

CROMOBLASTOMICOSE NA AMAZÔNIA BRASILEIRA: UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO (2020-2025)

Lucas de Melo Mascarenhas¹
Hellen Kempfer Philippens²

RESUMO: A cromoblastomicose (CBM) é uma micose subcutânea granulomatosa de caráter crônico, causada pela implantação traumática de fungos melanizados, sendo a *Fonsecaea pedrosoi* o agente etiológico predominante no Brasil. O país é considerado um dos principais epicentros globais da doença, com alta endemicidade na região amazônica, especialmente no estado do Pará. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre os aspectos morfofisiológicos, epidemiológicos, patogênicos e terapêuticos da CBM. A metodologia consistiu na análise de bases de dados como PubMed, SciELO e CAPES, com ênfase em publicações recentes (2020-2025). Os resultados destacam que a virulência do fungo está atrelada à produção de melanina e à transição para células muriformes, estruturas altamente resistentes à resposta imune. O diagnóstico padrão-ouro permanece o exame micológico direto para visualização de corpos fumagóides, enquanto técnicas moleculares e proteômicas (MALDI-TOF MS) emergem como ferramentas cruciais para a diferenciação de espécies crípticas. No âmbito terapêutico, o Itraconazol e a Terbinafina são os fármacos de eleição, frequentemente associados a métodos físicos. Conclui-se que, devido às altas taxas de recidiva e ao impacto social incapacitante, a CBM deve ser tratada com prioridade nas políticas de saúde pública, sendo urgente o investimento em novas abordagens biotecnológicas e fitoterápicas para o manejo desta doença negligenciada.

1

Palavras-chave: Cromoblastomicose. *Fonsecaea pedrosoi*. Diagnóstico. Tratamento. Amazônia.

ABSTRACT: Chromoblastomycosis (CBM) is a chronic, granulomatous subcutaneous mycosis caused by the traumatic implantation of melanized fungi, with *Fonsecaea pedrosoi* being the predominant etiological agent in Brazil. The country is considered one of the main global epicenters of the disease, with high endemicity in the Amazon region, especially in the state of Pará. The objective of this study was to conduct a narrative literature review on the morphophysiological, epidemiological, pathogenic, and therapeutic aspects of CBM. The methodology involved the analysis of databases such as PubMed, SciELO, and CAPES, with an emphasis on recent publications (2020-2025). The results highlight that fungal virulence is linked to melanin production and the transition to muriform cells, structures highly resistant to the immune response. The gold standard diagnosis remains direct mycological examination for the visualization of sclerotic bodies, while molecular and proteomic techniques (MALDI-TOF MS) emerge as crucial tools for differentiating cryptic species. In the therapeutic scope, Itraconazole and Terbinafine are the drugs of choice, often associated with physical methods. It is concluded that, due to high recurrence rates and disabling social impact, CBM must be prioritized in public health policies, with an urgent need for investment in new biotechnological and phytotherapeutic approaches for the management of this neglected disease.

Keywords: Chromoblastomycosis. *Fonsecaea pedrosoi*. Diagnosis. Treatment. Amazon.

¹Graduando de Bacharelado em Ciências Biológicas, Universidade Federal Rural da Amazônia.

²Doutora em biotecnologia, Professora adjunta da UFRA, ISARH/ Universidade Federal Rural da Amazônia.

INTRODUÇÃO

A Cromoblastomicose (CBM) é uma infecção cutânea e subcutânea crônica e granulomatosa, causada pela implantação traumática de diversas espécies de fungos dematiáceos (fungos melanizados) no organismo humano (Ameen, 2009). Embora seja amplamente distribuída pelo mundo, a CBM possui maior endemismo por regiões tropicais e subtropicais, sendo o Brasil um dos países com a maior incidência global, tendo maior prevalência na região norte do país, principalmente no estado do Pará (Queiroz-Telles et al., 2011). No entanto a observação do primeiro caso relatado, ocorreu no Estado de São Paulo, em 1911, o qual foi observado pelo pesquisador brasileiro Alexandrino Pedroso, sendo a principal espécie a *Fonsecaea pedrosoi* homenageando o médico com sobrenome Pedroso (Leão, 2013). Futuramente a mesma foi descrita por Terra e colaboradores como uma dermatite verrucosa causada por fungos pigmentados e introduziram pela primeira vez o termo “cromoblastomicose” (López & Méndez Tovar, 2007). No decorrer dos anos a doença foi nomeada de várias formas: cromomicose, micose de Carrion, doença de Pedroso, Feoesporotricose, cladosporiose, figueira, formigueiro e pé-musgoso (Lacaz et al., 2002). Sendo que na atualidade os termos mais utilizados são cromomicose e cromoblastomicose, sendo o último o termo oficial (López Martínez; Méndez Tovar, 2007).

2

A cromoblastomicose apresenta maior incidência entre trabalhadores rurais, lavradores e pessoas que tem contato direto com o solo, geralmente afetando mais homens com idade entre 30 e 60 anos (Bonifaz et al, 2001), visto que o mecanismo de transmissão é mais recorrente em traumas cutâneos, o qual é a porta de entrada para a infecção fúngica, sendo causado especialmente em acidentes de trabalho e ferimentos causados por espinhos ou fragmentos vegetais, principalmente da planta *Mimosa pudica* (Salgado et al., 2004), e a casca do coco babaçu *Attalea speciosa* (Marques et al., 2006). Através da análise social epidemiológica, é perceptível que as pessoas que trabalham em zonas rurais estão mais dispostas tanto pelos riscos do trabalho, quanto por condições de saúde desfavoráveis (Silva et al, 1998).

Esta micose apresenta ampla distribuição global, com maior presença em regiões tropicais e subtropicais. O maior número de casos mundiais é concentrado no continente Africano e nas Américas, apresentando os maiores focos na África do Sul, Brasil, Costa Rica e Madagascar (Queiroz-Telles et al., 2011). Porém no restante do continente americano se faz presente nos Estados Unidos, México, Venezuela, República Dominicana, Cuba, Colômbia, com menos casos em Porto Rico, Peru, Equador e Argentina (Esterre et al., 1996). Já no

continente Asiático os casos são mais reportados no Japão, China e Malásia. Existem casos na Europa, os quais se concentram na Rússia, República Checa, Romenia e Alemanha. No continente africano é apresentada em Madagascar, Camarões, Ruanda, Zâmbia e Nigéria. Enquanto na Oceania somente na Austrália alguns casos são encontrados (López Martínez; Méndez Tovar, 2007). Já no Brasil a cromoblastomicose não é considerada uma doença de notificação compulsória, apresentando em literatura em média 520 casos (Mouchalouat et al., 2011). Os estados com maiores médias anuais são: Rio de Grande do Sul, Paraná, Maranhão e Pará (Queiroz-Telles et al., 2011). No Pará, 325 casos foram registrados entre 1942 e 1997 (Silva et al., 1998). Já entre os anos de 2001 e 2008, foram cadastrados na Unidade de Referência e Treinamento em Dermatologia Sanitária Dr. Marcello Candia (URE-Marcello Candia) mais 110 casos novos, caracterizando o Pará como a principal área endêmica do país e como a segunda maior área endêmica do mundo, ficando atrás somente de Madagascar (Salgado et al., 2005).

O principal agente etiológico da cromoblastomicose, particularmente no Brasil, é um fungo filamentoso e melanizado *Fonsecaea pedrosoi* (Ameen, 2010). Outras espécies como *Phialophora verrucosa* e *Cladophialophora carrionii* também são agentes causadores, todos são espécies frequentes em regiões tropicais e subtropicais (Azad et al., 2011), enquanto *F. pedrosoi* é encontrado em regiões úmidas e *C. carrionii* em climas semiáridos (Queiroz-Telles, 2015). Outras espécies podem ser associadas as características da doença, porém com uma menor incidência (Park et al., 2005).

O *Fonsecaea sp.* não é capaz de se instalar na pele intacta, logo para que a infecção seja viável, é necessário a inoculação do agente em camadas mais profundas da pele, partindo de ferimentos encontradas no tecido epitelial (Rubin et al., 1991). A partir desse ponto, o fungo implantado se torna corpos muriformes, um conjunto de células arredondadas com paredes grossas e septos transversais e longitudinais que dão aparências de moedas de cobre, são células resistentes a fagocitose (Lacaz et al., 2002). No local da implantação se forma uma lesão unilateral, com a presença de pequenas pápulas eritematosas de superfície lisa (Queiroz-Telles et al., 2011). Estas pápulas gradualmente aumentam de tamanho em poucas semanas, algumas vezes apresentando uma superfície escamosa, no decorrer do tempo a lesão evolui para diferentes tipos de lesões, caracterizando um aspecto clínico polimórfico da doença (Queiroz-Telles et al., 2009). Em casos crônicos, as complicações incluem a fibrose, linfedema e infecção bacteriana secundária.

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura de caráter exploratório e descritivo a respeito da cromoblastomicose e sua prevalência no Brasil. A busca bibliográfica foi conduzida em bases de dados científicas, incluindo PubMed, SciELO, Google Scholar e o Portal de Periódicos CAPES. As estratégias de busca foram estruturadas com base nos descritores em português e seus correspondentes em inglês: “Cromoblastomicose” (Chromoblastomycosis), “complexo *Fonsecaea*” (*Fonsecaea* complex), “*Fonsecaea pedrosoi*”, “tratamento” (treatment) e “cromoblastomicose no Brasil” (chromoblastomycosis in Brazil). Foram selecionados materiais como artigos científicos, teses, dissertações e livros técnicos. Os critérios de inclusão contemplaram publicações em português e inglês, priorizando a relevância temática, o impacto das citações e a originalidade dos documentos. Foram excluídas publicações em outros idiomas e registros duplicados entre as bases. Após a triagem por títulos e resumos, foram selecionadas 44 referências para a análise final, sendo 28 artigos recentes (publicados entre 2020 e 2025) e 16 obras clássicas dedicadas às características morfológicas e ocorrência global do patógeno, garantindo o equilíbrio entre a fundamentação histórica e os avanços científicos atuais.

RESULTADOS

4

Características Morfológicas da *Fonsecaea pedrosoi*

A análise da literatura permite a caracterização do gênero *Fonsecaea spp.* como um fungo demáceo (pigmentado), cujas propriedades morfológicas são determinantes tanto para o diagnóstico laboratorial quanto para a sua patogenicidade (McGinnis, 1983).

Em meios de cultura padrão, as colônias de *F. pedrosoi* apresentam crescimento lento, com maturação variando entre 14 a 30 dias. A macromorfologia é descrita predominantemente como veludosa a algodonosa, com coloração escura variando de marrom-oliva a negro, tanto no anverso quanto no reverso da colônia (De Hoog et al., 2004; Lacaz et al., 2002). Essa pigmentação é devida à produção constitutiva de melanina na parede celular (DHN-melanina), um fator de virulência crucial pois confere proteção contra radicais livres e estresse oxidativo gerado pelas células de defesa do hospedeiro, dificultando a fagocitose (Cunha et al., 2010; Franzen et al., 2008).

Microscopicamente, o fungo caracteriza-se por hifas septadas, ramificadas e castanhas. O desafio diagnóstico reside no seu polimorfismo na conidiogênese, podendo apresentar diferentes arranjos na mesma cepa (Lacaz et al., 2002), como no gênero *Fonsecaea spp.* com

presença de conídios primários e secundários em arranjo simpodial curto, enquanto em outros gêneros de fungos negros a característica é diferente (Najafzadeh et al., 2010; McGinnis, 1983).

Nos tecidos do hospedeiro, a *F. pedrosoi* não apresenta a formação de hifas, mas sim de Corpos Fumagóides (células muriformes ou escleróticas), estas estruturas são descritas como células arredondadas, de parede espessa e melanizada, que se dividem por septação interna cruzada (Queiroz-Telles et al., 2009; Silva et al., 2002). A transição da forma miceliana para a forma muriforme, não é algo que ocorre naturalmente na natureza, é necessário ser induzida pelas condições específicas encontradas no corpo do hospedeiro, fatores como pH ácido, temperatura elevada e, notadamente, a concentração de íons cálcio (Ca^{2+}), são determinantes para que o fungo apresente esta mudança celular (Alviano et al., 1992; Mendoza; Karuppayil; Szaniszlo, 1993). Estudos demonstram que esta é uma morfologia extremamente resistente, possibilitando sobreviver à destruição por macrófagos, levando a casos de infecção crônica (Cunha et al., 2010; Da Silva et al., 2007).

A ocorrência da Cromoblastomicose no mundo

A cromoblastomicose (CBM) é uma micose de implantação com distribuição cosmopolita, ocorrendo com maior frequência em regiões de clima tropical e subtropical entre as latitudes 30°N e 30°S . A doença é endémica nas Américas, especialmente no Brasil, México e Venezuela, bem como na África (Madagascar) e Ásia (China, Japão e Índia). Embora rara, há registos esporádicos na Europa e Oceânia (Queiroz-Telles, 2015). Com relação às espécies, a *Fonsecaea pedrosoi* é o agente predominante mundialmente, sobretudo em regiões húmidas da América do Sul e América Central. A *Cladophialophora carrionii* predomina em áreas de clima semiárido, como no estado de Falcón (Venezuela) e zonas desérticas de Madagascar e Austrália. Outras espécies, como *Fonsecaea monophora* e *Phialophora verrucosa*, apresentam distribuição variada, sendo relatadas no sul da China e Japão (Vicente et al., 2014).

No continente africano, Madagascar destaca-se historicamente como um dos principais focos da doença no mundo. Estudos recentes apontam que a incidência na ilha permanece elevada, afetando principalmente trabalhadores rurais em áreas de floresta tropical e savana (Santos et al., 2021). Diferente do padrão sul-americano, em certas regiões de Madagascar foi identificada uma alta prevalência de *Fonsecaea nubica* e *Cladophialophora carrionii*, refletindo a diversidade ecológica local (Rasamoelina et al., 2020). Casos também são frequentemente

relatados na África do Sul, Gabão e República Democrática do Congo, onde o diagnóstico tardio contribui para formas clínicas severas (Santos et al., 2020).

No continente asiático, a China apresenta um número crescente de notificações, especialmente nas províncias do sul (Guangdong) e leste. A epidemiologia chinesa difere da brasileira pela maior frequência de isolamento de *Fonsecaea monophora*, que tem sido associada não apenas a traumas vegetais, mas também a potenciais reservatórios ambientais distintos (Liu et al., 2022b). O Japão, embora seja um país industrializado, mantém uma taxa constante de casos, historicamente associados a *F. pedrosoi* e a atividades agrícolas tradicionais, com uma média de idade dos pacientes superior à observada nos países tropicais (Queiroz-Telles, 2015).

Na América Latina, o México e a Venezuela possuem áreas endémicas bem delimitadas. No México, a doença concentra-se em regiões como Veracruz e Oaxaca, enquanto na Venezuela a zona semiárida favorece a infecção por *C. carriónii*, que apresenta lesões menos agressivas comparadas às causadas por *Fonsecaea* (Santos et al., 2020). Contudo, é no Brasil que se observa a maior casuística absoluta da região, com a doença disseminada por quase todos os estados, mas com incidência crítica na Região Amazônica (Pará, Maranhão), onde a *F. pedrosoi* representa mais de 80% dos isolados clínicos (Santos et al., 2021; Brito; Bittencourt, 2018).

Em uma ampla revisão sistemática realizada por (Santos et al., 2021) sobre a carga global da cromoblastomicose, foram analisados casos publicados entre 1914 e 2020, totalizando 7.740 pacientes em todos os continentes (exceto Antártida). Deste total, a América do Sul foi responsável pelo maior número de notificações (2.619 casos; 33,8%), seguida pela África (1.875 casos; 24,2%) e América Central/México (1.628 casos; 21%). A Ásia contribuiu com 1.390 casos (17,9%). O estudo confirmou o Brasil como o país com o maior número de relatos acumulados no mundo, seguido por Madagáscar, México e China, reforçando o caráter de Doença Tropical Negligenciada que atinge populações vulneráveis (Santos et al., 2020).

A ocorrência da Cromoblastomicose no Brasil

A cromoblastomicose é a infecção fúngica de implantação subcutânea com maior notificação em regiões tropicais e atualmente o Brasil é o país com o maior número de casos acumulados no mundo (Santos et al., 2021). Alexandrino de Pedroso e Gomes descreveram os primeiros casos da doença em São Paulo em 1911, publicando oficialmente em 1914, onde observaram a presença de corpos escleróticos nos tecidos, descrevendo o agente inicialmente como *Hormodendrum pedrosoi* (Leão, 2013). Vale ressaltar que essa descoberta marcou a

micologia médica internacional, estabelecendo o Brasil como pioneiro no estudo dessa enfermidade e na caracterização de suas formas clínicas (Queiroz-Telles et al., 2009).

Ademais, na América Latina, especialmente no Brasil, México e Venezuela, são as regiões que têm notificado maior número de cromoblastomicose, superando os registros da África (Madagáscar) e Ásia (Queiroz-Telles et al., 2011). Apresentando relatos da infecção em praticamente todos os biomas brasileiros, a doença ocorre com frequência distinta entre as regiões. O Brasil é considerado uma região hiperendêmica da infecção, e estima-se que existam milhares de casos não diagnosticados. Historicamente, a maior concentração de relatos migrou do Sul/Sudeste (na época de intensa atividade agrícola cafeeira) para a região Norte. Atualmente, o estado do Pará e o Maranhão destacam-se como os estados com as maiores taxas de prevalência, seguidos pelo Paraná e Minas Gerais (Santos et al., 2020).

Outrossim, o agente responsável pela grande maioria da cromoblastomicose brasileira é a *Fonsecaea pedrosoi*, sendo isolada em aproximadamente 80% a 90% dos casos no país (Vicente et al., 2014). Estudos de genótipos e biologia molecular apontam que, diferentemente da esporotricose zoonótica, a *F. pedrosoi* não possui vetor animal, sendo um fungo sapróbio geofílico encontrado em solo, madeira em decomposição e espinhos de plantas (Gomes; Resende, 1992). Enquanto a *Fonsecaea monophora* apresenta uma distribuição mais ampla e por vezes associada a ambientes domésticos, a *F. pedrosoi* no Brasil mostra uma especialização ecológica em áreas de floresta úmida e atividade agrícola, acometendo quase exclusivamente lavradores do sexo masculino (Voidaleski et al., 2020).

Recentemente, (Santos et al., 2021) publicou na revista *PLoS Neglected Tropical Diseases* uma revisão global cujos resultados corroboram a hipótese de que o Brasil carrega a maior carga global da doença, além de chamar a atenção para a cronicidade e o potencial incapacitante da infecção. O estudo levantou preocupações de que a *F. pedrosoi* apresenta uma diversidade genética intraespecífica que pode influenciar na resposta aos antifúngicos, sugerindo que certas cepas da Amazônia podem ser mais recalcitrantes ao tratamento padrão com Itraconazol (Argentina et al., 2025). Outra proposta discutida recentemente é a influência das mudanças climáticas e do desmatamento na expansão do habitat deste fungo para áreas periurbanas (Smith et al., 2024).

Contudo, reitera-se a necessidade de que mais esforços sejam tomados frente à endemicidade causada por *Fonsecaea* no Brasil. O fato da cromoblastomicose ter sido oficialmente reconhecida pela OMS como uma Doença Tropical Negligenciada (DTN) em

2017 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), refletiu no aumento do interesse acadêmico, mas ainda carece de políticas públicas efetivas. Outro fator que deve ser levantado é que a alta prevalência no Norte e Nordeste aponta a desigualdade no desenvolvimento do país e as condições de pobreza, visto que a doença atinge populações rurais descalças e com acesso precário à saúde (Queiroz-Telles, 2015).

Indicando que assim como a compreensão da biologia da *Fonsecaea pedrosoi* avança, é necessário que esforços continuem sendo feitos para o diagnóstico precoce, além da urgência de estratégias de prevenção como o uso de calçados e luvas na lavoura, visando reduzir as taxas de deformidades físicas e estigma social causados por essa micose (Santos et al., 2021).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A evolução clínica da cromoblastomicose é caracterizada por uma progressão extremamente lenta e indolente, iniciando-se geralmente como pequenas pápulas eritematosas ou nódulos no local da inoculação traumática (Curtis et al., 2025). Essas lesões iniciais podem permanecer estáveis por meses ou até anos antes de evoluírem para formas mais complexas e infiltrativas. À medida que a infecção se aprofunda no tecido subcutâneo, o aspecto clínico torna-se mais evidente, refletindo a cronicidade típica das doenças fúngicas negligenciadas que afetam populações rurais (Sonawane et al., 2025).

A principal marca da doença é o seu acentuado polimorfismo, apresentando lesões que variam drasticamente entre os pacientes dependendo do estágio da infecção. Conforme observado por Santos et al. (2020), as manifestações podem ser classificadas didaticamente em tipos nodulares, verrucosos, em placa, tumorais ou cicatriciais, sendo comum a coexistência de diferentes morfologias em um mesmo membro. Essa diversidade visual é influenciada tanto pela carga fúngica presente quanto pela resposta inflamatória específica que o hospedeiro desenvolve ao longo de décadas (Tuckwell et al., 2025).

Um sinal clínico patognomônico e visualmente sugestivo é a presença de minúsculos pontos negros na superfície das lesões, conhecidos como "pontos hemorrágicos" ou grãos de pimenta (Li; Song; Wang, 2025). Esses pontos representam a eliminação transepidermica de células fúngicas e detritos celulares, sendo um alvo prioritário para a coleta de material biológico. Além do aspecto visual, o prurido é um sintoma comum que auxilia na disseminação da doença por autoinoculação (fenômeno de Koebner), enquanto a dor costuma ser rara, surgindo apenas em casos de infecção bacteriana secundária (Sanchez-Diaz et al., 2025).

Em estágios avançados, a intensa reação granulomatosa e a fibrose progressiva podem comprometer a drenagem linfática, resultando em complicações graves como o linfedema e a elefantíase fúngica (Barbosa et al., 2024). Estas sequelas são frequentemente incapacitantes e levam a deformidades permanentes que estigmatizam o paciente e dificultam sua reintegração social e laboral. Portanto, o reconhecimento das formas polimórficas iniciais é crucial para evitar a evolução para quadros recalcitrantes que exigem intervenções terapêuticas prolongadas e agressivas (Guevara et al., 2022).

Etiologia e Diversidade Genética Populacional

A cromoblastomicose é causada por um grupo diverso de fungos melanizados (demáceos) pertencentes à ordem *Chaetothyriales* e família *Herpotrichiellaceae*. Embora historicamente a identificação desses agentes fosse baseada apenas na micromorfologia — observação de conidiogênese do tipo *Fonsecaea*, *Rhinocladiella* ou *Cladosporium* —, o advento de ferramentas de biologia molecular e sequenciamento de regiões conservadas do DNA (como o rDNA ITS) redefiniu a taxonomia do grupo. Atualmente, reconhece-se que o gênero *Fonsecaea* abriga espécies crípticas geneticamente distintas, sendo a *Fonsecaea pedrosoi* e a *Fonsecaea monophora* os principais patógenos humanos, seguidos por espécies mais raras como *F. nubica* e *F. pugnacius* (Rasamoelina et al., 2020; Voidaleski et al., 2020).

Sob a ótica da genética populacional, a *Fonsecaea pedrosoi* apresenta um comportamento peculiar quando comparada a outras espécies do gênero. Estudos de filogeografia indicam que a *F. pedrosoi* possui baixa diversidade genética e alto grau de clonalidade, especialmente nas cepas isoladas nas regiões tropicais da América Latina. Isso sugere que a espécie sofreu uma especialização evolutiva para infectar hospedeiros mamíferos ou adaptar-se a nichos específicos de florestas úmidas, disseminando-se clonalmente no ambiente. Em contrapartida, a *F. monophora* demonstra maior variabilidade genética e distribuição global, comportando-se como um patógeno oportunista generalista, encontrado inclusive em ambientes domésticos e não exclusivamente rurais (Najafzadeh, 2011).

A virulência dessas espécies está intrinsecamente ligada à sua constituição genética, que coordena a produção de fatores de proteção, sendo a melanina o principal deles. A pigmentação da parede celular não é apenas taxonômica, mas funcional: a melanina protege o fungo contra a radiação UV no ambiente e, no hospedeiro, neutraliza os radicais livres produzidos pelos macrófagos (Pereira et al., 2022). Além disso, a análise genômica revela genes específicos

associados à transição dimórfica, permitindo que o fungo converta suas hifas em células muriformes (corpos fumagóides), uma estrutura de resistência extrema que garante a persistência da infecção por décadas e a recalcitrância ao tratamento antifúngico (Queiroz-Telles, 2015).

Recentemente, a identificação de genótipos específicos tem levantado discussões sobre a correlação entre a diversidade genética e a resposta terapêutica. Cepas de *F. pedrosoi* isoladas de casos crônicos na Amazônia brasileira tendem a apresentar perfis de suscetibilidade *in vitro* menos favoráveis a certos antifúngicos do que cepas de outras regiões, sugerindo que a pressão ambiental ou a estrutura populacional clonal do fungo na região pode influenciar o prognóstico clínico (Coelho et al., 2022). Essa compreensão molecular é fundamental, pois reforça que o diagnóstico puramente morfológico pode subestimar a complexidade do agente etiológico e suas implicações no manejo do paciente (Santos et al., 2021).

Avanços na patogenia e adaptação ao hospedeiro

A persistência da *Fonsecaea pedrosoi* no tecido subcutâneo humano é resultado de uma sofisticada estratégia de adaptação morfológica e resistência ao estresse. O evento central na patogênese da doença é a transição dimórfica: após a inoculação traumática de propágulos micelianos presentes no ambiente, o fungo converte-se na forma tecidual parasitária conhecida como corpos fumagóides (Las-Casas et al., 2022). Estudos transcriptômicos recentes revelam que essa transformação não é apenas estrutural, mas envolve a regulação positiva de genes associados ao metabolismo de lipídeos e à síntese de parede celular, criando uma "armadura" biológica que garante a sobrevivência do patógeno frente à temperatura corporal e à escassez de nutrientes nos tecidos (Samaddar et al., 2025).

10

Um dos principais fatores de virulência descritos na literatura atual é a melanização constitutiva da parede celular. A *F. pedrosoi* produz melanina do tipo DHN (di-hidroxinaftaleno), que atua como um potente antioxidante. Ao ser fagocitado por células do sistema imune, o fungo utiliza esse pigmento para neutralizar as espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio geradas pelos macrófagos e neutrófilos (Potenciano Da Silva et al., 2023). Essa capacidade de inibir a "explosão respiratória" dos fagócitos permite que o fungo não apenas resista à destruição, mas que sobreviva e se replique no interior dos macrófagos, comportando-se como um patógeno intracelular facultativo (Siqueira et al., 2020).

Do ponto de vista imunológico, a cronicidade da infecção é explicada pela falha no reconhecimento adequado do patógeno. Pesquisas recentes indicam que a *F. pedrosoi* interage com receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), como Dectin-1 e TLRs, de maneira ineficiente (Bocca; Siqueira, 2023). Ao contrário de outros fungos que desencadeiam uma resposta inflamatória aguda rápida, a *Fonsecaea* induz uma resposta imune "silenciosa" ou desregulada, caracterizada pela supressão de citocinas pró-inflamatórias essenciais (como TNF- α) nas fases iniciais, facilitando o estabelecimento da infecção sem despertar um ataque massivo do hospedeiro (Tuckwell; Yesudian; Chandler, 2025).

Como consequência dessa interação frustrada entre o patógeno e o sistema imune, observa-se o desenvolvimento de uma inflamação granulomatosa crônica. A persistência das células muriformes no tecido estimula continuamente a migração de células inflamatórias e a ativação de fibroblastos, levando a uma intensa fibrose e hiperplasia epidérmica, que se traduz clinicamente nas lesões verrucosas e tumorais (Brito; Bittencourt, 2018). Esse ambiente fibrótico, pobre em vascularização, atua como uma barreira secundária que dificulta a penetração de fármacos antifúngicos, contribuindo para a natureza recalcitrante da doença (Las-Casas et al., 2022).

Por fim, avanços na proteômica e genômica comparativa têm identificado enzimas secretadas, como peptidases e hidrolases, que auxiliam o fungo na invasão tecidual e na degradação de componentes da matriz extracelular (Samaddar et al., 2025). A compreensão desses mecanismos moleculares é crucial, pois sugere que a virulência da *F. pedrosoi* é multifatorial, dependendo tanto de sua robustez estrutural (melanina e parede espessa) quanto de sua habilidade ativa de manipular a resposta imune local, perpetuando o ciclo infeccioso por décadas se não houver intervenção terapêutica (Siqueira et al., 2020).

11

Diagnóstico Laboratorial e Identificação da Espécie

O diagnóstico laboratorial da cromoblastomicose é fundamental não apenas para a confirmação etiológica, mas também para o diagnóstico diferencial, visto que as lesões verrucosas podem mimetizar outras dermatoses tropicais como tuberculose cutânea, leishmaniose tegumentar e carcinoma espinocelular (Barbosa et al., 2024). A literatura é unânime em apontar o exame micológico direto como o padrão-ouro para o diagnóstico de rotina, devido ao seu baixo custo, rapidez e alta sensibilidade (superior a 90%) (Sonawane et al., 2025). A técnica, realizada geralmente com hidróxido de potássio (KOH 10-20%), permite a

visualização imediata dos corpos fumagóides (células muriformes), estruturas patognomônicas de coloração castanha e septação cruzada, que confirmam a doença independentemente da espécie causal (Queiroz-Telles et al., 2009).

Complementarmente, a histopatologia desempenha um papel crucial, especialmente em casos onde o exame direto é negativo ou inconclusivo. Nos cortes teciduais corados com Hematoxilina-Eosina (HE), observa-se tipicamente uma hiperplasia pseudoepiteliomatosa acentuada e uma reação inflamatória granulomatosa supurativa (Amaral et al., 2021). Embora a coloração de HE seja suficiente para visualizar os fungos devido à sua melanina natural, colorações especiais como Fontana-Masson podem ser empregadas para evidenciar a pigmentação da parede fúngica em fragmentos escassos, auxiliando na diferenciação de outras micoses subcutâneas (Borges et al., 2022).

A identificação específica do agente etiológico, no entanto, depende do isolamento em cultura. A *Fonsecaea pedrosoi* cresce em meios clássicos como Ágar Sabouraud Dextrose, apresentando colônias de crescimento lento (15 a 30 dias), com aspecto veludoso e coloração variando de marrom-escuro a negro (Sonawane et al., 2025). A micromorfologia é o critério fenotípico tradicional para distinção, onde a *F. pedrosoi* exibe predominantemente conidiogênese do tipo *Fonsecaea* (conídios em arranjos simpodiais curtos), embora o polimorfismo seja frequente, podendo apresentar fialídeos ou cadeias curtas, o que historicamente dificultou a diferenciação precisa de outras espécies do gênero (Sonawane et al., 2025; Tuckwell; Yesudian; Chandler, 2025).

Diante das limitações morfológicas e da existência de espécies crípticas, métodos de identificação baseados em proteômica e biologia molecular tornaram-se necessários para uma taxonomia precisa nos últimos cinco anos (Sonawane et al., 2025). A espectrometria de massa (MALDI-TOF MS) emergiu como uma ferramenta robusta, capaz de diferenciar *F. pedrosoi* de *F. monophora* e *F. nubica* em questão de minutos, com alta acurácia, baseando-se no perfil proteico ribossomal (Samaddar et al., 2025). Estudos recentes validaram bancos de dados específicos para fungos negros, superando as antigas dificuldades de identificação fenotípica (Guevara et al., 2022b).

Por fim, o sequenciamento de regiões alvo do DNA, como o espaçador interno transcrita (ITS) do DNA ribossômico, permanece como o método de referência (padrão-ouro molecular) para estudos epidemiológicos e filogenéticos (Samaddar et al., 2025). A aplicação dessas técnicas moleculares revelou que muitos casos diagnosticados antigamente apenas como

Fonsecaea sp. eram, na verdade, infecções mistas ou causadas por espécies crípticas com diferentes perfis de virulência (Tuckwell; Yesudian; Chandler, 2025). Portanto, embora o exame direto e a cultura sejam suficientes para o manejo clínico básico em áreas endêmicas, a caracterização molecular é indispensável para o entendimento da eco-epidemiologia atual da doença (Sonawane et al., 2025).

Abordagens Terapêuticas

O tratamento da cromoblastomicose (CBM) permanece como um dos desafios mais complexos na micologia médica atual, dada a natureza crônica e a recalcitrância dos seus agentes etiológicos. De acordo com (Passero; Cavallone; Belda, 2021), a escolha da terapia deve considerar a relação entre o hospedeiro e o microrganismo, além da resposta imune individual. A doença é classificada como uma das principais doenças tropicais fúngicas negligenciadas, exigindo estratégias de manejo clínico que considerem sua epidemiologia específica (Curtis et al., 2025).

Uma abordagem diagnóstica e terapêutica integrada é essencial para o sucesso do manejo clínico das infecções fúngicas profundas (Seas; Legua, 2022). No cenário brasileiro, revisões abrangentes de centenas de casos publicados demonstram que, apesar dos avanços, as taxas de cura completa ainda são variáveis e dependem do diagnóstico precoce (Barbosa et al., 2024). O monitoramento contínuo em áreas endêmicas é necessário para avaliar a eficácia das intervenções em larga escala.

13

O Itraconazol oral é amplamente reconhecido como o pilar do tratamento farmacológico padrão. Estudos realizados em regiões de alta endemicidade, como Madagascar, indicam que a resposta ao Itraconazol pode variar conforme a gravidade das lesões (Sendrasoa et al., 2022). Além disso, este antifúngico demonstra eficácia clínica e patológica comprovada mesmo em casos causados por espécies como a *Cladophialophora carrionii* (Li; Song; Wang, 2025).

A Terbinafina é frequentemente utilizada como alternativa ou aliada no combate aos fungos demáceos. O uso de terbinafina oral tem sido reportado em protocolos que incluem outras intervenções auxiliares para maximizar os resultados (Ranawaka, 2021). A definição de valores de corte epidemiológicos (epidemiological cutoff values) para a *Fonsecaea pedrosoi* é um avanço crucial, pois auxilia na padronização da suscetibilidade a medicamentos como azólicos e alilaminas (Smith et al., 2025).

A monoterapia muitas vezes mostra-se insuficiente para casos crônicos, levando à necessidade de esquemas combinados. A associação entre Itraconazol e Terbinafina tem sido descrita como uma alternativa eficaz para enfrentar a resistência da *Fonsecaea pedrosoi* (Argentina et al., 2025). Mesmo em pacientes idosos, a terapia combinada pode ser administrada com sucesso, desde que haja um acompanhamento rigoroso de possíveis efeitos colaterais (Shen et al., 2022).

O papel da cirurgia permanece relevante, especialmente em lesões localizadas. A excisão cirúrgica é uma modalidade importante, embora as lesões de CBM sejam frequentemente confundidas com o carcinoma espinocelular, o que pode atrasar a conduta correta (Rolon et al., 2023). Em casos considerados resistentes ao tratamento medicamentoso isolado, a gestão por meio de excisão cirúrgica bem planejada pode levar à resolução definitiva do quadro (Martinelli; Cockerell; Cohen, 2024).

A Terapia Fotodinâmica (PDT) surge como uma abordagem adjuvante promissora para o tratamento de granulomas infecciosos cutâneos (Yang et al., 2022). Pesquisas recentes demonstram que a inativação fotodinâmica pode ser eficaz contra espécies resistentes, como a *Fonsecaea nubica* (Zheng et al., 2023). Além disso, o uso de novos fotossensibilizadores apresenta potencial antimicrobiano *in vitro* contra a *Fonsecaea monophora*, abrindo caminho para aplicações clínicas futuras (Liu et al., 2022a).

Fármacos de espectro estendido, como o Posaconazol, são reservados para casos de difícil manejo. O uso de Posaconazol, por vezes associado a moduladores da imunidade inata como o Imiquimod, oferece uma nova perspectiva para auxiliar o sistema imune do hospedeiro (Logan et al., 2023). Outra estratégia em estudo envolve o uso de Acitretina como tratamento adjuvante, visando melhorar a queratinização e a resposta tecidual (Belda et al., 2023).

A busca por sinergismo entre drogas existentes e novos compostos continua sendo uma prioridade na pesquisa laboratorial. A identificação de moléculas que apresentam sinergia com o Itraconazol, como aquelas testadas em caixas de patógenos globais, pode gerar novos regimes terapêuticos (Coelho et al., 2022). Modelos experimentais específicos para *Fonsecaea* spp. são fundamentais para validar essas novas possibilidades farmacológicas antes da aplicação clínica (Bocca; Siqueira, 2023b).

Situações clínicas especiais, como a coinfecção entre cromoblastomicose e hanseníase, exigem um olhar clínico diferenciado e revisões constantes da literatura (Guevara et al., 2022a). Séries de casos publicadas na China e no Peru reforçam que a diversidade clínica da CBM exige

que o tratamento seja adaptado à realidade regional e à espécie isolada (Liu et al., 2022a; Sanchez-Diaz et al., 2025).

Em conclusão, embora as terapias convencionais representem a base atual do tratamento, a cronicidade e a taxa de recidiva da CBM ainda são preocupantes. A análise de centenas de casos no Brasil confirma que a doença permanece um desafio de saúde pública (Barbosa et al., 2024). Portanto, ressalta-se a necessidade urgente de novos estudos que explorem alternativas biotecnológicas e naturais, as quais, embora ainda não consolidadas na prática clínica convencional, podem representar o futuro do controle desta micose.

Tabela 1-Abordagens terapêuticas

Autor	Título do Artigo	Enfoque do Artigo	Abordagem Terapêutica	Eficácia
Passero et al. (2021)	Reviewing the Etiologic Agents, Microbe-Host Relationship, Immune Response, Diagnosis, and Treatment in Chromoblastomycosis	Interação hospedeiro-parasita e manejo geral	Estratégias imunológicas convencionais	Fundamental para guiar a terapia individualizada.
Curtis et al. (2025)	Dermatologic fungal neglected tropical diseases-Part I. Epidemiology and clinical features	Epidemiologia e características clínicas de DTNs	Manejo clínico baseado no perfil epidemiológico	Essencial para o controle em populações vulneráveis.
Seas & Legua (2022)	Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep fungal infections: diagnostic and treatment approach	Diagnóstico e tratamento de micoses profundas	Abordagem integrada (clínica e laboratorial)	Crucial para o sucesso terapêutico em infecções profundas.
Barbosa et al. (2024)	Chromoblastomycosis in Brazil: A review of 450 published cases	Revisão retrospectiva de casos no Brasil	Tratamento convencional e diagnóstico precoce	Taxas de cura variáveis, dependentes da precocidade diagnóstica.
Sendrasoa et al. (2022)	Treatment responses in patients with chromoblastomycosis to itraconazole in Madagascar	Resposta terapêutica em área endêmica	Itraconazol oral	Variável conforme a gravidade das lesões.
Li et al. (2025)	Successful Treatment of Chromoblastomycosis caused by Cladophialophora carrionii with Itraconazole	Relato de caso clínico na China	Itraconazol	Comprovada eficácia clínica e patológica contra <i>C. carrionii</i> .
Ranawaka (2021)	Treatment of chromoblastomycosis with a combination of debulking surgery, intralesional amphotericin B, and oral terbinafine	Protocolos combinados e intervenções auxiliares	Cirurgia + Anfotericina B + Terbinafine	Alta eficácia na maximização dos resultados clínicos.

Smith et al. (2025)	Establishment of epidemiological cutoff values for <i>Fonsecaea pedrosoi</i> , the primary etiologic agent of chromoblastomycosis, and eight antifungal medications	Padronização de suscetibilidade in vitro	Definição de valores de corte (ECVs)	Melhora a precisão na escolha de azólicos e alilaminas.
Argentina et al. (2025)	Combination Treatment of Itraconazole and Terbinafine for Chromoblastomycosis Caused by <i>Fonsecaea pedrosoi</i>	Terapia combinada em casos resistentes	Itraconazol + Terbinafina	Alternativa eficaz para enfrentar a resistência de <i>F. pedrosoi</i> .
Shen et al. (2022)	Combination therapy for an elderly patient with chromoblastomycosis caused by <i>Fonsecaea monophora</i> : a case report	Manejo em pacientes idosos	Terapia combinada monitorada	Sucesso clínico com monitoramento rigoroso de efeitos.
Rolon et al. (2023)	The Role of Excision for Treatment of Chromoblastomycosis: A Cutaneous Fungal Infection Frequently Mistaken for Squamous Cell Carcinoma	Papel da cirurgia e diagnóstico diferencial	Excisão cirúrgica	Importante para lesões localizadas e evitar erros diagnósticos.
Martinelli et al. (2024)	Treatment-Resistant Chromoblastomycosis Successfully Managed With Surgical Excision	Resolução de casos recalcitrantes	Excisão cirúrgica planejada	Resolução definitiva em quadros resistentes a fármacos.
Yang et al. (2022)	Photodynamic therapy, a promising treatment approach for cutaneous infectious granulomas	Terapias adjuvantes não farmacológicas	Terapia Fotodinâmica (PDT)	Promissora para redução de granulomas infecciosos.
Zheng et al. (2023)	New methylene blue-mediated photodynamic inactivation of multidrug-resistant <i>Fonsecaea nubica</i> infected chromoblastomycosis in vitro	Inativação fotodinâmica in vitro	PDT (Novo Azul de Metileno)	Eficaz contra espécies resistentes como <i>F. nubica</i> .
Liu et al. (2022a)	Chromoblastomycosis: A case series from Eastern China	Diversidade clínica e resposta regional	Adaptação regional do tratamento	Necessária para lidar com a diversidade de espécies.
Logan et al. (2023)	Chromoblastomycosis Treated With Posaconazole and Adjunctive Imiquimod: Lending Innate Immunity a Helping Hand	Modulação da imunidade inata	Posaconazol + Imiquimod	Auxilia na resposta imune e no controle de casos difíceis.
Belda et al. (2023)	Chromoblastomycosis: New Perspective on Adjuvant Treatment with Acitretin	Novos adjuvantes terapêuticos	Acitretina oral	Melhora a queratinização e a resposta tecidual local.

Coelho et al. (2022)	New possibilities for chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis treatment: identification of two compounds from the MMV Pathogen Box® that present synergism with itraconazole	Identificação de sinergismo in vitro	Itraconazol + compostos MMV	Potencial para o desenvolvimento de novos regimes.
Bocca & Siqueira (2023b)	An Experimental Model of Chromoblastomycosis Caused by <i>Fonsecaea</i> sp. Species	Modelagem experimental de infecção	Validação de novas drogas	Fundamental para testar farmacologia antes da clínica.
Guevara et al. (2022a)	Chromoblastomycosis- Leprosy Co-Infection in Central West Brazil. Presentation of Three Cases and Literature Review	Casos de coinfecção	Manejo clínico diferenciado	Exige revisão constante para evitar falhas em casos complexos.
Sanchez-Díaz et al. (2025)	Chromoblastomycosis in Peru: a retrospective review of 13 cases	Revisão retrospectiva regional	Adaptação terapêutica regional	Importante para ajustar condutas à realidade local.

Fonte: Autores

CONCLUSÃO

A cromoblastomicose consolida-se como uma micose de implantação de alta complexidade e impacto social, sendo o Brasil, em especial a região Amazônica, o principal epicentro global da infecção causada por *Fonsecaea pedrosoi*. Embora o diagnóstico laboratorial clássico através do exame direto e cultura permaneça como o padrão-ouro acessível, a cronicidade da doença e a recalcitrância aos tratamentos convencionais evidenciam as limitações das terapias atuais. A análise dos dados reforça que a resistência fúngica e a formação de células muriformes exigem um manejo clínico persistente e, muitas vezes, a combinação de métodos farmacológicos e físicos.

17

Como uma Doença Tropical Negligenciada, a cromoblastomicose reflete vulnerabilidades socioeconômicas e demanda políticas públicas voltadas ao diagnóstico precoce e ao fornecimento contínuo de medicação. O futuro do controle desta enfermidade reside na expansão de pesquisas que explorem o potencial de alternativas biotecnológicas e produtos naturais, fundamentais para superar os desafios da toxicidade e das recidivas. Somente através da inovação terapêutica e do fortalecimento da vigilância epidemiológica será possível mitigar o impacto incapacitante desta micose sobre os trabalhadores rurais e as comunidades vulneráveis.

BIBLIOGRAFIA

- ALVIANO, Celuta S. et al. Effect of environmental factors on *Fonsecaea pedrosoi* morphogenesis with emphasis on sclerotic cells induced by propranolol. *Mycopathologia*, v. 119, n. 1, p. 17–23, jul. 1992.
- AMARAL, Mateus Cardoso Do et al. Histopathological evaluation of chromoblastomycosis: A literature review. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 6, p. e47410616027, 7 jun. 2021.
- AMEEN, M. Chromoblastomycosis: clinical presentation and management. *Clinical and Experimental Dermatology*, v. 34, n. 8, p. 849–854, dez. 2009.
- AMEEN, Mahreen. Managing chromoblastomycosis. *Tropical Doctor*, v. 40, n. 2, p. 65–67, abr. 2010.
- ARGENTINA, Fifa et al. Combination Treatment of Itraconazole and Terbinafine for Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea pedrosoi*. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, v. 35, n. 3, p. 275–278, 30 set. 2025.
- AZAD, Kalpana et al. *Cladophialophora carrionii*: an aetiological agent of cutaneous chromoblastomycosis from a non-endemic area, North India: *Cladophialophora carrionii*. *Mycoses*, v. 54, n. 4, p. e217–e219, jul. 2011.
- BARBOSA, Layala Stefane De Paula et al. Chromoblastomycosis in Brazil: A review of 450 published cases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 57, p. e00205–2024, 2024.
- BELDA, Walter et al. Chromoblastomycosis: New Perspective on Adjuvant Treatment with Acitretin. *Diseases* (Basel, Switzerland), v. 11, n. 4, p. 162, 8 nov. 2023.
- BOCCA, Anamelia L.; SIQUEIRA, Isaque Medeiros. An Experimental Model of Chromoblastomycosis Caused by *Fonsecaea* sp. Species. In: DRUMMOND, Rebecca A. (Org.). *Antifungal Immunity. Methods in Molecular Biology*. New York, NY: Springer US, 2023. v. 2667 p. 129–138. 18
- BONIFAZ, A.; CARRASCO-GERARD, E.; SAÚL, A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. *Mycoses*, v. 44, n. 1–2, p. 1–7, mar. 2001.
- BORGES, Jules Rimet et al. Accuracy of direct examination and culture as compared to the anatomo-pathological examination for the diagnosis of chromoblastomycosis: a systematic review. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 97, n. 4, p. 424–434, jul. 2022.
- BRITO, Arival Cardoso De; BITTENCOURT, Maraya De Jesus Semblano. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 93, n. 4, p. 495–506, ago. 2018.
- COELHO, Rowena Alves et al. New possibilities for chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis treatment: identification of two compounds from the MMV Pathogen Box® that present synergism with itraconazole. *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 117, p. e220089, 2022.
- CUNHA, Marcel Ml et al. Melanin in *Fonsecaea pedrosoi*: a trap for oxidative radicals. *BMC Microbiology*, v. 10, n. 1, p. 80, dez. 2010.
- CURTIS, Kaya L. et al. Dermatologic fungal neglected tropical diseases-Part I. Epidemiology and clinical features. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 92, n. 6, p. 1189–1206, jun. 2025.

DA SILVA, Jorge Pereira et al. Phagocytosis of *Fonsecaea pedrosoi* conidia, but not sclerotic cells caused by Langerhans cells, inhibits CD40 and B7-2 expression. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, v. 50, n. 1, p. 104–111, jun. 2007.

DE HOOG, G. S. et al. Molecular ecology and pathogenic potential of *Fonsecaea* species. *Medical Mycology*, v. 42, n. 5, p. 405–416, jan. 2004.

ESTERRE, P. et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *British Journal of Dermatology*, v. 134, p. 33–36, jun. 1996.

FRANZEN, Anderson J. et al. Ultrastructural characterization of melanosomes of the human pathogenic fungus *Fonsecaea pedrosoi*. *Journal of Structural Biology*, v. 162, n. 1, p. 75–84, abr. 2008.

GOMES, M. H. R.; RESENDE, M. A. *Fonsecaea pedrosoi*: lipid composition and determination of susceptibility to amphotericin B. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 38, n. 3, p. 209–214, 1 mar. 1992.

GUEVARA, Armando et al. Chromoblastomycosis-Leprosy Co-Infection in Central West Brazil. Presentation of Three Cases and Literature Review. *Mycopathologia*, v. 187, n. 4, p. 363–374, ago. 2022.

GUEVARA, Armando et al. Molecular epidemiology and clinical-laboratory aspects of chromoblastomycosis in Mato Grosso, Brazil. *Mycoses*, v. 65, n. 12, p. 1146–1158, dez. 2022.

LACAZ, C. S. et al. Tratado de Micologia médica. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 44, n. 5, p. 297–298, out. 2002.

LAS-CASAS, Lucas De Oliveira et al. Pathogenicity and Growth Conditions Modulate *Fonsecaea* Extracellular Vesicles' Ability to Interact With Macrophages. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, p. 879018, 9 jun. 2022.

19

LEÃO, Raimundo Nonato Queiroz. *Medicina Tropical e Infectologia na Amazônia*. 2a ed. Belém-PA: Samauma Editorial, 2013. v. 2

LI, Yalong; SONG, Yinggai; WANG, Aiping. Successful Treatment of Chromoblastomycosis caused by *Cladophialophora carrionii* with Itraconazole: Clinicopathology, Susceptibility, and Molecular Identification of a Case in Northern China. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, v. 112, n. 4, p. 865–867, 2 abr. 2025.

LIU, Sujun et al. Chromoblastomycosis: A case series from Eastern China. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 16, n. 9, p. e0010800, set. 2022.

LOGAN, Clare et al. Chromoblastomycosis Treated With Posaconazole and Adjunctive Imiquimod: Lending Innate Immunity a Helping Hand. *Open Forum Infectious Diseases*, v. 10, n. 4, p. ofad124, 4 abr. 2023.

LÓPEZ MARTÍNEZ, Rubén; MÉNDEZ TOVAR, Luis Javier. Chromoblastomycosis. *Clinics in Dermatology*, v. 25, n. 2, p. 188–194, mar. 2007.

MARQUES, Sirlei Garcia et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from the Shell of the Babassu Coconut (*Orbignya phalerata* Martius) in the Amazon Region of Maranhão Brazil. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi*, v. 47, n. 4, p. 305–311, 2006.

MARTINELLI, Matthew B.; COCKERELL, Clay J.; COHEN, Philip R. Treatment-Resistant Chromoblastomycosis Successfully Managed With Surgical Excision. *Cureus*, v. 16, n. 11, p. e73619, nov. 2024.

MCGINNIS, Michael R. Chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis: New concepts, diagnosis, and mycology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 8, n. 1, p. 1-16, jan. 1983.

MENDOZA, L.; KARUPPAYIL, S. M.; SZANISZLO, P. J. Calcium regulates in vitro dimorphism in chromoblastomycotic fungi: Calcium reguliert in vitro den Dimorphismus von Chromoblastomykose-Erregern. *Mycoses*, v. 36, n. 5-6, p. 157-164, maio 1993.

MOUCHALOUAT, Marcelle De F. et al. Chromoblastomycosis: a clinical and molecular study of 18 cases in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal of Dermatology*, v. 50, n. 8, p. 981-986, ago. 2011.

NAJAFZADEH, Mohammad J. et al. In Vitro Activities of Eight Antifungal Drugs against 55 Clinical Isolates of *Fonsecaea* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 54, n. 4, p. 1636-1638, abr. 2010.

NAJAFZADEH, Mohammad Javad. Molecular Epidemiology of *Fonsecaea* Species. *Emerging Infectious Diseases*, mar. 2011.

PARK, S. G. et al. A case of chromoblastomycosis with an unusual clinical manifestation caused by *Phialophora verrucosa* on an unexposed area: treatment with a combination of amphotericin B and 5-flucytosine. *British Journal of Dermatology*, v. 152, n. 3, p. 560-564, mar. 2005.

PASSERO, Luiz Felipe Domingues; CAVALLONE, Italo Novais; BELDA, Walter. Reviewing the Etiologic Agents, Microbe-Host Relationship, Immune Response, Diagnosis, and Treatment in Chromoblastomycosis. *Journal of Immunology Research*, v. 2021, p. 9742832, 2021.

PEREIRA, Jorge Augusto Leão et al. Inhibition of Melanization by Kojic Acid Promotes Cell Wall Disruption of the Human Pathogenic Fungus *Fonsecaea* sp. *Pathogens*, v. 11, n. 8, p. 925, 17 ago. 2022.

POTENCIANO DA SILVA, Kassyo Lobato et al. *Fonsecaea pedrosoi* produces ferricrocin and can utilize different host iron sources. *Fungal Biology*, v. 127, n. 12, p. 1512-1523, dez. 2023.

20

QUEIROZ-TELLES, Flavio et al. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medical Mycology*, v. 47, n. 1, p. 3-15, jan. 2009.

QUEIROZ-TELLES, Flavio et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Medical Mycology*, v. 49, n. 3, p. 225-236, abr. 2011.

QUEIROZ-TELLES, Flavio. CHROMOBLASTOMYCOSIS: A NEGLECTED TROPICAL DISEASE. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 57, n. suppl 19, p. 46-50, set. 2015.

RANAWAKA, Ranbilaka R. Treatment of chromoblastomycosis with a combination of debulking surgery, intralesional amphotericin B, and oral terbinafine. *International Journal of Dermatology*, v. 60, n. 8, p. 1040-1041, ago. 2021.

RASAMOELINA, Tahinamandranto et al. Endemic Chromoblastomycosis Caused Predominantly by *Fonsecaea nubica*, Madagascar. *Emerging Infectious Diseases*, v. 26, n. 6, p. 1201-1211, jun. 2020.

ROLON, Alyssa M. et al. The Role of Excision for Treatment of Chromoblastomycosis: A Cutaneous Fungal Infection Frequently Mistaken for Squamous Cell Carcinoma. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*, v. 49, n. 7, p. 649-653, 1 jul. 2023.

RUBIN, Howard A. et al. Evidence for percutaneous inoculation as the mode of transmission for chromoblastomycosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 25, n. 5, p. 951-954, nov. 1991.

SALGADO, Claudio Guedes et al. Isolation of *Fonsecaea pedrosoi* from thorns of *Mimosa pudica*, a probable natural source of chromoblastomycosis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 46, n. 1, p. 33–36, fev. 2004.

SALGADO, Claudio Guedes et al. Cutaneous diffuse chromoblastomycosis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 5, n. 8, p. 528, ago. 2005.

SAMADDAR, Arghadip et al. High-quality genome assemblies provide new insights into the genomic architecture, adaptation, and virulence of neurotropic dematiaceous fungi implicated in cerebral phaeohyphomycosis. *Medical Mycology*, v. 63, n. 12, p. myaf108, 1 dez. 2025.

SANCHEZ-DIAZ, Mercedes et al. Chromoblastomycosis in Peru: a retrospective review of 13 cases. *BMC Infectious Diseases*, v. 25, n. 1, p. 1075, 28 ago. 2025.

SANTOS, Daniel Wagner C. L. et al. Chromoblastomycosis in an Endemic Area of Brazil: A Clinical-Epidemiological Analysis and a Worldwide Haplotype Network. *Journal of Fungi*, v. 6, n. 4, p. 204, 3 out. 2020.

SANTOS, Daniel Wagner C. L. et al. The global burden of chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 15, n. 8, p. e0009611, 12 ago. 2021.

SEAS, Carlos; LEGUA, Pedro. Mycetoma, chromoblastomycosis and other deep fungal infections: diagnostic and treatment approach. *Current Opinion in Infectious Diseases*, v. 35, n. 5, p. 379–383, 1 out. 2022.

SENDRASOA, Fandresena Arilala et al. Treatment responses in patients with chromoblastomycosis to itraconazole in Madagascar. *Medical Mycology*, v. 60, n. 11, p. myaco86, 12 nov. 2022.

21

SHEN, Yu et al. Combination therapy for an elderly patient with chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea monophora*: a case report. *Annals of Translational Medicine*, v. 10, n. 2, p. 114–114, jan. 2022.

SILVA, Jorge P. et al. Comparison of *Fonsecaea pedrosoi* sclerotic cells obtained in vivo and in vitro: ultrastructure and antigenicity. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, v. 33, n. 1, p. 63–69, mar. 2002.

SILVA, Jorge P.; DE SOUZA, Wanderley; ROZENTAL, Sonia. Chromoblastomycosis: a retrospective study of 325 cases on Amazonic Region (Brazil). *Mycopathologia*, v. 143, n. 3, p. 171–175, set. 1998.

SIQUEIRA, Isaque Medeiros et al. Early immune response against *Fonsecaea pedrosoi* requires Dectin-2-mediated Th17 activity, whereas Th1 response, aided by Treg cells, is crucial for fungal clearance in later stage of experimental chromoblastomycosis. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 14, n. 6, p. e0008386, 15 jun. 2020.

SMITH, Dallas J. et al. A global chromoblastomycosis strategy and development of the global chromoblastomycosis working group. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, v. 18, n. 10, p. e0012562, 15 out. 2024.

SMITH, Dallas J. et al. Establishment of epidemiological cutoff values for *Fonsecaea pedrosoi*, the primary etiologic agent of chromoblastomycosis, and eight antifungal medications. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 63, n. 5, p. e01903-24, 14 maio 2025.

SONAWANE, Ganesh et al. Chromoblastomycosis: An Update On Pathogenesis, Clinical Features, And Diagnosis. 26 mar. 2025.

TUCKWELL, William; YESUDIAN, Paul D.; CHANDLER, David. Chromoblastomycosis: a contemporary review of a neglected disease. *Clinical and Experimental Dermatology*, p. llaf201, 14 maio 2025.

VICENTE, V. A. et al. Environmental siblings of black agents of human chromoblastomycosis. *Fungal Diversity*, v. 65, n. 1, p. 47–63, mar. 2014.

VOIDALESKI, Morgana Ferreira et al. Environmental Screening of Fonsecaea Agents of Chromoblastomycosis Using Rolling Circle Amplification. *Journal of Fungi*, v. 6, n. 4, p. 290, 17 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the tenth meeting of the WHO Strategic and Technical Advisory Group for Neglected Tropical Diseases. Geneva: [S.n.]. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chromoblastomycosis>>. Acesso em: 7 jan. 2026.

YANG, Zhiya et al. Photodynamic therapy, a promising treatment approach for cutaneous infectious granulomas. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, v. 39, p. 102952, set. 2022.

ZHENG, Mengxue et al. New methylene blue-mediated photodynamic inactivation of multidrug-resistant *Fonsecaea nubica* infected chromoblastomycosis in vitro. *Brazilian Journal of Microbiology* [publication of the Brazilian Society for Microbiology], v. 54, n. 2, p. 873–883, jun. 2023.