

Pythium insidiosum E PITIOSE - UMA REVISÃO DE LITERATURA

Rayane Thayse Moreira dos Santos Carnaúba¹

Ana Carolina do Prado²

Gabriel Gasparini Camargo³

Artur Bibiano de Vasconcelos²

Simone Baldini Lucheis⁴

Sandra de Moraes Gimenes Bosco⁵

RESUMO

Pythium insidiosum é o agente etiológico da pitiose, sendo ele um microrganismo da classe dos oomicetos, patogênico e causador da pitiose em várias espécies animais, incluindo humanos. A doença é caracterizada por lesões no tecido cutâneo/subcutâneo, lesões gastrointestinais, vasculares, oculares, podendo se disseminar para órgãos internos. A forma cutânea gera granulomas exsudativos, sendo comum a formação de “kunkers”, um material necrótico de coloração amarelada, apenas nos equídeos. O diagnóstico é feito através dos sinais clínicos e histórico do paciente, cultura e identificação do agente e alguns testes como os sorológicos (imunodifusão, ELISA, Western blot, hemaglutinação e teste imunocromatográfico), histopatológico, imunohistoquímica, testes moleculares e recentemente, análises proteômicas, como o MALDI –TOF. O tratamento baseia-se na exérese cirúrgica da lesão com margens livre do patógeno, sendo apenas possível em regiões sem comprometimento de importantes estruturas anatômicas; uso de medicamentos como Anfotericina B e Iodeto de Potássio e a imunoterapia como forma de modular a resposta imune do hospedeiro. Não existe fator predisponente para a aquisição da doença, sendo o principal risco a permanência em águas estagnadas com presença de material vegetal. Dessa forma, a principal forma de infecção é evitar, quando possível, a manutenção por longos períodos de animais no interior de lagoas, rios/riachos ou açudes, bem como utilizar equipamentos de proteção individual em humanos quando necessitarem adentrar em tais ambientes.

Palavras-chave: oomiceto, zoósporos, swamp cancer, kunker.

Pythium insidiosum AND PYTHIOSIS: A REVIEW OF LITERATURE

ABSTRACT

Pythium insidiosum is the etiological agent of pythiosis. This microorganism is a pathogenic oomycete that causes disease in several animal species, such as horses, dogs, cattle, sheep, goats, cats, birds and also humans. It is a disease characterized by lesions in the cutaneous/subcutaneous tissues in the form of exudative granulomas, the formation of “kunkers” being common in horses. It can also cause damage in gastrointestinal tract, vascular, ocular, and disseminated to internal organs. The diagnostic methods are, in addition to clinical

¹ Mestranda na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP. *Correspondência: rayane.carnauba@unesp.br

² Doutoranda no Instituto de Biociências de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP, ana.prado@unesp.br

³ Graduando da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP. gabriel.gasparini@unesp.br

⁴ Docente na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - Câmpus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP. simone.b.lucheis@unesp.br

⁵ Docente no Instituto de Biociências de Botucatu. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” UNESP. sandrabosco159@gmail.com

signs and patient history, culture and identification of the agent, serological tests (immunodiffusion, ELISA, Western blot, hemagglutination and immunochromatographic tests), histopathological, immunohistochemical, molecular tests and recently, proteomic analysis, like MALDI-TOF. The treatment is based on surgical exeresis of the lesion with margins free of the pathogen, and this treatment is only possible in regions without involvement of important anatomical structures; use of drugs such as Amphotericin B and Potassium Iodide and immunotherapy as a way to modulate the host immune response. There is no predisposing factor for acquiring the disease, the main risk being staying in stagnant water with the presence of plant material. Thus, the main form of infection is to avoid, when possible, keeping animals inside ponds, rivers/streams or dams for long periods, as well as using personal protective equipment on humans when they need to enter such environments.

Keywords: oomycota, zoospores, swamp cancer, krunker

Pythium insidiosum Y PITIOSIS - UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN

Pythium insidiosum es el agente etiológico de la pitiosis. Este microorganismo es un oomiceto patógeno que causa enfermedad en varias especies animales, como caballos, perros, bovinos, ovinos, caprinos, felinos, aves y también humanos. Es una enfermedad caracterizada por lesiones en el tejido cutáneo/subcutáneo en forma de granulomas exudativos, siendo frecuente la formación de kunkers en los caballos. También puede causar lesiones gastrointestinales, vasculares y oculares y diseminarse a los órganos internos. Los métodos diagnósticos son, además de los signos clínicos y la historia del paciente, el cultivo e identificación del agente, las pruebas serológicas (inmunodifusión, ELISA, Western blot, hemaglutinación y prueba inmunocromatográfica), la histopatología, la inmunohistoquímica, las pruebas moleculares y, recientemente, el análisis proteómico, como el MALDI-TOF. El tratamiento se basa en la escisión quirúrgica de la lesión con márgenes libres de patógenos, y este tratamiento solo es posible en regiones sin compromiso de estructuras anatómicas importantes; uso de fármacos como la anfotericina B y el yoduro de potasio y la inmunoterapia como forma de modular la respuesta inmunitaria del huésped. No existe un factor predisponente para adquirir la enfermedad, siendo el principal riesgo permanecer en aguas estancadas con presencia de material vegetal. Así, la principal forma de infección es evitar, en lo posible, mantener a los animales dentro de estanques, ríos/arroyos o represas por períodos prolongados, así como usar equipo de protección personal en humanos cuando necesitan ingresar a dichos ambientes.

Palabras clave: oomiceto, zoosporas, cáncer de pantano, kunker.

INTRODUÇÃO

Os oomicetos são organismos que se assemelham morfológicamente aos do Reino Fungi; porém, em sua classificação taxonômica, pertencem ao Reino Stramenopila, sendo geneticamente mais semelhantes a organismos aquáticos, como algas e diatomáceas (1). Embora em sua maioria sejam saprotróficos, a capacidade de algumas espécies de infectar uma variedade de hospedeiros é uma característica da classe. São conhecidos há muito tempo como “fungos aquáticos” por possuírem hifas com poucos septos, parecidos com fungos zigomicetos, e incluem uma diversidade de organismos, desde os de vida livre, até patógenos de plantas, mamíferos, insetos, peixes, crustáceos e algas (1,2). *Pythium* spp. são ecologicamente e fisiologicamente únicos. Eles ocorrem no solo e habitats aquáticos em todo o mundo. *Pythium*

insidiosum, no entanto, é o único membro do gênero que foi reconhecido como patógeno de mamíferos (3), embora já existam dois casos descritos na literatura da doença, em humanos, causada pela espécie *Pythium aphanidermatum* (4,5). A pitiose em mamíferos é caracterizada pelo desenvolvimento de lesões cutâneas, subcutâneas, vasculares e intestinais e, menos frequentemente, pelo acometimento de ossos e pulmões. Se não for tratada, a doença progride rapidamente, tornando-se uma ameaça à vida (3). O diagnóstico da pitiose é difícil, pois frequentemente o patógeno é confundido com fungos zigomicetos em cortes histológicos (6). O objetivo desta revisão foi reunir e resumir as principais literaturas sobre *Pythium insidiosum* e a pitiose, desde a história da doença até profilaxia e controle, servindo como embasamento teórico para pesquisas futuras. Para tanto, foi realizada busca de artigos empregando-se as palavras-chaves “*Pythium insidiosum*” e “*Pythium insidiosum* or pythiosis” na base de dados do PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), pertencente ao National Center for Biotechnology Information (NCBI) dos Estados Unidos. A busca encontrou para o termo “*Pythium insidiosum*” um total de 352 artigos entre os anos de 1987 a 2023. Já para os termos “*Pythium insidiosum* or pythiosis” foi possível encontrar 424 artigos entre os anos de 1983 a 2023. Em ambas as buscas, o número de artigos de acordo com o ano de publicação ficou na casa das unidades, sendo observado um aumento do número de publicações a partir do ano de 2003 para a casa das dezenas (13 artigos para cada conjunto de palavras-chave), retornando a casa das unidades em 2004 até 2008, quando então o número de publicações vem se mantendo na casa das dezenas até a presente data, com exceção do ano de 2023 para a palavra-chave “*Pythium insidiosum*”, que conta com nove artigos publicados (**Quadro 1**).

Breve histórico da pitiose e a descoberta de seu agente etiológico

Em 1901, o agente causador de uma doença granulomatosa foi isolado de amostras de equinos e denominado “*Hyphomycosis destruens*” por de Haan e Hoogkamer, porém, não conseguiram classificar o agente (7). Em 1974, Austwick e Copland isolaram um organismo semelhante de cavalos com lesão granulomatosa, no qual observaram a capacidade de produzir zoósporos biflagelados. Com base nessa característica morfológica única, eles relataram que o organismo em questão pertencia ao gênero *Pythium* (8).

Em 1980, Ichitani e Amemiya classificaram um isolado de equino como *Pythium gracile* após comparar as características reprodutivas de diferentes espécies de *Pythium* (9). Anos depois, *Pythium insidiosum* foi formalmente descrito com base em sua esporulação sexual (10). Isso aconteceu simultaneamente com W.A. Sipton descrevendo uma nova espécie, *Pythium destruens*, que mais tarde foi considerada idêntica a *P. insidiosum* por sequenciamento gênico e, finalmente considerada a denominação mais correta em 1989, quando Mendoza e Marin demonstraram que os isolados *P. insidiosum* (De Cock) e *P. destruens* (Sipton) apresentavam o mesmo perfil antigênico (11,12).

O agente etiológico da pitiose é o microrganismo eucariótico filamentosso denominado *Pythium insidiosum*, onde inicialmente foi classificado como um fungo e, posteriormente, teve sua classificação alterada, atualmente pertencendo ao reino Stramenopila, filo Oomycota, classe Oomycetes, ordem Peronosporales e família Pythiaceae (10). A diferença entre os oomicetos e os fungos estão retratadas a nível celular através de alterações na parede e composição da membrana (13). As cristas mitocondriais nos fungos verdadeiros são achatadas, enquanto nos oomicetos são tubulares. No filo Chytridiomycota (reino Fungi), os microrganismos possuem zoósporos uniflagelados, enquanto os do filo Oomycota possuem esporos biflagelados. A parede celular é composta principalmente por quitina e α e β glucanas em fungos verdadeiros, enquanto em oomicetos é composta por β glucanas, celulose e hidroxiprolina. A principal diferença está na membrana celular que explica o insucesso do tratamento médico da pitiose: a ausência de ergosterol, que é o principal alvo dos antifúngicos (3).

Quadro 1. Número de artigos encontrados na literatura na base de dados do PubMed, segundo os termos empregados na busca, de acordo com os anos de publicação.

Ano	Palavras-chave	
	<i>Pythium insidiosum</i>	<i>Pythium insidiosum</i> or pythiosis
1983	-	2
1984	-	2
1985	-	2
1986	-	2
1987	2	3
1988	2	5
1989	3	7
1990	2	5
1991	2	2
1992	4	6
1993	1	5
1994	4	5
1995	1	1
1996	3	3
1997	3	3
1998	4	6
1999	0	3
2000	2	4
2001	2	2
2002	7	8
2003	13	13
2004	8	8
2005	7	7
2006	3	6
2007	4	4
2008	11	12
2009	16	16
2010	11	12
2011	12	20
2012	19	23
2013	21	24
2014	22	23
2015	21	27
2016	23	23
2017	20	23
2018	30	34
2019	27	32
2020	30	31
2021	25	30
2022	30	32
2023	9	12

Microscopicamente, *P. insidiosum* é caracterizado por hifas largas (4-10 µm de diâmetro), ramificações perpendiculares, cenocítica (em hifas jovens), septação esparsa (em um

organismo envelhecido) e pontas de hifas arredondadas (10). Produz zoósporos biflagelados (estágio reprodutivo assexuado) em um ambiente aquático adequado e não precisa de um hospedeiro suscetível, pois é capaz de sobreviver e se multiplicar em plantas em decomposição (3, 8, 10, 14). Os zoósporos são considerados os propágulos infecciosos, no qual apresentam quimiotaxia e encistam quando entram em contato com o tecido vegetal e/ou animal em decomposição ou lesionado (3).

Seu ciclo ecológico é baseado na colonização de plantas aquáticas, utilizadas como substrato para o desenvolvimento e reprodução do organismo, dando origem aos zoosporângios. Os zoósporos (propágulos infecciosos) livres na água, movimentam-se através de seus flagelos a procura de pêlos de animais, feridas, pele danificada, mucosa intestinal e folhas de plantas, na qual se encistam e emitem o tubo germinativo, dando origem a um novo micélio e completando o seu ciclo (9, 14, 23). Após a liberação de zoósporos, a invasão de tecidos vegetais e animais é permitida através da ativação de vários mecanismos, no qual o zoósporo encista-se nos tecidos danificados e secreta glicoproteína amorfa para facilitar a adesão à superfície (14, 24). Estimulados pela temperatura corporal do hospedeiro, os zoósporos encistados desenvolvem-se em hifas que se estendem para o tecido infectado e invadem os vasos sanguíneos (3). Foi avaliado o perfil proteico de isolados de *P. insidiosum* e inferiram que a enzima enolase poderia ter papel importante na patogênese, uma vez que essa enzima está envolvida na degradação da matriz extra-celular e nos processos de adesão (25). O processo patogênico da pitiose tem sido associado à degranulação de eosinófilos e mastócitos (células inflamatórias) ao redor das hifas e esse fato contribui para o dano tecidual, levando a lesões extensas. Em equinos a reação é tão pronunciada que os eosinófilos degranulam fortemente ao redor das hifas de *P. insidiosum* formando as concreções firmes denominadas “kunkers”. É interessante destacar que o patógeno está camuflado dentro do material eosinofílico, fato que representa uma estratégia evolutiva que protege o *P. insidiosum* de se apresentar plenamente às defesas do hospedeiro (26-28).

Aspectos filogenéticos de *Pythium insidiosum*

P. insidiosum é classificado em 3 clados, por análises filogenéticas de diferentes genes, de acordo com região onde o microrganismo é encontrado. É denominado clado I, II e III, quando usada a região do espaçador transcrito interno (ITS) ou a região do espaçador intergênico (IGS) ou gene *exo-1,3-β-glucanase (exo1)*; quando utilizado o gene citocromo C oxidase II (COX2), DNA mitocondrial, fica designado como clado A_{TH}, B_{TH}, C_{TH}. Clado A_{TH} ou clado I é encontrado principalmente no continente americano; O clado B_{TH} ou clado II é normalmente encontrado na Ásia e na Austrália; O clado C_{TH} ou clado III é encontrado na Tailândia e nos Estados Unidos [15-18]. Foi descrito uma nova espécie baseada em análises filogenéticas e por MALDI-TOF a partir da análise de isolados do cluster III, isolados da Índia, Israel, EUA e Tailândia. Essa nova espécie recebeu o nome de *Pythium periculosum* (18).

Epidemiologia

A pitiose afeta o homem e animais como equinos, cães, bovinos, ovinos, caprinos, felinos, entre outras espécies e ocorre em áreas tropicais, subtropicais ou temperadas, sendo descrito na EUA, Brasil, Índia, Tailândia, Austrália, Colômbia, Egito, Venezuela, Costa Rica, China, Uruguai, Papua Nova Guiné, Japão, Israel, Espanha, México, Malásia, Coreia do Sul, Jamaica, Haiti, Mali, Nova Zelândia, Taiwan (20). Desde o século passado, o ambiente aquático tem sido relacionado a casos de granulomas cutâneos em equinos, onde foi observado que, após os cavalos terem pastado por um longo período em água estagnada, eles frequentemente desenvolviam pitiose. Assim, suspeitava-se de uma relação entre habitats úmidos e esta doença

desde o início de sua história (21). Fatores como idade, sexo ou raça não influenciam na aquisição da infecção. O principal fator é a permanência do animal em água estagnada, local propício ao desenvolvimento dos zoósporos, forma infectante do patógeno (22).

Aspectos clínicos

Os sinais clínicos dependem da espécie afetada, indo de lesão granulomatosa em tecidos cutâneo e subcutâneo, lesão em tecido gastrointestinal e ocular, a oclusão arterial e envoltórios de órgãos internos (22). Nos equinos, a principal forma é a cutânea, onde devido ao contato com águas contaminadas com zoósporos pode desenvolver a infecção principalmente nas extremidades distais dos membros e porção ventral da parede toraco-abdominal (29, 30). Consistem em tecido ulcerativo nodular piogranulomatoso grande (5 a 500 mm), arredondado que drenam um exsudato serossanguinolento de odor fétido, e o animal apresenta prurido intenso. Também pode haver a formação de “kunkers”, que consiste em material necrótico amarelo-acinzentado advindo do tecido acometido e das fístulas de drenagem que ele possui, e é específico da pitiose equina (3). Essas massas variam de 2 a 10 mm de diâmetro, têm forma irregular, ramificada, com aspecto arenoso e penetram no tecido granular, dentro de “sinus” formados ao longo do seu trajeto (31, 29). Quando as lesões se desenvolvem nos membros (principalmente perto das articulações), a claudicação é um achado frequente (24). Os casos descritos de pitiose intestinal em equinos cursaram com episódios de cólica, causadas pela presença de massas teciduais, levando a redução e/ou obstrução do lúmen intestinal (32, 33).

Nos bovinos, a doença foi descrita afetando a região de membros, onde os animais apresentam massas tumorais com fístulas e tecido ulcerado, levando a claudicação. As áreas afetadas são extremamente dolorosas e a maioria dos animais não consegue se levantar, o que geralmente leva à desidratação e à morte. Também pode ocorrer infecção bacteriana secundária (3).

Em ovinos, a pitiose tem sido relatada como causadora de lesões cutâneas em diferentes regiões do corpo e como doença rinofaríngea (34, 35). Observa-se lesões granulomatosas nos membros e nas áreas rinofaríngeas. Os sinais clínicos envolvendo a rinofaringe incluem secreção nasal serossanguinolenta bilateral, inchaço das narinas e pele da face (35).

Foi relatado um caso de pitiose em um caprino que apresentava claudicação e emagrecimento associado a extensa lesão cutânea ulcerativa, exsudativa e pruriginosa na região metatarso-falângica do membro posterior esquerdo onde os sinais clínicos iniciais foram observados ao longo 1 mês. Realizou-se excisão cirúrgica completa da lesão e tratou a ferida cirúrgica como ferida aberta com clorexidina e repelente de insetos. Duas semanas após a excisão, a cabra não apresentava sinais clínicos de pitiose (36).

Os cães afetados são geralmente de regiões rurais e se infectam ao entrar em contato ou beber água, em lagoas ou rios, contaminada com zoósporos (37). Nos cães a doença também se manifesta nas formas cutânea/subcutânea e gastrointestinal. A forma gastrointestinal é a mais comum e o diagnóstico é apenas *post mortem*, onde manifesta-se com distúrbios digestivos como anorexia crônica, perda de peso, vômitos e diarreia, podendo ser sanguinolenta, e presença de massa nodular firme quando submetidos a palpação abdominal (23, 38).

A pitiose em gatos é rara, havendo poucos relatos na literatura. Os sinais clínicos presentes nas infecções retrobulbar e nasal incluem, respectivamente, protrusão da membrana nictitante direita com conjuntivite e edema no palato duro caudal ao último dente molar à direita, estridor respiratório leve e linfadenopatia submandibular bilateral foram observados (39). Na forma intestinal foi observado obstrução intestinal e as apresentações clínicas foram anorexia e vômito (40). Relatos recentes de pitiose na cavidade oral cursaram com a presença de massa multilobular e irregular em região sublingual; volume facial com deformidade e

halitose ocasionados pela presença de massa esbranquiçada no palato mole, disfagia, oligodipsia e perda de peso (41, 42). As lesões cutâneas foram observadas como dermatite ulcerativa nodular ou em placa (43) ou massas dérmicas e subcutâneas profundas com presença ou não de ulcerações (44, 42). Felinos selvagens, como a onça-pintada e o tigre-de-bengala, têm sido relatados com pitiose pulmonar e cutânea, respectivamente (45, 46).

Em humanos, pode se apresentar como lesões ulceradas granulomatosas com presença de exsudato no tecido subcutâneo de pacientes talassêmicos; como forma sistêmica, afetando principalmente extremidades de membros inferiores de pacientes talassêmicos, caracterizada por dor e edema da região afetada devido à inflamação arterial crônica e oclusão por invasão do organismo, resultando em gangrena, formação de aneurisma e ressecção das artérias afetadas ou amputação das extremidades afetadas; e como ceratite, onde a talassemia não foi importante como doença subjacente (47). Em geral, a pitiose humana é comumente observada em pacientes com idade entre 20 e 60 anos e trabalhadores do sexo masculino com ocupação relacionada à agricultura e pesca (48).

Diagnóstico

O diagnóstico da pitiose inicialmente era baseado no aspecto clínico, histopatológico e isolamento e identificação do agente, o que tornava o diagnóstico precoce difícil, causando impactos diretos no sucesso do tratamento (3, 10, 13, 22). Posteriormente, métodos como imunohistoquímica e técnicas sorológicas foram implementadas levando a um diagnóstico precoce e mais assertivo (49). Técnicas de diagnóstico molecular também estão disponíveis para detecção da sequência de DNA específica de *Pythium insidiosum* em amostras clínicas, assim como mais recentemente, o emprego de análise proteômica (50, 51, 52).

Tratamento

O tratamento da pitiose animal é difícil, pois muitas vezes o prognóstico é piorado pela demora no diagnóstico. O desbridamento cirúrgico extenso é a principal escolha na maioria dos casos, quando tal abordagem é viável (3, 13, 22, 52). Uma deficiência comum do tratamento cirúrgico é a recorrência como resultado da remoção incompleta do tecido infectado, por isso é de extrema importância que a cirurgia possua margens cirúrgicas livres do patógeno (24, 52).

Dois grupos principais de fármacos são comumente usados para tratar a pitiose: iodeto de potássio e anfotericina B. O iodeto de potássio tem sido usado desde o início do século na pitiose equina com resultados contraditórios. O uso de anfotericina B tem sido limitado em parte devido ao custo da terapia, baixa taxa de sucesso e seus efeitos colaterais tóxicos (24).

Outra possibilidade é a imunoterapia com antígenos de *P. insidiosum*. O principal mecanismo de ação da imunoterapia para cicatrização de feridas é a mudança da resposta Th2 para Th1, que é mediada por células mononucleares, principalmente monócitos e linfócitos (13, 22, 26, 28, 52).

A cirurgia radical (com margens livres do patógeno) em pacientes com arterite grave é a base do tratamento bem-sucedido, que geralmente leva à amputação das extremidades (53). Pacientes com lesões que não cicatrizam, aqueles com lesões suprainguinais ou acometimento aórtico, geralmente vão a óbito (53, 54). No acometimento ocular, em casos de envolvimento de grande área de esclera ou endoftalmite, evisceração ou enucleação pode ser necessária (55, 56).

Pacientes com arterite causada por *P. insidiosum* não responderam ao iodeto de potássio, mas pacientes com pitiose subcutânea parecem ter respondido bem a essa droga (57). A principal desvantagem do iodeto e da anfotericina B é sua toxicidade. A anfotericina B em humanos com pitiose também apresentou resultados contraditórios (24).

O uso da vacina imunoterapêutica preparada a partir do extrato de proteína bruta de *P. insidiosum* mostrou uma eficiência limitada no tratamento da doença (55, 58).

Profilaxia e controle

A infecção por *P. insidiosum* ocorre após exposição dos hospedeiros com lesões na pele a ambientes úmidos contendo zoósporos do patógeno. Com isso, a recomendação para prevenir novas ocorrências da doença é evitar a permanência de animais em águas estagnadas com vegetação e manter os animais em um ambiente mais seco durante as estações chuvosas (3, 13, 22, 52).

Em humanos, é recomendado o uso de equipamentos de proteção individual (EPI), como óculos de natação para uso em rios/lagoas, botas de borracha, luvas e óculos para entrar em campos alagados. Outra possibilidade é a divulgação de alertas de risco de infecção em rios/lagoas em áreas endêmicas para pitiose (52).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de trabalhos publicados na base de dados do PubMed sobre *Pythium insidiosum*/pitiose é pequeno quando comparado a outras infecções fúngicas. Apesar de ainda ser um número pequeno de artigos, observa-se um crescimento no número de publicações a partir do ano de 2008 (**Quadro 1**), passando a dezenas de publicações por ano. Durante esses quase 40 anos onde a doença e seu agente etiológico vem sendo estudados, muito se publicou sobre os aspectos etiológicos, especialmente sobre as relações filogenéticas intra e inter-específicas de *P. insidiosum*, muitos relatos de casos, pesquisas sobre sensibilidade antimicrobiana, técnicas para seu diagnóstico e pouco tem sido observado sobre a questão terapêutica.

A revisão de literatura apresentada permitiu compilar pesquisas importantes para o estudo do *Pythium insidiosum* e da pitiose, a qual mostrou também a grande necessidade de buscas por questões tão importantes, como uma terapêutica mais eficiente, para um resultado mais satisfatório no tratamento e, conseqüentemente, prognósticos melhores para os pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Adhikari BN, Hamilton JP, Zerillo MM, Tisserat N, Lévesque CA, Buell CR. Comparative genomics reveals insight into virulence strategies of plant pathogenic oomycetes. PloS One. 2013;8(10):e75072. doi: 10.1371/journal.pone.0075072.
2. Mendoza L, Vilela R. The mammalian pathogenic oomycetes. Curr Fungal Infect Rep. 2013;7:198-208. doi: 10.1007/s12281-013-0144-z.
3. Gaastra W, Lipman LJA, De Cock AWAM, Exel TK, Pegge RBG, Scheurwater J, et al. *Pythium insidiosum*: an overview. Vet Microbiol. 2010;146(1-2):1-6. doi: 10.1016/j.vetmic.2010.07.019.
4. Calvano TP, Blatz PJ, Vento TJ, Wickes BL, Sutton DA, Thompson EH, et al. *Pythium aphanidermatum* infection following combat trauma. J Clin Microbiol. 2011;49(10):3710-3. doi: 10.1128/JCM.01209-11.
5. Farmer AR, Murray CK, Driscoll IR, Wickes BL, Wiederhold N, Sutton DA, et al. Combat-related *Pythium aphanidermatum* invasive wound infection: case report and discussion of

- utility of molecular diagnostics. *J Clin Microbiol.* 2015;53(6):1968-75. doi: 10.1128/JCM.00410-15.
6. Kaufman L. Penicilliosis marneffeii and pythiosis: emerging tropical diseases. *Mycopathologia.* 1998;143:3-7. doi: 10.1023/a:1006958027581.
 7. Mendoza L, Ajello L, McGinnis MR. Infections caused by the oomycetous pathogen *Pythium insidiosum*. *J Mycol Med.* 1996;6(4):151-64.
 8. Austwick PCK, Copland JW. Swamp cancer. *Nature.* 1974;250(461):84. doi: 10.1038/250084a0.
 9. Ichitani T, Amemiya J. *Pythium gracile* isolated from the foci of granular dermatitis in the horse (*Equus caballus*). *T Mycol Soc Jpn.* 1980;21(2):263-5.
 10. De Cock AW, Mendoza L, Padhye AA, Ajello L, Kaufman L. *Pythium insidiosum* sp. nov., the etiologic agent of pythiosis. *J Clin Microbiol.* 1987;25(2):344-9. doi: 10.1128/jcm.25.2.344-349.1987.
 11. Shipton WA. *Pythium destruens* sp. nov., an agent of equine pythiosis. *J Med Vet Mycol.* 1987;25(3):137-51.
 12. Mendoza L, Marin G. Antigenic relationship between *Pythium insidiosum* de Cock et al. 1987 and its synonym *Pythium destruens* Shipton 1987. *Mycoses.* 1989;32(2):73-7. doi: 10.1111/j.1439-0507.1989.tb02205.x.
 13. Santurio JM, Alves SH, Pereira DB, Argenta JS. Pitiose: uma micose emergente. *Acta Sci Vet.* 2006;34(1):1-4. doi: 10.22456/1679-9216.15060.
 14. Mendoza L, Hernandez F, Ajello L. Life cycle of the human and animal oomycete pathogen *Pythium insidiosum*. *J Clin Microbiol.* 1993;31(11):2967-73. doi: 10.1128/jcm.31.11.2967-2973.1993.
 15. Kammarnjesadakul P, Palaga T, Sritunyalucksana K, Mendoza L, Krajaejun T, Vanittanakom N, et al. Phylogenetic analysis of *Pythium insidiosum* Thai strains using cytochrome oxidase II (COX II) DNA coding sequences and Internal Transcribed Spacer regions (ITS). *Med Mycol.* 2011;49(3):289-95. doi: 10.3109/13693786.2010.511282.
 16. Schurko A, Mendoza L, De Cock AW, Klassen GR. Evidence for geographic clusters: molecular genetic differences among strains of *Pythium insidiosum* from Asia, Australia and the Americas are explored. *Mycologia.* 2003;95(2):200-8.
 17. Schurko AM, Mendoza L, Lévesque CA, Désaulniers NL, De Cock AWAM, Klassen GR. A molecular phylogeny of *Pythium insidiosum*. *Mycol Res.* 2003;107(5):537-44. doi: 10.1017/s0953756203007718.
 18. Ribeiro TC, Weiblen C, Azevedo MI, Botton SA, Robe LJ, Pereira DIB, et al. Microevolutionary analyses of *Pythium insidiosum* isolates of Brazil and Thailand based on exo-1, 3- β -glucanase gene. *Infect Genet Evol.* 2017;48:58-63. doi: 10.1016/j.meegid.2016.11.020.

19. Miraglia BM, Mendoza L, Rammohan R, Vilela L, Vilela C, Vilela G, et al. *Pythium insidiosum* complex hides a cryptic novel species: *Pythium periculosum*. Fungal Biol. 2022;126(5):366-74. doi: 10.1016/j.funbio.2022.03.002.
20. Yolanda H, Krajaejun T. Global distribution and clinical features of pythiosis in humans and animals. J Fungi. 2022;8(2):182. doi: 10.3390/jof8020182.
21. Rivierre C, Laprie C, Guiard-Marigny O, Bergeaud P, Berthelemy M, Guillot J. Pythiosis in Africa. Emerg Infect Dis. 2005;11(3):479-81. doi: 10.3201/eid1103.040697.
22. Bosco SMG, Hussni CA, Santurio JM, Bagagli E. Pitiose. In: Megid J, Ribeiro MG, Paes AC, editores. Doenças infecciosas em animais de produção e companhia. Rio de Janeiro: Roca; 2016. Cap. 89, p. 946-57.
23. Miller RI, Campbell RSF. Immunological studies on equine phycomycosis. Aust Vet J. 1982;58(6):227-31. doi: 10.1111/j.1751-0813.1982.tb00682.x.
24. Mendoza L. *Pythium insidiosum*. In: Merz WG, Hay RJ, editors. Topley and Wilson's microbiology and microbial infections. 10th ed. London: Hodder Arnold; 2006. p. 617-30.
25. Chechi JL, Franckin T, Barbosa LN, Alves FCB, Leite AL, Buzalaf MAR, et al. Inferring putative virulence factors for *Pythium insidiosum* by proteomic approach. Med Mycol. 2019;57(1):92-100. doi: 10.1093/mmy/myx166.
26. Mendoza L, Mandy W, Glass R. An improved *Pythium insidiosum*-vaccine formulation with enhanced immunotherapeutic properties in horses and dogs with pythiosis. Vaccine. 2003;21(21-2):2797-804. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00225-1.
27. Mendoza L, Villalobos J, Calleja CE, Solis A. Evaluation of two vaccines for the treatment of pythiosis insidiososi in horses. Mycopathologia. 1992;119(2):89-95. doi: 10.1007/BF00443939.
28. Mendoza L, Newton JC. Immunology and immunotherapy of the infections caused by *Pythium insidiosum*. Med Mycol. 2005;43(6):477-86. doi: 10.1080/13693780500279882.
29. Chaffin MK, Schumacher J, McMullan WC. Cutaneous pythiosis in the horse. Vet Clin North Am Equine Pract. 1995;11(1):91-103. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30334-6.
30. Foil CS. Update pythiosis (oomycosis). In: Proceedings of the North American Veterinary Conference; 1996; Orlando (FL). Orlando: Bayer Animal Health; 1996. p. 57-63.
31. Meireles MCA, Riet-Correa F, Fischman O, Zambrano AFH, Zambrano MS, Ribeiro GA. Cutaneous pythiosis in horses from Brazil. Mycoses. 1993;36(3-4):139-42. doi: 10.1111/j.1439-0507.1993.tb00702.x.
32. Brown CC, Roberts ED. Intestinal pythiosis in a horse. Aust Vet J. 1988;65(3):88-9.

33. Bezerra OS Jr, Pedrosa PMO, Pavarini SP, Dalto AGC, Santúrio JM, Driemeier D. Equine intestinal pythiosis in Southern Brazil. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2010;62(2):481-3. doi: 10.1590/S0102-09352010000200031.
34. Tabosa IM, Riet-Correa F, Nobre VMT, Azevedo EO, Reis-Júnior JL, Medeiros RM. Outbreaks of pythiosis in two flocks of sheep in northeastern Brazil. *Vet Pathol*. 2004;41(4):412-5. doi: 10.1354/vp.41-4-412.
35. Riet-Correa F, Dantas AF, Azevedo EO, Simões SD, Silva S, Vilela R, et al. Outbreaks of rhinofacial and rhinopharyngeal zygomycosis in sheep in Paraíba, northeastern Brazil. *Pesqui Vet Bras*. 2008;28:29-35. doi: 10.1590/S0100-736X2008000100005.
36. Carmo PMS, Portela RA, Silva TR, Oliveira-Filho JC, Riet-Correa F. Cutaneous pythiosis in a goat. *J Comp Pathol*. 2015;152(2-3):103-5. doi: 10.1016/j.jcpa.2014.11.005.
37. Foil CS, Short BG, Fadok VA, Kunkle GA. A report of subcutaneous pythiosis in five dogs and a review of the etiologic agent *Pythium* spp. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1984;20(5):959-66.
38. Fischer JR, Pace LW, Turk JR, Kreeger JM, Miller MA, Gosser HS. Gastrointestinal pythiosis in Missouri dogs: eleven cases. *J Vet Diagn Invest*. 1994;6(3):380-2. doi: 10.1177/104063879400600320.
39. Bissonnette KW, Sharp NJ, Dykstra MH, Robertson IR, Davis B, Padhye AA, et al. Nasal and retrobulbar mass in a cat caused by *Pythium insidiosum*. *J Med Vet Mycol*. 1991;29(1):39-44. doi: 10.1080/02681219180000071.
40. Rakich PM, Grooters AM, Tang K-N. Gastrointestinal pythiosis in two cats. *J Vet Diagn Invest*. 2005;17(3):262-9. doi: 10.1177/104063870501700310.
41. Fortin JS, Calcutt MJ, Kim DY. Sublingual pythiosis in a cat. *Acta Vet Scand*. 2017;59(1):63. doi: 10.1186/s13028-017-0330-z.
42. Souto EPF, Maia LA, Virgínio JP, Carneiro RS, Kommers GD, Riet-Correa F, et al. Pythiosis in cats in northeastern Brazil. *J Mycol Med*. 2020;30(3):101005. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.101005.
43. Dowst M, Pavuk A, Vilela R, Vilela C, Mendoza L. An unusual case of cutaneous feline pythiosis. *Med Mycol Case Rep*. 2019;26:57-60. doi: 10.1016/j.mmcr.2019.10.004.
44. Soares LM, Schenkel DM, Rosa JM, Azevedo LS, Tineli TR, Dutra V, et al. Feline subcutaneous pythiosis. *Cienc Rural*. 2019;49(3):1-4. doi: 10.1590/0103-8478cr20180448.
45. Camus AC, Grooters AM, Aquilar RE. Granulomatous pneumonia caused by *Pythium insidiosum* in a central American jaguar, *Panthera onca*. *J Vet Diagn Invest*. 2004;16(6):567-71. doi: 10.1177/104063870401600612.
46. Buergelt C, Powe J, White T. Abdominal pythiosis in a Bengal tiger (*Panthera tigris tigris*). *J Zoo Wildl Med*. 2006;37(2):186-9. doi: 10.1638/05-003.1.

47. Imwidthaya P. Human pythiosis in Thailand. *Postgrad Med J*. 1994;70(826):558-60. doi: 10.1136/pgmj.70.826.558.
48. Krajaejun T, Sathapatayavongs B, Prachartam R, Nitiyanant P, Leelachaikul P, Wanachiwanawin W, et al. Clinical and epidemiological analyses of human pythiosis in Thailand. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):569-76. doi: 10.1086/506353.
49. Mendoza L, Ajello L, McGinnis MR. Infections caused by the oomycetous pathogen *Pythium insidiosum*. *J Mycol Med*. 1996;6(4):151-64.
50. Krajaejun T, Lohnoo T, Jittorntam P, Srimongkol A, Kumsang Y, Yingyong W, et al. Assessment of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification and biotyping of the pathogenic oomycete *Pythium insidiosum*. *Int J Infect Dis*. 2018;77:61-7. doi: 10.1016/j.ijid.2018.09.006.
51. Mani R, Vilela R, Kettler N, Chilvers MI, Mendoza L. Identification of *Pythium insidiosum* complex by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Med Microbiol*. 2019;68(4):574-84. doi: 10.1099/jmm.0.000941.
52. Bosco SMG, Chechi JL, Paz GS, Krajaejun T. Pythiosis. In: Singh K, Srivastava N, editors. *Recent trends in human and animal mycology*. Berlin: Springer; 2019. Chap. 1, p. 3-26. doi: 10.1007/978-981-13-9435-5_1.
53. Sermsathanasawadi N, Praditsuktavorn B, Hongku K, Wongwanit C, Chinsakchai K, Ruangsetakit C, et al. Outcomes and factors influencing prognosis in patients with vascular pythiosis. *J Vasc Surg*. 2016;64(2):411-7. doi: 10.1016/j.jvs.2015.12.024.
54. Permpalung N, Worasilchai N, Plongla R, Upala S, Sanguankeo A, Paitoonpong L, et al. Treatment outcomes of surgery, antifungal therapy and immunotherapy in ocular and vascular human pythiosis: a retrospective study of 18 patients. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1885-92. doi: 10.1093/jac/dkv008.
55. Lekhanont K, Chuckpaiwong V, Chongtrakool P, Aroonroch R, Vongthongsri A. *Pythium insidiosum* keratitis in contact lens wear: a case report. *Cornea*. 2009;28(10):1173-7. doi: 10.1097/ICO.0b013e318199fa41.
56. Neufeld A, Seamone C, Maleki B, Heathcote JG. *Pythium insidiosum* keratitis: a pictorial essay of natural history. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(2):e48-50. doi: 10.1016/j.cjco.2017.07.002.
57. Thianprasit M, Chaiprasert A, Imwidthaya P. Human pythiosis. *Curr Top Med Mycol*. 1996;7(1):43-54.
58. Chitasombat MN, Larbcharoensub N, Chindamporn A, Krajaejun T. Clinicopathological features and outcomes of pythiosis. *Int J Infect Dis*. 2018;71:33-41. doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.021.

Recebido em: 30/06/2023

Aceito em: 29/11/2023