDD) e dimorfa virchowiana (HDV). Além destas existe a forma indeterminada (HI), correspondente ao estágio inicial da doença. Essa classificação favorece uma melhor vigilância dos pacientes, uma vez que algumas formas clínicas estão sob maior risco de desenvolver complicações e eventos adversos (PAVANI, TONOLLI & D'AVILA, 2008; RIDLEY & JOPLING, 1966).

A forma HI é o estágio inicial da doença, surgindo após o período de incubação. Caracteriza-se pela presença de mácula hipocrômica ou eritêmato-hipocrômica associada a distúrbios da sensibilidade. Diante da ação da imunidade celular ou do tratamento específico, a infecção pode ser abortada ou, caso não tratada, a depender da resposta imune do paciente, pode evoluir para um dos cinco subtipos da doença (ARAÚJO, 2003; AZULAY, 2011).

A forma HT é caracterizada pela presença de lesões cutâneas únicas ou em pequeno número e apresentam-se como placas eritêmato-acastanhadas ou róseo-acastanhadas com bordos bem delimitados e, freqüentemente, elevados. A resposta granulomatosa desta forma clínica pode precocemente lesar um ou mais nervos, de forma agressiva. Como esses pacientes apresentam poucos bacilos no organismo, eles não são considerados como fontes de infecção (GALLO *et al.*, 2003; LASTÓRIA & ABREU, 2012; SCOLLARD, 2006).

A forma HV, pólo anérgico da doença, caracteriza-se pelo polimorfismo das lesões cutâneas e pela presença, facultativa, de manifestações sistêmicas resultantes da infiltração bacilar (rinite, lagofalmo, conjuntivite, linfonomegalia, hepatoesplenomegalia, atrofia testicular, osteoporose). As lesões cutâneas manifestam-se como máculas infiltradas de limites imprecisos e de coloração variável, desde eritêmato-hipocrômicas até ferruginosas, com ou sem alteração da sensibilidade, caracteristicamente simétricas e acometendo todo o corpo. Podem ser vistos ainda pápulas, placas ou nódulos. O comprometimento neurológico é menos intenso e mais difuso. Devido à infiltração perianexial intensa, pode ocorrer alopecia em diferentes regiões, podendo resultar em madarose. Não é incomum o achado do fáceis leonina,

devido a presença de múltiplas lesões infiltradas na face com acentuação dos sulcos naturais. À histopatologia observam-se macrófagos com grande número de bacilos e microcolônias de bacilos chamadas globias. A baciloscopia mostra-se fortemente positiva configurando, portanto, a forma contagiante da doença até que seja instituído tratamento adequado (BAKKER *et al.*, 2006; BRITTON & LOCKWOOD, 2004; PENNA *et al.*, 2008; SCOLLARD *et al.*, 2006).

Entre os dois pólos estáveis da doença, HT e HV, existem as formas intermediárias, da HD, englobando a maioria dos pacientes. A variedade HDT apresenta lesões cutâneas numerosas com aspecto tuberculóide, além de importante comprometimento de troncos nervosos. Já os casos clássicos da forma HDD apresentam lesões anulares com área central hipocrômica e com bordos imprecisos (lesões “em queijo suíço”), assimetricamente distribuídas pelo corpo. O comprometimento neural também é expressivo e assimétrico. Por fim, a forma HDV é caracterizada por numerosas lesões, menos polimorfas que a HV, e por comprometimento neural semelhante ao do pólo anérgico. A baciloscopia é positiva na maioria dos casos e a histopatologia pode revelar desde um granuloma tuberculóide até um infiltrado, ao redor de anexos cutâneos e nervos, granulomatoso com linfócitos e macrófagos repletos de bacilos (BRITTON & LOCKWOOD, 2004; SCOLLARD, 2006).

1.2.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da Hanseníase é clínico e epidemiológico, realizado por meio da análise da história clínica e epidemiológica do paciente, do exame dermatoneurológico, a bacterioscopia e o estudo histopatológico. Outros exames podem ser realizados em casos especiais como em crianças para confirmar o diagnóstico, dentre eles, o teste da histamina (ausência de eritema pseudopódico) e da pilocarpina (presença de anidrose) (ARAUJO, 2003; LASTÓRIA & ABREU, 2012).

O MS define como caso de Hanseníase a presença de um ou mais dos seguintes sinais: lesões cutâneas com alteração da sensibilidade, espessamento de nervos periféricos (sensitivo, motor e/ou autonômico) e baciloscopia positiva. A investigação epidemiológica é muito importante para se descobrir a origem da doença e para o diagnóstico precoce de novos casos de Hanseníase. O exame dermatoneurológico inclui o exame da pele e a palpação dos nervos periféricos, bem como a avaliação funcional dos mesmos (BRASIL, 2002; VILARROEL, 2007).

Os pacientes geralmente queixam-se de manchas dormentes na pele, dores, câimbras, parestesia e fraqueza nas mãos e pés. Ao exame dermatológico, a Hanseníase manifesta-se através de lesões de pele que se apresentam com diminuição ou ausência de sensibilidade (térmica, dolorosa e tátil), podendo estar localizada na epiderme, derme e/ou hipoderme. As lesões mais comuns são: manchas pigmentares ou discrômicas, placas, infiltrações, tubérculos e nódulos. Essas lesões podem estar localizadas em qualquer região do corpo, inclusive nas mucosas nasal e oral. Ocorrem, porém, com maior frequência, na face, orelhas, nádegas, braços, pernas e costas (AZULAY, 2011).

A palpação e avaliação funcional (sensitiva, motora e autonômica) dos nervos periféricos têm como objetivo pesquisar possíveis alterações decorrentes de processos inflamatórios (neurites), causados tanto pela ação do bacilo quanto pela reação do organismo ao bacilo. A neurite, geralmente, manifesta-se através de um processo agudo, acompanhado de dor intensa e espessamento dos nervos periféricos. Posteriormente, há comprometimento funcional do nervo, com a perda da sudorese localizada (anidrose); perda de pelos (alopecia); perda de sensibilidade, principalmente nos olhos, mãos e pés; e perda da força muscular, causando paralisia nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos principalmente nas pálpebras e nos membros superiores e inferiores. Os nervos mais acometidos nos membros superiores são o nervo ulnar, radial e mediano; nos membros inferiores, o nervo fibular comum e o tibial posterior; e no segmento cefálico, o nervo grande auricular e o facial (motor, porém não palpável). Quando o acometimento neural não é tratado pode provocar incapacidades e deformidades pela alteração de sensibilidade nas áreas inervadas pelos nervos comprometidos. Em alguns casos, denominada neurite silenciosa, as alterações sensitivas e motoras não causam sintomas agudos de neurite (ARAÚJO, 2003; LIMA, PRATA & MOREIRA, 2008; MARTINS, 1995).

A avaliação neurológica deve ser realizada no momento do diagnóstico, semestralmente e na alta do tratamento, na ocorrência de neurites e reações ou quando houver suspeita das mesmas, durante ou após o tratamento e sempre que houver queixas (BRASIL, 2002). Entre os principais exames complementares para confirmação laboratorial da doença, estão a baciloscopia e a histopatologia. A baciloscopia é o exame microscópico onde se observa o *M. leprae*, diretamente nos esfregaços de raspados intradérmicos das lesões hansênicas ou de outros locais de coleta de linfa selecionados: lóbulos auriculares e/ou cotovelos, e lesão quando houver. Porém, como nem sempre evidencia o *M. leprae*, o resultado negativo da baciloscopia negativa não afasta o

diagnóstico da Hanseníase. Este teste utiliza a coloração pelo método de Ziehl-Neelsen e seu resultado é apresentado sob a forma de índice baciloscópico (IB) (quantitativo de 0 a 6+) e índice morfológico (qualitativo), que se refere à integridade ou não dos bacilos. É um exame de fácil realização que permite classificar os pacientes em MB ou PB, de acordo respectivamente com sua positividade ou negatividade. A histopatologia da pele, considerada o padrão ouro para o diagnóstico da doença, a subdivide em suas principais formas clínicas; já histopatologia do nervo periférico, somente solicitada em casos especiais, faz o diagnóstico diferencial com outras neuropatias (ARAUJO, 2003; BARROS & OLIVEIRA, 2000; BRITTON & LOCKWOOD, 2004).

1.2.5 TRATAMENTO

A melhoria das condições de vida e o avanço do conhecimento científico modificaram significativamente o quadro da Hanseníase, que atualmente tem tratamento e cura com esquemas de antimicrobianos altamente eficazes. O tratamento adotado pela OMS e pelo MS é a poliquimioterapia (PQT), a qual possibilita, além da cura, o bloqueio da cadeia de transmissão da doença, a supressão dos surtos reacionais, a prevenção de incapacidades físicas e as reabilitações física e psicossocial (AZULAY, 2011; BARBIERI & MARQUES, 2009).

A PQT adequada para o tratamento da Hanseníase utiliza a classificação operacional da doença em PB e MB. Alguns estudos demonstraram que os critérios operacionais nem sempre estão de acordo com os baciloscópicos, revelando a necessidade de combinar métodos clínicos e laboratoriais para escolha adequada da PQT. Assim, uma baciloscopia positiva também classifica os pacientes como MB (LASTÓRIA & ABREU, 2012; TEIXEIRA *et al.*, 2008). A PQT tem ação bactericida e bacteriostática, tornando o bacilo inviável e garantindo a cura quando realizada adequadamente, de modo que, casos de recidiva são raros (1% dos pacientes). Quando existentes, em geral essas recidivas se associam ao tratamento inadequado ou à resistência bacteriana. Ao tornar o bacilo inviável, a PQT evita a evolução da doença, prevenindo consequências como deformidades e incapacidades físicas. Ademais, o bacilo morto é incapaz de infectar outras pessoas, rompendo a cadeia de transmissão da doença (OLIVEIRA, ASSIS & SILVA, 2013). Existem dois esquemas terapêuticos, um direcionado aos pacientes PB e o outro, aos MB, ambos realizados ambulatorialmente. A PQT utiliza combinações dos antibióticos Rifampicina, Dapsona e Clofazimina, evitando a resistência medicamentosa do bacilo que ocorre quando se utiliza apenas um medicamento. A alta por cura é dada

após a administração do número de doses preconizadas pelo esquema terapêutico (BRITTON & LOCKWOOD, 2004; LASTÓRIA & ABREU, 2012).

Os pacientes PB devem ser tratados com 600 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona diariamente, por 6 meses, havendo uma tolerância de até 9 meses para completá-lo. A recomendação para os pacientes MB é de 600 mg de Rifampicina e 300 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 100 mg de Dapsona e 50 mg de Clofazimina diariamente por 12 meses, havendo uma tolerância de até 18 meses para completá-lo. A duração do tratamento não visa necessariamente a negatificação da baciloscopia (índice baciloscópico), mas sim a inviabilidade dos bacilos (índice morfológico); já que quando inviáveis não crescem em modelos experimentais (AZULAY, 2011; MS, 2009; RODRIGUES, 2011; TALHARIS & NEVES, 1997). As doses são diferenciadas para adultos e crianças, a duração do tratamento continua a mesma a depender somente da classificação operacional (PB ou MB) do paciente. Em crianças, as doses de medicamentos dos esquemas PB e MB são ajustadas de acordo com a idade. Crianças PB de 0 a 5 anos, são tratadas com 100 a 300 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 25 mg de Dapsona diariamente; as que possuem de 6 a 14 anos, devem ser tratadas com 300 a 450 mg de Rifampicina em dose supervisionada mensal, associada a 50 a 100 mg de Dapsona diariamente. Crianças MB de 0 a 5 anos, são tratadas com 100 a 300 mg de Rifampicina e 100 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 25 mg de Dapsona diariamente e 100 mg de Clofazimina semanalmente; aquelas que possuem de 6 a 14 anos, devem ser tratadas com 300 a 450 mg de Rifampicina e 150 a 200 mg de Clofazimina em dose supervisionada mensal, associada a 50 a 100 mg de Dapsona diariamente e 150 mg por semana de Clofazimina (BRASIL, 2002). Essas drogas possuem efeitos colaterais conhecidos que raramente causam a interrupção do tratamento. O sucesso do tratamento da Hanseníase envolve terapia antimicrobiana apropriada, tratamento dos estados reacionais, prevenção e tratamento de incapacidades, além de intervenção psicossocial. Por gerar grande impacto psicológico e social, justifica-se tanto avanços para abordagem multidisciplinar ao paciente, quanto à necessidade de ações em saúde que visem o controle da doença (BRITTON & LOCKWOOD, 2004; LASTÓRIA & ABREU, 2012).

1.2.6 REAÇÕES HANSÊMICAS

1.2.6.1 REAÇÃO TIPO 1

A Reação do tipo 1 ou RR é a mais frequente das reações hansênicas, ocorrendo em até 30% dos pacientes suscetíveis, sendo a principal causa de dano neural na hanseníase. Esta reação parece estar associada ao aumento súbito da resposta imune celular contra antígenos do *M. Leprae* e à hipersensibilidade tardia tipo IV. O padrão encontrado de citocinas, tanto séricas quanto nas lesões teciduais, demonstra que ocorre uma resposta imunológica do tipo Th1. Ocorre a produção sistêmica e local de citocinas pró-inflamatórias e a invasão de células mononucleares que levam à degeneração axonal (HARBOE *et al.*, 2005; WALKER & LOCKWOOD, 2008). Clinicamente se manifesta como inflamação aguda na pele ou em nervos periféricos ou em ambos. Na pele, apresenta-se com o surgimento de novas lesões eritematosas e infiltradas em área de pele sã ou em locais de lesões antigas da Hanseníase. Nos nervos periféricos, em função da resposta granulomatosa, ocorre espessamento dos mesmos, seguido de alteração de suas funções sensitivas e/ou motoras, acompanhadas ou não de dor aguda de intensidade variável. O comprometimento dos nervos periféricos, denominado neurite, costuma ser grave e requer intervenção médica imediata, para prevenir estabelecimento de incapacidades. Geralmente não há comprometimento sistêmico, as manifestações são localizadas, como neurites isoladas, ou acompanhadas de lesões cutâneas. São frequentemente recorrentes e isso pode levar a um permanente dano neural (KAHAWITA e LOCKWOOD, 2008; NERY, 2006).

Episódios de RR têm sido associados a diversos fatores de risco como: subtipos clínicos borderlines e doença extensa, estimada pelo número de áreas corpóreas envolvidas, número de lesões e envolvimento de nervos periféricos (FOSS *et al.*, 2003; GUERRA *et al.*, 2002; PENNA, 2008; RANQUE *et al.*, 2007). Mais comum entre os pacientes com as formas HD e rara entre os pacientes com a HV. Não se conhecem os fatores que precipitam esse evento ou a razão de não afetar todos os pacientes. Raros casos ocorrem após o tratamento para Hanseníase e exigem diagnóstico diferencial com recidiva da doença. Os casos de recidiva ocorrem geralmente após 1 ano do término da PQT, de forma insidiosa, podendo vir acompanhados de eritema discreto de algumas lesões antigas, com discreto comprometimento neurológico e normalmente sem alteração do estado geral, diferente da reação reversa que costuma apresentar-se de modo agudo, principalmente após início da PQT, e com quadro clínico cutâneo e neurológico mais exuberante (ARAÚJO, 2003; FOSS, 2003; GALLO & OLIVEIRA, 1997).

1.2.6.2 REAÇÃO TIPO 2

A reação tipo 2, ou eritema nodoso hansênico (ENH), ocorre em pacientes com imunidade celular deficiente contra o *M. leprae*, com muitos bacilos e uma forte resposta humoral com produção de grande quantidade de imunoglobulinas circulantes, exemplo de hipersensibilidade tipo III. Envolve a participação de imunocomplexos, de citocinas do padrão Th2 e de TNF- α . O dano neural, nesse evento, é provavelmente induzido pelo depósito local de imunocomplexos e pela ativação do complemento (BELGAUMKAR *et al.*, 2007; BRITO *et al.*, 2008; COOMBS, 1971; GELL, 1967; GOULART, PENNA & CUNHA, 2002; HARBOE *et al.*, 2005; MODLIN *et al.*, 1986; SCOLLARD *et al.*, 2006; SILVA *et al.*, 2007). O ENH é quadro inflamatório sistêmico, com comprometimento potencial de múltiplos órgãos, que tem como critério diagnóstico a presença do eritema nodoso, caracterizado pela presença de nódulos subcutâneos eritematosos e espontaneamente dolorosos, de coloração rósea, que podem evoluir para pústulas e bolhas, com posterior ulceração e até necrose, nas formas mais graves do ENH, como no “eritema nodoso necrotizante”. As manifestações extra-cutâneas têm intensidade variável e incluem febre, dores no corpo, apatia, irrite, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, glomerulonefrite, artrite e neurite. No ENH, a neurite, caracterizada por espessamento dos nervos periféricos acompanhado ou não de dor e alteração da função neural, tende a ser menos agressiva que na RR. Contudo, pelo potencial risco de perda da função do nervo acometido, também deve ser identificado e tratado precocemente. As manifestações do ENH podem regredir rapidamente, mas na maior parte dos pacientes, persistem durante anos, como formas crônicas e recorrentes (AZULAY, 2011; WALKER, WATERS & LOCKWOOD, 2007).

Ocorre com maior frequência durante o tratamento com a PQT, afetando 41% dos pacientes neste período. É a primeira manifestação da Hanseníase, possibilitando o diagnóstico da doença, em um terço dos pacientes que desenvolvem essa reação. O gênero masculino parece ser mais suscetível à evolução clínica da doença com episódios reacionais e isso pode estar associado à maior incidência da forma HV entre os homens ou a outros fatores, uma vez que a relação entre ENH e gênero não esteja completamente elucidada (FEUTH *et al.*, 2008; GUERRA *et al.*, 2002).

1.3 CANDIDÍASE

1.3.1 INTRODUÇÃO

A candidíase oral é uma enfermidade infecciosa causada pelo crescimento de colônias de *Candida* e a penetração das mesmas nos tecidos orais quando as barreiras físicas e as defesas dos hospedeiros encontram-se alteradas (E, Otero et al 2015). Candidíase Mucocutânea Crônica constitui um grupo heterogêneo de síndromes, caracterizada por uma infecção não-invasiva da pele, unhas, membranas mucosas pelo fungo *Candida spp.* Embora os sintomas sejam heterogêneos, em todos os casos há uma redução de citocinas de proteção, que favorece o desenvolvimento da doença (Dineshshankar, Janardhanam 2015). A resposta imune pode ser afetada por diversas doenças sistêmicas como diabetes, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), uso de drogas imunossupressoras, ou por condições clínicas como gravidez. Estas doenças podem predispor o indivíduo a infecções bacterianas e fúngicas. A candidíase é considerada importante doença oportunista devido ao aumento da frequência desta infecção em grupos de pacientes comprometidos, tais como aqueles que na quimioterapia do câncer, antibiótico de largo espectro, infecção pelo HIV, endocrinopatias ou defeitos genéticos no sistema imune (Chehimi et al., 2001; Clerici et al., 2001; Collins et al., 2006.)

Candida albicans é um patógeno humano único capaz de colonizar, contaminar, e persistir nas superfícies mucosas, e estimular respostas imunes nas mucosas. A imunidade adquirida ao fungo é geralmente presente em adultos imunocompetentes, e presume-se que ela é imprescindível para evitar a progressão da colonização da mucosa pela infecção sintomática. A saúde oral é dependente da integridade da mucosa, o que normalmente impede a penetração de microrganismos, bem como de citocinas (Florian Sparber et al 2015).

O gênero *Candida* compreende cerca de 200 diferentes espécies, das quais menos de 20 têm importância clínica. Dentre as espécies de maior relevância clínica, destacam-se *C. Albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* e *C. Krusei*. Várias espécies de *Candida* são ubíquas no homem, fazendo parte da microbiota comensal do trato digestório, da vagina e da pele, tornando-se patogênicas em condições especiais, quando a resistência do hospedeiro à infecção fica diminuída. Quando isso ocorre, podem causar infecção superficial ou sistêmica, em qualquer localização. As formas clínicas mais frequentes de candidíase localizada ou superficial são: cutânea e ungueal, orofaríngea, esofágica, gastrintestinal, vulvovaginal e urinária

(Dignami MC et al, 2003; Coleman et al, 1998). Algumas síndromes são bem conhecidas, mas aqui cabe destacar a candidíase mucocutânea crônica.

Candidíase Mucocutânea Crônica é causada pela incapacidade seletiva do paciente para debelar uma infecção por *Candida*, resultando em inflamação persistente e debilitante da pele, unhas e membranas mucosas (Kirkpatrick, 2001). As diversas condições clínicas citadas acima que prejudicam a função imunológica, podem levar a um quadro de CMC, no entanto, quando a doença aparece precocemente na infância, a maior suspeita é que haja defeitos genéticos no sistema imune (Chehimi et al, 2001; Clerici et al., 2001; Collins. 68 et al., 2006).

1.3.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A candidíase oral é considerada candidíase superficial que afeta pacientes com alterações na imunidade local ou sistêmica, quer devido à idade (recém-nascidos, prematuros e idosos), uso de prótese, a exposição imunossupressora (drogas de quimioterapia, corticosteróides), antibióticos ou a presença de doenças tais como cancro, diabetes, sarcoidose, cirrose, desnutrição, xerostomia e AIDS. Na prática clínica, a maioria dos casos de candidíase são observados em pacientes pediátricos, que apresentam imaturidade dos mecanismos de defesa da mucosa, e os idosos, cujos mecanismos de defesa são senescentes ou mesmo por causa do uso de prótese dentária (E, Otero et al, 2015).

As condições patológicas mais comumente associadas com candidíase oral em pacientes adultos são AIDS, diabetes e exposição a antibióticos e / ou corticoides para diferentes condições. Por isso, todos os pacientes adultos cursando com candidíase oral sem causa óbvia devem ser investigados para infecção por HIV. A *C. albicans* é responsável por aproximadamente 90% das candidíases, mas *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. dubliniensis* também pode ser detectada em pacientes com HIV que não respondem a terapia antirretroviral, episódios de candidíase orofaríngea tornam-se recorrentes, exigindo o uso prolongado ou ciclos repetidos de terapia com triazóis. Com isso, há um aumento de episódios da candidíase por *Candida* não-*albicans* isolados resistentes ao Fluconazol ou ainda no risco de seleção de espécies resistentes de *C. albicans* a esta droga.

1.3.3 ETIOPATOGENIA DA CANDIDÍASE MUOCUTÂNEA CRÔNICA

Um dado importante na patogênese da candidíase cutânea crônica envolve a secreção de citocinas de subtipos de células T. Numerosos estudos têm descrito produção alterada de citocinas com produção reduzida de citocinas de Th1, tais como IFN- γ , IL-12, e IL-2, e aumento da secreção de citocinas Th2, como IL-10 ou IL-4 e IL-5 (Kobrynski et al., 1996; 74 Lilic et al., 2003; Van der Graaf et al., 2003; Eyerich et al., 2007). Na resposta Th1, a produção de citocinas IL-12 e IFN- γ são essenciais para o controle de infecções por *C. albicans* enquanto que as citocinas da resposta Th2 foram associados com aumento da susceptibilidade à infecção (Cenci et al., 1998; Romani, 2004).

Células Th17 também desempenham um papel na defesa do hospedeiro contra a infecção por *C. albicans* (Conti et al., 2009). Recentemente, foi verificado que a IL-17 estimula a acumulação e ativa a função dos neutrófilos (Custodio et al., 2011; De Carvalho et al., 2012). De acordo com achados de Eyerich et al. (2008), pacientes com candidíase mucocutânea crônica tem redução da produção de citocinas Th17, IL-22 e IL-17. Além disso, demonstrou que camundongos deficientes de IL-17A tem cicatrização demorada e diminuição da produção de IL-17A após a infecção com *C. albicans*, em comparação com camundongos selvagens (Kagami et al., 2010).

Recentemente, um novo mecanismo de defesa do hospedeiro tem sido proposto, que consiste de atividade biológica prolongada de células da resposta imune inata, que foi denominado "Imunidade treinada". Imunidade treinada baseia-se no treinamento de reprogramação epigenética de monócitos ou macrófagos, e representa uma memória de fato da resposta imunidade inata. Curiosamente, esses estudos descobriram regulação diferencial do STAT-1 e STAT-3 durante a indução da imunidade treinada e tolerância imunológica inata. Esta constatação levou à hipótese de que a indução de imunidade treinada pode ser regulada diferencialmente ou defeituosa em pacientes que sofrem de CMC (Ifrim et al., 2015).

1.3.4 FORMAS CLÍNICAS DE CANDIDÍASE

As formas clínicas mais frequentes no indivíduo imunocompetente são a vulvovaginite e as infecções de pele e nas unhas. É comum a infecção cutânea ocorrer em

pregas, sob a forma de intertrigo, em particular em obesos e diabéticos. A onicomicose, embora seja mais frequentemente causada por dermatófitos, pode vez ou outra ser proveniente de *Candida*. Cerca de 75% das mulheres tem pelo menos um episódio de vulvovaginite por *Candida* em sua vida, e perto de 50% apresentam um segundo episódio. A condição é mais comum na gestação e em mulheres diabéticas.

A Candidíase oral é comum em indivíduos com defeito na imunidade mediada por linfócitos T, particularmente em indivíduos com AIDS, pacientes em uso de corticosteroides, pacientes com Câncer e nos extremos de idade. Pode ocorrer em indivíduos com higiene oral precária e após uso de antimicrobianos. Várias formas clínicas podem ocorrer: pseudomembranosa aguda, atrófica aguda e crônica, hipertrófica crônica e Candidíase Mucocutânea Crônica.

A forma pseudomembranosa é a mais facilmente identificada. É típico dos lactentes, porem surge também em idosos e debilitados e em pacientes após o tratamento com antibióticos e / ou corticosteróides, com doença maligna ou em situações de mecanismos imunitários deficientes. Classicamente, as lesões têm sido descritas como flocos neve ou em aparência de coágulo de leite, facilmente removido por fricção da área, deixando mucosa normal ou levemente eritematosa. Este sinal clínico permite o diagnóstico diferencial de outras lesões brancas, de aparência semelhante como leucoplasia ou líquen plano. A presença micélio abundante nas amostras torna o diagnóstico citológico mais fácil (Sotero et al 2015).

A forma atrófica crônica é a mais frequente, e ocorrem em indivíduos que usam próteses dentárias. Inclui duas formas clínicas: candidíase palatina eritematosa crônica e candidíase glossite eritematosa crônica. A primeira está relacionada a três situações principais: imunossupressão, infecção pelo HIV, e especialmente, no caso de doenças pulmonares (DPOC, asma, etc.). Clinicamente, a mucosa palatal parece vermelha com atrofia da mucosa do palato parcial ou totalmente. É assintomática, pode apresentar alterações no paladar ou gosto ruim. A segunda patologia manifesta-se como áreas mais ou menos extensas da superfície dorsal da língua, que desaparecerem as papilas filiformes, resultando numa superfície lisa avermelhada. Relaciona-se com duas situações básicas, às vezes coincidindo com xerostomia e candidíase palatina eritematosa crônica. Os sintomas também são escassos, há uma alteração de sabor que não se acompanhada por dor, no máximo uma leve picada (Sotero et al, 2015).

Na forma crônica hipertrófica, a lesão é clássica de leucodisplasia, ocorre geralmente na mucosa jugal, e é assintomática. É uma forma rara de candidíase. Caracterizada pela presença de manchas brancas que não surgem com raspagem, é persistente ao longo do tempo e eles estão localizadas em ordem de frequência na mucosa jugal (especialmente na zona retro) língua, lábios e palato. As lesões diferem de duas formas: a forma homogênea, apresentada como uma placa branca assintomática, uniforme, aderente, e forma dolorosa, caracterizada por ser nodular pela presença de múltiplos nódulos esbranquiçados numa mucosa eritematosa. É a única candidíase onde está indicada realizar biópsia e assim diferenciá-la de outros processos. Clinicamente e histologicamente é indistinguível da leucoplasia. Só uma boa resposta ao tratamento antifúngico confirma o diagnóstico (Sotero et al, 2015).

A Candidíase Mucocutânea Crônica é um termo que designa um grupo de condições pouco comuns nas quais indivíduos com imunodeficiências congênitas ou endocrinopatias desenvolvem infecção recorrente por *Candida albicans* envolvendo a pele, as unhas e as mucosas. O elemento comum a todos os indivíduos é uma intensa depressão da imunidade mediada por linfócitos T.

1.3.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

As manifestações clínicas são variadas e dependem do acolhimento de estado imunológico e da extensão da candidíase oral. A maior experiência clínica de doenças infecciosas é sob a forma de candidíase pseudomembranosa. Os sintomas mais comuns são desconforto oral, dor em queimação e a presença da placa branca removível sob mucosa eritematosa. Estas condições tornam a alimentação difícil, e eles podem comprometer a regularidade do tratamento por droga via oral. No entanto, outras apresentações clínicas são conhecidos. Candidíase eritematosa apresenta-se como eritema infiltrado com reduzidas papilas quando presente sobre a língua. Os pacientes que usam próteses dentárias que apresentam candidíase oral têm eritema crônico e desconforto na região da prótese. Queilite angular causada por *Candida spp.* manifesta como desconforto, eritema, e fissuras na região angular da boca. A apresentação clínica é geralmente muito característica. Nesta condição, particularmente quando é pseudomembranosa. No entanto, o diagnóstico clínico deve ser confirmado por laboratório para investigação como se segue: (a) por exame micológico direto, com

arranhões de lesões em preparações com KOH ou por coloração de Gram, em que a amostra é analisada pela presença de Elementos fúngicos consistentes com *Candida spp.* e / ou (b) através da cultura em meio fúngico (preferencialmente forma seletiva cromogênica para identificar espécies diferentes), onde a levedura é isolada e o agente é encaminhado para completar identificação. A cultura é particularmente importante nos casos de candidíase recorrente em pacientes com AIDS, em casos de má resposta a terapia convencional, ou quando uma lesão que é sugestiva de candidíase surge em doentes que receberam qualquer medicamento antifúngico. Nestas situações, a identificação da espécie e do agente testes de susceptibilidade a agentes antifúngicos são necessários pelas recomendações para a otimização de uma nova indicação terapêutica. Tendo em vista a possibilidade da infecção por espécies de *Candida spp.* resistentes a um ou todos os triazóis.

1.3.6 TRATAMENTO

Durante a última década, os compostos terapêuticos tradicionais, que consiste principalmente de poliênicos e imadazois, triazóis de primeira geração, foram expandidas com o desenvolvimento e validação de novos antifúngicos sistêmicos. Entre os novos agentes antifúngicos ativos contra *Candida spp.* desenvolvido na última década, destaca-se os triazóis de segunda geração e uma nova classe de agentes anti-fúngicos, as equinocandinas (Colombo et al 2013).

TERAPIA TÓPICA (INFEÇÃO SIMPLES)

Nistatina 100,000-400,000 UI / ml e 4-6mL quatro a cinco vezes um dia durante 14 dias (B-II) deve ser administrado. O sucesso do tratamento depende do tempo de contato com a mucosa oral durante pelo menos, dois minutos. Vale ressaltar que esta droga tem uma baixa tolerância e com elevado teor de açúcar, como um veículo. Isso também tem potencial cariogênico e deve ser usado com precaução em pacientes diabéticos.

Nos EUA e na Europa, uma solução oral está disponível, o clotrimazol para o uso de três a cinco vezes por dia, durante 14 dias (B-II). Nesses países, a terapia tópica é a regra nos casos de candidíase precoce, mesmo em pacientes com AIDS. Infelizmente, no Brasil, o

clotrimazol não está disponível em formulações adequadas para uso oral. Neste contexto, tendo em conta as dificuldades de manipulação de nistatina, terapia tópica é restrita a poucos pacientes (Ellepola et al, 2005; Pappas et al 2009).

TERAPIA SISTÊMICA

A melhor opção terapêutica para a candidíase sistêmicaoral é o fluconazol; as outras opções são consideradas apenas em pacientes não responsivos ou intolerantes a esta droga (IA) (Cha R et al 2004). Fluconazol VO 200 mg no primeiro dia e 100 mg / dia durante 7-14 dias (IA). Em pacientes com candidíase orofaríngea refratária para fluconazol, as opções são as seguintes:

- Itraconazol 200mg por via oral lance com comida para 7-14 dias (A-II) .103,104 Considerando que no Brasil não temos uma solução oral, cápsulas têm a desvantagem da deficiente absorção e menor exposição do agente antifúngico na saliva (Queiroz-Telles et al 2001).
- Voriconazol BID 200mg por 7-14 dias. Esta droga tem sido validada em estudos clínicos comparativos com fluconazol em pacientes com candidíase esofágica (AI) 0,105 Seu uso em A terapia oral para candidíase orofaríngea refratária ao Fluconazol é baseada em estudos in vitro, mas com limitada documentação de seu sucesso clínico para essa condição específica (Ally et al 2001).
- Posaconazol VO 200 mg no primeiro dia seguida por 100 mg oral durante 13 dias para a terapia primária (AI) ou 400 mg durante 3 dias, seguida por 400 mg durante 25 dias para casos refratários (B-II). Esta droga foi validada para esta indicação em dois ensaios clínicos randomizados: uma comparação com Fluconazol e um estudo aberto para os casos refratários. Essa indicação deve ser reservada para casos de má resposta ao uso do Fluconazol (B-I). Este medicamento não está disponível no Brasil (Vasquez et al 2006).
- A Anfotericina B desoxicolato 0,3-0,5 mg / kg / dia IV, durante 7-14 dia (B-II). Este medicamento deve ser reservado para os casos refratários ao Fluconazol (B-II).
- A Caspofungina 50 mg / dia IV ou anidulafungina 200 mg / dia IV ou micafungina 150 mg / dia IV durante 7-14 dias. Estas drogas foram validadas em ensaios clínicos comparando Fluconazol em pacientes com candidíase esofágica (AI). A utilização destas drogas deve ser reservada para o tratamento de candidíase esofágica refratária ao Fluconazol (Krause et al 2004; Villanueva et al 2002).

Dado que a candidíase oral é relacionada com o desequilíbrio entre o agente colonizador e mecanismos de defesa locais e sistêmicos, devemos tentar agir em direção ao controle da doença e / ou da remoção de condições que levam a predisposição. Caso contrário, a tendência favorece a cronicidade do processo, como ocorre em pacientes com próteses e AIDS não responsivos à terapia Anti-Retroviral (Colombo et al ,2013).

1.4 RELAÇÃO IMUNOLÓGICA ENTRE HANSENÍASE E CANDIDÍASE

Erros inatos Humanos da imunidade mediada pelas citocinas IL-17A e interleucina-17F (IL-17A / F) constituem a base de candidíase mucocutânea, enquanto erros inatos da imunidade do interferon-gama (IFN- δ) são a base de micobacteriose. A falta funcional de fatores de transcrição ROR γ e ROR γ T resultou na ausência de produção de IL-17A / F-pelas células T nesses indivíduos, provavelmente representando a sua candidíase crônica. Inesperadamente, os leucócitos de indivíduos de fatores de transcrição ROR γ e ROR γ T deficientes também exibiram uma resposta IFN- δ diminuída para Mycobacterium. Isso refletiu principalmente profundo defeito IFN- δ por células circulantes T gd e células CD4 + CCR6 + CXCR3 + ab T. Nos seres humanos, tanto imunidade para Candida quanto a imunidade sistêmica para Mycobacterium necessitam de ROR γ e ROR γ T, ou ambos (Okada et al, 2015).

Foram sete pacientes de três famílias não relacionadas consanguineamente apresentando essa combinação incomum de doenças infecciosas, mas nenhum distúrbio genético conhecido. Uma criança palestina morreu de doença BCG disseminada com 6 anos de idade. Duas outras crianças tiveram apresentações clínicas semelhantes, mas sobreviveram e agora tem 7 e 4 anos, respectivamente. A criança chilena de 6 anos de idade teve infecção disseminada pelo BCG com 16 meses. Finalmente, três irmãos da Arábia Saudita com idades entre 9, 6 e 3 anos, tinham doenças micobacterianas causadas por BCG em e por M. tuberculosis no terceiro. Seis dos sete pacientes também tinham candidíase mucocutânea de gravidade variável. Foram reunidos todo seqüenciamento e ligação do genoma (GWL) para análise de pesquisa de lesões genéticas homozigotos nos três grupos. Foram identificamos uma mutação homozigótica C / T no gene RORC em todos o que resulta em uma mudança de sentido entre Ser38→ Leu38 (S38L) com essa substituição no fator de transcrição ROR γ ou substituição S17L no fato de transcrição ROR γ T. A segregação familiar desses alelos RORC mutantes foi, portanto, consistentes

com um padrão de herança autossômica recessiva (AR). Não havia outros genes mutados nas três famílias entre os 173 genes do intervalo ligado com a doença (Okada et al,2015).

Esses dados demonstram que o gene RORC desempenha um papel duplo surpreendente na defesa do hospedeiro. Estes achados são clinicamente, imunologicamente, e geneticamente robustos, uma vez que foram consistentes em sete pacientes de três grupos étnicos, homocigoto para três diferentes mutações RORC que são a perda de função de ambas as isoformas. Foi observado que a imunidade prejudicada da IL-17A/ resultou em desproteção contra o *C. Albicans*. O defeito de IL-17A / F por conseguinte é a base de CMC em pacientes ROR γ T deficientes, mas não necessariamente, por causa de células T, já que outras células podem produzir estas citocinas em pessoas saudáveis. Foi esperado esses pacientes serem suscetíveis a candidíase, mas a sua susceptibilidade a micobacteriose e sua gravidade foram imprevistos. Nossos dados demonstram conclusivamente que RORC humano desempenha um indispensável papel na indução de IFN- γ -dependente para imunidade sistêmica antimicobacteriana. A base do mecanismo da doença em pacientes provavelmente envolve um comprometimento da indução de IFN- γ por gd Tcells, CCR6 + CXCR3 + CD4 + ab * células TH1, ou de ambos, em resposta à micobactéria. Logo, o gene RORC é essencial não só para o desenvolvimento de IL-17A / F-a produzir linfócitos protetores de barreiras mucocutâneas contra Candida, mas também para a ativação de IFN- γ e células T produtoras para proteção sistêmica contra o Mycobacterium (Okada et al, 2015).

1.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 372-382, mai-jun. 2003.

AZULAY, R.D. & AZULAY D.R. – **Dermatologia**. Guanabara Koogan, 5ª edição, Rio de Janeiro, 2011.

CAMPOIS T.G. ZUCULOTO A.Z. **Immunological and histopathological characterisation of cutaneous candidiasis**. JMM-D-14-00094R1, 2015

CARREIRO, V. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years- 1985 to 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 575-580, 2008

DIGNANI MC, SOLOMKIN.J S, ANAISSIE. CANDIDA. IN: ANAISSIE E, Mc GUINNESS R, Pfaller MA, editors. Medical mycology. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195–239

FOSS, N. Estados Reacionais na Hanseníase. **Medicina**, v. 36, p. 453-459, 2003.

FOSS, N. T.; SOUZA, C. S.; GOULART, H. S. *et al.* Hanseníase: Episódios reacionais.

GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao Mycobacterium Leprae. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 365-375, jul. 2002

GUERRA, J. G.; PENNA, G. O.; CASTRO, L. C. M.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M.

LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012

LOCKWOOD, D. N. J.; SARNO, E.; SMITH, W. C. Classifying leprosy patients- searching for the perfect solution. **Leprosy Review**, v. 78, p. 317-320, 2007.

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, L.; SAGILI, K. D.; CHADUVULA, M. V.; MOHAMMED, I.; VAN BRAKEL, W.; SMITH, W. C.; NICHOLLS, P.; SUNEETHA, S. Cytokine and Protein Markers of Leprosy Reactions in Skin and Nerves: Baseline Results for the North Indian INFIR Cohort. **Plos Neglected Tropical Disease**. (online) v. 5, 2011

LOCKWOOD, D. N. J.; SUNEETHA, S. Leprosy: too complex a disease for a simple elimination paradigm. **Public Health Reviews**, v. 83, n.3, p. 230-235, 2005.

LING, Y.; CYPWJY, S.; AYTEKIN, C.; GALICCHIO, M.; CAMCIOGLU, Y.; NESEPOV, S.; IKINCIOGULLARI A.; DOGU, F.; BELKADI, A.; LEVY, R.; *et al.* Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J. Exp. Med.* 2015, 212, 619–631.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Situação epidemiológica da Hanseníase no Brasil. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, Brasília, 2010.

MONTEIRO, L.D.; ALENCAR, C.H.; BARBOSA, J.C.; BRAGA, K.; CASTRO, M.D.; HEUKELBACH, J. Incapacidades físicas em pessoas acometidas pela hanseníase no período pós alta da poliquimioterapia em um município no Norte do Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, p. 909-920, 2013

OKADA, S.; MARKLE, J.G.; DEENICK, E.K.; MELE, F.; AVERBUCH, D.; LAGOS, M.; ALZHRANI, M.; AL-MUHSAN, S.; HALWANI, R.; MA, C.S.; *et al.* Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. **Science** 2015, doi:10.1126/science.aaa4282

PAVANI, R. A. B.; TONOLLI, E. R.; D'ÁVILA, S. C. G. P. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de hanseníase diagnosticados em um hospital-escola, São José do Rio Preto, SP. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 41, n. 2, p. 188-195, abr-jun. 2008.

PENNA, G.; PINHEIRO, A.M.; NOGUEIRA, L.; CARVALHO, L.; OLIVEIRA, M.; CARREIRO, V. Clinical and epidemiological study of leprosy cases in the University Hospital of Brasília: 20 years- 1985 to 2005. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 6, p. 575-580, 2008

PUEL, A.; CYPOWYJ, S.; BUSTAMANTE, J.; WRIGHT, J.F.; LIU, L.; LIM, H.K.; MIGAUD, M.; ISRAEL, L.; CHRABIEH, M.; AUDRY, M.; *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. **Science** 2011, 332, 65–68

RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a fivegroup system. **International Journal of Leprosy**. v. 34, p.255-73, 1966.

SANTOS, APT; ALMEIDA, GG; MARTINEZ, CJ; REZENDE, C. Imunopatologia da hanseníase: aspectos clínicos e laboratoriais. **NewLab**73: 142-156, 2005.

SCOLLARD, D. M. et al. The Continuing Challenges of Leprosy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 2, p. 338-381, apr. 2006.

SCOLLARD, D. M.. The biology of nerve injury in leprosy. **Lepr Ver**, v. 79, n. 3, p. 242–253, 2008.

SCOLLARD, D. M.; JOYCE, M. P.; GILLIS, T. P. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. **Clin Infect Dis.**, v. 43, n. 2. P. e19–e22, 2006

TEIXEIRA, A. C.; CRUVINEL, D. L.; ROMA, F. R.; LUPPINO, L. F.; RESENDE, L. H. P.; SOUSA, T.; BÜHRER-SÉKULA, S.; GOULART, I. M. B. Evaluation of the agrément between clinical and laboratorial exams in the diagnosis of leprosy. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 2, p. 48-55, 2008.

VAN DE VEERDONK FL, PLANTINGA S, HOISCHEN A et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; 365:54–61.

WALKER, S. L.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. **Leprosy Review**, v. 79, p. 372–386, 2008

WALKER, S. L.; WATERS, M. F. R.; LOCKWOOD, D. N. J. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. **Leprosy Review**, v. 78, p. 197–215, 2007.

WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 86, v. 36, p. 389–400, 2011. WHO (World Health Organization). **Weekly epidemiological record**, v. 85, n. 35, p. 337- 348, 2010

2. NORMAS PARA PUBLICAÇÃO



ISSN: 0738-081X

Informações para o autor, Junho de 2015 www.elsevier.com/locate/clindermatol

PREPARAÇÃO

Uso do programa Word

É importante que o arquivo seja salvo no formato nativo do Word utilizado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o layout do texto o mais simples possível. A maioria dos códigos de formatação será removido e substituído no processamento do artigo. Em particular, não use as opções do Word para justificar o texto ou para hifenizar as palavras. No entanto, não usar negrito, itálico, cara subscritos, sobrescritos etc. Ao preparar tabelas, se você estiver usando uma grade de tabela, use apenas uma grade para cada tabela individual e não uma grade para cada linha. Se nenhuma rede for utilizado, guias, e não espaços, para alinhar colunas. O texto eletrônico deve ser preparado de uma forma muito semelhante ao de manuscritos convencionais (ver também o Guia para a publicação com a Elsevier: <http://www.elsevier.com/guidepublication>). Note que os arquivos de origem de figuras, tabelas e gráficos do texto será necessária ou não incorporar suas figuras no texto. Veja também a seção sobre arte eletrônica. Para evitar erros desnecessários que são fortemente aconselhados a usar o 'de verificação ortográfica' e 'gramática-check' funções do seu Word.

ESTRUTURA DO ARTIGO

Seções

Divida o seu artigo em seções bem definidas. Cada subseção é dada uma breve rubrica. Cada título deve aparecer em sua própria linha separada. Subseções devem ser

utilizados, tanto quanto possível quando texto-referência: consulte a subsecção por rubrica ao invés de simplesmente "o texto ". Não numerar as seções ou subposições

APÊNDICES

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificadas como A, B, etc. Fórmulas e equações em apêndices deve ser dada numeração separada: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc .; em um apêndice subsequente, Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; Figo. A.1, et

Essencial informações da página de título

- Título. Conciso e informativo. Títulos são frequentemente utilizados em sistemas de recuperação de informação. Evite abreviações e fórmulas sempre que possível.
- Os nomes dos autores e afiliações. Por favor indicar claramente o nome dado (s) e nome de família (s) de cada autor e verificar que todos os nomes estão escritos com precisão. Apresentar os endereços de afiliação dos autores (onde o trabalho real foi feito) abaixo os nomes. Indicar todas as afiliações com uma carta sobrescrito letras minúsculas logo após o nome do autor e em frente ao endereço apropriado. Fornecer o endereço postal completo de cada afiliação, incluindo o nome do país e, se disponível, o endereço de cada autor e-mail.
- Autor correspondente. Indique claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Certifique-se de que o endereço de e-mail está dado e que os detalhes de contato são mantidas atualizadas pelo autor correspondente.
- Presente / endereço permanente. Se um autor se moveu desde o trabalho descrito no artigo foi feito, ou estava visitando na época, um "endereço Present" (ou "endereço Permanente ") pode ser indicada como uma nota de rodapé do nome desse autor. O endereço em que o autor realmente fez o trabalho deve ser mantido como o principal, o endereço de filiados. Algarismos arábicos sobrescrito são usados para tais notas de rodapé.

RESUMO

Um resumo conciso e factual de 100 - 200 palavras é necessária. O resumo deve indicar sucintamente o objetivo da pesquisa, os resultados principais e as principais conclusões. Um sumário é muitas vezes apresentada separadamente do artigo, então deve ser capaz de ficar sozinho. Por esta razão, as referências devem ser evitados, mas se

necessário, em seguida, citar o autor (es) e ano (s). Além disso, as abreviaturas não-padrão ou pouco frequentes devem ser evitadas, mas se essencial que deve ser definido na sua primeira menção no próprio resumo.

AGRADECIMENTOS

Agrupar reconhecimentos em uma seção separada no final do artigo, antes das referências e não fazem, portanto, incluí-las na página de título, como uma nota de rodapé ao título ou de outra forma. Liste aqui aqueles indivíduos que prestaram ajuda durante a pesquisa (por exemplo, proporcionando a ajuda da língua, escrita assistência ou a prova de ler o artigo, etc.).

Unidades

Siga as regras e convenções internacionalmente aceites: utilizar o Sistema Internacional de Unidades (SI). Se outras unidades são mencionados, por favor, dar o seu equivalente em SI.

FÓRMULAS DA MATEMÁTICA

Por favor envie equações matemáticas como texto editável e não como imagens. Fórmulas simples presentes em linha com texto normal, sempre que possível e use o solidus (/) em vez de uma linha horizontal para pequenas frações de termos, por exemplo, X/Y . Em princípio, as variáveis devem ser apresentadas em itálico. Poderes de e muitas vezes são mais convenientemente indicada por exp. Número consecutivamente quaisquer equações que têm de ser apresentada separadamente do texto (se referido explicitamente no texto).

NOTAS DE RODAPÉ

Notas de rodapé devem ser usados com moderação. Numerá-las consecutivamente ao longo do artigo. Muitos processadores de texto podem construir notas de rodapé no texto, e esta característica pode ser usada. Caso contrário, por favor, indicar a posição das notas de rodapé no texto e listar as notas de rodapé-se separadamente no final do artigo. Não inclua notas de rodapé na lista de referências.

ARTIGO

Trabalho eletrônico

Observações gerais

- Certifique-se de usar a rotulação uniforme e dimensionamento de sua arte original.
- Incorporar as fontes usadas se o aplicativo fornece essa opção.
- Objetivo de usar as seguintes fontes em suas ilustrações: Arial, Courier, Times New Roman, Símbolo, ou usar fontes que parecem semelhantes.
- Número de acordo com as ilustrações sua seqüência no texto.
- Use uma convenção de nomeação lógico para os seus arquivos de arte.
- Fornecer legendas a ilustrações separadamente.

Informação sobre o autor PACK 7 de junho de 2015
www.elsevier.com/locate/clindermatol 7

- Tamanho das ilustrações perto as dimensões desejadas da versão publicada.
- Enviar cada ilustração como um arquivo separado. Um guia detalhado sobre arte electrónica está disponível em nosso site: <http://www.elsevier.com/artworkinstructions>. Que são convidados a visitar este site; alguns trechos da informações detalhadas são dadas aqui.

FORMATOS

Se a sua arte eletrônica é criado em um aplicativo do Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), então por favor fornecer "como está" no formato de documento nativo. Independentemente do aplicativo usado que não seja Microsoft Office, quando o seu trabalho artístico eletrônicos estiver finalizado, por favor 'Salvar como' ou converter as imagens para um dos seguintes formatos (observe os requisitos de resolução para desenhos de linhas, meios-tons e de linha / combinações de meio-tom abaixo indicados): EPS (ou PDF): desenhos vetoriais, incorporar todas as fontes usadas. TIFF (ou JPEG): fotos em tons de cinza (meios-tons) ou a cores, manter a um mínimo de 300 dpi. TIFF (ou JPEG): bitmap (puros pixels em preto e branco) desenhos de linha, manter a um mínimo de 1000 dpi. TIFF (ou JPEG): Combinações linha bitmapped / meio-tom (cores ou tons de cinza), manter a um mínimo de 500 dpi.

Por favor não:

- Fornecimento de arquivos que são otimizados para uso em tela (por exemplo, GIF, BMP, PICT, WPG); estes geralmente têm um baixo número de pixels e conjunto limitado de cores;
- Arquivos de fornecimento que são muito baixos na resolução;
- Enviar os gráficos que são desproporcionalmente grande para o conteúdo.

SERVIÇOS DE ILUSTRAÇÃO

Loja on-line da Elsevier (<http://webshop.elsevier.com/illustrationservices>) oferece serviços de Ilustração para autores que se preparam para apresentar um manuscrito, mas preocupado com a qualidade das imagens que acompanham o seu artigo. Ilustradores peritos da Elsevier podem produzir imagens científicas, técnicas e estilo médico, bem como uma gama completa de gráficos, quadros e gráficos. Imagem 'polir' também está disponível, onde os nossos ilustradores levar a sua imagem (s) e melhorá-las a um nível profissional. Por favor, visite o site para saber mais.

As legendas das figuras

Certifique-se de que cada ilustração tem uma legenda. Captions de fornecimento em separado, não ligado à figura. Uma legenda deve compreender um título breve (não na própria figura) e uma descrição da ilustração. Manter texto nas ilustrações a um mínimo, mas explicar todos os símbolos e as abreviaturas utilizadas.

TABELAS

Por favor envie tabelas como texto editável e não como imagens. Os quadros podem ser colocados de cada lado do texto relevante no artigo, ou na página (s) separada no final. Tabelas de números consecutivamente de acordo com o seu aparecimento no texto e colocar todas as notas tabela abaixo do corpo da tabela. Seja poupar na utilização de tabelas e assegurar que os dados apresentados na deles não duplicar os resultados descritos noutra local no artigo. Por favor, evite o uso de regras verticais.

REFERÊNCIAS

Citação no texto

Por favor, garantir que todas as referências citadas no texto também está presente na lista de referência (e vice-versa). Todas as referências citadas no resumo devem ser dadas na íntegra. Os resultados não publicados e comunicações pessoais não são recomendados na lista de referências, mas podem ser mencionadas no texto. Se essas referências estão incluídas na lista de referência que deve seguir o modelo do padrão de referência revista e deve incluir uma substituição da data da publicação, quer com "resultados não publicados" ou "comunicação pessoal". Citação de uma referência como "no prelo" implica que o artigo foi aceito para publicação.

LINKS DE REFERÊNCIA

Aumento da descoberta de pesquisa e de revisão por pares de alta qualidade são assegurados por links on-line para as fontes citadas. A fim de nos permitir criar links para abstrair e serviços de indexação, tais como Scopus, CrossRef e PubMed, certifique-se que os dados fornecidos nas referências estão corretas. Por favor, note que os sobrenomes incorretas, jornal / títulos de livros, ano de publicação e de paginação pode impedir a criação de link. Ao copiar referências, por favor, tome cuidado, pois eles já podem conter erros. A utilização do DOI é incentivada.

referências da Web

No mínimo, a URL completa deve ser dada ea data em que a referência foi acessado pela última vez. Quaisquer informações adicionais, se for conhecida (DOI, nomes de autores, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), deve também ser dada. Referências da Web podem ser listados separadamente (por exemplo, após a lista de referências) sob um título diferente, se desejado, ou pode ser incluído na lista de referências.

AS REFERÊNCIAS EM UMA EDIÇÃO ESPECIAL

Por favor, garantir que as palavras "esta questão 'são adicionados a quaisquer referências na lista (e quaisquer citações no texto) para outros artigos da mesma edição especial.

SOFTWARE DE GERENCIAMENTO DE REFERÊNCIAS

A maioria das revistas da Elsevier tem um modelo padrão disponível em referência-chave pacotes de gestão. Este abrange os pacotes usando o estilo de Língua Citation, tais como Mendeley (<http://www.mendeley.com/features/reference-manager>) e também outros como EndNote (<http://www.endnote.com/support/enstyles.asp>) e Reference Manager (<http://refman.com/support/rmstyles.asp>). Usando plug-ins para pacotes de processamento de texto que estão disponíveis a partir dos sites acima, os autores só precisa selecionar o modelo de jornal adequado ao preparar seu artigo ea lista de referências e citações a estas serão formatados de acordo com o estilo da revista, conforme descrito neste Guia. O processo de inclusão de modelos nestes pacotes é constantemente em curso. Se o jornal que você está procurando não tem um modelo ainda disponíveis, consulte a lista de referências e citações de amostra fornecidos neste guia para ajudá-lo a formatar estes de acordo com o estilo da revista. Se você gerenciar a sua investigação com Mendeley Desktop, você pode facilmente instalar o estilo de referência para esta

revista clicando no link abaixo: <http://open.mendeley.com/use-citation-style/clinics-in-dermatology>

Ao preparar o seu manuscrito, então você vai ser capaz de selecionar este estilo usando os plugins Mendeley para Microsoft Word ou LibreOffice. Para obter mais informações sobre o Citation Style Language, visite <http://citationstyles.org>.

ESTILO DE REFERÊNCIA

Clínicas em Dermatologia usa AMA modificados estilo de referência. Por favor, siga os exemplos listados abaixo ao preparar suas referências.

- 1) Jornal: Wolf, R, Parish, LC .: Avanços no diagnóstico dermatológico, Parte II. Clin Dermatol. 2011; 29: 481-482.
- 2) Livro: Parish, LC, Brenner, S, Ramos-e-Silva, M, et al: Manual de Gênero Dermatologia. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Publishing; 2011.
- 3) Capítulo de Livro: Baran, alterações das unhas R.. In: LC Parish, Brenner S, Ramos-e-Silva M, eds: Dermatologia da Mulher: da infância à maturidade. New York: Parthenon; 2001: 121-125. Para as abreviaturas de diário adequado, utilize as abreviaturas Index Medicus. Lista apenas os três primeiros autores, em seguida, et al. Se estiver usando EndNote, há um estilo específico de Clínicas em Dermatologia listados em Estilos.

ABREVIATURAS PARA O JORNAL

Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com a Lista de título do Word Abreviaturas:

<http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-Itwa/>.

Lista de verificação Apresentação

A lista a seguir serão úteis durante a verificação final de um artigo antes de enviá-lo ao jornal para revisão. Por favor, consulte este Guia de Autores para mais detalhes sobre qualquer item.

- Certifique-se de que os seguintes itens estão presentes:
- Um autor foi designado como o autor correspondente, com detalhes de contato:
- Endereço de e-mail
- endereço postal completo
- O disco está fechado
- A versão eletrônica e impressa a do manuscrito são idênticos
- Disk foi marcada com detalhes do artigo (primeiro autor, primeiras palavras do título)

Nome do (s) arquivo de formato de mídia (por exemplo, PC, Mac) formato de arquivo (por exemplo, Word, LaTeX)

- Todas as páginas de texto
- Palavras-chave
- Os trabalhos artísticos originais (cópias de alta qualidade)
- Todas as legendas das figuras
- Todas as tabelas (incluindo título, descrição, notas de rodapé)

Outras considerações

- Manuscrito foi 'verificadas ortograficamente, "e" gramática-checada'
- As referências são no formato correto para esta revista
- Todas as referências citadas na lista de referências devem ser citadas no texto, e vice-versa
- A permissão foi obtida por uso de material com direitos autorais de outras fontes (incluindo o Web)
- Figuras coloridas estão claramente marcados como sendo destinados à reprodução de cor onlinr (gratuito) e na impressão, ou para ser reproduzida em cores on-line (gratuito) e em preto-e-branco na impressão
- Se for necessária apenas a cor on-line, versões preto e branco dos números também são fornecidos para fins de impressão. Para mais informações, visite o site de suporte ao cliente UO em: <http://support.elsevier.com>.

Por favor contate:

Lawrence Charles Parish, M. D.

Editor-in-Chief, Clínicas em Dermatologia

1845 Walnut Street, Suite 1650

Philadelphia, PA 19103

Tel: +1.215.563.8333

Fax: +1.215.563.3044

E-mail: larryderm@yahoo.com

Atualizado abril 2012

Após a aceitação

A utilização do Digital Object Identifier

A Digital Object Identifier (DOI) pode ser usado para citar e link para documentos eletrônicos. O DOI é composto por uma seqüência de caracteres alfa-numérico único que

é atribuído a um documento pelo editor após a publicação eletrônica inicial. O DOI atribuído nunca muda. Portanto, é um meio ideal para citando um documento, em particular «artigos na imprensa", porque eles ainda não receberam a sua informação bibliográfica completa. Exemplo de um determinado corretamente DOI (em formato de URL; aqui um artigo na revista Physics Letters B): <http://dx.doi.org/10.1016/j.physletb.2010.09.059> Quando você usa um DOI para criar links para documentos na web, o DOIs nunca são garantidos para mudar.

PROVAS

Um conjunto de provas de página (como arquivos em PDF) será enviada por e-mail ao autor correspondente (se não temos um endereço de e-mail, em seguida, provas em papel serão enviados por correio) ou, um link será fornecido no e-mail para que os autores podem fazer o download dos arquivos em si. Elsevier agora fornece autores com provas PDF que podem ser anotados; Para isso, você precisará baixar o Adobe Reader versão 9 (ou superior) disponível gratuitamente a partir <http://get.adobe.com/reader>. Instruções sobre como fazer anotações em arquivos PDF vai acompanhar as provas dadas (também on-line). Os requisitos exatos do sistema são dadas no site da Adobe: <http://www.adobe.com/products/reader/tech-specs.html>.

Se você não quiser utilizar a função de anotações de PDF, você pode listar as correções (incluindo respostas ao formulário de consulta) e devolvê-los à Elsevier em um e-mail. Por favor, liste suas correções citando o número da linha. Se, por qualquer motivo, não for possível, em seguida, marcar as correções e quaisquer outras observações (incluindo respostas ao formulário de consulta) sobre uma impressão de sua prova e devolver por fax, ou digitalizar as páginas e e-mail, ou por via postal . Utilize esta prova apenas para verificar a diagramação, edição, integralidade e exactidão do texto, tabelas e figuras. Mudanças significativas para o artigo como aceitos para publicação só serão consideradas, nesta fase, com a autorização do Editor. Faremos todo o possível para obter o seu artigo publicado com rapidez e precisão. É importante assegurar que todas as correções são enviados de volta para nós, de uma comunicação: por favor, verifique cuidadosamente antes de responder, como a inclusão de eventuais correções posteriores não pode ser garantida. Corrigir é sua exclusiva responsabilidade.

3. ARTIGO ORIGINAL

Coinfecção entre Candidíase Mucocutânea e Micobacterioses: Relato de uma família afetada

Mucocutaneous candidiasis and mycobacteriosis coinfection: A report of an affected family

Nailson Alves dos Santos¹, Lenise de Albuquerque Franco MD² Márcio Bezerra Santos¹,
Amélia Ribeiro de Jesus^{1,3*}

1. Laboratório of Biologia Molecular, Hospital Universitário, Departamento de Medicina, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil.
2. Serviço de Dermatologia, Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe, Sergipe, Brasil.
3. Instituto de Investigação em Imunologia (iii), Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia - INCTs, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, São Paulo, Brazil. ARJ é pesquisadora Produtividade em Pesquisa do CNPq.

*Endereço para correspondência:

Amélia Ribeiro de Jesus

Instituição: Universidade Federal de Sergipe/ Hospital Universitário

Endereço: Rua Claudio Batista, s/n Bairro Cidade Nova Aracaju – Sergipe Brasil CEP: 49.060-108

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Departamento de Medicina

E-mail: jesus-amelia@uol.com.br

Conflito de interesses : Os autores declaram não haver conflito de interesses.

RESUMO

O artigo tem como objetivo relatar uma família portadora de candidíase mucocutânea crônica e de coinfeção por micobactérias (*M. tuberculosis* e *M. leprae*), bem como associar com os dados existentes na literatura. O caso índice é uma paciente do sexo feminino, 36 anos, portadora de Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) desde a infância, principalmente em orofaringe e unhas. Foram realizados tratamentos, inclusive internamentos. Aos 31 anos ela foi diagnosticada com Hanseníase Virchowiana e aos 34 anos foi diagnosticada com tuberculose. Essa paciente possui uma filha de 10 anos que desde os 3 meses de idade apresenta quadros de candidíase nas unhas, lábios e cavidade oral e que até o momento não apresentou infecções por micobactérias. Há ainda uma irmã de 40 anos que não apresenta infecções por fungos, porém foi também diagnosticada com Hanseníase. Este relato de família corrobora novos dados presentes na literatura referentes à relação genética e imunológica entre a Candidíase Mucocutânea Crônica e Micobacterioses.

Palavras-Chave: Candidíase Mucocutânea Crônica, Hanseníase

ABSTRACT

The article aims to report a family of chronic mucocutaneous candidiasis and co-infection by mycobacteria (*M. tuberculosis* and *M. leprae*), as well as associating with existing data in the literature. The index case is a female patient 36 years old, with chronic mucocutaneous candidiasis (CMC) since childhood, mainly in the oropharynx and nails. Treatments were performed, including admissions. At age 31 she was diagnosed with Lepromatous leprosy and at 34 was diagnosed with tuberculosis. This patient has a 10 years old daughter that also since 3 months old has pictures of candidiasis in nails, lips and oral cavity and which has so far showed no mycobacterial infections. She also have a 40 years-old sister that does not present fungal infection, but was also diagnosed with leprosy. This family report confirms new data in the literature on genetic and immunologic relationship between chronic mucocutaneous candidiasis and Mycobacteriosis.

Keywords: Chronic mucocutaneous candidiasis, leprosy

INTRODUÇÃO

A Hanseníase é uma doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*. Ela afeta principalmente a pele e os nervos periféricos evoluindo muitas vezes com danos irreversíveis à função nervosa^{1,2}. Sua patogenicidade envolve um desequilíbrio dos mecanismos de defesa do hospedeiro, desencadeando a doença. A hanseníase é dividida nas formas clínicas: tuberculóide (HT), dimorfa tuberculóide (HDT), dimorfa dimorfa (HDD), dimorfa virchowiana (HDV) e virchowiana (HV), de acordo com a classificação de Ridley & Jopling, (1966), a qual leva em consideração critérios clínicos e histopatológicos. O controle da proliferação bacilar e as formas mais brandas da hanseníase estão associadas a uma produção mais elevada de IFN- γ . Esta citocina, produzida por células T CD4+ do tipo Th1, estimula os macrófagos a destruir o *M. leprae*. O diagnóstico da Hanseníase é baseado em parâmetros clínicos e laboratoriais, através do exame dermatoneurológico, pela presença de lesões típicas com alteração de sensibilidade, o acometimento neurológico, a baciloscopia e a investigação histopatológica^{1,6}.

A candidíase mucocutânea crônica (CMC) é uma síndrome caracterizada por infecção persistente ou recorrente nas unhas, pele, ou mucosa oral e genital causadas por *Candida albicans*⁷. Uma variedade de condições clínicas que prejudicam a função imunológica, como a infecção pelo vírus da imunodeficiência ou a utilização de corticosteróides favorecem o desenvolvimento da candidíase mucocutânea. A doença ainda pode estar associada com endocrinopatias ou defeitos genéticos em produtos do sistema imune⁸, que resultem em alterações da imunidade inata e adaptativa. Em seus portadores foram descritos polimorfismos nos seguintes genes: gene transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT 3), associado à síndrome de Hiper IgE autossômica dominante, gene regulador auto-imune (AIRE), gene de Dectin-1, gene da proteína 9 contendo um domínio de recrutamento associado à Caspase (CARD 9) e o gene do transdutor de sinal e ativador de transcrição 1 (STAT 1). Recentemente, descreveu-se que as células TH17, produtoras de IL-17A, IL-17F e IL-22, são essenciais na resistência à infecções por *Candida* em seres humanos^{9,10}.

Um estudo recente (Okada, 2015) associou a Candidíase Mucocutânea e as Micobacterioses com mutações no gene RORC¹². Estes genes controlam e produção das citocinas IL-17A e IL-17F, acarretando alterações da imunidade inata e adaptativa, e

favorecendo a infecção por *Candida*. Enquanto que os defeitos na resposta imune T_H1 com deficiência na produção de interferon-gama (IFN- γ) tornam o indivíduo susceptível à micobactérias¹². Alterações genéticas em fatores de transcrição, como ROR γ e ROR γT resultaram na ausência de produção de IL-17A/F pelas células T CD4⁺, aumentando a susceptibilidade à candidíase crônica. Além disso, os leucócitos de indivíduos com estas deficiências de ROR γ e ROR γT também apresentaram níveis baixos de IFN- γ , em resposta a antígenos de micobactérias, favorecendo também a infecção por *Mycobacterium*¹². Através deste estudo em seres humanos, concluiu-se que os genes de RORC são essenciais não para a produção de IL-17A/F, citocinas importantes para a proteção de barreiras mucocutâneas contra *Candida*, mas também para a produção de IFN- γ , necessário para proteção sistêmica contra o *Mycobacterium*. Defeito no gene RORC leva a maior predisposição da coinfeção entre Candidíase Mucocutânea Crônica e Micobacterioses¹².

Diante disso, este artigo objetiva relatar uma família, com casos de Candidíase Mucocutânea Crônica (CMC) e Micobacteriose (*M. tuberculosis* e *M. leprae*), bem como associar com os dados existentes na literatura.

RELATO DE CASO

CASO 1 (Caso Índice)

M.V.S, 36 anos, mulata clara, natural e procedente de Capela/SE, dona de casa. A paciente informa que desde 1 ano de idade começou a apresentar episódios de candidíase oral, unhas e pele. Foram realizados tratamentos, inclusive internações devido a Candidíase Crônica. Ainda na infância, o dentista extraiu todos os dentes superiores e alguns inferiores, argumentando que iria melhorar as infecções por *Candida*. No entanto, não melhorou dos episódios de candidíase e adquiriu problemas na mastigação, além de apresentar episódios de luxação de Articulação Têmporo Mandibular (ATM). Em 2009, foi diagnosticada com Hanseníase Virchowiana e iniciou o tratamento na sua cidade, e posteriormente foi encaminhada para continuidade do tratamento no Hospital Universitário perfazendo quatro anos. Ela apresentou nesse período reação tipo 2 com espessamento de nervos ulnares e dor à palpação em nervo fibular e tibial posterior esquerdo. Em 2012, foi diagnosticada com Tuberculose Pulmonar, permanecendo internada por 1 mês no Hospital Universitário de Sergipe. Em 2013, fez uso de vários antifúngicos, apresentando refratariedade ao tratamento, como consequência foi internada

em julho de 2013 por piora de disfagia e pela não resposta ao tratamento oral. A paciente possui uma filha de 10 anos com Candidíase Mucocutânea Crônica e uma irmã com Hanseníase Tuberculóide.

Ao Exame Físico, bom estado geral e nutricional. Pele com lesões de Ptiríase Versicolor no dorso e na parte anterior do tórax, presença de lesões sugestivas de Candidíase em região perioral e na mucosa da língua. Onicomicose em todos os dedos das mãos (Figura 1) e em quase todos os dedos dos pés (Figura 2).

Exames Complementares: (1) Baciloscopia de junho de 2010: Lobo da Orelha Direita (LOD) 3+, Lobo da Orelha Esquerda 3+, Cotovelo Direito 4+, Cotovelo Esquerdo (CE) 3+. (2) Baciloscopia de dezembro de 2010: LOD 3+, LOE 4+, CD 4+, CE 4+. (3) Anti-HIV I/II + Antígeno P24 28/02/2013: Negativos. (4) Radiografia de Tórax PA/Perfil 21/08/2012: opacidade com cavitação no lobo superior direito, com retração de cissura média, com aspectos que sugerem Tuberculose Crônica (Figura 2). (5) Tomografia Computadorizada do Tórax Agosto de 2012: Traves Radiodensas pleuroparenquimatosas, com cavitações de paredes espessadas de permeio em segmento posterior do lobo superior direito. (6) Exame Anatomopatológico (EAP) do Esôfago Agosto de 2012: Esofagite Crônica Inespecífica. A pesquisa por fungos, por coloração especial, resultou negativa. (7) EAP de Pele de Região de pele não-especificada, julho de 2010: Dermatite espongiótica, com extensa paraquetose na epiderme e reação inflamatória crônica inespecífica na derme. Pesquisa de fungos, pela reação de PAS, revela numerosos pseudo-hifas na camada córnea, consistentes com *Candida* sp, quadro histológico consistente com candidíase cutânea. (8) EAP da pele da região Supra-Clavicular janeiro de 2014: Micose cutânea superficial caracterizada por hiperqueratose, paraqueratose, espongiose e focos de reação inflamatória aguda supurativa na epiderme e fundíbulo folicular. Pesquisa de Fungos, por colorações especiais (PAS e Grocott), revela numerosas hifas septadas e ramificadas em toda a espessura da camada córnea.

CASO 2 (Filha do caso índice)

L.S.C, branca, 10 anos, natural e procedente de Capela/SE, estudante. Paciente foi encaminhada ao Ambulatório por episódios de onicomicose há 9 anos. Relata que desde os 3 meses de vida apresenta quadros de Candidíase nas unhas, lábios e cavidade oral. Faz tratamento regular com antifúngico Nistatina Oral[®]. Nas unhas fez uso de Ciclopirox olamina[®], antifúngico tópico, com melhora parcial em algumas unhas da mão, entretanto

apresenta quatro unhas completamente destruídas pela micose. Nega febre, perda de peso, possui hábitos intestinais e urinários normais, sono e apetite preservados, vacinação em dia inclusive a BCG e o seu desenvolvimento neuropsicomotor está dentro dos parâmetros da normalidade. Foi amamentada até os três anos de vida. Ao exame físico, apresentou mucosa oral bastante hiperemiada com lesões de candidíase em toda cavidade bucal, mais acentuadas na língua. Gânglios axilares, cervicais anteriores e submandibulares palpáveis, móveis e indolores, medindo mais de 1 cm de diâmetro. Onicomiose em todas as unhas das mãos e dos pés. Foi feito o diagnóstico de CMC.

CASO 3 (Irmã do caso índice)

S.S., 37 anos, natural e procedente de Capela/SE, doméstica, foi encaminhada ao ambulatório de Hanseníase com história de mancha na pele há dois meses. A paciente referiu surgimento de mácula hipocrômica em membro superior esquerdo há dois meses, negando outras lesões e dores. Nega também Hipertensão Arterial Sistêmica, Diabetes Mellitus, tabagismo e etilismo. Ao exame físico, apresentava mácula hipocrômica, com bordos eritematosos, infiltrados 5,5 cm em braço esquerdo com ausência de dor ou espessamento neural e grau de incapacidade zero. Em exame Anatomopatológico de fragmento de pele, outubro de 2012: Biópsia de pele do braço esquerdo com processo inflamatório crônico granulomatoso cutâneo caracterizado por aglomerado de histiócitos epitelióides circundados por numerosos linfócitos dispostos em torno de feixes vasculonervosos e anexos cutâneos, compatível com Hanseníase Tuberculóide. Pesquisa de BAAR, pelo método de Ziehl-Neelsen negativa.

DISCUSSÃO

Alguns estudos têm relatado casos de coinfeção entre Micobactérias e Candidíase, assim como a identificação de fatores de transcrição e citocinas associadas à susceptibilidade a esses patógenos¹². Na família descrita descrevemos 2 casos de Hanseníase, sendo o caso índice de Hanseníase Virchowiana, a qual apresenta o diagnóstico de CMC desde a infância. Enquanto que a irmã apresentou Hanseníase Tuberculóide e não tem diagnóstico de CMC. A filha do caso índice apresenta também diagnóst]

ico de CMC, porém até o momento não apresentou hanseníase.

]CMC é causada pela incapacidade seletiva do paciente para debelar uma infecção por *Candida*, resultando em infecção persistente e debilitante da pele, unhas e membranas mucosas⁷. Uma variedade de condições clínicas está associada a infecção por *Candida*, a exemplo da síndrome da imunodeficiência adquirida pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou a utilização de corticosteroides, favorecendo a CMC¹⁷. A doença pode também estar associada com endocrinopatias ou defeitos genéticos no sistema imune¹⁷. Cerca de 60% a 80% dos pacientes com CMC manifestam a doença na infância e apenas uma minoria aparece tardiamente¹⁶. Em alguns casos se manifesta como uma doença familiar, predomina herança autossômica recessiva, porém existem casos de herança autossômica dominante¹⁶. As manifestações clínicas são: onicomicoses, candidíase oral e vaginal de repetição sem boa resposta aos antifúngicos. O tratamento se baseia na terapia dos episódios de infecção secundário ao déficit imunológico e das endocrinopatias e complicações associadas, mas estes tratamentos são paliativos e não solucionam o déficit imunológico¹⁷.

No caso índice estudado, a paciente apresenta claras evidências de Candidíase Mucocutânea Crônica, já que desde um ano de idade apresenta candidíase oral de repetição associada à onicomicoses e apresentando refratariedade ao tratamento, sendo algumas vezes hospitalizada por conta das complicações do CMC. Do mesmo modo, a filha também evoluiu com um quadro semelhante de candidíase oral e onicomicoses de repetição desde os três meses de vida. Esses relatos reforçam a idade de surgimento do CMC, que se dá na infância e também o caráter familiar da doença, levando a crer que existe na família uma herança autossômica.

Em trabalho recente, foi identificada a existência de uma mutação no gene RORC que é capaz de provocar uma maior suscetibilidade a CMC associada com micobacterioses como a tuberculose e a Hanseníase. Okada *et al.* (2015) estudaram 3 famílias sem consanguinidade em três países totalmente distintos. Foram coletados o material genético de pessoas que apresentavam tanto a Candidíase Mucocutânea Crônica como Hanseníase e foi observado alteração do gene RORC que leva a uma diminuição

na produção de da IL-17, citocina importante na proteção contra candidíases mucocutâneas e que na sua ausência predispõe a CMC. Eles observaram também que essa mesma alteração genética leva a uma diminuição na produção de IFN- γ em resposta a antígeno de micobactéria, citocina associada ao perfil T_H1 que é importante no combate a micobactérias. De acordo com esta publicação essa mutação genética é autossômica recessiva.

Diante das informações clínicas da paciente, é provável que ela também apresente alteração nos genes de RORC que resulta em deficiência na produção de IL-17 e IFN- γ citocinas protagonistas de respostas imunológicas protetoras contra cândida e micobactérias, respectivamente. Isso justifica seu quadro clínico de coinfeção entre CMC, Hanseníase e Tuberculose.

A filha da paciente, L.S.C, ainda não demonstrou quadro de infecção por micobacteriose. No entanto, é importante realizar exames periodicamente haja vista que provavelmente ela tem maior predisposição ao desenvolvimento dessas doenças. Além disso, essa alteração genética é autossômica recessiva e como a mãe pode apresentar esse gene, há chances de a filha também ter a mesma mutação, desde que tem diagnóstico de CMC.

O relato dessa família traz à luz da medicina novas ideias referentes a influência de padrões genéticos e imunológicos associados ao acometimento de pacientes coinfectados com CMC e Micobacterioses. Mais que isso, a melhor compreensão das bases moleculares dessas doenças pode favorecer o desenvolvimento de melhores ferramentas de diagnóstico e possivelmente novas terapias.

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, M. G. Hanseníase no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, n. 3, p. 372-382, mai-jun. 2003.
2. BRITTON, W.J.; LOCKWOOD, D.N. Leprosy. **Lancet**, v. 363, n. 9416, p.1209-19, abr.2004
3. LOCKWOOD, D. N. J.; SARNO, E.; SMITH, W. C. Classifying leprosy patients- searching for the perfect solution. **Leprosy Review**, v. 78, p. 317-320, 2007.

4. PAVANI, R. A. B.; TONOLLI, E. R.; D'ÁVILA, S. C. G. P. Classificação histopatológica e correlação clínica de 50 casos de hanseníase diagnosticados em um hospital-escola, São José do Rio Preto, SP. **Medicina Ribeirão Preto**, v. 41, n. 2, p. 188-195, abr-jun. 2008
5. RIDLEY, D. S.; JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a fivegroup system. **International Journal of Leprosy**. v. 34, p.255-73, 1966.
6. LASTÓRIA, J.C.; ABREU, M.A. Hanseníase: diagnóstico e tratamento. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 17, n. 4, p. 173-179, 2012
7. CAMPOIS T.G. ZUCULOTO A.Z. Immunological and histopathological characterisation of cutaneous candidiasis. **JMM-D-14-00094R1**, 2015
8. DIGNANI MC, SOLOMKIN.J S, ANAISSIE. CANDIDA. IN: ANAISSIE E, Mc GUINNESS R, Pfaller MA, editors. **Medical mycology**. Filadélfia: Churchill Livingstone; 2003. p. 195–239
9. LING, Y.; CYPWOJY, S.; AYTEKIN, C.; GALICCHIO, M.; CAMCIOGLU, Y.; NESEPOV, S.; IKINCI OGULLARI A.; DOGU, F.; BELKADI, A.; LEVY, R.; *et al.* Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. **J. Exp. Med.** 2015, 212, 619–631.
10. VAN DE VEERDONK FL, PLANTINGA S, HOISCHEN A et al. STAT1 mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. **N Engl J Med** 2011; 365:54–61.
11. PUEL, A.; CYPWOYJ, S.; BUSTAMANTE, J.; WRIGHT, J.F.; LIU, L.; LIM, H.K.; MIGAUD, M.; ISRAEL, L.; CHRABIEH, M.; AUDRY, M.; *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. **Science** 2011, 332, 65–68
12. OKADA, S.; MARKLE, J.G.; DEENICK, E.K.; MELE, F.; AVERBUCH, D.; LAGOS, M.; ALZHRANI, M.; AL-MUHSEN, S.; HALWANI, R.; MA, C.S.; *et al.* Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations. **Science** 2015, doi:10.1126/science.aaa4282.
13. GOULART, I. M. B.; PENNA, G. O.; CUNHA, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium Leprae*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35, n. 4, p. 365-375, jul. 2002
14. AZULAY, R.D. & AZULAY D.R. – **Dermatologia**. Guanabara Koogan, 5ª edição, Rio de Janeiro, 2011.

15. WALKER, S. L.; WATERS, M. F. R.; LOCKWOOD, D. N. J. The role of thalidomide in the management of erythema nodosum leprosum. **Leprosy Review**, v. 78, p. 197–215, 2007.
16. LILIC D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. **Curr Opin Infect Dis** 2002; 15(2):143-7.
17. GONZALES, R.E.J; VALDEBRAN-CANALES, M.A; GUIDOS-MORALES H.E Candidiasis Mucocutânea Crônica; Informe de un caso. **Revista Argentina de Pediatría**, 108(2):e37-e40 / e37, 2010.

FIGURAS



FIGURA 1: Onicomicose em dedos das mãos



FIGURA 2: Onicomicose em dedos dos pés