



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

DAYVISON FRANCIS SARAIVA FREITAS

**DEZ ANOS DE EPIDEMIA DE ESPOROTRICOSE NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO:** estudo clínico-
epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto
de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008.

Rio de Janeiro

2009

**DEZ ANOS DE EPIDEMIA DE ESPOROTRICOSE NO
ESTADO DO RIO DE JANEIRO:** estudo clínico-
epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto
de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008.

DAYVISON FRANCIS SARAIVA FREITAS

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de mestre em ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadores: Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle

Rio de Janeiro

2009

*Aos meus pais, José Francisco e
Maria Antonia, por me mostrarem
os caminhos e me deixarem decidir,
sempre.*

“Eu dei meu coração à sabedoria, à loucura e ao desatino e percebi que tudo é vaidade e constrangimento, pois muita sabedoria significa muito pesar; e quem aumenta o saber aumenta o sofrimento.”

Filme - Coração Valente

AGRADECIMENTOS

Aos meus colegas companheiros de pós-graduação.

À Dr^a. Maria Clara, mulher incrível e multitarefa, pela adoção. A seu esposo e filhos, por dividirem sua atenção e seu tempo comigo.

Ao Dr. Francesconi, pelos ensinamentos.

Ao Cássio, à Patrícia, à Bia, à Fabi e à Gláucia, pelo brilhante trabalho no atendimento aos pacientes e na atualização do banco de dados.

Aos professores da pós-graduação, exemplos a serem seguidos. Aos que mais perturbei, Armando, Maria José, Raquel e Rosely, também pela paciência e dicas.

Aos profissionais da Vice-Direção de Ensino do IPEC, pela flexibilidade e disponibilidade em ajudar.

À equipe de saúde e aos atendentes, pela presteza e carinho com os pacientes.

Aos funcionários do SED pela receptividade desde meu primeiro contato com o IPEC em 2004 até os dias de hoje.

À Sayonara, grande médica e pessoa, por ter me trazido para cá.

À Fiocruz e à CAPES, pelo apoio estrutural e financeiro.

Aos professores e médicos, desde a pré-escola até a residência médica, pelo engrandecimento.

À Pati, minha mãe de iniciação científica e grande amiga, por ter me apresentado melhor o mundo da ciência.

Aos meus amigos e amigas, que souberam entender e me “aguentar” nos momentos de estresse durante os anos de mestrado, proporcionando o bem-estar nos momentos difíceis e nos fáceis também.

À minha família: pai, mãe, Sanda e Juju pela força incondicional.

A todos os pacientes que pude atender e de alguma forma contribuir para a melhora na qualidade de suas vidas, meu grande agradecimento, pois certamente contribuíram ainda mais para mim.

Freitas, DFS. **Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro:** estudo clínico-epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008. Rio de Janeiro; 2009. 74 f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A esporotricose sob forma de zoonose é rara. Entretanto, desde 1998, está ocorrendo em áreas carentes do município do Rio de Janeiro e arredores, a maior epidemia mundial zoonótica de esporotricose transmitida pelo gato. Desde o início da epidemia o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz foi o único centro estruturado de atendimento clínico, laboratorial e fornecimento de tratamento gratuito no estado, o que pode refletir os casos do Rio de Janeiro. Foram estudados 759 casos no período de 1998 a 2004 e observadas, além das formas clínicas clássicas de esporotricose (linfocutânea, cutânea fixa), formas pouco usuais como cutânea disseminada, acometimento de mucosa conjuntival e manifestações de hipersensibilidade, como eritema nodoso e eritema multiforme. Este estudo teve como objetivo avaliar clínica, epidemiológica e evolutivamente os pacientes com esporotricose cujo diagnóstico foi realizado por isolamento do fungo em cultivo e com primeiro atendimento entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008. Foram avaliados 804 pacientes sendo que 49,0% eram provenientes do município do Rio de Janeiro (de bairros das zonas norte e oeste da capital) e o restante principalmente de Duque de Caxias, São João de Meriti, Nova Iguaçu, Nilópolis e Mesquita. A coinfeção pelo HIV ocorreu em 1,7% dos casos. As mulheres entre a 4ª e a 6ª década de vida e com atividades domésticas foram a principal população afetada e o contato com o gato doente ocorreu em 86,7% dos pacientes. Os gatos tiveram destino inadequado por parte de seus donos em 71,0% dos casos. A forma clínica linfocutânea ocorreu em 65,8% dos pacientes, a fixa em 25,4%, cutânea disseminada em 7,2% e disseminada em 1,5%, sendo a mucosa conjuntival o principal foco extracutâneo. Os membros superiores foram o segmento do corpo mais afetado. As principais manifestações inflamatórias foram artralgia (29,6%), eritema nodoso e eritema multiforme. Excetuando esta última, estiveram associadas ao gênero feminino. Houve cura de 718 (89,3%) pacientes, 90 (11,2%) por cura espontânea. Os dois principais fármacos utilizados (itraconazol 100mg/dia e terbinafina 250mg/dia) apresentaram taxas de cura acima de 80,0%, com duração média de uso de 12,0 e 13,4 semanas, respectivamente. Crioterapia foi utilizada como terapia adjuvante em 53 (6,6%) pacientes, com bons resultados. Durante o tratamento, seis pacientes foram hospitalizados e destes, dois (0,2%) foram a óbito. Em relação ao seguimento, a recidiva ocorreu em 13 (1,6%) e houve abandono por 73 (9,1%) pacientes. Conclui-se que a esporotricose de transmissão zoonótica no Rio de Janeiro manteve o mesmo padrão epidemiológico, sócio-demográfico e clínico, quando comparado aos anos anteriores. Entretanto observa-se um crescimento médio anual de 85,0% dos casos, assim como uma ascensão na população com infecção pelo HIV. Atribuem-se estes incrementos a um programa ineficaz para controle da esporotricose felina.

Palavras-chave: 1. Esporotricose. 2. Brasil. 3. Rio de Janeiro. 4. Epidemia. 5. Endemia. 6. Zoonose. 7. Epidemiologia. 8. Clínica. 9. Gatos. 10. Tratamento.

Freitas, DFS. **Ten years of sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro state:** clinical, epidemiological and therapeutic study of the observed cases at the Evandro Chagas Clinical Research Institute between 2005-2008. Rio de Janeiro; 2009. 74 s. Master [Science dissertation in Clinical Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

ABSTRACT

Zoonotic sporotrichosis is rare. However, since 1998, it has been reported the biggest cat-transmitted zoonotic sporotrichosis epidemic in the deprived metropolitan area of Rio de Janeiro. Since the beginning Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation was unique in offering free clinical, laboratorial and treatment support in the state, thus reflecting the cases in Rio de Janeiro. Between 1998 and 2004 there have been 759 cases and the observed clinical picture comprised the classic forms of sporotrichosis (lymphocutaneous and cutaneous fixed) and also less usual forms like the disseminated cutaneous, conjunctival mucosa and hypersensitivity manifestations, as erythema nodosum and erythema multiforme. The aim of this study was to evaluate clinical, epidemiological and evolutive aspects of the patients with culture-proven sporotrichosis and first attended between January 2005 and December 2008. A total of 804 patients were evaluated, 49.0% came from the city of Rio de Janeiro (districts of the north and west zones of the city) and the others mainly from Duque de Caxias, São João de Meriti, Nova Iguaçu, Nilópolis and Mesquita. HIV coinfection occurred in 1.7% of the cases. Women between the 4th and the 6th decade of life and with in-house activities were the most affected population and the contact with sick cats occurred in 86.7% of the patients. Cats had inappropriate destination by their owners in 71.0% of the cases. The lymphocutaneous aspect occurred in 65.8% of the patients, the fixed in 25.4%, disseminated cutaneous in 7.2% and the disseminated in 1.5% with the conjunctival mucosa as the main extracutaneous site. Upper limbs were the most affected site of the body. The main inflammatory manifestations were arthralgia (29.6%), erythema nodosum and erythema multiforme which, with the exception of this last, had been associated with the female gender. The cure was achieved in 718 (89.3%) patients, 90 (11.2%) by spontaneous cure. The two main used drugs (itraconazole 100mg/day and terbinafine 250mg/day) presented cure rates above 80.0% with mean use duration of 12.0 and 13.4 weeks, respectively. Cryotherapy was used as adjuvant therapy in 53 (6.6%) patients, with good results. During treatment six patients were hospitalized and among these two (0.2%) died. In relation to the follow up, the return of lesions occurred in 13 (1.6%) and the lost by 73 (9.1%) patients. It can be concluded that the zoonotic transmission of sporotrichosis in Rio de Janeiro kept the same epidemiological, social-demographic and clinical pattern, when compared with the previous years. Meanwhile an 85.0% mean annual rising of the cases and an increase among the HIV infected population were observed. These increments can be attributed to an inefficient feline sporotrichosis control program.

Keywords: 1. Sporotrichosis. 2. Brazil. 3. Rio de Janeiro. 4. Epidemic. 5. Endemic. 6. Zoonosis. 7. Epidemiology. 8. Clinical. 9. Cats. 10. Treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Número de casos de esporotricose diagnosticados anualmente (IPEC/Fiocruz – 1998 a 2008)	18
Figura 2 –	Distribuição etária dos pacientes com esporotricose (n=804) (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008)	19
Figura 3 –	Divisão dos casos por zonas no município do Rio de Janeiro (n=394)	22
Figura 4 –	Tipo de contato dos pacientes com esporotricose com gato doente (n= 690)	23
Figura 5 –	Destino dado ao gato envolvido na cadeia de transmissão (n=734)	23
Figura 6 –	Formas clínicas apresentadas pelos pacientes (n=804)	25
Figura 7 –	(A) Paciente com a forma linfocutânea e (B) paciente com a forma fixa	25
Figura 8 –	Lesões osteoarticulares destrutivas em um paciente com diabetes mellitus e a forma disseminada de esporotricose	27
Figura 9 –	(A) Marceneiro de 21 anos com lesão cutânea e (B e C) tomografia com padrão osteolítico	27
Figura 10 –	Menina de 2 anos com lesão periocular (A), evoluiu com cura (B) porém apresentou dacriocistite como sequela (C)	30
Figura 11 –	Pacientes coinfectados por esporotricose e pelo HIV	31
Figura 12 –	(A) Paciente com lesão de eleição para crioterapia adjuvante. (B) Infecção secundária	34
Figura 13 –	Paciente etilista com cicatriz no local onde houve recidiva, supostamente favorecida pelo trauma com a muleta	35
Figura 14 –	Sequelas da esporotricose. (A e B) Anquilose. (C) Cicatrizes hipercrômicas. (D) Cicatrizes hipertróficas	36
Figura 15 –	Fluxograma com o desfecho dos pacientes acompanhados no estudo	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Distribuição das ocupações observadas dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008)	20
Tabela 2 –	Município de residência dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008)	21
Tabela 3 –	História epidemiológica dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008)	22
Tabela 4 –	Semanas de evolução clínica na primeira consulta no IPEC	24
Tabela 5 –	Casos com a forma disseminada ou extracutânea de esporotricose (n=13)	26
Tabela 6 –	Localização das lesões nos pacientes com forma fixa (n=204) e forma linfocutânea (n=529)	28
Tabela 7 –	Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com esporotricose	29
Tabela 8 –	Comorbidades dos pacientes com esporotricose	29
Tabela 9 –	Pacientes coinfectados pelo HIV e <i>S. schenckii</i> (n=14)	31
Tabela 10 –	Casos em que houve troca de terapia farmacológica (n=34)	32
Tabela 11 –	Efeitos adversos relatados pelos pacientes, de acordo com o fármaco prescrito	33
Tabela 12 –	Tratamento final responsável pela cura clínica dos pacientes com esporotricose (n = 628)	34
Tabela 13 –	Casos com recidiva clínica de esporotricose (n = 13)	35

LISTA DE SÍMBOLOS

μL	Microlitro
μm	Micrômetro
Aids	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
BHI	Meio derivado de nutrientes de cérebro e coração
CD4^+	Grupo de diferenciação de membrana 4
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
g	Grama
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV	Vírus Linfotrópico de células T humanas
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IL4	Interleucina 4
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
kg	Quilograma
KI	Solução saturada de iodeto de potássio
L	Litro
mg	Miligrama
mL	Mililitro
PAS	Ácido periódico de Schiff
SPSS	Pacote estatístico para as ciências sociais
Teste t	Teste estatístico t de student
Teste χ^2	Teste estatístico qui-quadrado
Th1	Linfócitos T auxiliares do subtipo 1
Th2	Linfócitos T auxiliares do subtipo 2

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. OBJETIVO GERAL	2
1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
2. REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1. HISTÓRICO	4
2.2. O AGENTE	4
2.3. EPIDEMIOLOGIA	5
2.4. FISIOPATOGENIA	6
2.5. FORMAS CLÍNICAS	7
2.6. DIAGNÓSTICO	9
2.7. TRATAMENTO	11
2.8. MEDIDAS DE CONTROLE	14
3. METODOLOGIA	15
3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	15
3.2. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	15
3.3. ASPECTOS ÉTICOS	15
3.4. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO	16
3.5. DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO	17
3.6. ANÁLISE DOS DADOS	17
4. RESULTADOS	18
5. DISCUSSÃO	38
6. CONCLUSÕES	47
7. PERSPECTIVAS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
ANEXOS	54
Anexo A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA	55
Anexo B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	56
Anexo C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	57
Anexo D - FICHA DE COLETA DE DADOS	59
APÊNDICE.....	60
Apêndice A – ARTIGO ACEITO PARA PUBLICAÇÃO: ZOONOTIC SPOROTRICHOSIS IN RIO DE JANEIRO, BRAZIL: A PROTRACTED EPIDEMIC YET TO BE CURBED.....	61

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose sob forma de zoonose é rara. Entretanto, desde 1998, está ocorrendo a maior epidemia por transmissão zoonótica de esporotricose associada a gatos, já registrada no mundo (Schubach A *et al.* 2008). No Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), no período de 1998 a 2001, Barros *et al.* 2004 avaliaram 178 casos de esporotricose e, posteriormente, Martins 2006 avaliou 572 pacientes no período de 2002 a 2004. Apesar do aumento progressivo dos casos no decorrer dos anos, as medidas de frequência mantiveram os mesmos padrões do período anterior. A epidemia se concentrou em locais mais carentes da região metropolitana do Rio de Janeiro. A doença foi mais comumente observada em mulheres jovens que desenvolviam atividades no domicílio, proporcionando contato direto com estes animais. A forma linfocutânea da doença foi a mais frequente, seguida das formas cutânea fixa e cutânea disseminada. O itraconazol na dose de 100mg foi eficiente para cura da esporotricose cutânea em cerca de 90,0% dos pacientes tratados, com boa tolerabilidade e sem alterações laboratoriais importantes. Foram também salientadas, em ambos os períodos estudados, formas clínicas pouco comuns como envolvimento de mucosas nasal e conjuntival, isoladas ou associadas a formas cutâneas clássicas (Barros *et al.* 2001, 2004, Martins 2006, Schubach A *et al.* 2008). Um outro aspecto interessante foi o relato de manifestações de hipersensibilidade, como eritema nodoso e eritema multiforme, descritas pela primeira vez relacionadas à esporotricose (Galhardo *et al.* 2002, 2005).

De janeiro de 2005 a dezembro de 2008 foram diagnosticados 804 casos de esporotricose. Neste período observou-se um aumento crescente de casos nos extremos etários (<5 anos e >80 anos), associação a outras infecções (HIV, HTLV, tuberculose e hanseníase), aumento da faixa etária média dos pacientes e da presença de comorbidades. Isto levou à ampliação dos esquemas terapêuticos devido às várias interações medicamentosas do itraconazol (fármaco de escolha) com outros fármacos que muitas vezes estes pacientes estavam utilizando. Da mesma forma utilizaram-se, com mais frequência, terapias adjuvantes como a crioterapia e a curetagem das lesões, com resolução de lesões que persistiam “encistadas” a despeito da cicatrização das demais. Sequelas como anquilose também foram observadas.

Não se sabe o que originou a mudança de padrão de transmissão da micose no Rio de Janeiro. Alterações demográficas e ambientais associadas a fatores biológicos como, por exemplo, cepas de *Sporothrix schenckii* com maior virulência são fatores que fazem parte da

dinâmica da infecção. Recentemente Marimon *et al.* (2007) sugeriram, através de estudos fenotípicos e genotípicos, nova classificação para as espécies de isolados oriundos da epidemia, dentre elas *S. brasiliensis*. Estes resultados foram confirmados por Oliveira (2009) ao estudar fenotipicamente 248 isolados e caracterizar 206 (83,1%) deles como *S. brasiliensis* enquanto apenas 15 (6,0%) foram reconhecidos como *S. schenckii*.

A esporotricose não é uma doença de notificação compulsória e por isso não há registro da atual magnitude da epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro. Hoje o IPEC é o único Centro de Referência estruturado para o atendimento clínico, laboratorial e fornecimento de tratamento gratuito no estado do Rio de Janeiro. A esporotricose tem representado cerca de 70,0% do atendimento do Laboratório de Dermatologia em Doenças Infecciosas. Muitos pacientes quando chegam para tratamento no IPEC/Fiocruz já se desfizeram do seu gato, o que ajuda a perpetuar a cadeia epidemiológica. Sabe-se que o gato constitui um potencial zoonótico importante, sendo ricamente parasitado. Assim, o conhecimento do destino que o proprietário com esporotricose deu ao seu gato, permite inferir alguns dados sobre a cadeia de transmissão da esporotricose.

A continuidade do estudo dos aspectos clínicos e epidemiológicos da esporotricose permite monitorar eventuais mudanças neste atual perfil.

1.1. OBJETIVO GERAL

Descrever clínica, epidemiológica e evolutivamente os pacientes com esporotricose atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) entre os anos de 2005 e 2008.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos sócio-demográficos e as formas de transmissão implicadas na epidemia de esporotricose, verificando o destino do gato, caso este esteja implicado na transmissão da micose.

2. Descrever as formas clínicas dos pacientes com esporotricose e a ocorrência de manifestações de hipersensibilidade associadas à micose (eritema multiforme e eritema nodoso), bem como as sequelas advindas da infecção.

3. Investigar a frequência de coinfeções endêmicas (ex. HIV, hanseníase, HTLV) e de outras comorbidades.

4. Descrever os diferentes esquemas terapêuticos e tratamento adjuvante (crioterapia e curetagem) realizados, sua resposta e casos de regressão espontânea.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

A esporotricose foi descrita inicialmente por Schenck em 1898, nos Estados Unidos, em um paciente de 36 anos com abscesso no dedo indicador e linfangite nodular no antebraço. O fungo isolado foi estudado pelo micologista Erwin F. Smith, que concluiu pertencer ao gênero *Sporotrichum* (Schenck 1898). Em 1900, no mesmo país, Hektoen e Perkins descreveram outro caso, que regrediu espontaneamente. Os autores deram a denominação atual do fungo, *Sporothrix schenckii*. A partir de 1903 a doença foi descrita na França por de Beurmann e Ramond. O fungo isolado foi chamado *Sporotrichum beurmanni* por Matruchot e Ramond, em 1905 (Rippon 1988). Em 1907 foi identificado no Brasil, por Lutz e Splendore, o primeiro caso de infecção natural em animais (ratos) (Lutz; Splendore 1907). Em 1910, Matruchot renomeia o fungo como *Sporotrichum schencki*, nomenclatura que passou a ser utilizada. Terra e Rabelo descreveram o primeiro caso de esporotricose no Rio de Janeiro em 1912 e, desde então, casos isolados vêm sendo descritos em várias regiões do país (Donadel *et al.* 1993). Em 1962, por diferenciação morfológica, Carmichael determinou que a correta nomenclatura fosse *Sporothrix schenckii*, grafia atual (Rippon 1988).

No início do século XX a doença tinha maior prevalência nos Estados Unidos e na França, com alguns casos no restante da Europa, América do Sul, Rússia e Extremo Oriente (Rippon 1988). Atualmente a doença tem se tornado mais frequente nas Américas Central e do Sul e praticamente desapareceu na Europa. No Brasil é a micose subcutânea mais frequente (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Barros *et al.* 2004, da Rosa *et al.* 2005).

2.2. O AGENTE

Sporothrix schenckii pertence ao Reino Fungi, Divisão Ascomycota, Classe Pyrenomycetes, Ordem Ophiostomatales, Família Ophiostomataceae. É um organismo eucariótico, heterotrófico, sem mobilidade própria e com parede celular quitinosa e rígida (Guarro *et al.* 1999). Vive saprofiticamente na natureza e é patogênico para os seres humanos e os animais.

É um fungo dimórfico, que a 25 °C se apresenta na forma filamentosa, com hifas hialinas septadas e conídios unicelulares (St-Germain; Summerbell 1996). Macroscopicamente a colônia se apresenta inicialmente com uma cor branca e assume gradativamente uma coloração marrom a preta, ao formar conídios escuros (Kwon-Chung; Bennett 1992). Em parasitismo a 37 °C, *S. schenckii* se apresenta microscopicamente sob a forma de levedura unicelular ovalada, globosa e em forma de “charuto”, podendo ter um ou mais brotamentos (Chandler *et al.* 1980). Macroscopicamente, sua colônia apresenta coloração bege amarelada e aspecto cremoso (Rippon 1988).

Dentre os fatores de virulência atribuídos a *S. schenckii* pode-se destacar a própria relação intermicrobiana no seu habitat natural (Steenbergen *et al.* 2004), a termotolerância (Kwon-Chung; Bennett 1992, Mesa-Arango *et al.* 2002), a síntese de melanina (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Jacobson 2000, Romero-Martinez *et al.* 2000, Morris-Jones *et al.* 2003), a expressão de integrinas que reconhecem fibronectina, laminina e colágeno humanos (Lima *et al.* 1999, 2001) e as peptido-ramnomananas da parede celular (Carlos *et al.* 1998-99). Sugere-se que, quando os microrganismos não formam colônias a 37°C, a infecção é mais branda em animais de experimentação (Kwon-Chung; Bennett 1992).

2.3. EPIDEMIOLOGIA

O agente da esporotricose vive geralmente associado a vegetais, podendo ser isolado de solo, plantas, palha, folhas, grãos, frutas, casca de árvores, espinhos de arbustos, roseiras, terra arada, insetos mortos, larvas, entre outros. É patogênico para os homens e os animais.

Alguns animais têm sido relacionados à transmissão zoonótica de *S. schenckii*. Os animais mais comumente descritos são os tatus, que não apresentam a infecção mas podem atuar como transmissores do fungo através de arranhadura, e os gatos, que desenvolvem a forma clínica de esporotricose com quadros graves com evolução para o óbito e que podem veicular o parasita através de arranhadura, mordedura e excreções de feridas. Outros casos têm sido desencadeados por picadas de mosquitos, abelhas, papagaios ou mordidas de ratos, cobras, cavalos, cachorros e peixes. Os indivíduos que por profissão ou hábitos de vida lidam com essas situações são os mais predispostos à infecção como floristas, jardineiros, fazendeiros, horticultores, mineiros, feirantes, veterinários e tratadores de animais (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Schubach T; Schubach A 2000, Schubach T

et al. 2001, Barros *et al.* 2004). A esporotricose tem distribuição universal, porém é mais frequente em regiões de clima tropical e subtropical nos períodos em que a umidade atmosférica é maior e é rara nos países de clima frio.

Diversos surtos foram documentados em vários países, mas a maior epidemia ocorreu na África do Sul onde entre 1941-44 cerca de 3000 mineradores de ouro foram infectados pelo fungo em farpas das vigas de madeira das minas (Helm; Berman 1947). Nos EUA, especialmente no vale do Mississipi, foram descritos surtos relacionados ao trabalho em florestas, com mudas de pinheiro e manipulação de musgo (CDC 1988). Entre 1992-93, também nos EUA, ocorreu uma microepidemia de esporotricose pela contaminação de pessoas pelo feno estocado em uma casa abandonada, onde se realizavam festas de *Halloween* (Dooley *et al.* 1997). No Sudoeste da Austrália entre 2000-2003 houve um surto tendo novamente o feno como material contaminado (Feeney *et al.* 2007). As maiores casuísticas brasileiras são provenientes dos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, com a transmissão clássica através do solo ou matéria orgânica (Sampaio *et al.* 1954, Lopes *et al.* 1999).

O papel do gato na transmissão zoonótica de esporotricose ganhou importância a partir dos anos 80, quando Read e Sperling (1982) relataram um surto envolvendo cinco pessoas expostas a um gato com esporotricose. Desde então, pequenos surtos de transmissão zoonótica foram documentados. No Brasil, os principais surtos descritos também ocorreram no estado de São Paulo, envolvendo 4 gatos domésticos e 3 humanos (Marques *et al.* 1993) e no Rio Grande do Sul, com envolvimento de 15 gatos e 3 humanos (Madrid *et al.* 2009), ambos surtos de pequena monta e com rápido controle.

2.4. FISIOPATOGENIA

A infecção por *S. schenckii* geralmente decorre de pequenos traumatismos com prejuízo da integridade da epiderme. Nos casos associados aos gatos, este traumatismo advém de arranhadura, mordedura ou mesmo de lesões traumáticas de origem outra, com inoculação posterior do fungo, sem trauma pelo gato. Após inoculação, o fungo alcança as camadas mais profundas, onde o conídio assumirá a forma parasitária. O fungo pode permanecer no tecido subcutâneo, estender-se para os linfáticos subjacentes ou disseminar-se por via hematogênica (Rippon 1988, Kwon-Chung; Bennett 1992), esta última atribuída à interação do fungo com células endoteliais do hospedeiro, como já descrito *in vitro* (Figueiredo *et al.* 2004). As lesões

surtem de 3 dias a 12 semanas após a inoculação do fungo no organismo, porém a doença pode ter evolução subclínica com cura espontânea em raros casos.

A infecção por via inalatória é tida como extremamente rara, acometendo principalmente etilistas, e determina uma forma pulmonar primária, semelhante à tuberculose em sua apresentação clínica, pois a área apical do pulmão parece ser o sítio de infecção mais frequente (Rippon 1988).

A resposta imunológica do hospedeiro, a carga parasitária, a profundidade da inoculação e a tolerância térmica da cepa vão determinar a apresentação clínica da doença (Lopes *et al.* 1999). Outro fator determinante é a virulência do parasito, descrito anteriormente.

Aparentemente, tanto a resposta imune humoral quanto a celular estão envolvidas (Carlos *et al.* 1992, Maia *et al.* 2006). Os antígenos da parede celular fúngica ativam a resposta celular e os exoantígenos ativam a resposta humoral (Carlos *et al.* 2003). Na patogênese da esporotricose a resposta Th1 é de fundamental importância e é responsável por manifestações clínicas variadas (Uenotsuchi *et al.* 2006). Entretanto, níveis de IL4 encontram-se muito elevados após a 5ª semana, sugerindo a participação da resposta imune humoral (Th2) em estágios mais avançados (Maia *et al.* 2006).

2.5. FORMAS CLÍNICAS

A esporotricose afeta ambos os sexos e pode ocorrer em qualquer idade. Na maioria das vezes é uma infecção benigna restrita à pele, tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992).

A doença pode ser dividida em quatro formas clínicas (Sampaio *et al.* 1954):

Linfocutânea é a apresentação mais comum e compreende até 75% dos casos, representando a forma típica e de mais fácil diagnóstico de esporotricose. As lesões são localizadas geralmente nas extremidades superiores e caracterizadas por uma lesão primária que surge após dias ou semanas no local da inoculação. Pode ser ulcerada de base infiltrada, papulosa, nodular, nódulo-ulcerada, úlcero-gomosa ou placa vegetante; a partir desta lesão inicial, em trajeto dos vasos linfáticos, forma-se cadeia de nódulos indolores, que podem amolecer e ulcerar com pouco exsudato, fazendo o “aspecto esporotricóide”. Geralmente não há acometimento dos gânglios linfáticos regionais, nem alterações cutâneas entre os nódulos,

mas nesta área pode ser encontrado eritema; via de regra a dor é discreta, mas quando presente costuma estar associada a aumento de eritema e supuração, o que pode evidenciar infecção secundária.

Cutânea fixa se dá quando a lesão permanece restrita ao sítio de inoculação, sem acometimento dos vasos linfáticos e órgãos internos; é a segunda forma mais comum, sendo mais frequente em crianças e indivíduos em bom estado geral. Atribui-se esta forma clínica a uma sensibilização prévia do indivíduo ao fungo, notadamente em áreas endêmicas, o que proporciona um melhor controle imunológico do hospedeiro, com limitação da lesão. Sítios comuns afetados são face, pescoço e tronco. As lesões são úlceras, placas verrucosas, acneiformes ou placas infiltradas. Pequenas lesões satélites são comuns. Este tipo clínico provoca dúvida diagnóstica frequente com piodermite, cromoblastomicose, tuberculose cutânea, micobacteriose atípica, sífilis terciária, leishmaniose cutânea e até mesmo carcinoma cutâneo. Não infrequente ocorre involução espontânea da lesão, em contrapartida, também é uma das formas em que se encontra maior cronicidade, principalmente nas formas verrucosas exuberantes.

Cutânea disseminada acomete especialmente pacientes com comprometimento do sistema imunológico. Após inoculação através da pele, ocorre a disseminação por via hematogênica, com lesões inicialmente subcutâneas, amolecidas que, após semanas ou meses, ulceram; é bastante rara, mas tem sido descrita em pacientes com aids (síndrome da imunodeficiência humana adquirida), inclusive como primeira manifestação desta síndrome e em pacientes sem nenhuma imunodepressão aparente. Pode haver sério comprometimento do estado geral e tem curso subagudo e indolente (Donadel *et al.* 1993).

Extracutânea corresponde a menos de 5% dos casos e é de difícil diagnóstico. Surge após disseminação hematogênica do fungo, inalação de conídios, contiguidade com lesão cutânea ou inoculação direta – a exemplo das regiões mucosas. Qualquer órgão ou tecido pode ser acometido pela esporotricose e os sintomas são relacionados ao órgão comprometido, acompanhados de febre e comprometimento geral em alguns casos. A quase totalidade dos pacientes com esta forma também apresenta lesão cutânea. Imunodepressão expressa por condições como diabetes, etilismo, neoplasia, corticoterapia, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e aids é frequente nesta forma da micose (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992). Algumas formas de destaque são:

- Osteoarticular: depois da pele, é local o mais frequentemente acometido. Os ossos mais afetados são tíbia, ossos pequenos das mãos, rádio, ulna e ossos do crânio e da face, junto das articulações das mãos, cotovelo, punho, joelho e tornozelo. As lesões podem se

apresentar como granulomas solitários ou artrite destrutiva, com grandes lesões de intensa destruição óssea e tenossinovite associada, resultando em fratura espontânea; lesões semelhantes a osteomielite e a periostite também podem aparecer. As imagens radiográficas deixam dúvida com relação à osteólise por desuso.

- Pulmonar: é mais frequente como doença primária por inalação de conídios e não consequente à disseminação do fungo. Esta infecção pode ser assintomática, ou seja, o fungo também atuar como saprófita. Clinicamente, a esporotricose pulmonar manifesta-se como doença cavitária crônica pulmonar ou linfadenomegalia hilar maciça, esta última com certa frequência de resolução espontânea. As manifestações clínicas são muito semelhantes às de outras micoses pulmonares, tuberculose e sarcoidose, com febre, tosse e mal-estar.

- Ocular: destaca-se dentre as formas mucosas e resulta tanto da infecção exógena, como de disseminação hematogênica e pode manifestar-se como conjuntivite (com granulomas característicos visíveis de aspecto “miolo de pão”), episclerite, dacriocaniculite, dacriocistite, ulceração corneal, uveíte, irite nodular, lesão retrobulbar, panofalmitite, ulceração e ectropia, levando à cegueira total em raros casos.

- Mucosa: boca, faringe, nariz e laringe são locais possíveis de acometimento tanto por via direta quanto hematogênica. Enantema, ulceração, supuração e vegetação fazem parte da clínica.

- Nervosa: abscesso cerebral ou meningite crônica podem ocorrer. A meningite é indolente, associada com hipoglicorraquia, hiperproteíorraquia e baixa celularidade mononuclear. Uma complicação comum e potencialmente grave nestes casos é a hidrocefalia.

2.6. DIAGNÓSTICO

No diagnóstico laboratorial, os elementos de *S. schenckii* no exame direto são raramente visualizados (Kwon-Chung; Bennett 1992). Ocasionalmente, podem-se ver formas leveduriformes em navetas ou “charutos” cercados por um halo claro em esfregaços corados ao Giemsa. O isolamento de *S. schenckii* em cultura a partir de espécimes clínicos como exsudato, escarro ou raspado da lesão é o padrão ouro. A semeadura do fungo em Agar-Sabouraud com antibióticos resulta no aparecimento de colônias em 3 a 5 dias, porém esse período pode se estender a 4 semanas. O exame microscópico da cultura em temperatura ambiente revela a forma miceliana com hifas finas, hialinas, septadas e ramificadas com

conídios unicelulares ovais ou piriformes dispostos ao longo da hifa com aparência de cachos ou buquê. Esses conídios podem se apresentar como demáceos ou hialinos. Como *S. schenckii* apresenta dimorfismo térmico reversível, torna-se leveduriforme quando cultivado a 37°C. Nesta forma, o fungo se reproduz por brotamento e não forma conídios. A conversão do fungo da forma filamentosa para a forma leveduriforme confirma o diagnóstico (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Penha; Bezerra 2000).

Os achados histopatológicos em geral são inespecíficos, observando-se infiltrado inflamatório granulomatoso. As estruturas fúngicas são raramente visíveis e são coradas positiva e irregularmente no gram, melhor coradas por ácido periódico de Schiff (PAS) ou métodos de impregnação pela prata, medem 3-5µm, podem ter formato de levedura ou semelhante a “charuto”, único ou múltiplo brotamento. O granuloma mais típico pode exibir três regiões distintas: a central com predomínio de polimorfonucleares e necrose; a intermediária composta por células gigantes e epitelioides e a externa mostra vasos com proliferação endotelial e infiltrado linfocitário, plasmócitos, fibroblastos e alguns eosinófilos (Ramos-e-Silva 1972). Nas lesões mais crônicas surge uma exuberante reação pseudoepiteliomatosa. Há uma estrutura considerada típica, porém não patognomônica e muito raramente visível que é o “corpo asteroide”; esta é formada pela estrutura fúngica basofílica cercada por raios eosinofílicos de complexos antígeno-anticorpos, reação denominada fenômeno de Splendore-Hoepli (pela contribuição dos dois autores na observação e descrição do achado) (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992).

O teste cutâneo (intradermorreação) com esporotriquina detecta hipersensibilidade tardia (resposta imune celular). Não é utilizada como rotina diagnóstica, uma vez que pode ser positiva em pacientes sem doença ativa e negativa nas formas extracutâneas e disseminadas (Ramos-e-Silva 1972). A sua principal utilização é em inquéritos epidemiológicos para estudos de prevalência em determinadas áreas geográficas, já que é usualmente positiva em mais de 90% dos casos comprovados de esporotricose (Itoh *et al.* 1986, Alchorne *et al.* 1990).

Provas sorológicas também são úteis no diagnóstico da esporotricose, embora não sejam utilizadas frequentemente. As mais citadas na literatura são: fixação do complemento, imunofluorescência direta, imunodifusão dupla e soroaglutinação do látex. O resultado positivo dessas provas é sugestivo, porém não confirma o diagnóstico de esporotricose. Esses exames são úteis principalmente em casos com acometimento extracutâneo, em que o acesso à coleta de amostra para análise micológica se torna difícil como, por exemplo, no envolvimento do sistema nervoso central e ossos. Recentemente, técnicas sorológicas por ELISA têm sido testadas demonstrando alta sensibilidade no diagnóstico de esporotricose,

entretanto apresentam reação cruzada com soros de portadores de leishmaniose tegumentar americana. Almeida-Paes *et al.* (2007) ao avaliarem 90 soros de pacientes com esporotricose utilizando a técnica de ELISA com exoantígeno da fase miceliana do fungo, encontraram sensibilidade de 97% e especificidade de 89%. Penha *et al.* (2000) conseguiram a detecção de anticorpos contra uma peptido-ramnomanana capaz de se ligar à concanavalina-A da parede celular de *S. schenckii* através de um teste ELISA demonstrando 100% de sensibilidade e baixo grau de reação cruzada com soro de pacientes com leishmaniose cutânea. Esse método diagnóstico ainda não está estabelecido como rotina, uma vez que ainda não foi superada a reação cruzada com as diversas infecções fúngicas.

2.7. TRATAMENTO

A solução saturada de iodeto de potássio (KI), descoberta no século XIX, ainda é um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento da esporotricose nas formas cutâneas por ser eficaz e de baixo custo. O seu mecanismo de ação é desconhecido. Tem sido sugerido que este sal atua na resolução dos granulomas pelo aumento da proteólise. Outros sugerem que ele promova o aumento da fagocitose. É uma droga de difícil utilização porque se deve aumentar gradualmente a dose (de 5 até 40 gotas) para ser bem tolerada e ser administrada três vezes ao dia com água ou, preferencialmente, suco ou leite. Os efeitos adversos mais frequentemente relatados são gosto metálico, náusea, vômitos, anorexia, epigastralgia e diarreia. Esses efeitos podem ser reduzidos pela diminuição da dose ou suspensão temporária da medicação. Outros efeitos adversos menos frequentes são: edema, mialgia, urticária, linfadenopatia, febre prolongada, periarterite nodosa, aumento das glândulas salivares, psoríase, entre outros. Com o uso prolongado alguns pacientes podem apresentar sintomas de iodismo (acentuado gosto metálico e queimação na boca, sialorreia, sensibilidade nos dentes e gengivas e cefaleia) ou toxicidade pelo potássio (arritmias, fraqueza, confusão mental, parestesia em mãos). São contra-indicações ao uso de iodeto as doenças da tireoide, diminuição da função renal, hepatopatias graves, gestação e alergia conhecida ao iodo. O uso de diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina aumenta o risco de toxicidade (Schubach A *et al.* 2005a). Outras reações adversas são: alterações tireoideanas, coriza e expectoração. Das manifestações cutâneas, se destacam o iododerma, erupção acneiforme, pústulas, eritemas, urticária e petéquias (Valle; Galhardo 2004).

Como há bastante intolerância ao KI, outras opções foram mais exploradas, como os derivados azólicos. O itraconazol e o fluconazol, ambos por via oral, são muito bem tolerados, sendo necessários cuidados especiais com interação medicamentosa e eventual dano hepático. O fluconazol tem se mostrado pouco eficaz, sendo considerado uma opção de 2ª linha para o tratamento da esporotricose, entretanto por permitir doses únicas semanais, pode ser uma razoável alternativa em pacientes com pequeno comprometimento hepático.

Atualmente, o itraconazol é o fármaco de eleição para o tratamento da esporotricose cutânea (Barros *et al.* 2004, Kauffman *et al.* 2007).

No tratamento da esporotricose cutânea a dose recomendada varia de 100 a 200mg por dia. Alguns grupos demonstraram sucesso na dose de 100mg num total de 222 pacientes (Restrepo *et al.* 1986, Noguchi *et al.* 1999, Barros *et al.* 2004) e outro com 200mg em 18 pacientes (Contí-Diaz *et al.* 1992). Recentemente foi publicado um estudo com cinco pacientes com esporotricose cutânea tratados em pulsoterapia de itraconazol (400mg/dia por uma semana). A maioria (quatro quintos) evoluiu para cura após uma média de três pulsos e meio (Bonifaz *et al.* 2008).

O itraconazol é um derivado triazólico cujo mecanismo de ação é a inibição de enzimas do citocromo P450 levando a uma falha na síntese do ergosterol na membrana celular do fungo. Esta droga é metabolizada no fígado principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Por isso interage com medicamentos que são metabolizados por esta via (Katz 1999). Estão descritas 132 interações medicamentosas de intensidades decrescentes: 19 delas implicam em contraindicação absoluta ao seu uso, 38 em interação grave e 75 moderadas (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2009).

A terbinafina é um derivado alilamina que atua interferindo na síntese do ergosterol através da inibição da epoxidase esqualeno da membrana celular do fungo. Vem sendo utilizado desde a década passada e suas apresentações são: oral e tópica. A biodisponibilidade da terbinafina é de 40% sendo bem absorvida por via oral. Sua ligação a proteínas plasmáticas é de 99%. A sua distribuição em tecidos é maciça e por ser uma droga altamente lipofílica atinge altas concentrações em tecido adiposo, estrato córneo, derme, epiderme e unhas. O seu metabolismo é hepático, principalmente, gerando dois metabólitos. Apresenta, também, ligação com as enzimas microsossomais do citocromo P450. Esta ligação é pequena (em torno de 5% da capacidade total), por isso acredita-se que não altere a disponibilidade de outras drogas metabolizadas por este sistema enzimático. Sua excreção é renal (80%) e em paciente com insuficiência renal e hepática o *clearance* da terbinafina diminui em 50%. (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2009).

A contraindicação absoluta ao uso da terbinafina é a hipersensibilidade aos produtos da droga e a medicação deve ser usada com cautela em pacientes com doença hepática, imunodeficiência e insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 mL/min). Embora estudos reprodutivos em animais não tenham demonstrado efeitos teratogênicos, o seu uso não está liberado para grávidas. A terbinafina passa para o leite materno, não sendo indicada para mulheres que estejam amamentando (Sandoz Pharmaceuticals Corporation 1996).

Estudos de sensibilidade *in vitro* revelaram atividade para fungos filamentosos, alguns fungos dimórficos e demáceos. Atualmente, sua principal indicação é para infecções por dermatófitos. Respostas favoráveis também foram observadas na candidíase oral, aspergilose, cromoblastomicose, paracoccidioidomicose e esporotricose (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2009).

A farmacovigilância de cerca de 10000 pacientes aponta para a incidência baixa de efeitos adversos da terbinafina, entre eles sintomas gastrointestinais (4,7%); cutâneos (3,3%); neurológicos (mais comum cefaleia), (1,8%); distúrbio do paladar (0,6%) e alterações transitórias da função hepática com elevação de enzimas (0,1%) (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2009).

Outros efeitos adversos relacionados à terbinafina foram anafilaxia, artralgia, mal-estar, vertigem, tonteira, alterações nas lentes e retina, discromatopsia (visão verde), uveíte, aumento da creatinina, possível hematúria, disfunção erétil, febre, hiperglicemia e fadiga. Em relação às interações medicamentosas, a terbinafina não apresenta contraindicação ao uso com outro medicamento. Ela interage moderadamente com o warfarin, metoprolol, nortriptilina, ciclosporina e rifampicina e fracamente com a cimetidina. A terbinafina aumenta os níveis plasmáticos da cafeína por diminuição do seu *clearance* levando ao aparecimento de seus paraeifeitos, como agitação, cefaleia e insônia (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2009).

Nas formas mais graves os medicamentos de escolha são o itraconazol em doses maiores (200 a 400mg ao dia) ou a anfotericina B. Esta última é bastante efetiva em infusão intravenosa na dose de 0,25 a 1mg/kg/dia com dose cumulativa de 2 a 4 gramas, conforme a resposta clínica; entretanto apresenta inúmeros efeitos adversos, além de toxicidade renal e cardíaca. As apresentações deste medicamento em dispersão coloidal ou lipossomal apresentam reações adversas semelhantes às da apresentação convencional, mas menos frequentes e de menor intensidade, o que permite a utilização de doses maiores, encurtando o tempo de tratamento (Kauffman *et al.* 2007).

Pode ser tentada a aplicação diária de calor local (42 - 43°C) através de bolsa de água quente, fonte de infravermelho ou método similar, por cerca de 15 minutos, 3 vezes ao dia,

durante várias semanas. Esta forma de tratamento se baseia na sensibilidade do fungo a altas temperaturas, constituindo importante alternativa terapêutica em gestantes e em pessoas com risco aumentado para o uso dos fármacos (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Barros *et al.* 2001, 2004, da Rosa *et al.* 2005, Kauffman *et al.* 2007).

2.8. MEDIDAS DE CONTROLE

Medidas de controle e profilaxia podem ser adotadas, tais como: uso de luvas no manuseio de plantas e de animais com lesões ulceradas; uso de calçados em trabalhos rurais (CDC 2009); encaminhamento de indivíduos com lesões suspeitas de esporotricose para um serviço de referência em dermatologia; tratamento dos animais doentes e, se possível, isolamento destes até o fechamento das lesões; castração dos gatos, para diminuir as visitas à rua; cremação dos animais mortos com esporotricose, para evitar que o fungo se perpetue na natureza; desinfecção das instalações com hipoclorito de sódio; esclarecimento aos proprietários de animais com o diagnóstico de esporotricose sobre a doença, os modos de transmissão e a profilaxia (Rippon 1988, Lacaz 1991, Kwon-Chung; Bennett 1992, Schubach T; Schubach A 2000, Schubach T *et al.* 2001, Schubach A *et al.* 2005b).

3. METODOLOGIA

Estudo de série de casos, de pacientes com esporotricose e primeiro atendimento no Laboratório de Dermatologia em Doenças Infecciosas do IPEC entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008, através de levantamento do prontuário.

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos somente pacientes com primeiro atendimento no IPEC entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008 e com isolamento de *S. schenckii*, em cultivo, nos espécimes clínicos coletados.

3.2. CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Pacientes que preencheram os critérios de inclusão, mas que não autorizaram a participação no estudo, diretamente, ou através do seu responsável legal.

3.3. ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em 10/11/08 (anexo A) e constitui uma parte do projeto intitulado “Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro: estudo clínico-epidemiológico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008 com ênfase nos fatores de virulência de isolados de *Sporothrix schenckii*.”, aprovado pelo mesmo Comitê em 31/07/08 sob o número 0021.0.009.000-08.

Um termo de compromisso e responsabilidade padrão do instituto foi preenchido pela responsável pelo projeto, garantindo o sigilo dos dados individuais (anexo B). Os pacientes que iniciaram acompanhamento no IPEC após a aprovação do projeto assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (anexo C).

3.4. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO

1. Avaliação inicial:
 - a. Protocolo clínico.
 - b. Rotina de exames laboratoriais (hemograma completo, glicose, creatinina, ureia, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase e transaminases séricas).
2. Exames futuros conforme evolução clínica e para acompanhamento do uso de fármacos.
3. Tratamento:
 - a. O fármaco de escolha foi o itraconazol na dose de 100mg ao dia e a principal alternativa foi a terbinafina na dose de 250mg ao dia, quando houve contraindicação do itraconazol, ambos por via oral. Outras opções foram o fluconazol 200mg/semana em casos com comprometimento hepático (aumento de transaminases até duas vezes o valor de referência e ausência de sinais de hepatopatia grave), anfotericina B intravenosa para os casos disseminados ou graves e iodeto de potássio, caso o paciente viesse em uso deste de outra instituição e com boa tolerância.
 - b. Tanto o itraconazol quanto a terbinafina tiveram as doses aumentadas para 200-400mg e 500mg, respectivamente, quando existiu uma resposta parcial à época do 2º- 3º mês de tratamento. Resistência clínica (manutenção do quadro ou piora) foi o critério para a troca de fármaco. Nos pacientes com lesões cutâneas mais extensas ou lesões ósseas, o itraconazol na dose de 200 a 400mg foi utilizado.
 - c. Anfotericina B foi utilizada nos pacientes com formas disseminadas e comprometimento geral na dose acumulada de 1-2g. Nos pacientes infectados pelo HIV, após término do tratamento de indução para cura clínica, a supressão era realizada até que a contagem de linfócitos T CD4⁺ fosse maior que 200/ μ L.
 - d. Tempo de tratamento - tempo entre o início do tratamento e a cura clínica.
 - e. Tratamento adjuvante foi a crioterapia com nitrogênio líquido em jato/*spray*, indicada em casos com lesões verrucosas nas formas fixas ou linfocutâneas, que persistiram como lesões “encistadas” a despeito da cicatrização das demais (após 2 meses do início). A crioterapia foi o tratamento de escolha nas lesões verrucosas em pacientes com contraindicação ao uso de fármacos (gestantes, por exemplo). Foram realizados de dois a três ciclos com tempo de 10 a 30 segundos em sessões mensais. Curetagem foi outra opção de terapia adjuvante.
4. Reavaliações mensais até a cura, a contar do início do tratamento.

5. Alcançada a cura clínica - definida como cicatrização das lesões (epitelização, ausência de crostas, de infiltração e eritema) – foi suspenso o tratamento e foram feitas novas consultas ao se completar 1 e 3 meses quando, usualmente, os pacientes receberam alta definitiva, sempre com orientação do retorno em qualquer intercorrência relativa à micose. Foi considerado recidiva o retorno da lesão após cicatrização, com novo isolamento do fungo.

3.5. DIAGNÓSTICO MICOLÓGICO

Todas as amostras foram isoladas e identificadas no Setor de Diagnóstico Micológico do Laboratório de Micologia do IPEC. Os espécimes clínicos foram exsudato e fragmento de pele obtidos através de *swab*, aspiração de nódulo ou biópsia de pele, dentre outros. Estes foram semeados em meio de Agar-Sabouraud (DIFCO™) com cloranfenicol (400 mg/L) e micosel (Mycobiotic Agar – DIFCO™) sem tratamento prévio; incubados à temperatura ambiente para o isolamento e identificação de *S. schenckii*. Os isolados com morfologia miceliana compatível com *S. schenckii* foram semeados em BHI sólido adicionado de extrato de levedura (3g/L), incubados a 37 °C por sete dias, para observação do dimorfismo. O processo de identificação baseou-se em características macro e micromorfológicas observadas em cultivo das amostras. Características fenotípicas como tipo de colônia (filamentosa ou leveduriforme), textura, cor e produção de pigmento foram primeiramente observados. Posteriormente, montagem em lâmina utilizando o corante lactofenol-azul de algodão foi utilizada para a observação das características micromorfológicas do fungo.

3.6. ANÁLISE DOS DADOS

Para registro deste acompanhamento, todos os prontuários foram revistos e uma ficha padrão de coleta de dados, formulada (anexo D). As informações foram inseridas em banco de dados em programa estatístico (SPSS versão 11.0). Foram selecionadas variáveis sócio-demográficas e clínico-evolutivas, constantes na ficha do anexo D. Foi feita uma análise exploratória do banco de dados com a finalidade de verificar a completude e a consistência dos dados. Teste *t* foi utilizado na comparação das médias de idade entre os gêneros e teste χ^2 utilizado para verificar associação entre variáveis qualitativas. Os demais resultados foram obtidos por descrição das frequências, percentagens e cálculo de medidas-resumo.

4. RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 804 pacientes acompanhados no Laboratório de Dermatologia em Doenças Infecciosas do IPEC, quadriênio 2005 a 2008, com diagnóstico de esporotricose a partir do isolamento do fungo *S. schenckii* em cultura. Observou-se uma média de 201 casos/ano, com a distribuição anual de 1998 a 2008 mostrada na figura 1.

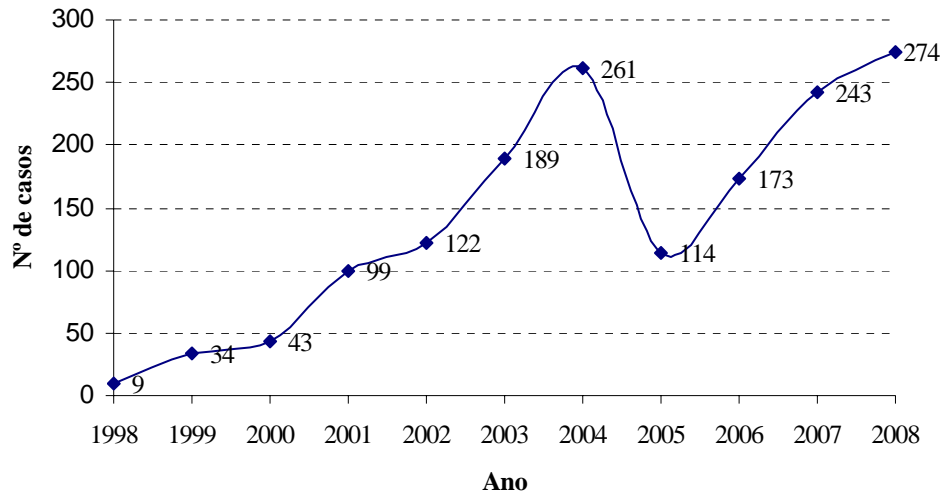


Figura 1: Número de casos de esporotricose diagnosticados anualmente (IPEC/Fiocruz – 1998 a 2008).

Fonte: Adaptado de Martins EB (2006, p.31).

No período de 2005 a 2008, na distribuição etária, observa-se uma concentração dos casos entre a 4ª e a 6ª décadas de vida, com 54,1% dos pacientes acometidos (figura 2). O paciente mais jovem tinha 1 ano e o mais idoso 87 anos de idade no momento do diagnóstico, com uma média de 42,62 anos. Houve 544 (67,7%) pessoas do gênero feminino e 260 (32,3%) do masculino. A média de idade das mulheres (44,12 anos) foi significativamente maior que a média dos homens (39,47 anos), $p = 0,001$.

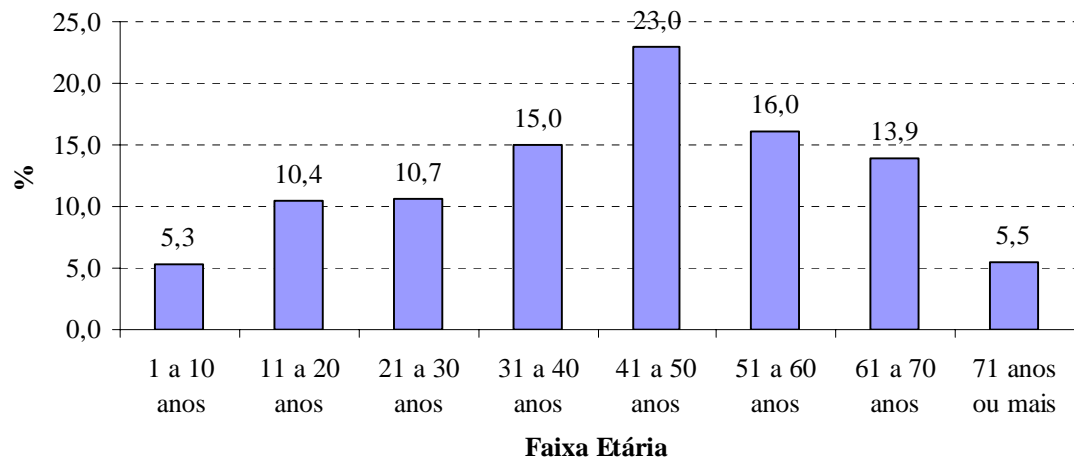


Figura 2: Distribuição etária dos pacientes com esporotricose (n=804) (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008).

As principais ocupações declaradas pelos pacientes afetados foram: do lar, estudante e aposentado somando, em conjunto, 50,1% da população acometida (tabela 1). Outras ocupações com menor participação incluíram: atendente, manicure, advogado(a), pedreiro (7 casos cada); vigilante, cabeleireiro(a) (6 casos cada); lavrador, secretária (5 casos cada), marceneiro, veterinário(a), cuidador(a) de gatos, funcionário(a) público(a) (4 casos cada); manutencionista, garçom (3 casos cada); pedagogo(a), empresário(a), enfermeiro(a) veterinário(a), feirante, operador(a) de telemarketing, eletricista, artesã(o), gerente, montador(a), balconista, jardineiro (2 casos cada); enfermeiro(a), policial, fonoaudiólogo(a), assistente social, patologista, aviário, babá, escritor(a), médico(a), gari, frentista, repositor(a), esteticista, administrador(a), serralheiro, engenheiro(a) (1 caso cada).

Tabela 1: Distribuição das ocupações observadas dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008).

Ocupação	Frequência	%
Do lar	176	21,9
Estudante	143	17,8
Aposentado(a)	84	10,4
Vendedor(a)	51	6,3
Doméstica	32	4,0
Auxiliar de serviços gerais	25	3,1
Costureira	21	2,6
Professor(a)	18	2,2
Motorista	17	2,1
Assistente administrativo	13	1,6
Auxiliar de enfermagem	13	1,6
Cozinheiro(a)	11	1,4
Militar	10	1,3
Técnico(a) de enfermagem	10	1,3
Mecânico	9	1,1
Outros*	167	20,8
Não informado	4	0,5
Total	804	100

* Somatório das ocupações com menos de 1% de pacientes

O Rio de Janeiro, local do IPEC e mais populoso município do estado, foi o município com maior número de casos (49,0%), seguido de Duque de Caxias (17,5%) e São João de Meriti (10,6%) (tabela 2), todos da região metropolitana do Rio de Janeiro. Calculando as taxas anuais de morbidade específica de esporotricose ((média anual de casos / média anual populacional do município) * 100.000) para os oito municípios com mais casos, por 100.000 habitantes (Fundação CIDE 2009), tem-se: São João de Meriti 4,5, Nilópolis 4,5, Duque de Caxias 4,1, Mesquita 3,5, Nova Iguaçu 1,8, Rio de Janeiro 1,6, Belford Roxo 1,2 e São Gonçalo 0,2.

Tabela 2: Município de residência dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008).

Município	Frequência	%	TM[#]
Rio de Janeiro	394	49,0	1,6
Duque de Caxias	141	17,5	4,1
São João de Meriti	85	10,6	4,5
Nova Iguaçu	60	7,5	1,8
Nilópolis	27	3,4	4,5
Mesquita	26	3,2	3,5
Belford Roxo	23	2,9	1,2
São Gonçalo	8	1,0	0,2
Macaé	6	0,7	-
Itaguaí	5	0,6	-
Magé	4	0,5	-
Petrópolis	3	0,4	-
Araruama	2	0,3	-
Guapimirim	2	0,3	-
Maricá	2	0,3	-
Rio Claro	2	0,3	-
Saquarema	2	0,3	-
Seropédica	2	0,3	-
Além Paraíba [§]	1	0,1	-
Barra do Pirai	1	0,1	-
Barra Mansa	1	0,1	-
Cabo Frio	1	0,1	-
Casimiro de Abreu	1	0,1	-
Japeri	1	0,1	-
Niterói	1	0,1	-
Nova Friburgo	1	0,1	-
São Fidélis	1	0,1	-
Teresópolis	1	0,1	-
Total	804	100	-

§ Além Paraíba é município do estado de MG, na divisa com a mesorregião Centro Fluminense – RJ.

TM: taxa de morbidade específica anual para esporotricose.

Ao se analisar a distribuição dos casos, conforme bairro de residência dentro do município do Rio de Janeiro e, para melhor entendimento, agrupando estes bairros pelas zonas nas quais se divide a cidade (Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro 1999, IPP 2009a), identificou-se grande concentração dos casos nas zonas norte e oeste (figura 3).

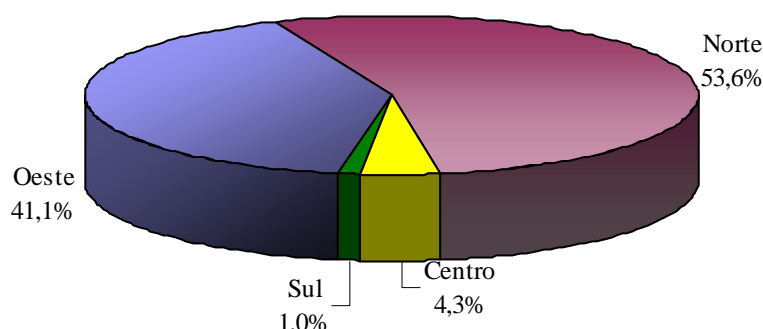


Figura 3: Divisão dos casos por zonas no município do Rio de Janeiro (n=394).

Os gatos doentes estiveram envolvidos na cadeia de transmissão da doença em 86,7% dos casos e 4,6% dos pacientes coabitavam com gato aparentemente saudável (tabela 3).

Tabela 3: História epidemiológica dos pacientes com esporotricose (IPEC/Fiocruz – 2005 a 2008).

História Epidemiológica	Frequência (%)
Contato com gato	719 (89,4)
Doente	690 (85,8)
Saudável	29 (3,6)
Planta ou solo	22 (2,7)
Planta ou solo + Gato	15 (1,9)
Doente	7 (0,9)
Saudável	8 (1,0)
Sem história epidemiológica	48 (6,0)
Total	804 (100)

Ao se considerar os 690 casos com envolvimento exclusivamente de gato doente, observa-se que a maioria dos pacientes sofreu algum tipo de trauma provocado por este (figura 4).

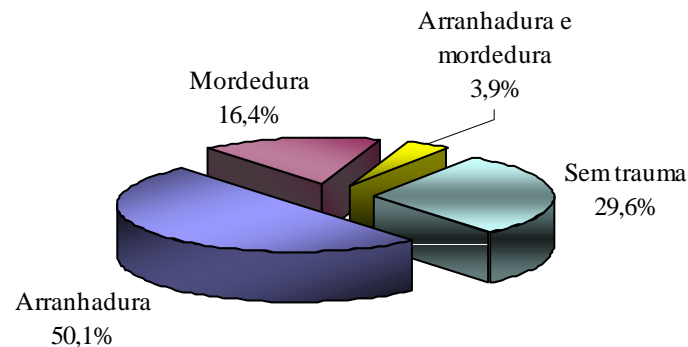


Figura 4: Tipo de contato dos pacientes com esporotricose com gato doente (n = 690).

Nos casos com envolvimento de gato, o destino dado a este foi questionado e constatou-se que 71,0% foi inadequado, ou seja, gatos enterrados, desaparecidos, jogados fora, abandonados, doados a terceiros ou sacrificados pelo proprietário sem os cuidados necessários, enquanto 29,0% foi adequado, englobando gatos entregues a órgãos especializados, em tratamento veterinário, tratados ou carcaças incineradas (figura 5).

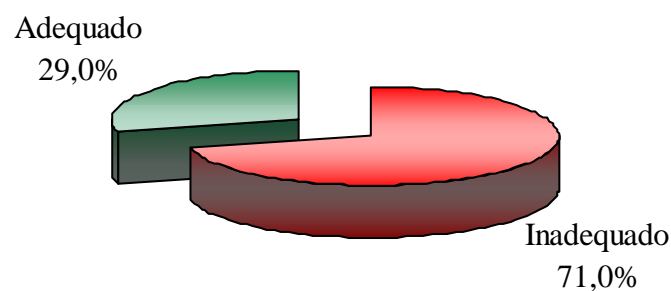


Figura 5: Destino dado ao gato envolvido na cadeia de transmissão (n=734).

A relação profissional direta com solo e planta foi sugestiva em apenas três casos de lavradores: uma mulher (registro 23036) do Rio de Janeiro, com trauma por planta, um homem (registro 19142) do município de Casimiro de Abreu e outro (registro 21339) de Nova Friburgo, ambos sem relato de inoculação traumática. Outros 12 casos supostamente associados à inoculação por planta ou solo, em situações de lazer ou afazeres domésticos,

envolveram quatro estudantes, duas donas de casa, dois aposentados, um militar, um enfermeiro e um pedreiro.

Em relação ao tempo de evolução clínica (desde o surgimento da lesão até a primeira consulta no IPEC), pode-se ver na tabela 4, em grupos de cada quatro semanas, o tempo que os pacientes levaram entre o surgimento da lesão cutânea e o primeiro atendimento no IPEC, com média de sete semanas de evolução e mediana de quatro semanas. Em muitos casos, os pacientes chegaram orientados por vizinhos, trazidos por parentes ou encaminhados pelos veterinários de seus gatos. Casos envolvendo ao menos um familiar foram reconhecidos por 13,7% dos pacientes atendidos, na vizinhança por 7,6% e no trabalho por dois pacientes (0,2%).

Tabela 4: Semanas de evolução clínica na primeira consulta no IPEC.

Tempo de evolução (semanas)	Frequência (%)
1 a 4	434 (54,0)
5 a 8	198 (24,6)
9 a 12	47 (5,8)
13 a 16	15 (1,9)
Acima de 16	30 (3,7)
Ignorado	80 (10,0)
Total	804 (100)

Para o diagnóstico, os seguintes espécimes clínicos foram utilizados: a) *swab* de exsudato de lesão ulcerada de pele (ou mucosa) – 774 espécimes; b) fragmento de lesão de pele – 21; c) *swab* de exsudato e fragmento de lesão de pele – 8; d) hemocultura – 1. A sorologia para esporotricose, feita em 95,6% dos pacientes, foi reagente em 94,9% dos casos. Exame histopatológico a partir de fragmento de lesão cutânea foi realizado em 58 casos. Em 32 casos (55,2%) revelou processo inflamatório crônico granulomatoso sem estruturas fúngicas, em 13 (22,4%) processo inflamatório crônico inespecífico, em 11 (19,0%) processo inflamatório crônico granulomatoso com estruturas fúngicas, em 1 (1,7%) infiltrado dérmico perivascular e em 1 (1,7%) houve compatibilidade com micose profunda.

Quanto ao aspecto clínico, a forma linfocutânea foi predominante, representando 65,8% dos casos, conforme mostrado nas figuras 6 e 7.

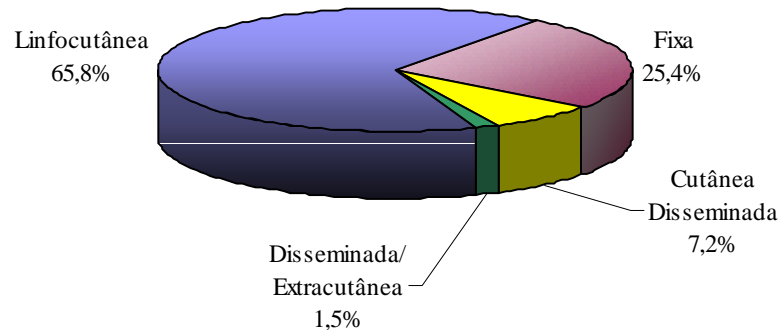


Figura 6: Formas clínicas apresentadas pelos pacientes (n=804).



Figura 7: (A) Paciente (registro 23550) com a forma linfocutânea no membro superior esquerdo; local de inoculação - seta branca e (B) paciente (registro 23012) com a forma fixa no membro superior direito.

Os casos com a forma disseminada ou extracutânea foram os menos comuns e são detalhados na tabela 5. O grande sinal de acometimento conjuntival foi hiperemia ocular, apesar de pouco específico, acompanhado de lesão vegetante granulomatosa em alguns casos, com aspecto de “migalha de pão” e o exame oftalmológico revelou granuloma na maioria dos pacientes confirmados com esta forma.

O paciente com acometimento do sistema nervoso central apresentou meningoencefalite subaguda com quadro de cefaleia, alteração do sensório e vômitos. O líquido era claro e sua análise revelava 6 células (98% mononucleares), 307mg% de proteína e 27mg% de glicose. Este paciente evoluiu com hidrocefalia.

Tabela 5: Casos com a forma disseminada ou extracutânea de esporotricose (n = 13).

Registro	Gênero [§] /Idade (anos)	Comorbidade*	Local das lesões [#]	Sítios Acometidos
19061	M / 21	-	Pescoço, tronco e MMSS	Pele e osso (clavícula direita)
20976	M / 47	Aids	MMSS	Pele e osso (antebraço direito e indicador esquerdo)
22079	M / 61	HAS + DM	MMSS e MMII	Pele e osso (joelhos e punho esquerdo)
21811	M / 13	-	Conjuntiva	Conjuntiva
22966	F / 34	-	Conjuntiva	Conjuntiva
9422	M / 60	Aids	MMSS e conjuntiva	Pele e conjuntiva
20039	F / 43	-	Tronco e conjuntiva	Pele e conjuntiva
20324	M / 11	-	Face e conjuntiva	Pele e conjuntiva
21478	F / 38	-	MMSS, MMII e conjuntiva	Pele e conjuntiva
22144	M / 43	Etilismo + Tuberculose	Abdome, MMSS e conjuntiva	Pele e conjuntiva
23284	M / 48	Etilismo	Cabeça, MMSS, tronco, MMII e úvea	Pele e olho (úvea)
21112	M / 44	Aids	Face, MMSS, MMII e mucosa nasal	Pele e mucosa nasal
22577	M / 26	Aids	MMSS, MMII e SNC	Pele e SNC

§ M = masculino / F = feminino. * HAS = Hipertensão arterial sistêmica; DM = Diabetes mellitus; Aids = Síndrome da imunodeficiência humana adquirida. # MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; SNC = sistema nervoso central.

As lesões ósseas verificadas à radiografia simples foram líticas, chegando à destruição total dos ossículos do carpo à esquerda em um paciente com diabetes mellitus (figura 8) e com aspecto sugestivo de lesão por contiguidade com a lesão cutânea em um paciente previamente hígido (figura 9).



Figura 8: Lesões osteoarticulares destrutivas no punho esquerdo (A) e nos joelhos (B) de um paciente com diabetes mellitus e a forma disseminada de esporotricose (registro 22079).

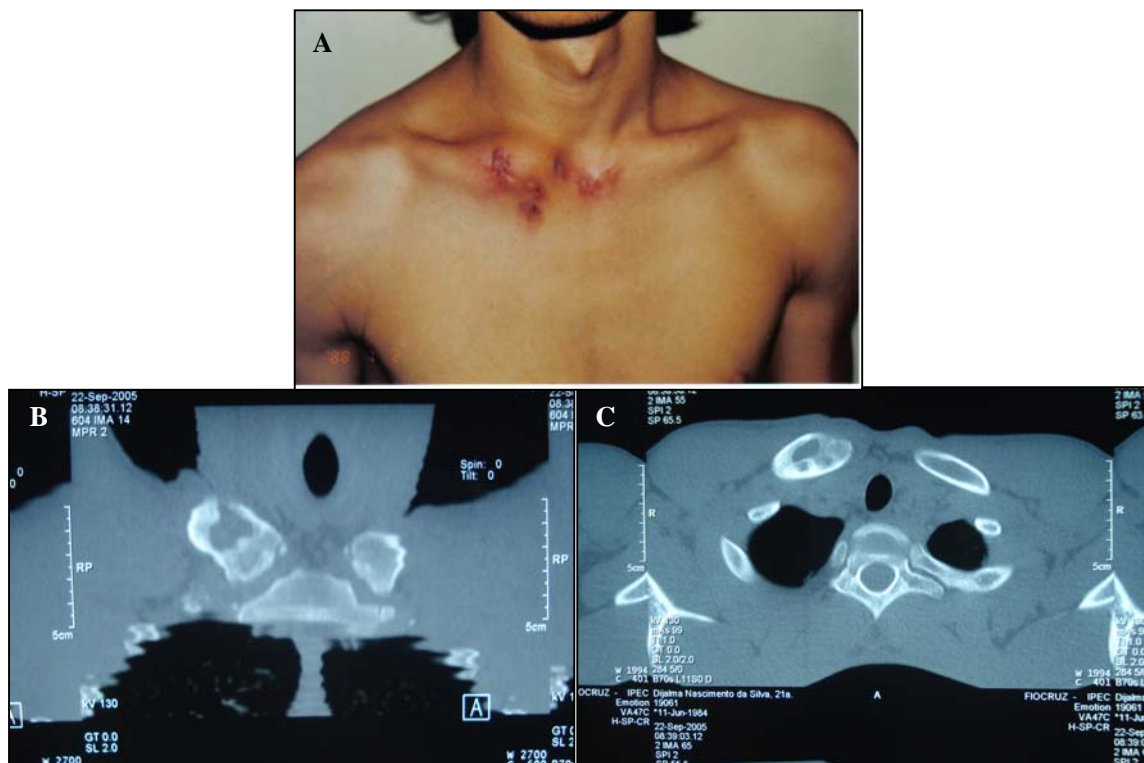


Figura 9: (A) Marceneiro de 21 anos e sem comorbidades com esporotricose (registro 19061) - lesão cutânea com tumefação na porção medial da clavícula direita. (B e C) Tomografia revelou padrão osteolítico, corte coronal (B) e transversal (C).

Considerando as formas cutânea fixa e linfocutânea, foram separados os locais do corpo onde as lesões ocorreram divididos pelos segmentos anatômicos principais (cabeça, tronco e membros), conforme mostrado na tabela 6.

Tabela 6: Localização das lesões nos pacientes com forma fixa (n = 204) e forma linfocutânea (n = 529).

Local da lesão	Frequência (%)
Fixa	204 (100)
Membro superior	115 (56,4)
Membro inferior	60 (29,4)
Tronco	15 (7,3)
Cabeça	14 (6,9)
Linfocutânea	529 (100)
Membro superior	436 (82,4)
Membro inferior	41 (7,8)
Tronco	23 (4,3)
Cabeça	29 (5,5)

Associados às lesões cutâneas, alguns pacientes queixaram-se de sintomas ou perceberam sinais iniciados juntamente ou pouco após estas. Tais sintomas e sinais foram percebidos conjugados ou isoladamente pelos pacientes. A frequência destes sintomas e sinais, isoladamente, pode ser vista na tabela 7. Artralgia foi o sintoma mais referido – por 33,1% das mulheres e 22,3% dos homens - e apresentou associação com o gênero feminino ($p=0,002$).

A ocorrência de reações de hipersensibilidade foi clinicamente diagnosticada em 82 pacientes (10,2%) - 45 com eritema nodoso, 35 com eritema multiforme e 2 casos com ambas as reações. Tais reações estiveram associadas ao gênero feminino, $p<0,02$. Quando analisado individualmente cada tipo de reação, foi encontrada associação com o gênero feminino apenas para o eritema nodoso, $p=0,005$. Foram 39 mulheres e apenas 6 homens com esta forma de hipersensibilidade, enquanto que para eritema multiforme foram 25 mulheres e 10 homens.

Tabela 7: Sintomas e sinais referidos pelos pacientes com esporotricose*.

Sintoma ou sinal	Frequência	%
Artralgia	238	29,6
Febre	128	15,9
Mialgia	93	11,6
Edema articular	47	5,8
Dor local	25	3,1
Fadiga	19	2,4
Prurido local	5	0,6
Cefaleia	2	0,2

* Alguns pacientes tiveram mais de um sintoma ou sinal.

Comorbidades foram informadas por 279 pacientes (34,7%) acompanhados, tabela 8.

Tabela 8: Comorbidades dos pacientes com esporotricose*.

Comorbidade	Frequência	%
Hipertensão arterial sistêmica	170	21,1
Diabetes mellitus	47	5,8
Dislipidemia	21	2,6
Asma ou DPOC	15	1,9
Infecção pelo HIV	14	1,7
Transtorno de humor	13	1,6
Doença ulceropéptica	11	1,4
Hipotireoidismo	9	1,1
Osteoporose/Osteoartrose/Artrite reumatoide	8	1,0
Arritmia	6	0,7
Infecção pelo vírus da hepatite C	5	0,6
Epilepsia	4	0,5
Tuberculose	3	0,4
Insuficiência Venosa Crônica	3	0,4
Insuficiência Cardíaca	3	0,4
Etilismo [#]	3	0,4
Infecção pelo HTLV	2	0,2
Infecção pelo vírus da hepatite B	2	0,2
Glaucoma	2	0,2
Enxaqueca	2	0,2
Hanseníase	2	0,2
Coronariopatia	1	0,1
Psoríase	1	0,1
Doença de Parkinson	1	0,1

* Alguns pacientes tinham mais de uma comorbidade. # Etilismo não foi comorbidade assumida espontaneamente pelos pacientes, mas referida por acompanhantes.

Alguns pacientes, pelas suas peculiaridades, foram considerados como “grupos à parte”: gestantes, crianças e pacientes com infecção pelo HIV.

Foram acompanhadas sete gestantes com a micose. À época do estudo apresentavam entre 18-35 anos de idade, eram da região metropolitana do Rio de Janeiro e seis informaram contato com gato doente. Seis pacientes apresentaram forma linfocutânea e uma forma fixa.

As crianças com até 10 anos de idade totalizaram 43 casos (5,3%). Neste grupo houve destaque para o maior percentual de forma cutânea fixa (19 dos 43 casos ou 44,2%) e o grande número de lesões na cabeça (figura 10), tanto entre os casos com a forma fixa (5 em 19 ou 26,3%) quanto entre os com a forma linfocutânea (9 em 24 ou 37,5%).

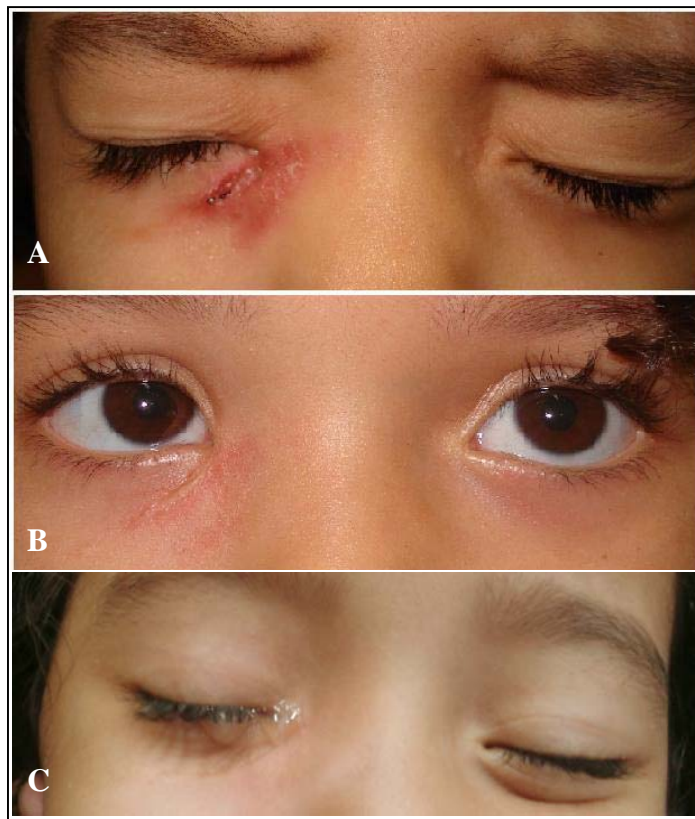


Figura 10: Menina de 2 anos (registro 22967) com lesão periocular (A). Evoluiu com cura (B) porém apresentou dacriocistite como sequela (C), pode-se ver o exsudato purulento no olho afetado.

Foram diagnosticados dez homens e quatro mulheres coinfectados com esporotricose e HIV. Destes, 28,6% (4/14) apresentaram a forma extracutânea ou disseminada e a mesma proporção a forma cutânea disseminada de esporotricose, figura 11 e tabela 9. Quatro pacientes (registros 21390, 22577, 23434 e 23616) tiveram o diagnóstico de infecção do HIV por ocasião do diagnóstico da micose.



Figura 11: Pacientes coinfectados pelo HIV. (A e B – registro 23001) Forma cutânea disseminada com destruição parcial do pavilhão auricular direito. (C – registro 23434) Forma cutânea disseminada, este paciente foi a óbito por causa não relacionada à esporotricose.

Tabela 9: Pacientes coinfectados pelo HIV e *S. schenckii* (n=14).

Registro	Gênero [§] /Idade (anos)	Contagem de linfócitos CD4 ⁺ /μL	Forma Clínica	Condições/ Complicações [¶]	Desfecho
21112	M / 44	22	Disseminada (cutânea, mucosa nasal)	Perfuração de septo nasal	Cura
23434	M / 39	86	Cutânea disseminada	Destruição parcial do nariz	Óbito [#]
21390	M / 44	110	Cutânea disseminada	-	Cura
23616	F / 45	111	Cutânea disseminada	-	Cura
23528	M / 39	124	Linfocutânea	-	*
20976	M / 47	157	Disseminada (cutânea, osteoartricular)	IRIS	Cura
22577	M / 26	178	Disseminada (cutânea, meningoencefalite)	IRIS	Óbito
22822	M / 41	200	Linfocutânea	-	*
23001	M / 43	212	Cutânea disseminada (auricular bilateral)	Condrite auricular bilateral	Cura
21589	M / 24	483	Linfocutânea	-	Abandono
9422	M / 60	488	Disseminada (cutânea, mucosa conjuntival)	-	Cura
22904	F / 29	524	Fixa	EM	Cura
22902	F / 46	783	Linfocutânea	-	*
21799	F / 55	1100	Linfocutânea	-	Cura

§ M = masculino / F = feminino. * Pacientes ainda em complemento supressivo de tratamento. # Óbito não relacionado à esporotricose. ¶ IRIS = Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológica; EM = Eritema Multiforme.

Quanto ao tratamento instituído inicialmente, 708 pacientes (88,1%) receberam algum tipo de tratamento, 90 pacientes (11,2%) prescindiram de terapia, já que evoluíram com cura clínica espontânea e 6 pacientes (0,7%) abandonaram o acompanhamento antes do retorno para confirmação diagnóstica. O fármaco de escolha foi o itraconazol, prescrito para 514 pacientes (63,9%) e a terbinafina para 181 (22,5%). Anfotericina B foi usada por cinco pacientes, iodeto de potássio por quatro, fluconazol por três e crioterapia por um paciente.

Durante o seguimento 34 pacientes tiveram seu tratamento modificado, a maior parte devido à resposta clínica insatisfatória, tabela 10.

Tabela 10: Casos em que houve troca de terapia farmacológica (n = 34).

Tratamento Inicial	Frequência	Tratamento substituto	Motivo
Itraconazol 100mg	12	Itraconazol 200mg	Não resposta
	7	Terbinafina 250mg	4 não resposta
			2 alteração laboratorial
			1 intolerância clínica
	1	Fluconazol 200mg/semana	Alteração laboratorial
Itraconazol 200mg	1	Terbinafina 250mg	Não resposta
Terbinafina 250mg	6	Terbinafina 500mg	Não resposta
	1	Itraconazol 200mg	Não resposta
	4	Itraconazol 100mg	2 não resposta
			2 intolerância clínica
Iodeto de Potássio	1	Itraconazol 100mg	Não resposta
Fluconazol 200mg/semana	1	Itraconazol 100mg	Não resposta

Os efeitos adversos mais relatados pelos pacientes e com provável associação aos fármacos prescritos podem ser vistos na tabela 11. A alteração laboratorial considerada como possível consequência da terapia farmacológica em alguns casos foi a elevação de enzimas hepáticas, observada em 38 casos (28 com itraconazol, 9 com terbinafina e 1 com fluconazol).

Tabela 11: Efeitos adversos relatados pelos pacientes, de acordo com o fármaco prescrito.

	Itraconazol	Terbinafina	Iodeto de Potássio	Total
Náusea	18	8	2	28
Epigastralgia	13	5	-	18
Cefaleia	4	3	-	7
Vertigem	5	1	-	6
Farmacodermia[#]	1	1	-	2
Total	41	18	2	61

Farmacodermia foi o único efeito adverso confirmado por exame clínico.

Considerando o tratamento completo e levando em conta o principal desfecho de interesse, houve cura de 718 pacientes (89,3%) sendo 628 após tratamento e 90 por cura espontânea. Os três principais tratamentos (itraconazol 100mg/dia, terbinafina 250mg/dia e itraconazol 200mg/dia) apresentaram taxas de cura acima de 80%, com duração média de tratamento de 12,0, 13,4 e 13,9 semanas respectivamente, como mostrado na tabela 12. No grupo das sete gestantes, quatro evoluíram com cura espontânea, em duas o itraconazol foi utilizado após o período gestacional e de amamentação para se atingir a cura clínica; uma paciente abandonou o seguimento.

Seis pacientes foram hospitalizados e dois pacientes, ambos com aids, foram a óbito durante o tratamento para esporotricose. O primeiro devido às complicações decorrentes do acometimento do sistema nervoso central e de seu tratamento, com meningite bacteriana; o segundo por choque séptico.

Ao final do estudo, 11 pacientes ainda estavam em vigência de tratamento. A perda de seguimento por abandono ao longo do estudo foi de 73 pacientes (9,1%).

Tabela 12: Tratamento final responsável pela cura clínica dos pacientes com esporotricose (n= 628).

Tratamento	Frequência (%)	Tempo médio	Taxa de Cura
Itraconazol 100mg	433 (68,9)	12,0 semanas	85,7%
Terbinafina 250mg	158 (25,2)	13,4 semanas	83,6%
Itraconazol 200mg	23 (3,7)	13,9 semanas	82,1%
Anfotericina B	4 (0,6)	-	57,1%
Terbinafina 500mg	3 (0,5)	-	50,0%
Fluconazol	2 (0,3)	-	50,0%
Itraconazol 400mg	2 (0,3)	-	50,0%
Iodeto de Potássio	2 (0,3)	-	50,0%
Crioterapia	1 (0,2)	-	100%
Total	628 (100)		-

Adjuvante ao tratamento farmacológico, foi utilizada a crioterapia em 46 casos, a curetagem em 4 casos e ambos os procedimentos em 7 casos; uma lesão característica para o uso de crioterapia é mostrada na figura 12A. A terapia antibacteriana foi efetuada em 113 pacientes, em geral no início do acompanhamento clínico enquanto persistia dúvida diagnóstica bem como sinais indicativos de infecção secundária das lesões, figura 12B. Prednisona oral foi prescrita a quatro pacientes devido à ocorrência de reação de hipersensibilidade (dois com eritema multiforme e dois com eritema nodoso).



Figura 12: (A – registro 23182) Paciente com lesão verrucosa na mão esquerda, lesão de eleição para crioterapia adjuvante. (B – registro 23490) Infecção secundária em um paciente com a forma linfocutânea.

Treze pacientes apresentaram recidivas clínicas da doença durante o seguimento, tabela 13 e figura 13.

Tabela 13: Casos com recidiva clínica de esporotricose (n = 13).

Registro	Gênero [§] /Idade (anos)	Ocupação	Forma Clínica*	Tratamento [#]	Tempo de tratamento (semanas)	Local da recidiva	Trauma no local da recidiva	Tempo para Recidiva (semanas)
20604	M / 43	Garçom	CD	ITC 100mg	11	Mão	Sim	6
20770	M / 76	Aposentado	Fixa	ITC 100mg	7	Mão	Não	28
21260	M / 2	Estudante	Fixa	ITC 100mg	6	Joelho	Sim	5
21442	M / 36	Outra	Lc	ITC 100mg	28	Mão	Sim	12
21512	F / 57	Costureira	Lc	ITC 100mg	12	Mão	Sim	8
21074	M / 70	Lavrador	Lc	ITC 100mg	8	Antebraço	Não	26
21738	F / 50	Do lar	Lc	ITC 100mg	21	Antebraço	Sim	7
22144	M / 43	Vigilante	D	ITC 200mg	16	Braço	Sim	16
22462	F / 34	Aux. S. Gerais	CD	TRB 250mg	11	Mão	Sim	13
22572	F / 60	Costureira	Lc	ITC 100mg	12	Perna	Não	21
22608	F / 39	Do lar	CD	ITC 200mg	21	Axila	Não	17
22973	F / 48	Professora	Lc	ITC 100mg	16	Braço	Não	14
23256	F / 47	Do lar	Lc	ITC 100mg	18	Braço	Não	6

§ M = masculino; F = feminino. * CD = Cutânea disseminada; Lc = Linfocutânea; D = Disseminada. # ITC = itraconazol; TRB = terbinafina.



Figura 13: Paciente etilista (registro 22144), com a forma disseminada da doença. Cicatriz no local onde houve recidiva, supostamente favorecida pelo trauma com a muleta.

Dentre os tipos de trauma no local da cicatriz em que as lesões ressurgiram, foram relatados: nova arranhadura por gato saudável (registro 21512), trauma por pulseira (registro 21738), apoio de muleta (registro 22144), atitude de engatinhar (registro 21260), hábito de manipulação compulsiva (registro 21442) e lavagem constante das mãos (registros 20604 e 22462).

Alguns pacientes apresentaram sequelas da doença, sendo que virtualmente todos apresentaram cicatrizes hipercrômicas. Outras sequelas menos comuns percebidas foram cicatriz hipertrófica (41 pacientes), quelóide (2 pacientes), anquilose local (21 pacientes) e dacriocistite (1 paciente), figura 14. Um paciente (registro 22079) que apresentou a forma disseminada com lesões ósseas importantes evoluiu com incapacidade de deambulação e limitação dos movimentos da mão esquerda, respectivamente pelo acometimento dos joelhos e do punho esquerdo; ao final deste estudo ainda estava em acompanhamento ortopédico aguardando cura das lesões ósseas para colocação de prótese nos joelhos.



Figura 14: Sequelas da esporotricose. (A e B – registro 22179) Anquilose no segundo dedo da mão direita de uma paciente. (C – registro 23428) Cicatrizes hipercrômicas no membro superior direito de um paciente. (D – registro 23379) Cicatrizes hipertróficas no tronco de outra paciente.

Em síntese, o desfecho dos pacientes acompanhados no estudo pode ser visto na figura

15.

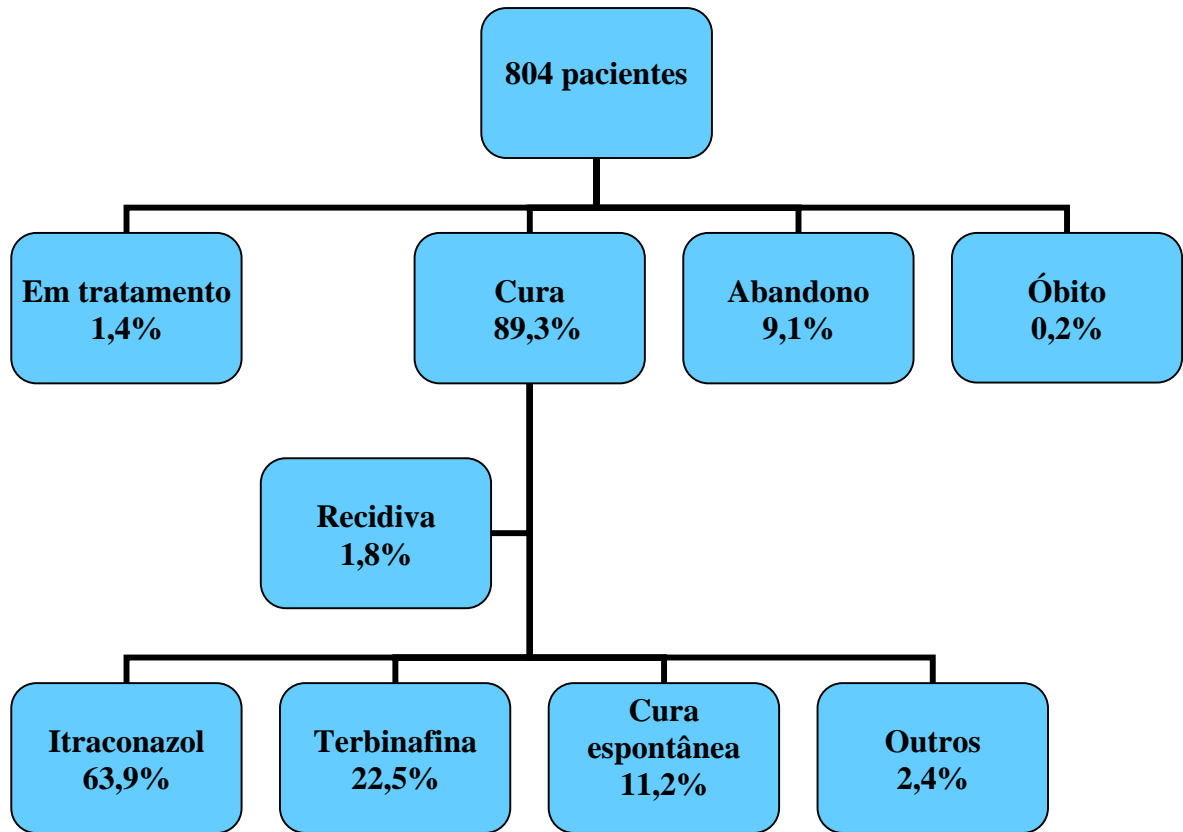


Figura 15: Fluxograma com o desfecho dos pacientes acompanhados no estudo.

5. DISCUSSÃO

A esporotricose não é doença de notificação compulsória no Brasil, o que dificulta saber a real prevalência desta micose na população brasileira e fluminense. As grandes casuísticas são provenientes dos estados de São Paulo e Rio Grande do Sul, com a transmissão clássica através do solo ou matéria orgânica (Sampaio *et al.* 1954, Lopes *et al.* 1999). Na literatura não existe relato de outra epidemia de transmissão zoonótica de esporotricose. Surto de transmissão zoonótica foram documentados também nestes estados, mas de pequena monta (em São Paulo envolvendo 4 gatos e 3 humanos e no Rio Grande do Sul com envolvimento de 15 gatos e 3 humanos) (Marques *et al.* 1993, Madrid *et al.* 2009). Como já persiste por mais de 10 anos, discute-se se a epidemia no estado do Rio de Janeiro já pode ser considerada uma endemia, pois os níveis de infecção seguem aumentando na região (Freitas *et al.* No prelo).¹

Como o IPEC disponibilizou uma estrutura completa de atendimento, os pacientes de diversos locais do estado foram atraídos, inclusive de outros municípios, como verificamos. Desta forma acredita-se que o número de atendimentos relatado neste estudo possa refletir a dinâmica desta infecção no estado.

No quadriênio de 2005 a 2008 foram diagnosticados 804 pacientes com esporotricose no IPEC, evidenciando uma consolidação dos altos níveis desta micose no estado do Rio de Janeiro, notadamente na região metropolitana da capital. Quando comparados com os dados previamente estudados e publicados por Martins (2006), Barros *et al.* (2004) e Schubach A *et al.* (2008), teve-se um aumento anual de 85,0% no número de casos. O município do Rio de Janeiro, o mais populoso do estado e também sede do IPEC, concentrou cerca de metade dos casos registrados neste Instituto, seguido em frequência pelos municípios de Duque de Caxias, São João de Meriti, Nova Iguaçu, Nilópolis, Mesquita e Belford Roxo todos pertencentes à região metropolitana, característica semelhante à observada nos anos anteriores de estudo e constatação da epidemia de esporotricose (Barros *et al.* 2001, Martins 2006). É digna de discussão a mais alta taxa de morbidade específica para esta doença nos municípios de São João de Meriti, Nilópolis, Duque de Caxias e Mesquita frente aos municípios de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Belford Roxo e São Gonçalo. Se feita uma análise geográfica dos casos diagnosticados, provavelmente poder-se-á confirmar a contiguidade das áreas mais

¹ Apêndice A - Freitas DFS, Valle ACF, Almeida-Paes R, Bastos FI, Galhardo MCG. Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. Clin Infect Dis. No prelo.

acometidas dentro da capital com estes municípios limítrofes que apresentam altas taxas, enquanto Nova Iguaçu e São Gonçalo, por exemplo, são um pouco mais distantes da capital. Tal distância pode justificar uma possível baixa demanda dos pacientes destas cidades; ou ainda estes municípios terem capacidade de atendimento e resolução dos casos de esporotricose. Por outro lado é notória a deficiência no serviço público de saúde de todos estes municípios vizinhos, o que leva os usuários desta rede de saúde à procura de atendimento nos centros de referência da capital, sendo o principal, no caso de diversas doenças infecciosas, o IPEC.

Em relação ao município do Rio de Janeiro, o predomínio de casos vindos das zonas norte e oeste aponta para uma real concentração da doença nestas áreas. O baixo número de casos envolvendo residentes de bairros da zona sul tem explicação provavelmente alicerçada em alguns pilares. A zona sul possui áreas com índices mais altos de desenvolvimento humano (IDH): obtido pela média aritmética simples de três subíndices, referentes à longevidade, educação e renda - refletindo melhores condições sociais e econômicas (IPP 2009b). As pessoas podem recorrer com mais facilidade a serviços médicos privados para si e para seus animais. A urbanização presente nestes locais conta com um predomínio de edifícios, em detrimento de casas com quintais o que não propicia áreas com terra, vegetação e outros animais para maior exposição do gato durante caça, brigas e acasalamentos, práticas naturais deste grupo de animais, quando em ambientes que assim permitam. Mesmo nas comunidades carentes (favelas e morros) da zona sul da capital não há relatos de casos de esporotricose. Nestes locais em particular, se o IDH não pode ser uma das explicações, talvez as características de ocupação com pouca área livre, o excessivo número de construções contíguas e um pequeno quantitativo de gatos justifique a ausência de casos.

Também corroborando o constatado nos sete anos anteriores da epidemia de esporotricose no estado (Barros *et al.* 2001, Martins 2006), houve predomínio de mulheres entre a 4ª e a 6ª década de vida com atividades domésticas, além do destaque para jovens estudantes e senhores aposentados os quais, por suposição, passam boa parte do tempo no domicílio, tendo contato íntimo com os gatos afetados. Houve semelhança da distribuição etária quando comparado aos resultados de Martins (2006), com um discreto aumento no contingente proporcional da sétima década de vida (13,9% *versus* 9,1% naquele estudo), reforçando o acometimento de pessoas idosas, que estão mais frequentemente no domicílio, como as provedoras do lar. É preocupante a relativa alta proporção de crianças afetadas (5,3% dos pacientes na primeira década de vida), quando comparado com os dados históricos de casos de esporotricose por inoculação traumática direta de solo e plantas, que classicamente

afetam o homem rural, adulto que profissionalmente ou por lazer se expõe ao fungo (Donadel *et al.* 1992). Uma proporção alta, inclusive maior que a de adultos foi vista por Pappas *et al.* (2000), quando descreveu uma coorte de 238 pessoas infectadas em uma área hiperendêmica para esporotricose no Peru e 60,0% eram menores de 15 anos. Neste estudo não foi feita correlação causal para tão alto índice neste grupo etário. Altas proporções de crianças até 12 anos de idade foram descritas por Itoh *et al.* (1986) e Kusuhara *et al.* (1988) no Japão, com 18,0% e 15,0%, respectivamente. Barros *et al.* (2008) descreveram, até o ano de 2004, nesta mesma epidemia atual no Rio de Janeiro, 10,7% de pacientes até os 14 anos de idade.

As ocupações classicamente ligadas à esporotricose foram pouco frequentes nesta grande casuística associada à transmissão urbana zoonótica pelos gatos e, quando encontradas e analisadas caso a caso, a maior parte teve associação com o gato doméstico (ou errante) e não com a atividade profissional. Esta característica se repete desde a constatação da eclosão da zoonose que atinge o estado do Rio de Janeiro, a partir de 1998, tendo o gato como disseminador principal da doença, e não a inoculação clássica no homem, direta do ambiente. Mesmo nos municípios mais distantes e com menos casos da doença pode-se notar uma forte participação do gato na transmissão da esporotricose, incluindo as regiões rurais.

O reforço para o papel do gato na amplificação do número de casos da doença foi o relato de contato com o gato doente por 86,7% dos pacientes afetados. O gato doméstico constitui importante reservatório do fungo e é capaz de transmitir a doença, ao que tudo indica, mesmo sem causar trauma direto no ser humano (Schubach T *et al.* 2002, Barros *et al.* 2008), como visto em quase um terço dos pacientes, que informaram não ter havido trauma perceptível pelo gato. Estudo feito em 347 gatos, por Schubach T *et al.* (2004), mostrou 39,5% com 3 ou mais lesões cutâneas e 44,4% com sinais de envolvimento do trato respiratório. Schubach T *et al.* (2002) já haviam, por análise de amostras clínicas de gatos com esporotricose, demonstrado o isolamento de *S. schenckii* em 100% das lesões cutâneas, 66,2% das cavidades nasais, 41,8% das cavidades orais e 39,5% das unhas destes animais, com percentuais semelhantes em trabalhos posteriores. É provável que uma outra porta de entrada, como arranhões por utensílios domésticos ou diminutas soluções de continuidade cutânea tenham facilitado o inóculo do fungo, indiretamente (Barros *et al.* 2008). A similitude genética entre cepas de *S. schenckii* isoladas de alguns gatos e de seus donos com a micose foi comprovada por Reis *et al.* (2009).

O manejo e correto tratamento dos gatos acometidos pela micose parece ter sido feito em uma minoria dos casos, o que inviabiliza o controle da disseminação do agente. Observou-se mais de dois terços dos gatos desaparecidos, abandonados, doados a terceiros ou com suas

carcaças enterradas em locais de posterior acesso a outras pessoas e até mesmo jogadas fora. O adequado seria que os gatos tivessem sido entregues aos órgãos especializados, tivessem tratamento veterinário ou que suas carcaças fossem incineradas, quando mortos (Schubach *et al.* 2005b). Esta classificação leva em conta a interrupção da cadeia de potencial contaminação. Vale lembrar que no caso do maior surto de esporotricose já registrado, envolvendo trabalhadores de minas de carvão na África do Sul em meados do século XX, somente após tratamento químico das vigas de madeira contaminadas se conseguiu controlar a disseminação (Helm; Berman 1947). Com o envolvimento dos gatos este controle parece bem mais difícil já que são animais que se locomovem muito e mantêm contato com outros gatos nas ruas, além de terem o hábito da caça. Não existem números oficiais, entretanto provavelmente há um grande número de gatos errantes em nosso estado, sem qualquer responsável pelo seu tratamento, o que contribuiu para que esta epidemia tenha seguido vias de endemização, cuja fonte de infecção permanece. O número de gatos afetados é ainda maior do que o de humanos (Schubach *et al.* 2008) e observa-se grande parte dos pacientes sendo encaminhados com diagnóstico de suspeição pelos veterinários dos seus animais.

Mais da metade dos pacientes chegou ao IPEC dentro do primeiro mês do surgimento das lesões cutâneas e quase 80,0% dentro dos dois primeiros meses. A dificuldade diagnóstica existe, principalmente nos casos de forma fixa e disseminada (Sampaio *et al.* 1954), mas o conhecimento do aumento do número de casos nos últimos dez anos, bem como o fato deste Instituto ser referência no tratamento de doenças infecciosas e fornecer gratuitamente os medicamentos necessários, tem acelerado a demanda dos pacientes, livre ou encaminhada. Não foi raro haver duas ou três pessoas da mesma família com a doença. Os pacientes que chegaram com mais tempo de doença em geral apresentaram a forma cutânea fixa, que promove grande confusão diagnóstica com outras doenças infecciosas como tuberculose cutânea, cromoblastomicose, piodermites, micobacterioses atípicas, leishmaniose e até mesmo com neoplasias malignas cutâneas ou úlceras crônicas vasculares (Rippon 1988, Kwon-Chung; Bennett 1992).

As formas clínicas encontradas concordaram com as formas classicamente diagnosticadas da doença, com amplo predomínio da forma linfocutânea (65,8%) e muitos casos da forma cutânea fixa (25,4%). A forma cutânea disseminada esteve presente em 7,2% dos casos observados, número considerado elevado frente aos trabalhos que descrevem casuísticas da forma de transmissão clássica desta micose (Sampaio *et al.* 1954, Morris-Jones 2002), mas concordante com os períodos anteriores desta mesma zoonose no estado, quando Barros *et al.* (2004) mostraram 16,3% e Martins (2006), 11,0%. Importante salientar que as

formas cutâneas disseminadas diagnosticadas nesta casuística ocorreram na maior proporção (55/58 ou 94,8%) em indivíduos sem imunodepressão o que deve refletir as diversas lesões proporcionadas por múltiplos inóculos (arranhões e mordeduras pelo gato) e diferiu em muito das formas de inoculação clássica. Na literatura esta forma está relacionada ao uso de corticoide, imunossuppressores, pacientes com aids, diabetes mellitus, neoplasias malignas e outras formas de comprometimento do sistema imunológico (Rippon 1988, Kwon-Chung; Bennett 1992).

A forma disseminada ou extracutânea foi bem mais rara (1,5%) e o papel da imunodepressão em alguns destes pacientes parece bem mais evidente (7/13 ou 53,8%).

Quando o paciente não era imunocomprometido, em geral a forma extracutânea ocorreu com acometimento da mucosa conjuntival, como visto em cinco pacientes, com possibilidade de inoculação primária, traumática ou não. Um paciente com a forma óssea não tinha comorbidades e há suspeita de que a lesão óssea possa ter sido por contiguidade, já que era marceneiro, relatava traumas sucessivos por madeira e apresentava lesão cutânea sobrejacente ao osso afetado (clavícula direita).

Na literatura, o principal foco extracutâneo descrito é o osteoarticular (Sampaio *et al.* 1954, Rippon 1988), porém na presente casuística este sítio foi suplantado pelo acometimento ocular em mucosa conjuntival, o que pode ser explicado pelas características inerentes a esta epidemia, com abundância do agente fúngico transmitido pelo gato por inoculação traumática ou aérea. O contato estreito com o gato doente ricamente parasitado expõe o ser humano a uma grande carga fúngica. Em um estudo que mostrou 44,4% de acometimento do trato respiratório de gatos doentes, o espirro foi um sinal presente em 36,8% destes gatos, sendo um importante fator disseminador do agente (Schubach T *et al.* 2004).

A imunodepressão não relacionada ao HIV foi diabetes mellitus não controlado e etilismo. Estes pacientes apresentaram formas cutâneas com osteomielite, conjuntivite e uveíte. Esta última manifestação ocular, ainda mais rara do que as outras (Curi *et al.* 2003).

Observando-se os pacientes com infecção pelo HIV, mas com contagem de linfócitos T CD4⁺ acima de 200/ μ L, notou-se um predomínio das formas clássicas de esporotricose (linfocutânea e cutânea fixa), sugerindo que estes pacientes se comportaram como a maior parte dos imunocompetentes, ao passo que nos pacientes com estas células abaixo de 200/ μ L, a esporotricose apresentou-se de forma oportunística, corroborando com o diagnóstico de aids e tendo, inclusive, colaborado para a suspeição e confirmação diagnóstica desta síndrome em quatro pacientes.

Quando observada a disposição anatômica das lesões cutâneas, notou-se uma predileção pelo acometimento dos membros superiores, notadamente na forma clínica linfocutânea (82,4% dos 529 casos). Os membros superiores estão frequentemente expostos a lesões, principalmente quando as pessoas se aproximam do gato a fim de tratar, pegar ou brincar com este. Em especial as crianças apresentaram alto índice (32,6%) de lesões na cabeça, o que pode ser explicado pelo hábito dos indivíduos nesta faixa etária quererem brincar e se aproximar mais destes animais. Este sítio anatômico merece cuidado especial já que pode acarretar em lesão ocular com posteriores graves sequelas. Também esta faixa etária teve grande ocorrência da forma cutânea fixa quando comparada à população geral estudada (44,2% *versus* 25,4%), acenando para a possibilidade de ter uma melhor resposta imunológica contra o fungo.

Muitos sintomas foram referidos pelos pacientes, em geral com início juntamente do quadro cutâneo. A maior parte, entretanto, não apresentou quaisquer sintomas (58,2% dos pacientes) e, entre os sintomas mais frequentes, destacaram-se artralgia, febre e mialgia, talvez com sua ocorrência atrelada à produção de citocinas pró-inflamatórias decorrentes do processo infeccioso (Gelfand *et al.* 1998, Slifka; Whitton 2000).

Com o processo de endemização, o mantido aumento do número de casos da micose e o fato de o IPEC ser centro de referência para diversas doenças infecciosas, observou-se uma superposição de algumas destas doenças, como foi mostrado na tabela 8. As comorbidades mais prevalentes no grupo estudado foram a hipertensão arterial sistêmica e o diabetes mellitus, como esperado. Entretanto, entre as doenças infecciosas chama atenção a infecção pelo HIV. Com a pauperização da infecção pelo HIV no Brasil e no Rio de Janeiro, se superpõem as zonas carentes onde hoje se insere a esporotricose.

As reações de hipersensibilidade foram vistas em 10,2% dos pacientes, com eritema nodoso e variações de eritema multiforme desde formas mais frustras até mais exuberantes. Martins (2006) mostrou 11,3% destas formas de manifestação de hipersensibilidade. Houve associação entre gênero feminino e eritema nodoso, mesmo quando corrigido pelo maior percentual de mulheres afetadas pela esporotricose na casuística. Tal associação ainda não havia sido descrita nos trabalhos de Gutierrez-Galhardo *et al.* (2002, 2005), já que se tratavam de relatos de casos, mas está bem definida na literatura no caso de eritema nodoso de etiologias diversas (Barham *et al.* 2004, Sampaio; Rivitti 2008). Também corroborando com o disponível na literatura, não houve associação entre gênero e eritema multiforme.

No que tange ao tratamento, o itraconazol na dose de 100mg/dia foi o fármaco mais utilizado e também o que apresentou melhor taxa de cura (85,7%) e tempo médio de

tratamento (12,0 semanas). A terbinafina na dose de 250mg/dia foi a principal alternativa e também apresentou boa taxa de cura (83,6%) e tempo médio de tratamento viável (13,9 semanas), com a vantagem de apresentar muito menos interações medicamentosas do que o primeiro (Francesconi *et al.* 2009). Doses diárias de 500mg de terbinafina, bem como de 200 e 400mg de itraconazol foram poucas vezes necessárias, sendo reservadas para terapia de resgate quando a dose mais baixa foi insuficiente para garantir o sucesso terapêutico. Poucos pacientes foram submetidos à terapia com anfotericina B e, felizmente, no grupo das gestantes, a maioria curou espontaneamente, prescindindo da terapia farmacológica. Caso houvesse formas graves neste grupo, a anfotericina B seria a opção, mas os casos acompanhados fizeram uso de termoterapia com calor local, que não foi um tratamento considerado neste trabalho devido ao empirismo de seu uso doméstico e dificuldade de controle pelo médico assistente, mas certamente constituiu alternativa para acelerar a cura das lesões nos casos mais brandos em que o paciente teve contraindicação ao uso de fármacos. O fluconazol, administrado em doses semanais, foi pouco utilizado, mas foi alternativa para os pacientes com alterações de enzimas hepáticas e com dificuldade de adesão ao tratamento diário. O iodeto de potássio foi pouco prescrito, devido aos efeitos adversos que proporciona, à intolerância por parte dos pacientes que leva à baixa adesão e principalmente pelo IPEC poder fornecer gratuitamente o medicamento que hoje é considerado de primeira escolha no tratamento da esporotricose cutânea, o itraconazol (Barros *et al.* 2004, Kauffman *et al.* 2007). Os efeitos adversos mais presentes foram náusea e epigastralgia, porém foram geralmente superados com orientações para a ingestão do fármaco logo após ou junto de refeições, uso de antieméticos e protetores gástricos ou ainda, em alguns casos, foram resolvidos independente de medidas de suporte. A farmacodermia por hipersensibilidade ocorreu em dois casos e provocou suspensão do itraconazol em um paciente e da terbinafina em outro.

As terapias adjuvantes foram algumas vezes utilizadas, com destaque para a crioterapia com nitrogênio líquido. Das micoses subcutâneas, a cromoblastomicose vem sendo tratada com êxito com a crioterapia, por ser um método destrutivo tecidual de fácil manuseio e eficaz (Castro *et al.* 2003). Na esporotricose o seu uso é pouco mencionado. Neste estudo foram 53 pacientes tratados com esta modalidade adjuvante, baseado na observação da possibilidade de uma dificuldade na penetração do antifúngico em lesões verrucosas ou lesões “encistadas” que persistiram a despeito da cicatrização das demais. O seu emprego foi bastante útil para uma boa – em muitos casos, excelente - resposta com a possibilidade de suspensão do fármaco e assim evitando prolongamento do uso deste. A principal queixa dos pacientes foi dor local, porém passível de tolerância (dados não mostrados aqui).

A recidiva clínica das lesões de esporotricose ocorreu em 1,6% dos pacientes acompanhados e foi observada entre 5 e 28 semanas após o término da terapia. O trauma no local da cicatriz em que as lesões ressurgiram parece ter sido o grande favorecedor, como relatado por 7 dos 13 pacientes. Este fato aponta para dois fatores além do próprio trauma: a possibilidade da manutenção do fungo nas cicatrizes recentes e a de reinfeção fúngica, que embora possa ocorrer, parece um evento raro. Há de se considerar, então, dentre as orientações aos pacientes, o cuidado para se evitar traumas, bem como maceração por manipulação constante de água, nos locais das cicatrizes recentes.

Como sequela da doença, foi observada a hiperpigmentação pós-inflamatória na quase totalidade dos pacientes, mas ainda foram notadas cicatrizes hipertróficas, queloides e algumas sequelas mais graves, como a anquilose (chegando à limitação articular incapacitante em um paciente – registro 22079 - atualmente impedido de deambular tamanha a destruição osteoarticular que sofreu) e o caso de uma menina de dois anos de idade (registro 22967) que apresentou dacriocistite decorrente do processo cicatricial de uma lesão cutânea justaocular e que necessitará, muito provavelmente, de tratamento cirúrgico oftalmológico corretivo, para desobstrução das vias lacrimais. Mais sério do que as sequelas, cabe alertar para as seis hospitalizações e os dois óbitos que, apesar de representar “apenas” aproximadamente 0,2% dos casos acompanhados, mostra que a doença não é sempre benigna, principalmente quando passa a atingir cada vez mais parcelas da população, inclusive pacientes com comorbidades.

As causas que levaram a esporotricose no Rio de Janeiro a ter assumido características de uma zoonose, podem ser diversas e fazem parte da dinâmica da infecção. Alterações demográficas e ambientais associadas a fatores biológicos, como por exemplo, cepas de *S. schenckii* com maior capacidade de infectar o hospedeiro, no caso o gato, podem ser umas das hipóteses. Neste sentido, estudos nesta unidade da Fiocruz, em parceria com outras, são realizados para responder algumas destas questões (comunicação pessoal). Entretanto a perpetuação deste processo, ou seja, o fato da esporotricose no Rio de Janeiro ter se tornado a maior e mais duradoura epidemia sob forma de zoonose, descrita na literatura, implica na consideração de outros fatores. A cadeia de transmissão se manteve alimentada, como visto pelo alto índice de destino inadequado (71,0%) dado aos gatos pelos seus proprietários. O controle da esporotricose felina é fundamental neste contexto.

Por ser uma doença benigna e de pouca morbimortalidade em termos de Saúde Pública, a esporotricose não tem a visibilidade de outras epidemias como a dengue e a influenza, desta forma não consegue ser incluída na agenda dos setores de Vigilância Epidemiológica dos municípios e do estado do Rio de Janeiro. Entretanto, é importante

lembrar que a esporotricose constitui motivo de faltas e afastamento do trabalho, provoca cicatrizes inestéticas, sequelas e consequências emocionais para as pessoas quanto ao convívio com os gatos e ameaça à vida destes últimos. Cabe alertar para as hospitalizações e os óbitos anteriormente mencionados e as parcelas da população com comorbidades e imunossuprimidas.

Acredita-se que, para a reversão deste cenário, seja fundamental por um lado a implementação de programas para o controle da esporotricose que incluem medidas educativas, infraestrutura de atendimento dos casos humanos e dos gatos e, por outro lado, a participação da sociedade civil, ações fundamentais para a resolução de processos que envolvam o homem, o animal e o seu habitat.

6. CONCLUSÕES

1. A esporotricose no estado do Rio de Janeiro permanece sem controle, já que o destino do gato doente na maioria das vezes é inadequado (71,0%) e não existem programas suficientes para controle e tratamento destes.

2. Os casos mantiveram o mesmo padrão epidemiológico e sócio-demográfico, com destaque para o incremento de casos de coinfeção pelo HIV (14 casos).

3. Clinicamente observaram-se as formas anteriormente assinaladas (linfocutânea e cutânea fixa), assim como aspectos próprios desta epidemia/endemia como a forma cutânea disseminada e a forma extracutânea (conjuntiva) na maioria das vezes não relacionada a pacientes imunossuprimidos, além de manifestações de hipersensibilidade.

4. Os pacientes com infecção pelo HIV, na maioria dos casos, apresentaram clínica conforme *status* imunológico: formas localizadas nos pacientes com preservação da imunidade e formas disseminadas nos imunossuprimidos (linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200/ μ L).

5. Um total de 89,3% dos pacientes obteve cura clínica da micose. Tanto o itraconazol 100mg/dia e a terbinafina 250mg/dia quanto a Anfotericina B foram efetivos. A crioterapia se mostrou eficaz como terapia adjuvante em lesões verrucosas e lesões encistadas, diminuindo desta forma o tempo de tratamento. As recidivas foram pouco frequentes e em geral associadas a trauma no local da cicatriz.

6. Em relação à morbimortalidade, a micose provocou sequelas não graves na maioria dos casos, foi responsável pela hospitalização de seis pacientes e óbito de dois.

7. PERSPECTIVAS

A continuidade deste estudo será buscar e avaliar fatores epidemiológicos, clínicos e terapêuticos que possam estar associados às formas clínicas, sequelas e recaídas de pacientes com esporotricose além de comparar os tratamentos medicamentosos (itraconazol e terbinafina) associados ou não à crioterapia quanto à eficácia e tempo de tratamento. Assim, pretende-se contribuir para o maior conhecimento clínico e manejo terapêutico dos pacientes acometidos pela esporotricose e para o aprimoramento de protocolos além de aumentar a visibilidade para medidas de controle desta zoonose junto às autoridades competentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alchorne M, Paschoalick R, Carrete C, Fernandes K, Jacinto R. Inquérito epidemiológico com esporotriquina em Mogi das Cruzes – SP. *An Bras Dermatol* 1990; 65(5a): 45S-48S.
- Almeida-Paes R, Pimenta MA, Pizzini CV, Monteiro PC, Peralta JM, Nosanchuk JD, et al. Use of mycelial-phase *Sporothrix schenckii* exoantigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporotrichosis by antibody detection. *Clin Vaccine Immunol* 2007 Mar; 14(3): 244-9.
- Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B, Cox NH. Vasculitis and Neutrophilic Vascular Reactions. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM. *Rook's Textbook of dermatology*. 7th ed. Turin: Blackwell Publishing; 2004. ch. 49.
- Barros MBL, Schubach TMP, Galhardo MCG, Schubach AO, Monteiro PCF, Reis RS, et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2001 Aug; 96(6): 777-9.
- Barros MBL, Schubach AO, Valle ACF, Galhardo MCG, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis* 2004 Feb; 38: 529-35.
- Barros MBL, Costa DLMA, Schubach TMP, Valle ACF, Lorenzi NP, Teixeira JL, et al. Endemic of zoonotic sporotrichosis: profile of cases in children. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Mar; 27(3): 246-50.
- Bonifaz A, Fierro L, Saúl A, Ponce RM. Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole. *Eur J Dermatol* 2008 Jan-Feb; 18(1): 61-4.
- Carlos IZ, Sgarbi DB, Angluster J, Alviano CS, Silva CL. Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. *Mycopathologia* 1992 Mar; 117(3): 139-44.
- Carlos IZ, Sgarbi DB, Placeres MC. Host organism defense by a peptide-polysaccharide extracted from the fungus *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia* 1998-1999; 144(1): 9-14.
- Carlos IZ, Sgarbi DB, Santos GC, Placeres MCP. *Sporothrix schenckii* lipid inhibits macrophage phagocytosis: involvement of nitric oxide and tumour necrosis factor-alpha. *Scand J Immunol* 2003 Mar; 57(3): 214-20.
- Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. *Int J Dermatol* 2003 May; 42(5): 408-12.
- CDC. Epidemiologic notes and reports multistate outbreak of sporotrichosis in seedling handlers. *MMWR* 1988 Oct; 37(42): 652-3.
- CDC [página na internet]. Sporotrichosis. [acesso em 30 out 2009]. Disponível em: http://www.cdc.gov/nczved/dfbmd/disease_listing/sporotrichosis_gi.html.
- Chandler FW, Kaplan W, Ajello L. A Colour Atlas and textbook of histopathology of mycotic diseases. Wolfe Medical Publications Ltd; 1980. p. 112-5.
- Conti-Díaz IA, Civila E, Gezuele E, Lowinger M, Calegari L, Sanabria D, et al. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 1992 May-Jun; 35(5-6): 153-6.

Curi AL, Félix S, Azevedo KM, Estrela R, Villar EG, Saraça G. Retinal granuloma caused by *Sporothrix schenckii*. Am J Ophthalmol 2003 Jul; 136(1): 205-7.

da Rosa AC, Scroferneker ML, Vettorato R, Gervini RL, Vettorato G, Weber A. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. J Am Acad Dermatol 2005 Mar; 52(3): 451-9.

Donadel KW, Oliveira JC, Mendonça IRSM, Azulay RD. Esporotricose na infância: relato de dois casos. An Bras Dermatol 1992 May; 67(3): 121-5.

Donadel KW, Reinoso YD, de Oliveira JC, Azulay RD. Esporotricose: revisão. An Bras Dermatol 1993; 68(1): 45-52.

Dooley DP, Bostic PS, Beckius ML. Spook house sporotrichosis: A point-source outbreak of sporotrichosis associated with hay bale props in a halloween haunted-house. Arch Intern Med 1997; 157:1885-7.

Feeney KT, Arthur IH, Whittle AJ, Altman SA, Speers DJ. Outbreak of sporotrichosis, western Australia. Emerg Infect Dis 2007; 13(8): 1228-31.

Figueiredo CC, Lima OC, Carvalho L, Lopes-Bezerra LM, Morandi V. The in vitro interaction of *Sporothrix schenckii* with human endothelial cells is modulated by cytokines and involves endothelial surface molecules. Microb Pathog 2004 Apr; 36(4): 177-88.

Francesconi G, Valle ACF, Passos SR, Reis RS, Galhardo MCG. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 Nov; 23(11): 1273-6.

Freitas DFS, Ferreira CP, Almeida-Paes R, Valle ACF, Galhardo MCG. Esporotricose zoonótica infantil no Rio de Janeiro: 2005 a 2008. In: Anais do 64. Congresso da Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2009 set 5-9; Belém, PA, Brasil. São Paulo: Adaltech; 2009.

Fundação CIDE [página na *internet*]. Banco de dados municipais. [acesso em 27 out 2009]. Disponível em: <http://www.cide.rj.gov.br/tabnet/tabcgi.exe?cide\Populacao\Popre.def>.

Galhardo MCG, Schubach AO, Barros MBL, Blanco TCM, Cuzzi-Maya T, Schubach TMP, et al. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. Int J Dermatol 2002; 41: 114-6.

Gelfand JA, Dinarello CA. Febre e hipertermia. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Harrison Medicina Interna. 14. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 1998. p. 94-9.

Guarro J, Gené J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. Clin Microbiol Rev 1999; 12(3): 454-500.

Gutierrez-Galhardo MC, Barros MBL, Schubach AO, Cuzzi T, Schubach TMP, Lazéra MS, et al. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 507-9.

Helm MAF, Berman C. The clinical, therapeutic and epidemiological features of sporotrichosis infection on the mines, in Proceedings. Transvaal Mine Med Officers' Assoc 1947; 59-74.

IPP (Instituto Pereira Passos); Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. [página na *internet*]. Bairros cariocas. [acesso em 25 out 2009a]. Disponível em: http://portalgeo.rio.rj.gov.br/bairroscariocas/index_bairro.htm.

IPP (Instituto Pereira Passos); IBGE. [página na *internet*] Tabela 1172 - Índice de Desenvolvimento Humano Municipal (IDH), por ordem de IDH, segundo os bairros ou grupo de bairros - 2000 (XLS) (em português). [acesso em 25 out 2009b]. Disponível em: <http://www.armazemdedados.rio.rj.gov.br>.

Itoh M, Okamoto S, Kariya H. Survey of 200 cases of sporotrichosis. *Dermatologica* 1986; 172: 209–13.

Jacobson ES. Pathogenic roles for fungal melanins. *Clin Microbiol Rev* 2000 Oct; 13(4): 708-17.

Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999 Nov; 141 Suppl 56: 26-32.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007 Nov; 45: 1255-65.

Kusuhara M, Hachisuka H, Sasai Y. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia* 1988; 102: 129–33.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 707-29.

Lacaz CS. Esporotricose e outras micoses gomosas. In: Lacaz CS, Porto C, Martins JEC. *Micologia Médica*. 8. ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p. 233-50.

Lima OC, Figueiredo CC, Pereira BA, Coelho MG, Morandi V, Lopes-Bezerra LM. Adhesion of the human pathogen *Sporothrix schenckii* to several extracellular matrix proteins. *Braz J Med Biol Res* 1999 May; 32(5): 651-7.

Lima OC, Figueiredo CC, Previato JO, Mendonça-Previato L, Morandi V, Lopes-Bezerra LM. Involvement of fungal cell wall components in adhesion of *Sporothrix schenckii* to human fibronectin. *Infect Immun* 2001 Nov; 69(11): 6874-80.

Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Brum LM, Westphalen JB, Altermann MJ, et al. Epidemiology of sporotrichosis in the central region of Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999 Sep-Oct; 32(5): 541-5.

Lutz A, Splendore A. Sobre uma mycose observada em homens e ratos. *Rev Med S Paulo* 1907 Nov; 21: 433-50.

Madrid IM, Mattei A, Martins A, Nobre M, Meireles M. Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. *Zoonoses Public Health* 2009 Jun 13. Cited in Pubmed; PMID: 19538450.

Maia DC, Sassá MF, Placeres MC, Carlos IZ. Influence of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in murine systemic infection induced by *Sporothrix schenckii*. *Mycopathologia* 2006 Jan; 161(1): 11-9.

Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa* and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 2007 Oct; 45(10): 3198-206.

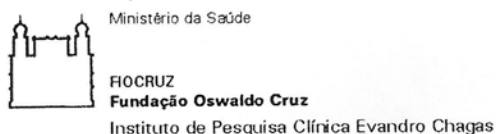
Marques SA, Franco SRVS, Camargo RMP, Dias LDF, Haddad-Júnior V, Fabris VE. Esporotricose do gato doméstico (*Felis catus*): transmissão humana. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993 Jul-Ago; 35(4): 327-30.

- Martins EB. Perfil epidemiológico, clínico e terapêutico da esporotricose no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – Fiocruz, Rio de Janeiro, no período de 2002 a 2004. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] – Instituto Oswaldo Cruz; 2006.
- Mesa-Arango AC, Reyes-Montes MR, Pérez-Mejía A, Navarro-Barranco H, Souza V, Zúñiga G, *et al.* Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of sporotrichosis. J Clin Microbiol 2002 Aug; 40(8): 3004-11.
- Micromedex DrugDex. [página na *internet*]. E MARTINDALE Itraconazole. The Complete Drug Reference. [acesso em 25 out 2009]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/Itraconazole/SearchOption/BeginWithReference.
- Micromedex DrugDex. [página na *internet*]. E MARTINDALE Terbinafine. The Complete Drug Reference. [acesso em 25 out 2009]. Disponível em: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/terbinafine/SearchOption/BeginWithReference.
- Morris-Jones R. Sporotrichosis. Clin Exp Dermatol 2002 Sep; 27: 427-31.
- Morris-Jones R, Youngchim S, Gomez BL, Aisen P, Hay RJ, Nosanchuk JD, *et al.* Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* in vitro and during mammalian infection. Infect Immun 2003 Jul; 71(7): 4026-33.
- Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case Report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. Mycoses 1999; 42(9-10):571-6.
- Oliveira, MME. Identificação e análise filogenética de espécies do gênero *Sporothrix* isoladas em área endêmica de esporotricose no Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas; 2009.
- Pappas PG, Tellez I, Deep AE, Nolasco D, Holgado W, Bustamante B. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. Clin Infect Dis 2000; 30: 65-70.
- Penha CV, Bezerra LM. Concanavalin A-binding cell wall antigens of *Sporothrix schenckii*: a serological study. Med Mycol 2000 Feb; 38(1): 1-7.
- Ramos-e-Silva J. Sporotrichosis in Brazil. In: Marshall J. Essays on tropical dermatology. Amsterdam: Excerpta Medica; 1972. p. 370-86.
- Read SI, Sperling LC. Feline sporotrichosis. Transmission to man. Arch Dermatol 1982 Jun; 118(6): 429-31.
- Reis RS, Almeida-Paes R, Muniz MM, Tavares PMS, Monteiro PCF, Schubach TMP, *et al.* Molecular characterisation of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009 Aug; 104(5): 769-74.
- Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM, Gutiérrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 1986 Apr; 122(4): 413-7.
- Rippon JW. Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 325-52.

- Romero-Martinez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres-Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. Infect Immun 2000 Jun; 68(6): 3696-703.
- Sampaio SAP, Lacaz CS, Almeida F. Aspectos clínicos da esporotricose em São Paulo. Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo 1954; 9(6): 391-402.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas; 2008. p. 247-52.
- Sandoz Pharmaceuticals Corporation. US product monograph on terbinafine (Lamisil). East Hanover, NJ: Sandoz Pharmaceuticals Corporation; April 1996.
- Schenck BR. On refractory subcutaneous abscess caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. Bull Johns Hopkins Hosp 1898 Dec; 93: 286-90.
- Schubach AO, Schubach TMP, Barros MBL, Wanke B. Esporotricose. In: Coura JR. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005a. p. 1161-71.
- Schubach AO, Schubach TMP, Barros MBL, Wanke B. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. Emerg Infect Dis 2005b Dec; 11(12): 1952-4.
- Schubach AO, Barros MBL, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. Curr Opin Infect Dis 2008 Apr; 21(2): 129-33.
- Schubach TMP, Schubach AO. Esporotricose em gatos e cães - revisão. Clínica Veterinária 2000; 29: 21-4.
- Schubach TMP, Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Monteiro PC, Reis RS, Zancopé-Oliveira RM, et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). Med Mycol 2001 Feb; 39(1): 147-9.
- Schubach TMP, Schubach AO, Reis RS, Cuzzi-Maya T, Blanco TCM, Monteiro DF, et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. Mycopathologia 2002; 153(2): 83-6.
- Schubach TMP, Schubach A, Okamoto T, Barros MBL, Figueiredo FB, Cuzzi T, et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). J Am Vet Med Assoc 2004 May; 224(10): 1623-9.
- Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura da Cidade do Rio de Janeiro. Guia da Saúde da Cidade do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro; 1999.
- Slifka MK, Whitton JL. Clinical implication of dysregulated cytokine production. J Mol Med 2000; 78(2): 74-80.
- Steenbergen JN, Nosanchuk JD, Malliaris SD, Casadevall A. Interaction of *Blastomyces dermatidis*, *Sporothrix schenckii* and *Histoplasma capsulatum* with *Acanthamoeba castellanii*. Infect Immun 2004; 72: 3478-88.
- St-Germain G, Summerbell R. Identifying filamentous fungi. In: A clinical laboratory handbook. California: Star Publishing Company; 1996.
- Uenotsuchi T, Takeushi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, Uchi H, et al. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origin to determine their different virulence. Int Immunol 2006 Dec; 18(12): 1637-46.
- Valle ACF, Galhardo MCG. Esporotricose. In: Walter Tavares, Luiz Alberto Marinho. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2004. p. 365-70.

ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 060/2008

1. Identificação:

Título do Subprojeto: “Dez anos de epidemia de esporotricose no Estado do Rio de Janeiro: estudo clínico-epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008”.

Pesquisador Responsável: Maria Clara Gutierrez Galhardo.

Mestrando: Dayvison Francis Saraiva Freitas (IPEC).

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 06/08/2008.

2. Sumário:

Trata-se de subprojeto do estudo: “Dez anos de epidemia de esporotricose no Estado do Rio de Janeiro: estudo clínico-epidemiológico e terapêutico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008” com ênfase nos fatores de virulência de isolados de *Sporothrix schenckii* – CAAE 0021.0.009.000-08, aprovado por este Comitê em: 31/07/2008. Este estudo visa, através da análise dos registros em prontuário dos pacientes atendidos no período proposto, descrever o perfil clínico, epidemiológico e o tratamento dos casos envolvidos nesta epidemia. Serão incluídos no estudo pacientes com esporotricose cujo diagnóstico foi realizado por isolamento do fungo em cultivo e com primeiro atendimento entre janeiro 2005 e dezembro de 2008. Os dados serão coletados em uma ficha padronizada e inseridos no programa SPSS 11.0. Variáveis relacionadas à clínica, epidemiologia e evolução serão selecionadas para análise dos objetivos. No final deste estudo, ao continuar traçando o perfil da epidemia de esporotricose no Rio de Janeiro, este projeto estará contribuindo para o conhecimento da doença, de seu tratamento assim como fornecendo dados epidemiológicos que são importantes para a prevenção e o controle da micose.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Estudo com delineamento adequado. Devido à natureza do estudo (revisão de prontuários) foi elaborado um Termo de Compromisso onde o pesquisador se compromete a manter a confidencialidade, assim como a privacidade dos participantes do projeto. Os pacientes que iniciarem acompanhamento no IPEC deverão assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Não haverá impacto nos gastos habituais do IPEC para o desenvolvimento deste projeto.

4. Diligências:

Não.

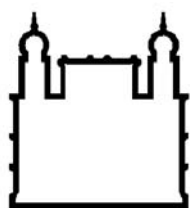
5. Parecer: APROVADO.

Data: 10 de novembro de 2008.

Assinatura do Coordenador:

Dr.^a Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

Léa Camillo-Coura

ANEXO B – Termo de Compromisso e Responsabilidade

Ministério da Saúde

FIOCRUZ**Fundação Oswaldo Cruz**

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS

**TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE**

Eu, Maria Clara Gutierrez Galhardo, coordenadora do projeto de pesquisa intitulado “Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro: estudo clínico-epidemiológico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008 com ênfase nos fatores de virulência de isolados de *Sporothrix schenckii*.”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto.

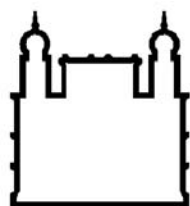
A identidade dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade.

Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes e o material utilizado não será empregado em outras pesquisas, a não ser quando abertos novos protocolos.

Rio de Janeiro, ____ / ____ / _____

Maria Clara Gutierrez Galhardo

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DE ACORDO COM AS NORMAS DA RESOLUÇÃO Nº 196, DO

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE DE 10 DE OUTUBRO DE 1996.

Projeto: Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro: estudo clínico-epidemiológico dos casos atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas entre 2005-2008 com ênfase nos fatores de virulência de isolados de *Sporothrix schenckii*.

Pesquisadores Responsáveis: Maria Clara Gutierrez Galhardo e Rodrigo de Almeida Paes Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ, Av. Brasil 4365. Telefones (21) 38659506 / 38659515 - Centro Clínico 2ª feira 13:00 às 17:00, 3ª feira 9:00 às 12:00 e 5ª feira 9:00 às 12:00.

A esporotricose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *Sporothrix schenckii* e que atinge homens e animais. A doença geralmente se limita à pele. Nos últimos 10 anos está ocorrendo uma epidemia no Rio de Janeiro transmitida pelo gato e observamos aspectos diferentes desta micose no que diz respeito às apresentações clínicas e sua evolução.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as pessoas que tem esporotricose analisando as anotações no seu prontuário. É possível que o fungo que foi isolado em você seja também analisado no estudo buscando estudar aspectos de agressividade do fungo (virulência). Sua participação não é obrigatória, mas voluntária. Você pode se recusar a participar da pesquisa ou, a qualquer momento, desistir de participar e retirar seu consentimento, sem que este fato cause qualquer constrangimento ou penalidade. Os pesquisadores se obrigam a não revelar sua identidade em qualquer publicação resultante deste estudo, e também poderão interromper sua participação a qualquer tempo, por razões técnicas ou médicas quando, então, você receberá aconselhamento e orientação. Os exames e

procedimentos aplicados serão gratuitos. Antes de assinar este termo, você deve se informar plenamente sobre ele, fazendo todas as perguntas que ache necessário. Devendo ficar esclarecido (a) quanto às informações que se seguem:

- A) Sua participação nessa pesquisa consistirá em permitir que seus registros médicos sejam usados como fonte de informação para a condução do estudo.
- B) Sua participação neste estudo poderá não trazer benefícios diretos para você, mas você estará contribuindo para aumentar os conhecimentos no diagnóstico da esporotricose.
- C) Não será acrescentado nenhum exame a sua rotina de atendimento clínico.
- D) Por participar dessa pesquisa, seus registros médicos serão usados como fonte de informação para a condução do estudo, mas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Os resultados serão divulgados em apresentações ou publicações com fins científicos ou educativos, e sua identidade não será jamais exposta. O Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC pode ter acesso a meus registros.
- E) Participar dessa pesquisa não implicará em nenhum custo para você e, como voluntário, você não receberá qualquer valor em dinheiro como compensação pela participação.
- F) Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço da pesquisadora responsável, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou em qualquer momento.

Nome do Paciente

Assinatura do Paciente

Nome do Pesquisador

Assinatura do Pesquisador

Nome da Testemunha

Assinatura da Testemunha

Rio de Janeiro, ____/____/____

ANEXO D – Ficha de Coleta de Dados

FICHA – ESPOROTRICOSE

_____/_____/_____

Nome:

Registro:

Idade:

Profissão:

Município:

Bairro:

1 - Tempo de aparecimento das lesões:

2 sem*() 4 sem() 6 sem() 8 sem() 12 sem()

> 12 sem() especificar _____

Não sabe informar() *sem = semanas

2 - Localização das lesões:

Face() Pescoço() Tórax() Abdome()

Dorso()

Braço D () E ()

Antebraço D () E ()

Mão D () E ()

Coxa D () E ()

Perna D () E ()

Pé D () E () Outro _____

3 - Forma clínica:

fixa() linfocutânea() cutânea disseminada()

óssea() mucosa() SNC()

4 - Sintomas: artralgia() febre() mialgia()

fadiga() edema articular() outro(s) _____

5 - Comorbidades: Nega()

Etilismo() HAS() AVE() Dislipidemia() Doença

úlcero-péptica() Diabetes()

DPOC/Asma() Toxoplasmose()

Hepatite B() C()

Outras _____

6 - Uso de medicamentos: Sim() Não()

Listar _____

7 - Alergia a medicamentos: Sim() Não()

Listar _____

8 - Reações de hipersensibilidade:

Eritema nodoso() Eritema multiforme()

Pápulas eritematosas() Não apresentou()

9 - História epidemiológica:

Gato saudável() doente() arranhadura()

mordedura() sem trauma()

Planta() Nega contato()

10 - Destino do gato: tratado() abandonado()

sacrificado() incinerado()

11 - Contactantes de esporotricose:

Não() Família() Vizinhança()

12-Diagnóstico:

secreção() fragmento de pele() sorológico()

Outro _____

13 – Achados histopatológicos:

Processo inflamatório crônico inespecífico()

PICG c/ fungo() s/ fungo() não realizado()

14 - Tratamento:

Sim() Não - cura espontânea()

Não – abandono()

_____/_____/_____ a ____/____/_____

15 - Formas de tratameto:

itraconazol 100mg() 200mg() 400mg()

terbinafina 250mg() termoterapia() iodeto()

fluconazol() anfotericina B()

16 - Tratamento adjuvante:

crioterapia() curetagem() exérese()

17 - Efeitos adversos ao tratamento:

Sim() Não()

listar _____

18 - Alterações laboratoriais:

Sim() Não()

listar _____

19 – Sequela: Sim() Não()

20 - Tipo de sequela:

anquilose() cicatriz hipertrófica / queloide()

21 - Tratamento sequela:

fisioterapia()

corticoide tópico() intralesional()

cirúrgico() Outro _____

22 – Infecção pelo HIV:

Sim() Não()

23 – Tratamento antirretroviral:

Sim() Não()

APÊNDICE

APÊNDICE A – Artigo aceito para publicação

De: "Clinical Infectious Diseases" <cid@tufts.edu>
Assunto: CID MS 58966
Data: Ter, Novembro 10, 2009 5:54 pm
Para: dayvison.freitas@ipecc.fiocruz.br

Re: CID 58966

Dear Dr. Freitas:

We are pleased to inform you that your correspondence entitled "Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: A Protracted Epidemic Yet to be Curbed," has been tentatively scheduled for the February 1, 2010, issue of CID and has been sent to our publisher, the University of Chicago Press. They will be sending you your proofs about 10-14 days in advance of the publication date with instructions on how to correct them, and the date that your manuscript will be available online.

Information for authors with National Institutes of Health (NIH) funding: The Society grants to authors whose research was funded in whole or in part by the NIH permission to deposit the accepted manuscript with PubMed Central and to release the accepted manuscript to the public through PubMed Central twelve (12) months after publication in the Journal. To protect the copyright in this paper, the copyright notice as it appears in the Journal should be included in the credit.

Thank you for submitting your manuscript to Clinical Infectious Diseases.

Sincerely,

Carlos M. Terra
Managing Editor
Clinical Infectious Diseases
Tufts University School of Medicine
200 Harrison Ave
Boston MA 02111-1800
Tel: 617-636-2782 617-636-2782
Fax: 617-636-4060
Email: cid1@press.uchicago.edu

Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed

Authors: Dayvison Francis Saraiva Freitas¹, Antonio Carlos Francesconi do Valle¹,
Rodrigo de Almeida Paes², Francisco I. Bastos³, Maria Clara Gutierrez Galhardo¹

Affiliations

1. Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz
2. Laboratório de Micologia, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas / Fundação Oswaldo Cruz
3. Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica / Fundação Oswaldo Cruz

Running Head: Zoonotic sporotrichosis protracted epidemic

Keywords: Sporotrichosis, zoonotic, epidemic, endemic, Rio de Janeiro

Corresponding author: Dayvison Francis Saraiva Freitas. Rua Barata Ribeiro, 185-ap.905, Copacabana, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 22011-001. E-mail: dayvison.freitas@ipecc.fiocruz.br. Phone: +55 21 30795083 / Cell Phone +55 21 96745083.

The zoonotic transmission of sporotrichosis seems to be rare, worldwide. However, since 1998, an increasing number of human cases have been reported in Rio de Janeiro, Brazil, the vast majority of them associated to the contact with cats affected by the same condition.^{1,2} Between 1998 and 2004 there have been 759 humans and 1503 cats diagnosed with this mycosis through *Sporothrix schenckii* isolation in biological specimens at the Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC/Fiocruz). This represents an enormous increment vis-à-vis previous findings, since during the previous 12 years, there were only 13 cases in the same reference center.²

From 2005 to 2008, 804 human patients were diagnosed with sporotrichosis, corresponding to an annual increase of 85%. The most affected population remains unchanged, with a predominance of women in their forties, engaged in domestic duties, from deprived social strata. Close contact with cats, either with clinically evident disease or asymptomatic, was reported by 91% of the human cases. Bites and/or scratches were reported by 68% of these patients, suggesting such lesions as the putative mean of transmission of the fungus.

The clinical picture³ comprised 70% presentations belonging to the lymphocutaneous form, 27% of the fixed one and 3% of patients with disseminated lesions (i.e. disseminated cutaneous forms, with or without extracutaneous lesions). Also worth of notice is the apparent overlapping with other infectious conditions, such as HIV infection (14 patients), tuberculosis (3), leprosy (2) and HTLV infection (2). Among those patients infected by HIV, 36% presented the disseminated severe form of the disease.

The drug of choice to treat these patients has been oral itraconazole (n=514, 64% of patients) and terbinafine was used in 184 (23%) patients. Amphotericin B was very seldom used (just applied to 6 patients). Almost 2% of clinically cured patients had clinical relapses (reemergence of their lesions), whereas 11% (n=90) of the patients did not need to be treated, due to spontaneous cure. Patients were followed from 3-6 months after the end of therapy. Nine percent of the patients were lost. Six patients were hospitalized, with two deaths. Irrespective of the drug regimens, 89% of the cases were cured.

It is still not certain how the infectious agent has been disseminated throughout Rio de Janeiro municipality and its outskirts, but it is beyond reasonable doubt that the close interaction with cats represents a key form of transmission of the fungus. Felines

have very close contact with contaminated soil and organic matter and constitute a reservoir of this agent.^{4,5} The improper destination given to ill or dead cats was mentioned by 71% of their current/former owners (most cats were just abandoned or died without receiving a proper burial or cremation). Such non-hygienic practices most likely foster the sustained dissemination of the mycosis, contributing to its current epidemic (en route to endemization?) status, yet to be curbed in Rio de Janeiro's metropolitan area.

REFERENCES:

1. Barros MBL, Schubach AO, Valle ACF, Galhardo MCG, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis* 2004 Feb;38:529-35.
2. Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Apr;21(2):129-33.
3. Rippon JW. *Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 325-52.
4. Dustan RW, Reiman KA, Langan RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:880-3.
5. Schubach TM, Schubach AO, Okamoto T, Barros M, Figueiredo FB, Cuzzi-Maia T, et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2004;224:1623-9.