
ZIGOMICOSE EM EQUINOS – REVISÃO

Zygomycosis in Equines – a Review

Janaina Socolovski Biava

Aluna de pós-graduação do Departamento de Clínica de Grandes Animais da UNESP, Botucatu - SP.
e-mail: jsbiava@yahoo.com.br

Daniel Rudiger Ollhoff

Docente da Clínica e Cirurgia de Grandes Animais da PUCPR, Curitiba - PR.
e-mail: daniel.ollhoff@pucpr.br

Roberto Calderon Gonçalves

Docente do Departamento de Clínica de Grandes Animais da UNESP, Botucatu - SP.
e-mail: calderon@fmvz.unesp.br

Alexander Welker Biondo

Docente do Departamento de Medicina Veterinária da UFPR, Curitiba - PR.
e-mail: abiondo@uiuc.edu

Resumo

Com o objetivo de se conhecer um pouco mais sobre a Zigomicose, buscou-se oferecer esta revisão aos profissionais. A zigomicose é um complexo de doença piogranulomatosa, constituindo um grupo diverso de afecções micóticas de estreita semelhança anatomopatológica que afeta a pele, o tecido subcutâneo, o trato digestivo e o respiratório, especialmente de eqüinos, sendo também observado em: humanos, cães, gatos, ursos e bovinos. Os eqüinos são os mais atingidos e são acometidos nas formas cutânea e subcutânea. Há vários relatos da doença em regiões úmidas do Brasil. A zigomicose é de difícil tratamento tanto em animais como no homem, devido às características do agente, principalmente em função da estrutura de sua parede celular. Dentre várias drogas tradicionais no tratamento da zigomicose, saliente-se a anfotericina B, que possui diversos efeitos colaterais. Atualmente, tem sido indicada a imunoterapia, demonstrando-se bons resultados quando há diagnóstico precoce e correto, associado à limpeza cirúrgica de debris da região afetada. Nesse artigo, são abordados os aspectos micológicos, epidemiológicos, clínicos da zigomicose eqüina, assim como as técnicas diagnósticas disponíveis e as perspectivas terapêuticas com vistas ao sucesso desejado e ao bem-estar animal.

Palavras-chave: Eqüinos; Zigomicose; Imunoterapia.

Abstract

Zygomycosis is a complex pyogranulomatous disease which constitute a diverse group of mycotic affections of close anatomopathologic similarity that affects skin, subcutaneous tissue, gastrointestinal and respiratory tract, particularly in horses, but also observed in: human beings, dogs, cats, bears and bovines. Horses are the most affected species, mainly presented in the cutaneous and subcutaneous forms. There have been several reports of the disease in humid areas of Brazil. The zygomycosis is of difficult treatment in both animals and human beings due to the agent characteristics, mainly its cellular wall structure. Traditional drugs in its treatment, such as amphotericin B, have several side effects. Currently, immunotherapy has been indicated, showing good results when an early and correct diagnosis is associated to the cleaning of debris from the affected region. In this article the mycological, epidemiological and clinical aspects of equine zygomycosis were approached, as well as the available diagnostic techniques and the therapeutic perspectives towards the desired success and animal welfare.

Keywords: Equin; Zygomycosis; Immunotherapy.

DEFINIÇÃO

A Zigomicose constitui um grupo complexo de doenças piogranulomatosas que inclui a pitiose, conidiobolomicose e basidiobolomicose causada pelo *Pythium insidiosum*, *Conidiobolus coronatus* e *Basidiobolus haptosporus* (sinônimo *Basidiobolus ranarum*), respectivamente (AUER; STICK, 1999). A Zigomicose constitui um grupo diverso de afecções micóticas de estreita semelhança anatomopatológica, que acomete a pele e o tecido subcutâneo, o trato digestivo e o respiratório, especialmente de equinos (ROGRIGUES; LUVIZOTTO, 2000). A Pitiose também é conhecida como Tumor dos Pântanos e Alagadiços, Sanguessugas da Flórida, Fungo da Costa do Golfo e Câncer dos Pântanos (MARIELLO; DE BOER, 2000; SAVAGE, 2001; THOMASSIAN, 1997).

Etiologia

A zigomicose abrange as micoses subcutâneas causadas por fungos de vários gêneros, pertencentes à classe dos *Zygomycetes*, que são subdivididos em *pythiosis*, *conidiobolomycosis* e *Basidiobolomycosis* (RICHARDSON; SHANKLAND, 1995).

O *Hyphomyces destruens*, classificado como *Pythium insidiosum*, é um fungo zoospórico, classe dos *Oomycetes*, família *Pythiaceae* (SANTUARIO et al., 1998). O agente encontra-se em água estagnada e utiliza plantas aquáticas para seu ciclo biológico que inclui reprodução sexuada, o qual libera esporangiósporos móveis, liberados dos esporângios, aderem-se em plantas aquáticas e/ou restos vegetais em decomposição e em animais principalmente em locais com lesão de continuidade (RADOSTITS et al., 2002).

O *Conidiobolus coronatus* é um saprófita do solo e de plantas em decomposição. A infecção é adquirida pela inalação do esporo (RICHARDSON; SHANKLAND, 1995).

O *Basidiobolus ranarum* é encontrado no trato digestivo de rã, lagartos e morcegos insetívoros (LACAZ; PORTO; MARTINS, 1991). Segundo Thomassian (1997), há outras espécies de fungos e de outros microorganismos, além do *Hyphomyces destruens* (*Pythium insidiosum*), *Entomophthora coronata* (sinônimo *Conidiobolus coronatus*) e *Basidiobolus ranarum*, que se instalam no tecido subcutâneo do animal, tais como *Mucor pusillus* e outros gêneros, bem como *Absidia corymbifera* e *Rhizopus sp.*

DISTRIBUIÇÃO E IMPORTÂNCIA

Segundo Santuário et al. (1998), a zigomicose possui distribuição mundial. A maior ocorrência é registrada em áreas pantanosas, com temperaturas médias superiores a 25°C. Apesar de possuir distribuição mundial, sua frequência é baixa, refletindo-se no pouco conhecimento desta zoonose (MARIELLO; DE BOER, 2000). Estudos revelam que a incidência de lesões fúngicas cutâneas causadas por *Pythium insidiosum* é quatro vezes superior às causadas pelo *Basidiobolus haptosporus* e *Conidiobolus coronatus* (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000).

Sinais clínicos

Estas micoses cutâneas apresentam características lesionais macroscópicas e microscópicas muito similares, dificultando sua diferenciação clínica, condicionando seu estudo em um conjunto. As lesões localizam-se predominantemente na porção distal dos membros, região ventral do abdômen, tórax, pescoço e cabeça, em virtude do contato frequente dessas regiões com água e restos vegetais contaminados (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000). *Conidiobolus coronatus* causa lesões menores que da pitiose e suas lesões se localizam nas narinas, conduto nasais, cavidade bucal ou faringe. *Basidiobolus haptosporus* provoca lesões pruriginosas, ulcerativas e granulomatosas, apresentando superfície hemorrágica e edematosa e acometem a lateral do tronco, tórax, pescoço e cabeça (RADOSTITS et al., 2002). As lesões são intensamente pruriginosas, levando à automutilação (AUER; STICK, 1999).

Epidemiologia

Não há uma predileção por raça, idade ou sexo e a fonte de infecção são os zoósporos ambientais (LEAL et al., 2001). Sabe-se que a pitiose ocorre, predominantemente, durante estações chuvosas e as infecções por *Conidiobolus coronatus* e *Basidiobolus haptosporus* ocorrem o ano todo (RADOSTITS et al., 2002).

A espécie equina é a mais atingida, principalmente nas formas cutâneas e subcutâneas, seguida dos caninos, porém outras espécies podem ser acometidas (LEAL et al., 2001). Foram relatados por Leal et al. (2001) casos de pitiose em cães, felinos e bovinos no Pantanal brasileiro, sendo quinze casos de pitiose subcutânea em caninos, caracterizados por lesões crônicas, ulceradas e com múltiplos nódulos, assim como 11 casos de pitiose gastrointestinal caracterizados por inflamação granulomatosa acentuada no trato alimentar. Nos felinos, foi observado um caso com lesões na porção retrobulbar e nasal, causando destruição óssea. Nos bovinos, a pitiose apresentou-se como granuloma multifocal.

Trabalho realizado por Santuário et al. (1998) relata o caso de dois bezerros de corte no Pantanal, com 8 meses, sendo um macho e uma fêmea com *P. insidiosum*, sendo que o diagnóstico foi confirmado na morfologia, nos achados do agente etiológico em testes de imunoistoquímica e culturas no meio de “Sabouraud broth” e “Sabouraud dextrose Agar”. As lesões dos bovinos diferem daquelas dos equinos pela ausência de “Kunkers” – granulomas eosinofílicos com presença de massas necróticas.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é formulado juntando-se aspecto granulomatoso da lesão, presença de áreas necróticas com fístulas e canais que secretam uma substância viscosa, e núcleos e grumos calcificados, com as condições epidemiológicas relatadas (THOMASSIAN, 1997; LEAL et al., 2001). A histopatologia, o isolamento e a identificação do agente por meio de suas características culturais, morfológicas e

reprodutivas podem confirmar a suspeita clínica (LEAL et al., 2001). A mensuração de teste propõe que outros auxiliem no diagnóstico precoce: a imunoistoquímica, testes sorológicos, entre estes a técnica de imunodifusão em Ágar-gel (ID), a fixação do complemento (FC), a hipersensibilidade intradérmica (HI). A ID possui alta sensibilidade e especificidade para detectar anticorpos anti *P. insidiosum*. O teste de ELISA apresenta especificidade semelhante ao ID, porém maior sensibilidade (LEAL et al. 2001). Brown et al. (1988) descreveram pela primeira vez o método de imunoistoquímica para diagnóstico da pitiose equina, que foi posteriormente utilizado por vários autores (HOWERTH; BROWN; CROWDER, 1989; FISCHER et al., 1994; PURCELL et al., 1994). O teste imunoistoquímico de coloração, utilizando técnica de peroxidase indireta, difere o *P. insidiosum* de outros fungos. Ele consiste na coloração seletiva das hifas de *P. insidiosum* e na ausência de coloração das hifas de fungos dos gêneros *Basidiobolus* e *Conidiobolus*, com base em cortes histológicos de material fixado em formalina (RADOSTITS et al., 2002).

Para Mariello et al. (2000), a biópsia de tecido e de tumores submetidos ao exame histológico facilita a identificação (inflamação piogranulomatosa com grandes quantidades de eosinófilos), assim como a cultura microbiológica de exame citológico do exsudato e de “swab” obtidos de células tumorais. Os autores revelam que podem ser observadas na cultura microbiológica hifas de 2,6 a 6,4 mm de diâmetro, de parede celular espessa e tamanho irregular.

Segundo Rodrigues e Luvizotto (2000), hifas encontradas na pitiose apresentam-se com pouca definição de septos e brotamentos em ângulo reto. Auer e Stick (1999) consideram essa detecção pouco confiável, pois o método baseia-se unicamente na presença ou ausência de hifas; porém para Rogrigues e Luvizotto (2000), o exame citológico direto proveniente da lesão ou esfregaço tecidual é capaz de detectar 63% dos casos.

Pelo método de Gömori (GMS), corado pela prata mentanamina, foram observadas hifas irregulares e ramificadas no centro ou na periferia dos “Kunkers” (LEAL et al., 2001).

TRATAMENTO

Vários tratamentos têm sido instituídos utilizando métodos químicos (antifúngicos), cirúrgicos e imunoterápicos, sendo seu sucesso influenciado pelo tamanho da lesão, local e duração das lesões, assim como a idade e o estado nutricional do animal. Outro fator importante em animais e humanos é a característica do agente, sobretudo a composição de sua parede celular. Os fungos verdadeiros possuem quitina em sua parede, enquanto o *Pythium* contém celulose e α -glucanos. A membrana plasmática não contém esteróides, como o ergosterol, que é o componente-alvo de ação da maioria das drogas antifúngicas (FOIL, 1996). Devido a essas características, as drogas antifúngicas tradicionais são ineficientes contra o *P. insidiosum* (FOIL, 1996; SATHAPATAYAVONGS et al., 1989).

A imunoterapia surgiu como uma alternativa concreta para o controle da doença e tem apresentado resultados promissores (MILLER, 1981; LEAL et al., 2001). A imunoterapia é um preparado de cultura fúngica fenolizado exposto a ondas ultra-sônicas e usada pré-operatoriamente para intensificar a remoção completa de tecidos infectados (MARIELLO DE BOER, 2000). Segundo Newton e Schumacher (1997), a imunoterapia pode ser combinada com antibióticoterapia com o objetivo de controlar as infecções bacterianas secundárias. A imunoterapia pode ser realizada utilizando-se vários antígenos derivados do *P. insidiosum*. O índice de cura aproxima-se a 100% quando o tratamento é precedido de remoção ou debridamento cirúrgico das lesões. Quando usada isoladamente, apresenta sucesso de 50%. A aplicação do composto leva a reações como inchaço, dor e aumento de temperatura no local das injeções ou formações de abscessos (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000). Cavalos que respondem à imunoterapia apresentam os primeiros sinais de melhora geralmente entre 7 a 21 dias após a primeira aplicação, observando-se a redução do prurido e das quantidades de secreções (exsudato) da ferida e estabilização do tamanho da lesão.

As lesões cicatrizam após os primeiros 14 ou 21 dias e os “Kunkers” são expelidos e há pequena quantidade de exsudato na superfície da lesão. A epitelização do tecido de granulação sadio inicia-se nos 14 a 21 dias seguintes às injeções iniciais e continua bem após a completa imunoterapia. As lesões mais crônicas são mais difíceis de tratar, são pouco responsivas à imunoterapia e geralmente há fatores complicantes, ou seja, infecções secundárias (NEWTON; SCHUMACHER, 1997). A excisão cirúrgica é o tratamento mais eficaz, embora o reaparecimento seja comum (30%) com lesões maiores. A ablação do micetoma com *laser* pode diminuir a taxa de recidiva (RADOSTITS et al., 2002).

Apesar da taxa de recidiva relativamente alta, a excisão cirúrgica é a mais utilizada e a que apresenta os melhores resultados, quando realizada o mais precocemente e de forma mais abrangente. A localização e extensão da lesão e o envolvimento de estruturas adjacentes podem influenciar nos resultados do tratamento cirúrgico, em virtude da dificuldade de remoção de todos os focos infecciosos. A excisão deve contemplar as bordas da pele, ao redor da região ulcerada, que aparentemente encontra-se íntegra. Durante a cirurgia, existe a probabilidade de ocorrer hemorragias que podem ser contidas por cauterização, ligadura de vasos ou bandagens compressivas. A cicatrização ocorre por segunda intenção e a ocorrência é um achado comum especialmente quando o tecido comprometido não foi totalmente removido. Entre os tratamentos mais comumente associados à excisão cirúrgica, ressalta-se a administração de anfotericina B (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000).

As drogas antifúngicas sistêmicas não são particularmente eficazes no tratamento destas doenças, porém as drogas mais utilizadas até o momento são: anfotericina B, cetoconazole, miconazole, fluconazole e itraconazole, além dos compostos iodínicos como iodeto de potássio a 10% e sódio (LEAL et al., 2001; SALLIS; PEREIRA; RAFFI, 2003). A anfotericina B sistêmica combinada com anfotericina B tópica pode ser curativa em casos isolados. A anfotericina é administrada na dose de 0,3 mg/kg em glicose 5% IV diariamente até a dose total de 350 mg/kg. Essa dose é então administrada em dias alterados até a cura do animal. Além disso, as lesões são tratadas topicamente com compressas de gazes embebidas em soluções anfotericina B e dimetilsulfóxido (DMSO), que objetiva aumentar a penetração da droga no local, sendo 50 mg de anfotericina em 10 ml de água estéril e 10 ml de DMSO. A anfotericina também pode ser injetada nas lesões (MARIELLO DE BOER, 2000). A utilização de anfotericina B, além de tornar o tratamento altamente dispendioso, apresenta efeitos colaterais de hepato e nefrotoxicidade e anemia, sendo necessário o controle diário das concentrações séricas de creatinina e de nitrogênio, assim como hidratação do paciente (THOMASSIAN, 1997). Lesões fúngicas respondem ao tratamento intravenoso com iodeto de sódio (1g/13 kg de peso corpóreo) ou por via oral com iodeto de potássio, 6 a 10 g/dia durante 7 dias (RADOSTITS et al., 2002). A análise preliminar de estudos realizados por Rodrigues e Luvizotto (2000) demonstrou que a associação da excisão cirúrgica abrangente à administração por via oral de iodeto de potássio na dose de 67 mg/kg de massa corporal, por período de tempo mínimo de 30 dias, foi capaz de curar vários animais severamente acometidos, ausente de recidiva da lesão ou qualquer tipo de efeito colateral.

PROGNÓSTICO

O prognóstico depende da localização da lesão, uma vez que leva a um prurido intenso e o animal se automutila, podendo afetar estruturas adjacentes como tendões, articulações, fâscias e tecido ósseo, agravando o quadro e tornando o prognóstico desfavorável. A linfadenopatia regional é freqüente, proporcionando a disseminação do agente a regiões distantes como trato gastrointestinal e os pulmões (RODRIGUES; LUVIZOTTO, 2000). A evolução é rápida para animais debilitados que, devido ao prurido, dilaceraram a ferida, causando um sangramento profuso, levando a um emagrecimento progressivo e debilidade geral que culmina na morte do animal (LEAL et al., 2001).

REFERÊNCIAS

- AUER, J. A.; STICK, J. A. **Auer & Stick equine surgery**. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1999.
- BROWN, C. et al. Use of immunohistochemical methods for diagnosis of equine pythiosis. **American Journal of Veterinary Research**, Schaumburg, v. 49, n. 11, p. 1866-1868, 1988.
- FISCHER, J. R. et al. Gastrointestinal pythiosis in Missouri dogs: eleven cases. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Davis, v. 6, p. 380-382, 1994.
- FOIL, C. S. Update on pythiosis (Oomycosis). In: THE NORTH AMERICAN VETERINARY CONFERENCE, 1996, Orlando. **Proceedings...** Orlando: Bayer Animal Health, 1996. p. 57-63.
- HOWERTH, E. W.; BROWN, C. C.; CROWDER, C. Subcutaneous pythiosis in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, Davis, v. 1, p. 81-83, 1989.
- LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C. Zigomicose. In: _____. **Micologia médica**. São Paulo: Sarvier, 1991. p. 355-371.
- LEAL, A. B. M. et al. Pitiose eqüina no Pantanal brasileiro: aspectos clínico-patológicos de casos típicos e atípicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 4, p. 151-156, 2001.
- MARIELLO, K. A.; DE BOER, D. J. Enfermidades da pele. In: REED, S., M.; BAYLY, W. M. **Medicina interna eqüina**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. p. 460-461.
- MILLER, R. I. Treatment of equine phycomycosis by immunotherapy and surgery. **Australian Veterinary Journal**, St. Leonards, v. 57, p. 377-382, 1981.
- NEWTON, J.; SCHUMACHER, J. Pythiosis. In: ROBINSON, N. E. **Current therapy in equine medicine**. Philadelphia: WB. Saunders Company, 1997. p. 396-397.
- PURCELL, K. L.; et al. Jejunal obstruction caused by a *Pythium insidiosum* granuloma in a mare. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Davis, v. 205, n. 2, p. 337-339, 1994.
- RADOSTITS, O. M. et al. **Clínica veterinária**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- RICHARDSON, M. D.; SHANKLAND, G. S. *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia, and Other Agents of Systemic and Subcutaneous Zygomycoses*. In: MURRAY, P. R. et al. **Manual of clinical microbiology**. 6. ed. Washington: ASM Press, 1995. p. 809-824.
- RODRIGUES, C. A.; LUVIZOTTO, M. C. R. Zigomicose e pitiose cutânea em eqüinos: diagnóstico e tratamento. **Revista de Educação Continuada do CRMV-SP**, São Paulo, v. 3, n. 3, p. 3-11, 2000.
- SALLIS, E. S. V.; PEREIRA, D. I. B.; RAFFI, M. B. Pitiose cutânea em eqüinos: 14 casos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 5, p. 899-903, 2003.
- SANTURIO, J. M. et al. Cutaneous Pythiosis insidiosus in calves from the Pantanal region of Brazil. **Mycopathologia**, v. 141, p. 123-125, 1998.
- SATHAPATAYAVONGS, B., et al. Human pythiosis associated with thalassemia hemoglobinopathy syndrome. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 159, n. 2, p. 274-280, 1989.
- SAVAGE, J. C. **Segredos em medicina de eqüinos**. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- THOMASSIAN, A. **Enfermidades dos cavalos**. 3. ed. São Paulo: Varela, 1997.

Recebido em: 18/10/2006

Received in: 10/18/2006

Aprovado em: 30/03/2007

Approved in: 03/30/2007