

Manual de Manejo da Doença de Jorge Lobo

Brasil, 2025

É permitida a adaptação e a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte, para fins não comerciais, e sob a licença CC BY-NC-SA 4.0.

Elaboração, distribuição e informações

Hospital Israelita Albert Einstein

Este manual foi produzido pelo Projeto APTRA-LOBO: Acompanhamento Prospectivo do Tratamento da Lobomicose no SUS, Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS).

Coordenação geral

Draurio Barreira Cravo Neto

Diretor do Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Fernanda Dockhorn Costa Johansen

Coordenadora-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias não Tuberculosas.

Marines Dalla Valle Martino

Coordenadora do Setor de Microbiologia da Medicina Diagnóstica da Sociedade Beneficente Israelita Albert Einstein, Coordenadora do projeto APTRA-LOBO: Acompanhamento Prospectivo do Tratamento da Lobomicose no SUS.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Manual de manejo da doença de Jorge Lobo [livro eletrônico] / Marcos Cesar Florian...[et al.]; coordenação Draurio Barreira Cravo Neto, Fernanda Dockhorn Costa Johansen, Marines Dalla Valle Martino. -- São Paulo: Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, 2025. PDF

Outros autores: Marcus de Melo Teixeira, Alex Panizza Jalkh, Rui Rafael Durlacher, João Nobrega de Almeida Júnior, Marines Dalla Valle Martino, Mario Roberto Trindade.

Bibliografia.

ISBN 978-85-65053-12-9

1. Fungos 2. Medicina e saúde 3. Micoses 4. Pele - Doenças I. Florian, Marcos Cesar. II. Teixeira, Marcus de Melo. III. Jalkh, Alex Panizza. IV. Durlacher, Rui Rafael. V. Almeida Júnior, João Nobrega de. VI. Martino, Marines Dalla Valle. VII. Trindade, Mario Roberto. VIII. Cravo Neto, Draurio Barreira. IX. Johansen, Fernanda Dockhorn Costa.

25-258078

CDD-610

Índices para catálogo sistemático:

1. Medicina e saúde 610

Elaborada pelo Sistema Einstein Integrado de Bibliotecas

Autores

Marcos César Florian – Universidade Federal de São Paulo

Marcus de Melo Teixeira – Universidade de Brasília

Franciely Gonçalves – Serviço Estadual de Dermatologia do Acre- SEDA,
Centro Universitário UNINORTE

Alex Panizza Jalkh – Fundação de Medicina Tropical de Manaus

Rui Rafael Durlacher – Centro de Medicina Tropical de Rondônia

João Nobrega de Almeida Júnior – Hospital Israelita Albert Einstein e
Universidade Federal de São Paulo

Marines Dalla Valle Martino – Hospital Israelita Albert Einstein

Mario Roberto Trindade – Hospital Israelita Albert Einstein

Supervisão

Bruna Emanuelle Alvarenga Fanis

Lígia Lins Frutuoso

Luiza Ohana Harada

Maiko Luis Tonini

Renata Vieira Bueno

Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e
Micobactérias não Tuberculosas (CGTM/DATHI/SVSA/MS)

Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções
Sexualmente Transmissíveis – DATHI

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA

Ministério da Saúde

Listas de figuras

Figura 1. Microscopia de tecido infectado mostrando leveduras de *Paracoccidioides lobogeorgii*.

Figura 2. Forma localizada da Doença de Jorge Lobo.

Figura 3. Forma disseminada na Doença de Jorge Lobo.

Figura 4. Formas clínicas da Doença de Jorge Lobo.

Figura 5. Leveduras de *Paracoccidioides lobogeorgii* em microscopia direta obtida de biópsia simples de pele com *punch* de 1 mm (KOH 20%).

Figura 6. Infiltrado inflamatório ocupando a derme com a faixa de Unna/Grenz (Hematoxilina-Eeosina 100x).

Figura 7. Granuloma macrofágico com células gigantes multinucleadas, sem necrose. Estruturas fúngicas globoides (Hematoxilina-Eosina 400x).

Figuras 8. Estruturas fúngicas globoides visualizadas pela coloração do ácido periódico de Schiff (PAS-400x).

Figura 9. Biópsia com coloração de Gomori-Grocott (metenamina de prata).

Figura 10. Camundongo inoculado com *Paracoccidioides lobogeorgii* com lesão no coxim plantar.

Figura 11. Algoritmo decisório para diagnóstico e encaminhamento dos pacientes com suspeita de Doença de Jorge Lobo.

Figura 12. Algoritmo decisório terapêutico inicial para a Doença de Jorge Lobo.

Figura 13. Paciente com lesão de Doença de Jorge Lobo e transformação carcinomatosa em membro superior direito.

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1. Principais interações medicamentosas com itraconazol.

Listas de siglas e abreviaturas

µm – Micrometro

CEC – Carcinoma espinocelular

DJL – Doença de Jorge Lobo

DNA – Ácido desoxirribonucleico

KOH – Hidróxido de potássio

mg – Miligramas

mL – Mililitro

MLST – *Multilocus sequence typing*

PAS – Ácido Periódico Schiff

PIX – Parque Indígena do Xingu

rDNA – Ácido desoxirribonucleico ribossomal

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

Sumário

APRESENTAÇÃO	9
1. INTRODUÇÃO	10
Histórico	10
Etiologia da doença e do agente infectante	11
Biologia do <i>Paracoccidioides lobogeorgii</i>	12
Objetivos do manual	14
2. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	15
3. ASPECTOS CLÍNICOS	15
4. EXAMES DE APOIO AO DIAGNÓSTICO	21
5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	28
6. CRITÉRIOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO	31
7. ALGORITMOS DE MANEJO DA DOENÇA DE JORGE LOBO	32
8. CASOS ESPECIAIS	34
9. REFERÊNCIAS	38
Anexo I	42

APRESENTAÇÃO

A Doença de Jorge Lobo (DJL), ou lobomicose, é uma micose cutânea crônica de caráter endêmico, principalmente na Amazônia ocidental, e se destaca entre as condições mais negligenciadas no campo das micoses tropicais (1,2). Causada pelo fungo *Paracoccidioides lobogeorgii* (anteriormente denominado *Lacazia loboi*), a doença acomete, de forma desproporcional, as populações extrativistas que habitam as áreas mais remotas da floresta amazônica, como seringueiros, pescadores, piabeiros, coletores de castanha, açaí e óleos vegetais, e extrativistas de madeira e fibra vegetal (3,4). A infecção ocorre por meio da penetração do fungo em lesões traumáticas na pele, avançando para o tecido subcutâneo e originando lesões nodulares semelhantes a queloides em áreas expostas e mais frias do corpo, como orelhas, pernas e braços. A DJL pode causar desfiguração severa e incapacitação, além de exercer um impacto psicológico profundo, afetando a qualidade de vida, a autoestima e a inserção social dos indivíduos afetados. As populações atingidas, frequentemente já vulnerabilizadas devido à precariedade socioeconômica, enfrentam, ainda, outras barreiras como o isolamento geográfico, a falta de infraestrutura e a escassez de profissionais de saúde capacitados. A ausência de crescimento do fungo em meios de cultura e a carência de tratamentos eficazes tornam o manejo clínico um desafio importante. Esse cenário evidencia a necessidade urgente de uma mobilização coordenada para enfrentar a doença. É essencial investir em pesquisa científica para o desenvolvimento de métodos diagnósticos e terapêuticos inovadores, além de implementar políticas públicas de saúde que priorizem o diagnóstico precoce, o tratamento adequado e a educação em saúde para as populações atingidas.

Este manual foi elaborado como uma ferramenta prática para apoiar profissionais de saúde e gestores na compreensão, prevenção e manejo da DJL. Reunindo conhecimento atualizado e evidências científicas recentes, esperamos contribuir para a melhoria das práticas clínicas e a formulação de políticas de saúde mais eficazes, fortalecendo a resposta integrada a essa doença negligenciada.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

A DJL foi descrita pela primeira vez em 1931, pelo dermatologista Jorge Oliveira Lobo, na cidade de Recife, Pernambuco. O dermatologista relatou o primeiro caso de uma nova micose, publicando seus achados na Revista Médica de Pernambuco sob o título "*Um caso de blastomicose produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife*" (5). O paciente, um homem de 52 anos, trabalhava como extrativista nos seringais da Amazônia na década de 1910, e apresentava, há cerca de 19 anos, nódulos agrupados na região lombar e glútea. Exames de microscopia direta e estudos anatomo-patológicos identificaram estruturas parasitárias que apresentavam características morfológicas semelhantes às das leveduras do *Paracoccidioides brasiliensis*, porém dispostas em forma de cadeia. Nessa ocasião, a doença foi denominada como blastomicose queloidiana. O segundo caso foi registrado em 1938 em um homem de 55 anos, que realizava atividades florestais, como pesca e extrativismo vegetal, no estado do Amazonas. As lesões foram descritas no pavilhão auricular do paciente, apresentando uma evolução de 12 anos (6). Em 1941, Rocha e colaboradores relataram o terceiro caso de DJL originado na região Amazônica, destacando o caráter queloidiano das lesões observadas (7).

Desde então, diversos casos foram relatados em diferentes estados brasileiros (Acre, Rondônia, Amazonas, Pará e Maranhão) e países inseridos na Bacia Amazônica (Peru, Colômbia, Bolívia, Equador, Venezuela, Suriname, Guiana Francesa e Guiana), estabelecendo a zona endêmica da doença (4). Vale a pena ressaltar que entre, as décadas de 1950 e 1990, dezenas de casos da DJL foram observadas no povo indígena Kaiabi (atualmente denominado Kawaiwete) que habitavam o norte do Mato Grosso e sul do Pará, sugerindo uma área de possível ocorrência aumentada (8). Casos importados também foram descritos em diversos países fora da área endêmica, como Estados Unidos, Canadá, México, Espanha, França, Panamá, Costa Rica e África do Sul. Entretanto, os indivíduos afetados reportaram ter visitado países inseridos no bioma amazônico (9,10).

Em mais de 100 anos, a DJL continua a impactar vidas, especialmente na Amazônia Ocidental do Brasil. No país, os casos se concentram na região amazônica, com 496 dos 907 casos registrados no mundo (55% do total) detectados no Acre, evidenciando a urgência de ações coordenadas para o enfrentamento dessa micose negligenciada (2).

1.2 Etiologia da doença e do agente infectante

A etiologia e a nomenclatura da doença têm sido fontes de controvérsias taxonômicas e terminológicas desde o primeiro relato (3). Isso ocorre, em parte, devido à impossibilidade de cultivar as leveduras presentes nos tecidos infectados usando métodos microbiológicos aplicados à micologia médica, bem como à falta de uma denominação proposta por Jorge Lobo para o agente causador. Ao contrário da paracoccidioidomicose, descrita por Adolpho Lutz em 1908 (11) e cujo agente etiológico, o *P. brasiliensis*, foi nomeado por Floriano Paulo de Almeida em 1929 (12), a DJL sofreu pela ausência de uma denominação precisa para o agente causador. Em 1999, um esforço foi feito para reclassificar o fungo como *Lacazia loboi*, em homenagem a Carlos da Silva Lacaz, com base em estudos filogenéticos que demonstraram que esse era um táxon distinto de *P. brasiliensis* (13). Além das complicações na identificação do agente infeccioso, casos semelhantes da doença foram observados em golfinhos, adicionando complexidade ao entendimento da etiologia da DJL (14). No entanto, foi somente com o advento da biologia molecular que a verdadeira natureza do agente etiológico começou a ser desvendada, permitindo uma revisão taxonômica mais precisa e baseada em evidências, apesar de o fungo ser incultivável. Uma observação crucial que alterou a abordagem da taxonomia do gênero *Paracoccidioides* ocorreu quando Rotstein *et al.* sequenciaram células leveduriformes obtidas de tecidos de golfinhos infectados nos Estados Unidos. Os pesquisadores descobriram que a sequência de 28S rDNA do patógeno do golfinho apresentava alta identidade com as sequências de DNA de *P. brasiliensis* (15). Outros estudos confirmaram que o DNA extraído de golfinhos infectados no Brasil, Cuba, Japão e Estados Unidos colocava o patógeno dos golfinhos junto às espécies cultiváveis de *Paracoccidioides* e filogeneticamente

divergente das sequências de DNA do patógeno humano descrito por Jorge Lobo (13, 22). Os pesquisadores concluíram que as sequências de DNA do patógeno não cultivável dos golfinhos e do patógeno humano descrito por Jorge Lobo representavam espécies distintas dentro do gênero *Paracoccidioides*. A introdução dos nomes *Paracoccidioides lobogeorgii* para o patógeno humano e *Paracoccidioides ceti* para o patógeno dos cetáceos encerrou um longo período de incertezas, estabelecendo uma base sólida para a nomenclatura e taxonomia dessas espécies (3). A distribuição filogenética atual do gênero *Paracoccidioides*, baseada em tipagem por sequências multilocus (MLST) e análise de genoma completo, apoia o reconhecimento de, pelo menos, sete espécies distintas. Estas incluem *Paracoccidioides brasiliensis*, *Paracoccidioides venezuelensis*, *Paracoccidioides restrepensis*, *Paracoccidioides americana* e *Paracoccidioides lutzii*, *Paracoccidioides lobogeorgii* e *Paracoccidioides ceti* (3,17,18). A representação esquemática da distribuição filogenética das espécies de *Paracoccidioides*, com base nos dados de MLST, indica que *P. lobogeorgii* e *P. lutzii* compartilham um ancestral comum, enquanto *P. ceti* e as demais espécies divergem de outro ancestral comum (3).

1.3 Biologia do *Paracoccidioides lobogeorgii*

Um dos maiores desafios no estudo da biologia do *P. lobogeorgii* é sua incapacidade de ser cultivado em meios de cultura, o que dificulta o entendimento aprofundado de sua biologia e patogenicidade. Estudos de taxonomia molecular classificaram esse fungo como membro da família *Ajellomycetaceae*, que inclui vários fungos conhecidos por causar micoses sistêmicas, afetando principalmente o sistema respiratório, mas que podem se disseminar para outras partes do corpo (19). Membros notáveis dessa família incluem *P. brasiliensis* e *P. lutzii* (agentes causadores da paracoccidioidomicose), *Histoplasma spp.* (responsável pela histoplasmose), e *Blastomyces spp.* (responsável pela blastomicose). No entanto, *P. lobogeorgii* está exclusivamente associado a infecções subcutâneas, apresentando lesões cutâneas crônicas e de crescimento lento, ao invés de causar doenças pulmonares primárias. Uma característica distinta dos fungos da família *Ajellomycetaceae*, embora não

compartilhada por *P. lobogeorgii*, é a capacidade de crescer na forma filamentosa à temperatura ambiente (aproximadamente 24 °C) e de se transformar em levedura durante a infecção ou in vitro a temperaturas entre 35–37 °C (19). A forma filamentosa de *P. lobogeorgii* é completamente desconhecida. Entretanto, sua forma patogênica se apresenta com morfologia ovoide, possuindo uma parede espessa e refringente (Figura 1).

Figura 1. Microscopia de tecido infectado mostrando leveduras de *Paracoccidioides lobogeorgii*.

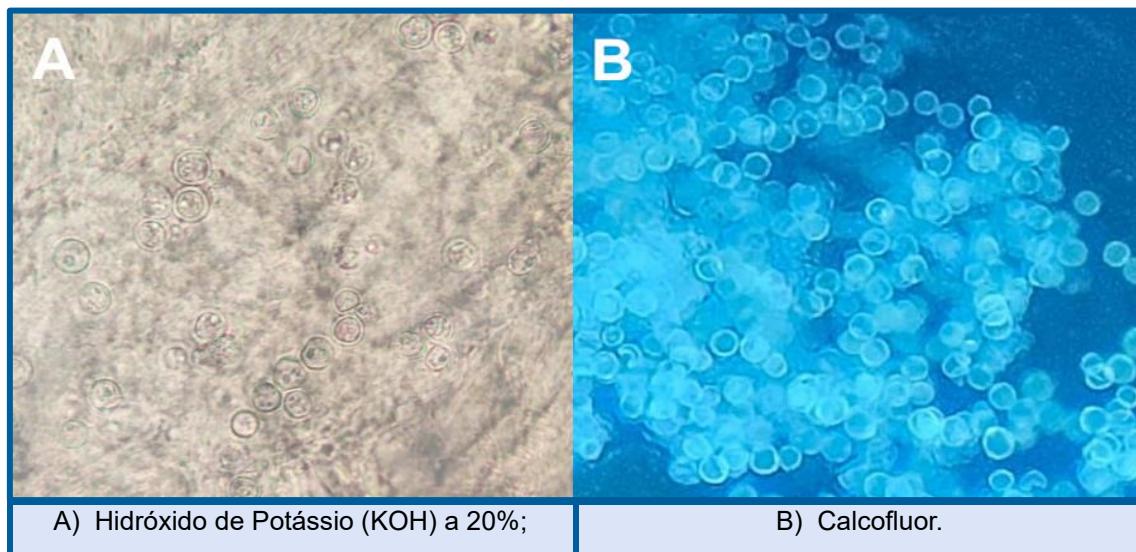


Foto: Mario Roberto Trindade, Hospital Israelita Albert Einstein.

As células podem aparecer isoladas ou organizadas em cadeias curtas ou longas, interconectadas por tubos finos. Estudos empregando a microscopia eletrônica revelaram que *P. lobogeorgii* é multinucleado, com um citoplasma rico em organelas, incluindo mitocôndrias, retículo endoplasmático, ribossomos, além de vesículas e gotículas lipídicas (20,21). A parede celular de *P. lobogeorgii* é composta por três camadas, dispostas uma sobre a outra. A camada mais externa possui placas sobrepostas com uma aparência eriçada (22).

Ainda não se sabe se o fungo possui uma fase ambiental ou se é um parasita obrigatório. Vilela *et al.* propõem que o ancestral de *P. lobogeorgii* possuía a capacidade de crescer em meio de cultura artificial, mas perdeu essa habilidade ao longo do tempo como resultado de sua adaptação ao parasitismo (23). Além disso, é importante ressaltar que o fungo é classificado como oligotérmico, o que ajuda a explicar por que as lesões se manifestam predominantemente em regiões mais frias do corpo, como as orelhas e extremidades das mãos (24).

Contudo, essas hipóteses ainda carecem de evidências experimentais conclusivas. A patogenicidade de *P. lobogeorgii* está fortemente ligada à sua capacidade de persistir no tecido subcutâneo sem provocar uma resposta imunológica sistêmica agressiva. Estudos histopatológicos mostram que o fungo pode sobreviver por longos períodos no tecido enquanto encapsulado por células inflamatórias que formam granulomas, o que pode ser uma estratégia de evasão imunológica (25,26).

1.4 Objetivos do manual

Este manual foi elaborado com o compromisso de oferecer suporte aos profissionais de saúde e gestores públicos no enfrentamento da DJL. O objetivo do manual é fornecer ferramentas práticas para melhorar o diagnóstico, tratamento e prevenção, além de fortalecer a capacidade de acolher e cuidar das populações afetadas. Para ampliar a compreensão da doença e de suas implicações, são apresentadas informações atualizadas e baseadas em evidências científicas. Assim, espera-se que este material contribua para reduzir o impacto dessa micose negligenciada, e inspire uma abordagem mais humana e integrada à saúde, especialmente nas comunidades mais vulneráveis.

2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Após o primeiro caso da DJL, descrito em 1931, novos casos têm sido diagnosticados, principalmente na região amazônica e na América Central, em pessoas que têm contato direto com a floresta. Esse contato é o principal fator de risco conhecido para a aquisição da doença, que afeta, sobretudo, os extratores de látex de seringais do estado do Acre (27). É especulado que o fungo possa estar associado a plantas ou detritos vegetais em áreas úmidas, que poderiam servir como habitat natural.

Baruzzi *et al.* foram os primeiros a demonstrar a relação entre a localização geográfica e a DJL. Os autores mostraram que, após a transferência dos indígenas Kaiabi da região do rio Tapajós (territórios originais dessa etnia) para o Parque Indígena do Xingu, 400 quilômetros a leste do local original, não foram detectados novos casos autóctones da doença nessa população (8).

Os dados sobre a ocorrência da doença no Brasil são escassos, porém, nos últimos anos, a maioria dos casos no país são registrados no Programa Estadual de Dermatologia do Acre (2). Um estudo retrospectivo identificou 249 pacientes com diagnóstico de DJL no Acre entre 1998 e 2008, com prevalência calculada de 3,05/100.000 habitantes, sendo o estado responsável por cerca da metade dos casos reportados no mundo (27). Em Manaus, 54 casos foram registrados entre 1973 e 1983 provenientes dos estados do Amazonas, Acre, Rondônia, Pará e Roraima (28). No Serviço de Dermatologia da Universidade Federal do Pará, foram registrados 23 casos novos de 1996 a 2005 (24).

Um resultado importante do acompanhamento dos casos da doença em meio aos indígenas Kaiabi, entre 1965 e 2019, é que uma cura espontânea não foi observada (29), o que significa que cada novo caso se torna um caso prevalente ao longo do tempo. Estima-se que um número maior de casos ainda não foi diagnosticado, evidenciando a possível subestimação do número de pessoas acometidas pela DJL (2,35). Vale ressaltar que há dificuldade para obtenção de dados precisos acerca ocorrência da doença, por não se tratar de um agravo de notificação compulsória, o que pode contribuir para sobreposição de contagem de casos entre as regiões.

3 ASPECTOS CLÍNICOS

3.1 Suspeição diagnóstica

A DJL deve ser uma das principais hipóteses diagnósticas em pacientes que apresentam lesões cutâneas crônicas e que residem ou trabalham em áreas endêmicas da Amazônia Ocidental. Esses pacientes frequentemente apresentam histórico de atividades com exposição ao fungo por meio do contato direto com a vegetação, como na extração de recursos naturais, agricultura, pesca ou trabalhos florestais (2).

As lesões iniciais podem ser pequenas, indolores e nodulares, mas tendem a crescer lentamente ao longo dos anos. Devido à natureza crônica e progressiva da doença, as lesões, muitas vezes, permanecem sem tratamento por longos períodos, o que pode levar a eventuais complicações.

3.2 Definição de caso

3.2.1 Caso suspeito

Paciente oriundo de área endêmica, o qual apresenta lesões cutâneas persistentes, caracterizadas por nódulos, placas ou úlceras que evoluem lentamente e têm uma localização típica em áreas expostas, como membros inferiores, membros superiores, orelhas e face.

3.2.2 Caso confirmado

Paciente suspeito com identificação morfológica do fungo por exame micológico direto e/ou histopatológico em amostras de biópsias de pele. A presença de leveduras esféricas com parede espessa e brotamento em cadeia é bastante característica. Normalmente, há presença de fungos em grande quantidade, exceto em lesões cutâneas atróficas.

3.3 Formas clínicas

Baruzzi e Lacaz propuseram uma classificação das formas clínicas da Doença de Jorge Lobo, que é importante para orientar o tratamento e monitoramento da doença (8). Essa classificação considera a extensão e a distribuição das lesões.

3.3.1 Forma localizada

Na forma localizada (Figura 2), as lesões estão restritas a uma única região anatômica, como uma perna, um braço ou uma das orelhas. Essas lesões tendem a ser solitárias ou em número limitado, e apresentam um crescimento relativamente lento. A forma localizada, em geral, tem um melhor prognóstico, pois pode ser abordada cirurgicamente, além de ser passível de tratamento farmacológico. A exérese cirúrgica deve ser completa para minimizar o risco de recidiva (1,2,30).

Figura 2. Forma localizada da Doença de Jorge Lobo.



Foto: Doutora Franciele Gonçalves, Programa Estadual de Dermatologia do Acre.

3.3.2 Forma disseminada

A forma disseminada (Figura 3) caracteriza-se pela presença de múltiplas lesões em diferentes partes do corpo (1,8,24). Essa forma costuma ser mais agressiva e frequentemente é associada a uma resposta imunológica comprometida (31,32). As lesões podem se espalhar por contiguidade, por via linfática, ou até mesmo por via hematogênica, embora esta última seja rara. O tratamento da forma disseminada é mais complexo e requer uma abordagem combinada, incluindo tratamento farmacológico prolongado e, em alguns casos, intervenções cirúrgicas (2,24).

Figura 3. Forma disseminada na Doença de Jorge Lobo.



Foto: Doutora Franciely Gonçalves, Programa Estadual de Dermatologia do Acre.

3.4 Manifestações dermatológicas

A DJL pode apresentar diferentes manifestações dermatológicas (Figura 4), dependendo da resposta imune do paciente (9,38,39) e do tempo de evolução da doença (8,24):

- Aspecto nodular: apresenta-se como nódulos subcutâneos, firmes e indolores, com coloração variando do tom da pele a marrom-escuro. Pode estar presente o prurido. Esses nódulos podem coalescer, formando massas maiores.
- Aspecto ulcerado: lesões que sofrem ulceração, expondo o tecido subjacente. Essa forma está associada a um maior risco de infecção secundária, podendo ser dolorosa.
- Aspecto queloidiano: caracteriza-se por lesões com aspecto de quebedo, mais firmes, espessas e elevadas. Essa forma é mais evidente em lesões mais antigas.
- Aspecto infiltrativo: as lesões se espalham de forma difusa, sem limites definidos, infiltrando extensas áreas da pele. Esse tipo de lesão, geralmente associada ao tempo longo de evolução, pode causar deformidades graves e sua abordagem terapêutica é mais complexa, envolvendo abordagem cirúrgica e farmacológica.
- Outras apresentações podem ocorrer: macular, em placas, gomosa, verrucosa, esclerodermiforme, atrófico-cicatricial.

Figura 4. Formas clínicas da Doença de Jorge Lobo.



A) lesão em forma de placa ulcerada; B) Lesão em forma de placa; C) Lesão infiltrativa; D) lesão em forma de nódulo; E) lesões com forma queloidiana.

Foto: Doutora Franciely Gonçalves, Programa Estadual de Dermatologia do Acre; Dr. Alex Panizza Jalkh, Fundação de Medicina Tropical, Manaus.

4 EXAMES DE APOIO AO DIAGNÓSTICO

A confirmação diagnóstica da DJL pode ser facilmente obtida por meio da observação microscópica das estruturas fúngicas características de *P. lobogeorgii*, que apresentam formato arredondado ou oval, com dimensões entre 6 µm e 12 µm, e uma parede celular birrefringente (Figura 5).

Figura 5. Leveduras de *Paracoccidioides lobogeorgii* em microscopia direta obtida de biópsia simples de pele com *punch* de 1 mm (KOH 20%).

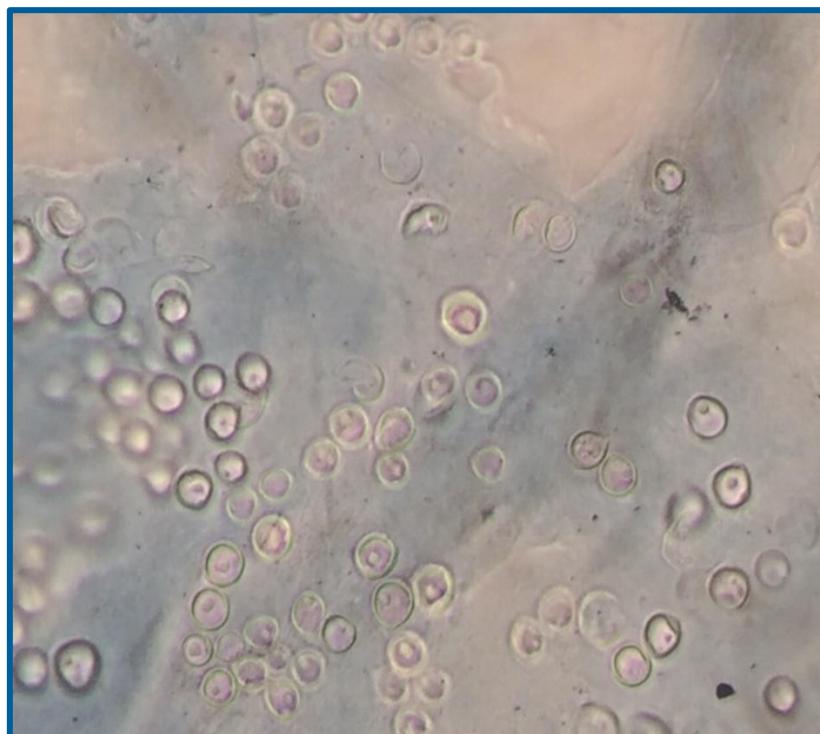


Foto: Dr. Alex Panizza Jalkh, Fundação de Medicina Tropical, Manaus.

Essas estruturas, quando soltas, podem apresentar gemulação única ou disposição catenular (35). Não existem métodos sorológicos validados para o diagnóstico da doença. Atualmente, técnicas moleculares são utilizadas principalmente para classificação taxonômica do microrganismo.

O diagnóstico ideal envolve, de maneira prática, a correlação entre as características clínicas das lesões e a identificação de material leveduriforme no tecido infectado, característica marcante da DJL devido à presença abundante dessas estruturas nas lesões. As amostras podem ser obtidas por meio de fita gomada (em lesões ulceradas), *punch* de 1 mm em nódulos (aplicado sob

anestésico tópico e seguido de esfregaço do material em lâmina para observação microscópica em hidróxido de potássio a 20%) ou biópsia de pele convencional. Esta última técnica é especialmente indicada em casos com suspeita de complicaçāo por carcinoma espinocelular.

Detalhes de coleta e transporte de material utilizados para o diagnóstico da DJL estão disponíveis no Anexo I.

4.1 Histologia

Na histopatologia da lesão cutânea da DJL, a epiderme apresenta-se como normal, atrófica, hiperplásica ou ulcerada. Há achados ocasionais de acantose, papilomatose, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e hiperceratose, particularmente naqueles casos com lesões verrucosas (1,35). As células fúngicas são encontradas na epiderme, incluindo a camada córnea, evidenciando eliminação transepidermica do fungo, que se correlaciona clinicamente com eventual achado de pontos enegrecidos na superfície das lesões cutâneas, semelhantes aos encontrados em lesões cutâneas da cromoblastomicose (21,35).

Em alguns casos, há a presença de uma faixa de colágeno separando a epiderme do infiltrado dérmico, semelhante à faixa de Unna/Grenz vista em casos de hanseníase virchowiana (Figura 6) (24).

Figura 6. Infiltrado inflamatório ocupando a derme com a faixa de Unna/Grenz (Hematoxilina-Eosina – 100x).

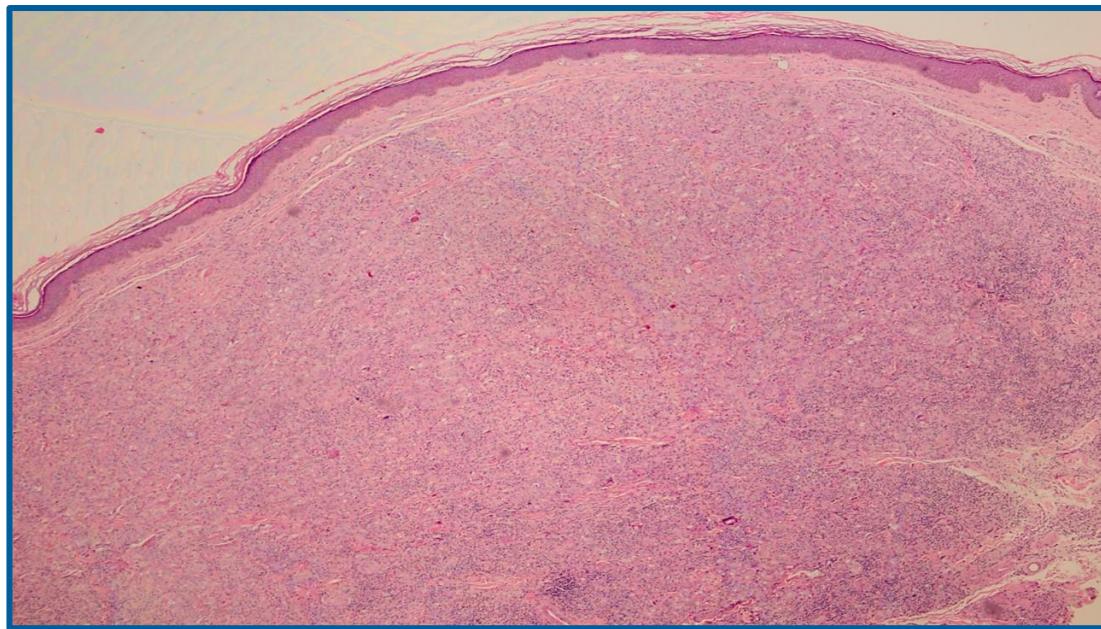


Foto: Prof. Marcos Florian, Universidade Federal de São Paulo.

Na derme, há a presença de granuloma macrofágico, nodular ou difuso, com células gigantes multinucleadas (Figura 8), podendo haver ou não granuloma tuberculoide (36). Os macrófagos podem ter amplo citoplasma finamente granuloso ou espumoso. A fibrose está presente de forma abundante ou discreta. Não é observada necrose ou inflamação aguda. Em geral, o tecido celular subcutâneo está preservado, porém o infiltrado granulomatoso também pode eventualmente se estender em níveis variados nesse tecido. O comprometimento dos linfonodos não é comum; quando ocorre, os aspectos histopatológicos são similares aos descritos na pele (37).

As colorações de ácido periódico de Schiff (PAS), coloração pela prata-metenamina, prata de Gridley, tricrômio de Gomori, azul tripano, Gram, entre outras, são usadas para identificar as células fúngicas, que também podem ser vistas na coloração de hematoxilina-eosina (Figuras 8 e 9).

Figura 7. Granuloma macrofágico com células gigantes multinucleadas, sem necrose. Estruturas fúngicas globoides (Hematoxilina-Eosina – 400x).

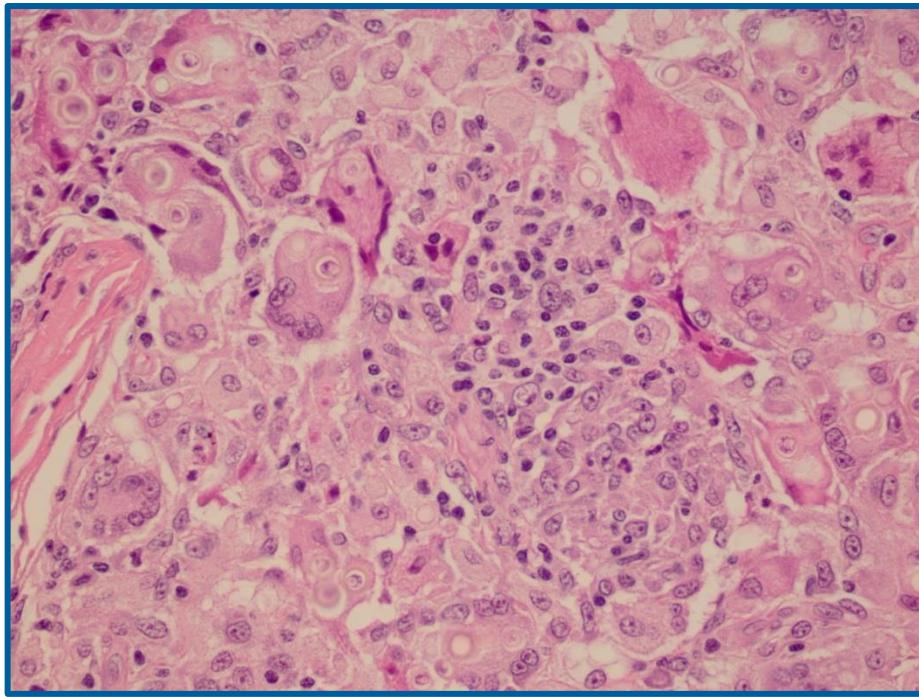


Foto: Prof. Marcos Florian, Universidade Federal de São Paulo.

Quando um material eosinofílico é visualizado ao redor dos organismos, refere-se a uma representação do fenômeno de Splendore-Hoepli (38).

Na análise morfológica do fungo, a presença de conteúdo intracitoplasmático basofílico, expandido, delimitado por uma parede celular intacta e claramente visível, denota viabilidade. Um conteúdo intracitoplasmático eosinofílico colapsado ou ausente, delimitado por uma parede celular irregular, denota inviabilidade (35).

Figuras 8 – Estruturas fúngicas globoides visualizadas pela coloração do ácido periódico de Schiff (PAS-400x).

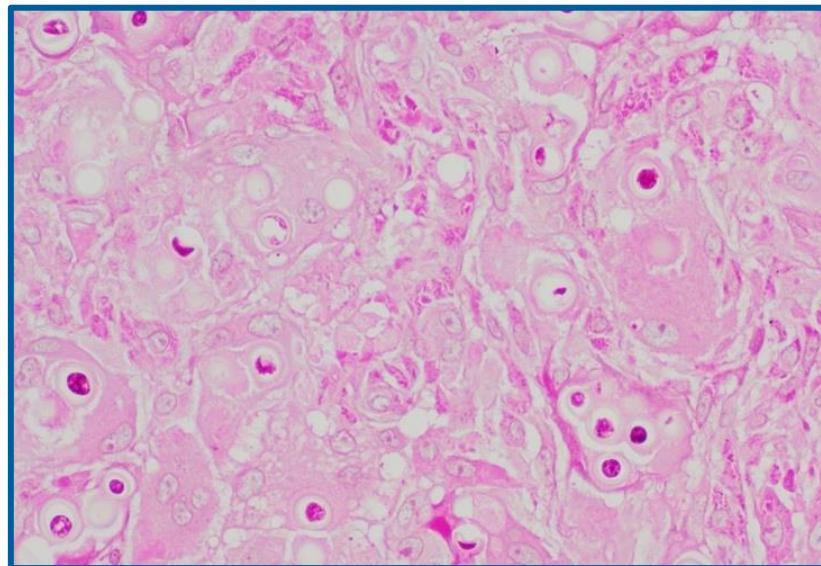


Foto: Prof. Marcos Florian, Universidade Federal de São Paulo.

Na coloração pela prata-metenamina ou Grocott-Gomori, os fungos com a morfologia íntegra e que se coram em preto e marrom-escuro são considerados viáveis, e os demais, inviáveis (Figura 9).

Figura 9. Biópsia com coloração de Grocott-Gomori (metenamina de prata): A) Corte em menor aumento mostrando grande quantidade de leveduras no tecido; B) Maior aumento com detalhe das leveduras impregnadas pela prata (marrom), algumas dispersas formando cadeias (seta) em forma de contas de rosário.

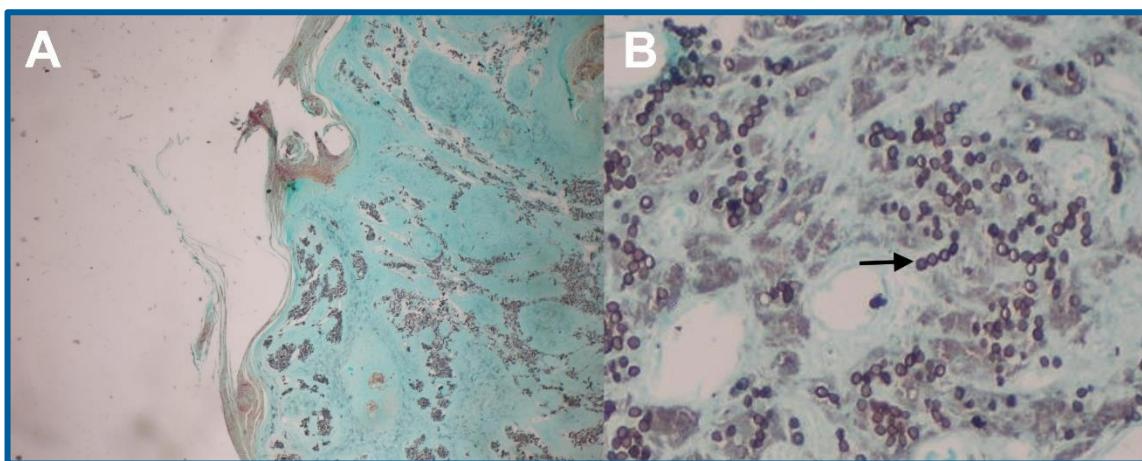


Foto: Dr. Alex Panizza Jalkh, Fundação de Medicina Tropical, Manaus.

O fungo apresenta-se como células uniformes em seu diâmetro (forma de "limão"), dando origem a cadeias de leveduras. O fungo normalmente é abundante nas lesões cutâneas, tem micromorfologia globoide, com núcleos basofílicos ou anfófílicos. As apresentações "catenulares" ou em "cadeia", ou "em contas de rosário" com 4 a 7 estruturas fúngicas conectadas por pequenas estruturas tubulares ou istmos são comuns, mas o fungo também é encontrado isoladamente. Está localizado no interior de vacúolos macrofágicos, assim como nos tecidos extracelulares. Tem dupla parede celular nítida, espessa e birrefringente, com diâmetro entre 6 µm e 12 µm. Reproduz-se por gemulação simples, mas brotamentos em mais de um ponto da célula podem ocorrer, dando origem a cadeias ramificadas ou radiadas de células fúngicas. Não são observados filamentos à microscopia óptica. É um fungo predominantemente intracelular, embora formas extracelulares possam ser encontradas envoltas por um emaranhado de histiócitos (1,35).

O diagnóstico diferencial histopatológico deve ser feito especialmente com a blastomicose, paracoccidioidomicose, coccidioidomicose e histoplasmose, que possuem características clínicas e epidemiológicas a serem avaliadas no diagnóstico (2,35). As células de *P. brasiliensis* são maiores e caracterizadas por brotamentos múltiplos e assimétricos que formam estruturas típicas em "roda de leme" ou "Mickey Mouse," devido à disposição radial dos brotos ao redor da célula-mãe, uma morfologia distinta que facilita a identificação histopatológica desse fungo. *Blastomyces dermatitidis* forma células com brotamento único e amplo. *Histoplasma capsulatum* apresenta leveduras pequenas, habitualmente intracelulares, em macrófagos. *Coccidioides spp.* apresenta esférulas grandes com endosporos internos, facilitando a diferenciação entre essas micoses em exames microscópicos. Cada morfologia distinta contribui para o diagnóstico preciso (35,39).

4.2 Ensaio de viabilidade fúngica

Este é um teste específico realizado por laboratórios especializados, como o Instituto Lauro de Souza Lima em Bauru, São Paulo, por exemplo. Tem como finalidade avaliar a resposta ao tratamento. As amostras de tecidos frescos

coletadas até 5 dias antes da análise são processadas para isolamento de leveduras, que são posteriormente inoculadas em camundongos. A inoculação de material coletado de lesões cutâneas humanas em alguns animais pode ser realizada para fins experimentais dentro dos padrões éticos da pesquisa científica. A multiplicação do agente e o surgimento de lesões nodulares cutâneas (Figura 10) poderão ser observados a partir da inoculação de formas viáveis do fungo, porém não é metodologia de utilização prática por serem necessárias as condições técnicas e expertise para sua realização e um tempo de meses para avaliação. Alguns animais já testados para ensaios de viabilidade fúngica a partir de leveduras isoladas das lesões humanas foram os tatus (*Euphractus sexcinctus*), camundongos BALB/c, camundongos suíços, hamsters (*Mesocricetus auratus*) e quelônios (*Geochelone denticulata*, *Geochelone carbonaria* e *Kinosternon scorpioides*).

Figura 10. Camundongo inoculado com *Paracoccidioides lobogeorgii* com lesão no coxim plantar.



Foto: Dra. Patrícia Sammarco Rosa, Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru.

5 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O tratamento da DJL é medicamentoso e cirúrgico, quando aplicável. A excisão de lesões localizadas pode levar à cura da doença. Porém, a excisão completa das lesões pode não ser possível em casos de doença extensa e/ou disseminada. Nesses casos, a terapia farmacológica é necessária.

O melhor tratamento farmacológico da DJL ainda é motivo de investigação. Atualmente, o itraconazol é o antifúngico fornecido pelo Ministério da Saúde, na dose inicial de 200 mg/dia, podendo ser utilizado na dose de 200 mg de 12/12 horas em casos refratários. O paciente deve tomar 200 mg (duas cápsulas de 100 mg) de itraconazol uma vez ao dia, imediatamente após uma refeição completa. A orientação quanto ao uso adequado do itraconazol é essencial para assegurar níveis séricos terapêuticos do medicamento. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras com um pouco de água, e deve haver acidez estomacal suficiente para garantir que o itraconazol seja apropriadamente absorvido. Dessa forma, medicamentos que neutralizam a acidez estomacal, como antiácidos e inibidores da bomba de prótons, devem ser utilizados com cautela durante o tratamento com itraconazol. Adicionalmente, nessas condições, o paciente deve ser orientado a ingerir o itraconazol junto com refrigerantes à base de cola. O itraconazol é contraindicado para gestantes ou lactantes. Outro aspecto importante é a possibilidade da interação do itraconazol com outros medicamentos, já que sua metabolização é via citocromo p450 (CYP34A). Assim, o clínico deve sempre ficar atento a potenciais interações com outros medicamentos que eventualmente o paciente possa estar utilizando (Quadro 1).

O itraconazol pode elevar o intervalo QT, assim o uso do medicamento em pacientes com doenças cardíacas deve ser empregado com cautela. No mais, o itraconazol não deve ser administrado em doentes com evidência de disfunção ventricular. Interações medicamentosas importantes envolvendo itraconazol são apresentadas no Quadro 1.

Quadro 1. Principais interações medicamentosas com itraconazol (40–42).

Medicamento	Observação
Rifampicina	Diminuição do nível sérico de itraconazol.
Warfarina	Aumento dos níveis de warfarina, elevação do risco de sangramento.
Fenitoína, carbamazepina	Diminuição do nível sérico de itraconazol.
Sinvastatina	Aumento do nível sérico de sinvastatina, e risco de rabdomiólise.
Inibidores de protease do vírus HIV	Aumento do nível sérico de itraconazol, risco de toxicidade.

O tempo de tratamento farmacológico ainda não está bem estabelecido para a DJL, mas é consenso que deve ser, pelo menos, até cicatrização e atrofia das lesões (1,2,4).

As alternativas para o tratamento farmacológico da DJL incluem poliquimioterapia única para hanseníase com rifampicina 600 mg, clofazimina 300 mg e dapsona 100 mg mensalmente, e dapsona 100 mg mais clofazimina 50 mg diariamente (43). O uso combinado de clofazimina (100 mg/dia) e itraconazol (200 mg/dia) é recomendado por alguns autores, apesar da escassez de dados na literatura (44,45). O posaconazol pode ser uma alternativa terapêutica, porém esse antifúngico foi investigado em apenas alguns relatos de casos (46,47). O posaconazol solução oral tem posologia de 800 mg/dia, 400 mg

a cada 12 horas. Para boa absorção do posaconazol, é recomendado que seja ingerido juntamente com refeição gordurosa.

6 CRITÉRIOS DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Pela falta de tratamentos altamente eficazes para a DJL, a cura pode não ser alcançada e as recidivas são frequentes. Portanto, o estabelecimento de cura só pode ser realizado após longos períodos de observação.

Os critérios de resposta ao tratamento envolvem uma combinação de observação clínica, resultados laboratoriais negativos e a ausência de recorrência a longo prazo.

Não existe um critério validado de resposta ao tratamento. Porém, este manual traz como proposta os critérios de desfecho de tratamento a seguir: cura, em remissão, com recidiva, com resposta parcial ou refratário ao tratamento.

A observação clínica é um dos principais critérios para avaliar a cura. O paciente está em remissão quando há cicatrização total das lesões. Se as lesões permanecem cicatriciais por período prolongado, por pelo menos 5 anos, é um indicativo de cura. Portanto, os critérios de remissão, cura e recidiva são os seguintes:

Cura: lesões cicatriciais após 5 anos do final do tratamento.

Remissão: cicatrização das lesões menos de 5 anos após o fim do tratamento.

Recidiva: ressurgimento de lesões após remissão ou cura da doença.

Resposta parcial ao tratamento: avaliação clínica indica regressão parcial das lesões em comparação ao exame anterior. Se possível, realizar biópsia para documentar ausência ou diminuição das formas fúngicas viáveis em comparação a exame anterior (avaliada através do ensaio de viabilidade fúngica citado no item 4.2).

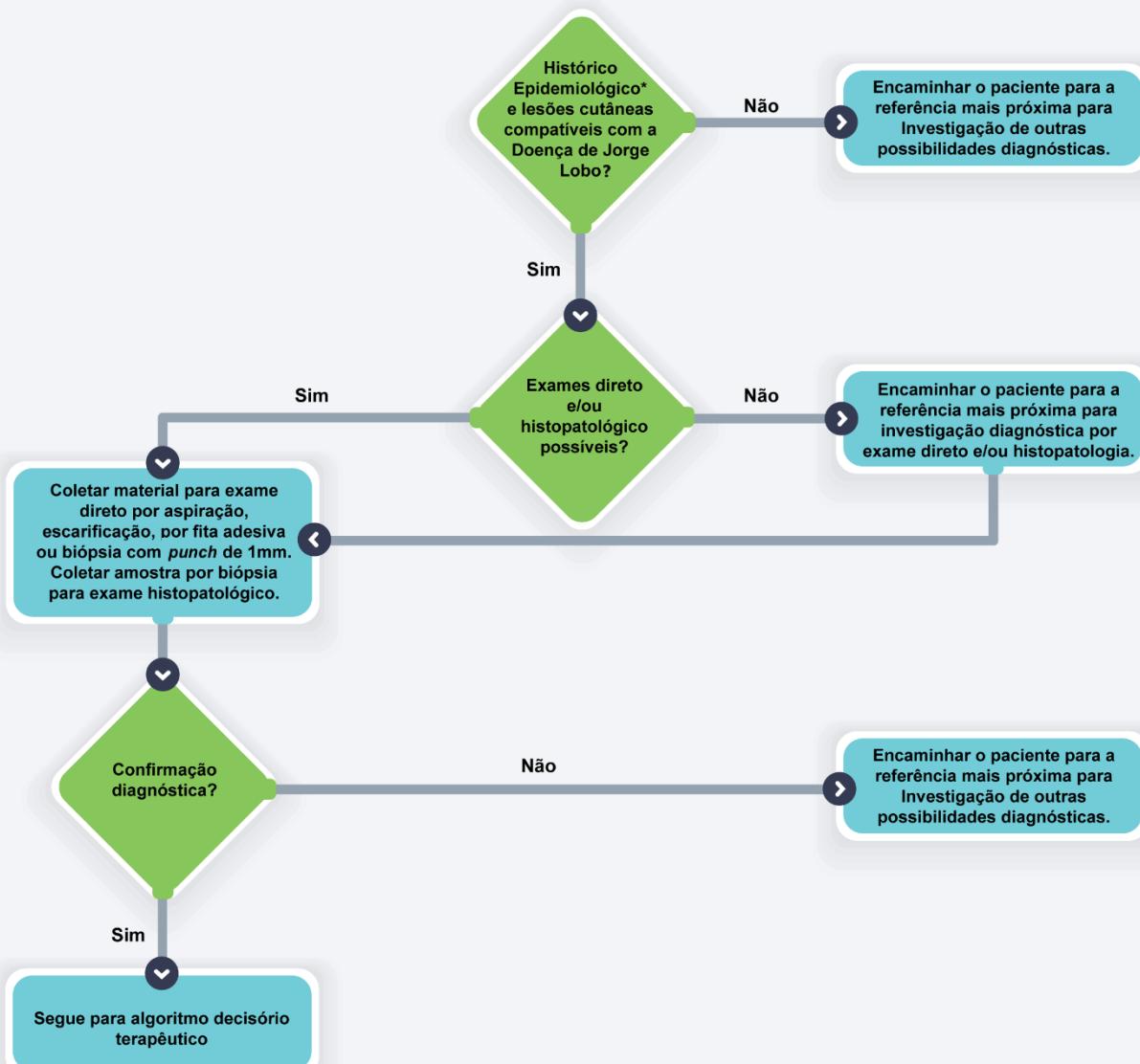
Doença refratária ao tratamento: avaliação clínica com evolução inalterada ou piora das lesões. Se possível, realizar biópsia para documentar a persistência de células fúngicas viáveis em quantidade superior ou similar a exame anterior (avaliada através do ensaio de viabilidade fúngica citado no item 4.2).

7 ALGORITMOS DE MANEJO DA DOENÇA DE JORGE LOBO

Algoritmos de manejo da DJL são propostos a seguir. O primeiro refere-se ao diagnóstico da doença (Figura 11), enquanto a Figura 12 propõe a conduta terapêutica para os pacientes.

Figura 11. Algoritmo decisório para diagnóstico e encaminhamento dos pacientes com suspeita de Doença de Jorge Lobo.

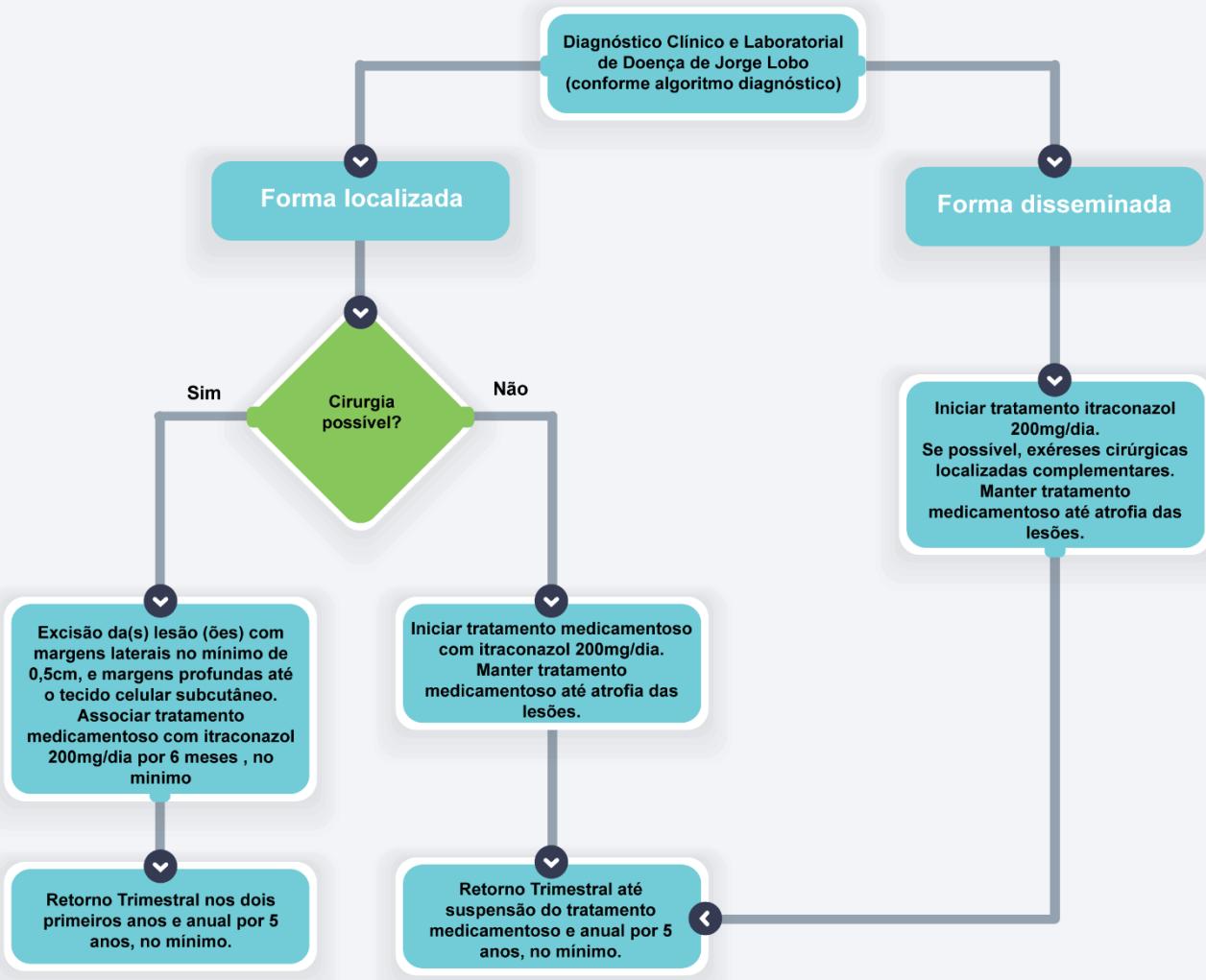
Algoritmo diagnóstico na Doença de Jorge Lobo



* Histórico epidemiológico: contato prévio (como extração de látex, caça, garimpo) com floresta da região amazônica

Figura 12. Algoritmo decisório terapêutico inicial para a Doença de Jorge Lobo.

Algoritmo decisório terapêutico inicial na Doença de Jorge Lobo



8 CASOS ESPECIAIS

8.1 Coinfecção com hanseníase

No Brasil, tanto a hanseníase como a DJL afetam populações de baixa renda, com precárias condições de saúde e moradores de florestas (43,48,49).

O país é considerado endêmico para hanseníase, ocupando o segundo lugar com maior número de casos, com 316.182 casos notificados no período de 2013 a 2022. A região norte do país também ocupa o segundo lugar na distribuição nacional dos casos, ficando atrás somente da região centro-oeste (50).

São poucos os relatos de coinfecção da DJL com outras doenças, incluindo hanseníase. Contudo, a literatura cita a ocorrência de coinfecção da DJL com hanseníase do tipo tuberculoide. Outro estudo observou que, dentre 249 casos de pacientes diagnosticados com a Doença de Jorge Lobo, dez eram coinfecionados com hanseníase (27). O artigo mais recente de coinfecção foi publicado em 2015, com a descrição de um caso de paciente homem de 89 anos do Amazonas (51).

8.2 Doença de Jorge Lobo em pediatria, gestantes e lactantes

Não há, na literatura, uma descrição detalhada da DJL em menores de 18 anos. Contudo, algumas coortes relatam casos em pacientes de 1 (29) e 14 anos (27). Uso de itraconazol pode ser considerado na população pediátrica já que a droga é utilizada também no tratamento de outras micoses em tal população (52,53). Em pediatria, o itraconazol é eficaz e seguro, e doses ≥ 6 mg/kg/dia são frequentemente necessárias em para atingir alvos de exposição; por isso, monitorização de nível sérico e educação para administração são centrais para otimizar a resposta e reduzir risco de toxicidade(52).

Também não há detalhamento sobre DJL durante a gestação. No entanto, em tal situação, o tratamento farmacológico deve ser postergado. Durante a lactação, o itraconazol não deve ser prescrito por ser excretado no leite materno.

8.3 A Doença de Jorge Lobo e povos originários

Muitos povos originários vivem no bioma Amazônia, onde o ambiente desempenha um papel central em sua cultura, habitat e como fonte de recursos materiais, alimentares e espirituais. Por esse motivo, essas populações encontram-se em áreas de maior risco de exposição. Há descrições da doença entre povos originários, principalmente no Brasil e na Colômbia.

Na Colômbia, a DJL afeta vários povos. Foram descritos focos da doença entre populações ameríndias da Colômbia na região de Casanare, próximo ao Rio Orinoco (região Amazônica) (54); há relato de outro foco na etnia Motiloná-Bauru, na fronteira Venezuela-Colômbia (55). Descreve-se ainda presença da doença entre o povo Amorouas, entre o povo Wipiwi e no povo Cuibas (54,55).

No parque indígena do Xingu (PIX), a DJL foi diagnosticada exclusivamente em indivíduos da etnia Kaiabi (Kawaiwete). Todos os casos diagnosticados são de indígenas idosos, que nasceram na área tradicional Kaiabi, no sul do Pará e nordeste de MT, fora do PIX que fica mais a cerca de 400 km a oeste no estado do MT (29).

8.4 Carcinoma espinocelular e Doença de Jorge Lobo

O clínico deve se atentar à transformação maligna de lesões da DJL (Figura 16). A degeneração para carcinoma espinocelular (CEC) na DJL é descrita em poucos casos, e de modo geral ocorre após longo período de evolução, porém pode ser fatal se diagnosticada tarde (56,57). Um estudo demonstrou o acometimento de dois indígenas da etnia Kaiabi, que progrediram com metástases e evoluíram a óbito, mesmo após ressecção cirúrgica (56). Portanto, o CEC deve ser investigado através de novas biópsias em lesões crônicas, refratárias, ulceradas ou com mudança de aspecto.

Figura 13. Paciente com lesão de Doença de Jorge Lobo e transformação carcinomatosa em membro superior direito.



Foto: Marcos Florian, Universidade Federal de São Paulo.

9 DESAFIOS E CARÊNCIAS

Os desafios e as carências relacionados ao agente *P. lobogeorgii* representam um obstáculo significativo no campo da micologia clínica. Dentre as 500 espécies de fungos conhecidas por causarem micoses em humanos, apenas duas são consideradas incultiváveis: *Pneumocystis jirovecii* e *P. lobogeorgii* (58).

Dados epidemiológicos sobre a doença ainda são limitados a relatos de casos, artigos de revisão e estudos clínicos e epidemiológicos regionais. Estudos mais abrangentes, com dados sistemáticos sobre prevalência e incidência, precisam ser desenvolvidos. Além do mais, é fundamental mapear áreas de elevado risco de transmissão para direcionar estratégias de controle e prevenção. Essas áreas poderão ser campos de pesquisa da origem ambiental do microrganismo e políticas específicas de prevenção da doença poderão ser adotadas.

O acesso às unidades de saúde é um obstáculo para o acompanhamento dos pacientes com DJL. Unidades itinerantes com busca ativa de pacientes e seguimento local destes poderão ser uma alternativa para o diagnóstico precoce e o tratamento oportuno e efetivo das pessoas acometidas. Muitos dos pacientes que procuram o auxílio médico já têm doença avançada e o tratamento pode ser ineficaz.

Por fim, estudos que avaliem diferentes opções de tratamento farmacológico para a DJL também são necessários. As taxas de cura de doença multifocal ou disseminada ainda são baixas com o tratamento farmacológico disponível.

10 REFERÊNCIAS

1. Carvalho KA de, Floriano MC, Enokihara MMS e S, Mascarenhas MRM. Jorge Lobo's disease. An Bras Dermatol. 2015;90(4):586–8.
2. Gonçalves FG, Rosa PS, Belone A de FF, Carneiro LB, de Barros VLQ, Bispo RF, et al. Lobomycosis Epidemiology and Management: The Quest for a Cure for the Most Neglected of Neglected Tropical Diseases. J Fungi Basel Switz. 10 de maio de 2022;8(5):494.
3. Vilela R, Hoog S de, Bensch K, Bagagli E, Mendoza L. A taxonomic review of the genus Paracoccidioides, with focus on the uncultivable species. PLoS Negl Trop Dis. de abr. de 2023;17(4):e0011220.
4. Francesconi VA, Klein AP, Santos APBG, Ramasawmy R, Francesconi F. Lobomycosis: epidemiology, clinical presentation, and management options. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:851–60.
5. Lobo J. Um caso de blastomicose, produzido por uma espécie nova, encontrada em Recife. Rev Med Pernamb. 1931;1:763-75.
6. Fialho A. Blastomicose do tipo "Jorge Lobo". Hospital (Rio J). 1938;14:903-18.
7. Rocha G, Drolhe E, Rutowitsch M. Doen.a de Jorge Lobo. An Bras Dermatol Sifilogr. 1942;17:54-5.
8. Baruzzi, R. G., Lacaz, S. & Souza, P. P. A. História natural da doença de Jorge Lôbo. Occorrência entre os índios caiabi (Brasil central). Rev. Med. Trop. São Paulo 21, 302–338 (1979).
9. Saint-Blancard P, Maccari F, Le Guyadec T, Lanternier G, Le Vagueresse R. [Lobomycosis: a mycosis seldom observed in metropolitan France]. Ann Pathol. maio de 2000;20(3):241–4.
10. Beltrame A, Danesi P, Farina C, Orza P, Perandin F, Zanardello C, et al. Case Report: Molecular Confirmation of Lobomycosis in an Italian Traveler Acquired in the Amazon Region of Venezuela. Am J Trop Med Hyg. dezembro de 2017;97(6):1757–60.
11. Lutz A. A pseudococcidic mycose located in the mouth and observed in Brazil: contribution to the knowledge of American hypoblatomycoses [in Portuguese]. Revista Semanal de Medicina e Cirurgia. 1908;22:121–4.
12. Almeida FP. Comparative studies of coccidioidic granuloma in the United States and Brazil. New genus for Brazilian parasite, Ann Fac Med Univ São Paulo. 1930 (5), 125-141.
13. Taborda PR, Taborda VA, McGinnis MR. *Lacazia loboi* gen. nov., comb. nov., the etiologic agent of lobomycosis. J Clin Microbiol. junho de 1999;37(6):2031–3.
14. Reif JS, Schaefer AM, Bossart GD. Lobomycosis: risk of zoonotic transmission from dolphins to humans. Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N. outubro de 2013;13(10):689–93.
15. Rotstein DS, Burdett LG, McLellan W, Schwacke L, Rowles T, Terio KA, et al. Lobomycosis in offshore bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*), North Carolina. Emerg Infect Dis. abril de 2009;15(4):588–90.

16. Ueda K, Sano A, Yamate J, Itano Nakagawa E, Kuwamura M, Izawa T, et al. Two Cases of Lacaziosis in Bottlenose Dolphins (*Tursiops truncatus*) in Japan. *Case Rep Vet Med.* 2013;2013(1):318548.
17. Teixeira M de M, Cattana ME, Matute DR, Muñoz JF, Arechavala A, Isbell K, et al. Genomic diversity of the human pathogen Paracoccidioides across the South American continent. *Fungal Genet Biol FG B.* julho de 2020;140:103395.
18. Turissini DA, Gomez OM, Teixeira MM, McEwen JG, Matute DR. Species boundaries in the human pathogen Paracoccidioides. *Fungal Genet Biol FG B.* setembro de 2017;106:9–25.
19. Dukik K, Muñoz JF, Jiang Y, Feng P, Sigler L, Stielow JB, et al. Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the Ajellomycetaceae (Onygenales). *Mycoses.* maio de 2017;60(5):296–309.
20. Woodard JC. Electron microscopic study of lobomycosis (*Loboa loboii*). *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* dezembro de 1972;27(6):606–12.
21. Sesso A, Baruzzi RG. Interaction between macrophage and parasite cells in lobomycosis. The thickened cell wall of *Paracoccidioides loboii* exhibits apertures to the extracellular milieu. *J Submicrosc Cytol Pathol.* julho de 1988;20(3):537–48.
22. Abreu WM, Miranda JL. Microscopia eletrônica scanning: agente da micose de Jorge Lobo. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 1972;47:115-24.
23. Vilela R, Rosa PS, Belone AFF, Taylor JW, Diório SM, Mendoza L. Molecular phylogeny of animal pathogen *Lacazia loboii* inferred from rDNA and DNA coding sequences. *Mycol Res.* 1º de agosto de 2009;113(8):851–7.
24. Brito AC de, Quaresma JAS. Lacaziose (doença de Jorge Lobo): revisão e atualização. *An Bras Dermatol.* outubro de 2007;82:461–74.
25. Carneiro LS. Contribuição ao estudo microbiológico do agente etiológico da doença de Jorge Lobo [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 1952.
26. Medeiros MAP de, Melo APV de, Bento A de O, Souza LBFC de, Neto F de AB, Garcia JBL, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PloS One.* 2019;14(8):e0221033.
27. Woods WJ, Belone A de FF, Carneiro LB, Rosa PS. Ten years experience with Jorge Lobo's disease in the state of Acre, Amazon region, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010;52(5):273–8.
28. Talhari S, Cunha MG, Schettini AP, Talhari AC. Deep mycoses in Amazon region. *Int J Dermatol.* setembro de 1988;27(7):481–4.
29. Florian MC, Rodrigues DA, de Mendonça SBM, Colombo AL, Tomimori J. Epidemiologic and Clinical Progression of Lobomycosis among Kaiabi Indians, Brazil, 1965–2019. *Emerg Infect Dis.* maio de 2020;26(5):930–6.
30. Grotta G, Couppie P, Demar M, Drak Alsibai K, Blaizot R. Fungal Density in Lobomycosis in French Guiana: A Proposal for a New Clinico-Histological and Therapeutic Classification. *J Fungi Basel Switz.* 12 de outubro de 2023;9(10):1005.

31. Oliveira Carneiro FR, da Cunha Fischer TR, Brandão CM, Pagliari C, Duarte MIS, Quaresma JAS. Disseminated infection with *Lacazia loboi* and immunopathology of the lesional spectrum. *Hum Pathol.* fevereiro de 2015;46(2):334–8.
32. Talhari C, Oliveira CB, de Souza Santos MN, Ferreira LC, Talhari S. Disseminated lobomycosis. *Int J Dermatol.* junho de 2008;47(6):582–3.
33. Kanashiro-Galo L, Pagliari C, Barboza TC, de Brito AC, Xavier MB, de Oliveira CMM, et al. Th17 and regulatory T cells contribute to the *in situ* immune response in skin lesions of Jorge Lobo's disease. *Med Mycol.* janeiro de 2016;54(1):23–8.
34. Tafuri WL, Tomokane TY, Silva AMG, Kanashiro-Galo L, Mosser DM, Quaresma JAS, et al. Skin fibrosis associated with keloid, scleroderma and Jorge Lobo's disease (lacaziosis): An immuno-histochemical study. *Int J Exp Pathol.* dezembro de 2022;103(6):234–44.
35. Brito AC de, Quaresma JAS. Lacaziose (doença de Jorge Lobo): revisão e atualização. *An Bras Dermatol.* outubro de 2007;82:461–74.
36. Vilani-Moreno FR, Belone AFF, Soares CT, Opronolla DVA. Immunohistochemical characterization of the cellular infiltrate in Jorge Lobo's disease. *Rev Iberoam Micol.* março de 2005;22(1):44–9.
37. Opronolla DVA, Belone AFF, Taborda PR, Rosa PS. Lymph node involvement in Jorge Lobo's disease: report of two cases. *Int J Dermatol.* dezembro de 2003;42(12):938–41.
38. Elgart ML. Unusual subcutaneous infections. *Dermatol Clin.* janeiro de 1996;14(1):105–11.
39. Tirado-Sánchez A, González GM, Bonifaz A. Endemic mycoses: epidemiology and diagnostic strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther.* novembro de 2020;18(11):1105–17.
40. Gupta AK, Katz HI, Shear NH. Drug interactions with itraconazole, fluconazole, and terbinafine and their management. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 1999;41(2 Pt 1):237–49.
41. Gupta AK, Versteeg SG, Shear NH. Common drug-drug interactions in antifungal treatments for superficial fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* abril de 2018;14(4):387–98.
42. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics of itraconazole in normal volunteers and AIDS patients. *Eur J Clin Pharmacol.* abril de 1998;54(2):155–8.
43. Gonçalves FG, Rosa PS, de Farias Fernandes Belone A, Carneiro LB, Queiroz de Barros VL, Bispo RF, et al. Multidrug Therapy for Leprosy Can Cure Patients with Lobomycosis in Acre State, Brazil: A Proof of Therapy Study. *Am J Trop Med Hyg.* 16 de novembro de 2020;104(2):634–9.
44. Arenas CM, Rodriguez-Toro G, Ortiz-Florez A, Serrato I. Lobomycosis in Soldiers, Colombia. *Emerg Infect Dis.* abril de 2019;25(4):654–60.
45. Araújo MG, Cirilo NS, Santos SNMBD, Aguilar CR, Guedes ACM. Lobomycosis: a therapeutic challenge. *An Bras Dermatol.* março de 2018;93(2):279–81.

46. Bustamante B, Seas C, Salomon M, Bravo F. Lobomycosis successfully treated with posaconazole. *Am J Trop Med Hyg.* junho de 2013;88(6):1207–8.
47. Pasqualotto AC, Jaskulski Filho SD, Sena MG de, Santos AFD, Severo MMS. Posaconazole for lobomycosis. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2021;25(2):101576.
48. Crawford CL. Leprosy in Brazil. *Int J Dermatol.* 2010;49(5):596–7.
49. Araújo FA, Abreu LC, Laporta GZ, Santos VS, Moreira JGV, Grumach AS. Hanseniasis in the municipality of Western Amazon (Acre, Brazil): are we far from the goal of the World Health Organization?: Hansen and Western Amazon. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis.* 2021;25(1):101042.
50. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente M da S. Hanseníase 2024. Boletim Epidemiológico.
51. Ihara GM, Massone C, Schettini AP, Maroja MDF. Leprosy and Lobomycosis: First report from the Amazon Region. *Lepr Rev.* junho de 2015;86(2):195–201.
52. Leong YH, Boast A, Cranswick N, Curtis N, Gwee A. Itraconazole Dosing and Drug Monitoring at a Tertiary Children's Hospital. *Pediatr Infect Dis J.* janeiro de 2019;38(1):60–4.
53. Queiroz-Telles F, Bonifaz A, Cogniali R, Lustosa BPR, Vicente VA, Ramírez-Marín HA. Sporotrichosis in Children: Case series and Narrative Review. *Curr Fungal Infect Rep.* 2022;16(2):33–46.
54. Rodríguez-Toro G, Tellez N. Lobomycosis in Colombian Amer Indian patients. *Mycopathologia.* 1º de outubro de 1992;120(1):5–9.
55. Rodríguez-Toro G. Lobomycosis. *Int J Dermatol.* maio de 1993;32(5):324–32.
56. Baruzzi RG, Rodrigues DA, Michalany NS, Salomão R. Squamous-cell carcinoma and lobomycosis (Jorge Lobo's disease). *Int J Dermatol.* abril de 1989;28(3):183–5.
57. de Brito AC. Invasive squamous-cell carcinoma in Jorge Lobo's disease: Report of two cases and review of the literature. *Med Mycol Case Rep.* setembro de 2022;37:13–6.
58. Vilela R, Mendoza L. Current Nomenclature of Paracoccidioides lobogeorgii's Disease Name. Comment on Grotta et al. Fungal Density in Lobomycosis in French Guiana: A Proposal for a New Clinico-Histological and Therapeutic Classification. *J. Fungi* 2023, 9, 1005. *J Fungi Basel Switz.* 28 de dezembro de 2023;10(1):18.

Anexo I

1 Orientações gerais para a coleta

No momento da coleta, é necessário que os materiais estejam organizados e disponíveis. Os profissionais de saúde devem lavar as mãos adequadamente e usar equipamentos de proteção individual (EPIs), como luvas, máscara e avental, para evitar contaminação.

2 Materiais utilizados

Para a obtenção de amostras de lesões cutâneas, são necessários os seguintes materiais:

- Solução alcoólica de clorexidina a 0,5%.
- Lidocaína 2% ou anestésico tópico (para coleta com *punchs* de 1 mm).
- Fios de sutura nylon 5-0 (pavilhão auricular).
- Fios de sutura nylon 2-0, 3-0 ou 4-0 (membros superiores e inferiores).
- Gaze estéril.
- Compressas estéreis.
- Luvas estérveis.
- Seringas, 1 ml e 3 ml.
- Agulhas calibre 22 (aspirar soluções).
- Agulha calibre 30 (injeção).
- Campo estéril.
- *Punch* para biópsia 1 mm, 4 mm, 6 mm.
- Bisturi nº 15.
- Pinça pequena (Adson 4 ¾ polegadas, 1 a 2 dentes, ponta 1 mm).
- Tesoura pequena para tecidos (Gradle 3 ¾ polegadas).
- Porta-agulhas, 4 ½ ou 5 polegadas, mandíbulas lisas, ponta pequena (web-ster 4 ½ polegadas).
- Solução salina.
- Solução de etanol a 70%.
- Solução formalina tamponada 10%.
- Recipiente para armazenamento; no caso de a amostra não ser

processada localmente, o recipiente deve ser estéril, seco e limpo, como um frasco com tampa de rosca, para evitar contaminação.

3 Coleta de raspados e biópsias

A coleta é realizada em local específico, como sala de procedimentos ou pequena cirurgia, ou centro cirúrgico.

3.1 Preparação do paciente para coleta do raspado

Posicionar o paciente de forma confortável e adequada para o melhor acesso à lesão. A área da lesão deve ser limpa suavemente com uma solução salina ou álcool 70% do centro para periferia com movimentos circulares para assepsia local.

3.2 Coleta de raspado de pele por fita adesiva

Com uma lâmina de bisturi ou um raspador dermatológico estéreis, realiza-se uma raspagem suave das escamas ou do material queratinoso na borda ativa da lesão (onde a carga fúngica é mais elevada). A amostra deve ser suficiente para realizar exames diretos. A fita adesiva de vinil (teste de Scotch) também pode ser utilizada em lesões cutâneas para diagnóstico. Essa técnica se baseia na eliminação transepidermica de *Paracoccidioides lobogeorgii* e consiste na aplicação de fita adesiva de vinil em partes escamativas da lesão, seguida da aplicação da fita em um lado da lâmina de vidro com presença de hidróxido de potássio 20%, e posterior exame por microscopia de luz.

3.3 Preparo do paciente para biópsia de pele

Preparação do paciente: posicionar o paciente de forma que fique confortável e ao mesmo tempo com exposição da região afetada. A pele ao redor da lesão é desinfetada com uma solução antisséptica (clorexidina a 0,5%).

3.4 Coleta de biópsia de pele

- Inicialmente, identifique a direção das linhas de tensão da pele no local que será realizada a biópsia.
 - Realize um botão anestésico intradérmico, elevando a pele com a infusão cuidadosa do anestésico, estabilize a pele com os dedos polegar e o indicador, esticando-a levemente perpendicular às linhas de tensão normais da pele. Essa técnica permitirá uma ferida cirúrgica oval em vez de redonda, facilitando o fechamento.
 - Escolha o diâmetro do *punch* dermatológico (bisturi circular) a ser usado, de acordo com o tamanho do fragmento desejado. Na coleta de material para o exame direto, utiliza-se o *Punch* de 1 mm. Para coleta de material para exame anatomo-patológico, recomenda-se *punch* de 4 mm ou maior. Posicione o *punch* dermatológico perpendicularmente à pele, aplique pressão firme e constante com um movimento circular, evitando os movimentos para frente e para trás (torção), pois poderá causar ferimento irregular na pele e fragmentará a amostra. Quando o *punch* atingir a gordura subcutânea, haverá uma perda natural da força de resistência (elasticidade) indicando que o corte foi feito.
 - Pressione os dedos levemente nas laterais da ferida e remova o *punch*. Utilize uma pinça estéril para remover o fragmento de tecido cutâneo obtido, evitando apertar e deformar esse fragmento; corte a base do fragmento com tesoura pequena caso ainda não tenha se soltado.
- Aplique uma pressão com gaze estéril na ferida cirúrgica.

3.5 Sutura da lesão

- Antes de iniciar a sutura é importante fazer a dissecção sem corte na ferida, que consiste em passar a tesoura fechada sob a borda da ferida cirúrgica, abrindo-a rapidamente em torno de 5 mm a 10 mm, fazendo com que as bordas da pele se dobrarem com mais facilidade e reduzam a tensão da sutura.
- Realizar a sutura da lesão em pavilhão auricular ou face com fio de sutura mononylon 5-0 com agulha 3/8 de 20 mm. Para membros inferiores e superiores ou tronco, utilizar fio de sutura mononylon 2-0, 3-0 ou 4-0 com agulha 3/8 de 20 mm.

- Comece a sutura seguindo a “regra das metades” para prevenir o risco de “orelhas de cachorro”. Dessa forma, em excisões elípticas, a sutura inicial é no meio da ferida, e a cada metade é reduzida pela sutura subsequente.

4 Curativo

- Limpar a área suturada com solução alcoólica de clorexidina a 0,5%. Cobrir com um curativo simples com gaze estéril e fita adesiva.
- Retirar o curativo após 24 horas, e realizar lavagem com água e sabão duas vezes ao dia (orientar o paciente).
- A remoção de suturas de orelhas, face, membros superiores, tronco anterior e abdômen pode ser realizada no período de 7 a 10 dias, já as suturas de dorso e membros inferiores, no prazo de 12 a 20 dias.

5 Armazenamento e transporte

5.1 Raspado de pele

Após a coleta, quando a amostra não for processada localmente, o material deve ser colocado em um recipiente estéril, seco e limpo, como um frasco com tampa de rosca, para evitar contaminação. Armazene o frasco em local seco e temperatura ambiente protegido da luz direta. As amostras para exame micológico direto devem ser processadas logo após a coleta para garantir a viabilidade dos fungos. Solução salina 0,9% pode ser usada para evitar ressecamento se o processamento não for imediato.

Identificar o recipiente com o nome, data de nascimento, local e data da biópsia. As etiquetas devem ser preenchidas com caneta esferográfica preta ou azul.

5.2 Biópsia de pele

A depender dos exames laboratoriais que serão realizados, dividir a(s) amostra(s) coletada(s) em partes:

Parte 1: depositar parte da amostra obtida em recipiente estéril contendo solução salina para conservação e transporte.

Parte 2: Para análise histopatológica: depositar parte da amostra obtida em recipiente estéril contendo solução formalina tamponada a 10%, para

preservação adequada. O volume da formalina a 10% deve ser 10 vezes o volume do espécime da biópsia.

Parte 3: Para análise de viabilidade fúngica: colocar fragmento em solução salina e manter refrigerado por, no máximo, 5 dias antes da inoculação.

5.3 Transporte da amostra

Raspado de pele e biópsia de pele: acondicionar as amostras em caixa de transporte em temperatura adequada (a depender do exame a ser solicitado) e protegido da luz.

5.4 Descarte de materiais

Após o processamento de análise laboratorial, as amostras de raspado de pele devem ser descartadas como resíduos biológicos. Elas devem ser colocadas em recipientes para descarte de resíduos infectantes, de acordo com as normas de resíduos de serviços de saúde (RDC 222).

Os contêineres para descarte devem ser de material rígido, resistente a perfurações, e devem ser devidamente lacrados antes do descarte final.

Após a análise, as amostras de biópsia também devem ser descartadas como resíduos biológicos. Se estiverem em solução líquida, todo o conteúdo do recipiente (incluindo a solução) tem que ser descartado em contêineres apropriados.

Resíduos líquidos devem ser tratados (descontaminados) antes do descarte, de acordo com as regulamentações locais, e precisam ser eliminados em recipientes de descarte de líquidos biológicos.