



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM PESQUISA  
CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

CASSIO PORTO FERREIRA

**DESCRIÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E  
LABORATORIAIS DE PACIENTES COM  
ESPOROTRICOSE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA, COM ÊNFASE EM MULHERES  
GRÁVIDAS**

Rio de Janeiro

2016

TESE DPCDI – INI C. P. FERREIRA 2016

**DESCRIÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E  
LABORATORIAIS DE PACIENTES COM  
ESPOROTRICOSE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR  
AMERICANA, COM ÊNFASE EM MULHERES  
GRÁVIDAS**

CASSIO PORTO FERREIRA

Tese apresentada ao Curso de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientadoras:

Profa. Dra. Fátima da Conceição-Silva

Profa. Dra Suzana Corte-Real

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

F383 Ferreira, Cassio Porto

Descrição de aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com Esporotricose e Leishmaniose tegumentar americana, com ênfase em mulheres grávidas / Cassio Porto Ferreira. – Rio de Janeiro, 2016. xi, 112 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 66-82

1. Esporotricose. 2. Leishmaniose. 3. Grávidas. 4. Clínica. 5. Diagnóstico. 6. Tratamento. I. Título.

CDD 579.53



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

## Programa de Pós-Graduação *Stricto sensu* Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas

### Ata da Sessão Pública de nº. 99 de Defesa de Tese de Doutorado

Nos 27 de junho de 2016, às 13 horas, realizou-se na Sala 3 do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas a sessão pública para defesa da tese intitulada “**Descrição de aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com esporotricose, com ênfase em mulheres grávidas**”, apresentada por **Cássio Porto Ferreira**, sob a orientação da Dr.<sup>a</sup> Fátima da Conceição-Silva e da Dr.<sup>a</sup> Suzana Corte-Real. A Comissão Examinadora indicada para esta defesa foi constituída pelos seguintes membros: Dr. Armando de Oliveira Schubach - INI/Fiocruz (Presidente); Dr.<sup>a</sup> Dilvani Oliveira Santos - UFF (Membro); Dr.<sup>a</sup> Maria Inês Fernandes Pimentel – INI/Fiocruz (Membro); Dr. Marcelo Rosandiski Lyra - INI/Fiocruz (Membro/Revisor); Dr.<sup>a</sup> Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos – FTESM (Membro) e da Dr.<sup>a</sup> Fernanda Nazaré Morgado - IOC/Fiocruz (Suplente). De acordo com o Regimento Interno do Programa de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, após a apresentação do (a) candidato (a) e arguição da Comissão Examinadora, os membros desta se pronunciaram, avaliando o (a) candidato (a) como APROVADO (aprovado (a) ou reprovado (a)).

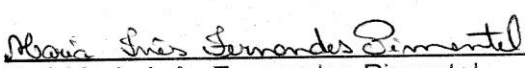
A Comissão Examinadora é:

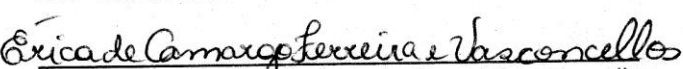
( ) Favorável à divulgação da dissertação em sua forma atual.

(X) Favorável à divulgação da dissertação após as modificações sugeridas pela Comissão\*.

Uma vez encerrado o exame, eu Paulo Henrique da Costa Ferreira, Analista em Gestão de Saúde Pública do Programa de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas INI/Fiocruz, redigi a presente ata que assino juntamente com os membros da Comissão Examinadora.

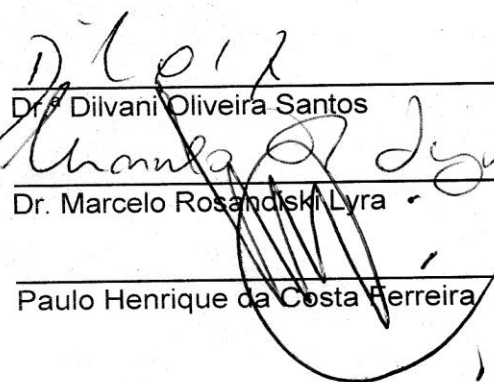
  
\_\_\_\_\_  
Dr. Armando de Oliveira Schubach

  
\_\_\_\_\_  
Dr.ª Maria Inês Fernandes Pimentel

  
\_\_\_\_\_  
Dr.ª Érica de Camargo Ferreira e Vasconcellos

  
\_\_\_\_\_  
Dr.ª Dilvani Oliveira Santos

  
\_\_\_\_\_  
Dr. Marcelo Rosandiski Lyra

  
\_\_\_\_\_  
Paulo Henrique da Costa Ferreira

\* Preencher adendo anexo.

A minha esposa Cristina,  
amiga, guerreira e  
companheira de todas as  
horas e ao meu querido filho  
Cassio, um anjo que Deus  
colocou na minha vida.  
Vocês são a razão de minha  
existência.

## AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Fátima Conceição-Silva, pela orientação dedicada e pela companhia durante a superação dos obstáculos nesta caminhada. Muito obrigado pelas oportunidades de aprendizado e por acreditar em mim.

À Profa. Dra. Suzana Corte-Real, pela co-orientação. Pessoa dotada de uma capacidade extraordinária de estimular seus alunos e fico feliz de ser um deles. Obrigado pelo apoio.

À Profa. Dra. Cláudia Maria Valete Rosalino, pelas ótimas observações realizadas durante os seminários de acompanhamento, pela ajuda no trato estatístico e por acreditar em nosso trabalho.

À Profa. Dra. Maria Inês Fernandes Pimentel, sempre disponível e com um sorriso no rosto. Muito obrigado pela ajuda com o banco de dados do Vigileish.

Ao Prof. Dr. Marcelo Rosandiski Lyra pela revisão da tese e por suas dicas importantes.

Ao Prof. Dr. José Augusto da Costa Nery e Profa Dra. Euzenir Nunes Sarno pelo apoio durante a execução deste trabalho.

Aos amigos da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, em especial aos Professores Carlos José Martins, Ricardo Barbosa Lima, Alvimar José Ferreira e Coaraci Melo Monteiro (*in memoriam*).

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, pelo curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas e aos seus professores.

Aos meus pais Cesar (*in memorian*) e Jurema pelo amor, carinho, dedicação e apoio, principalmente durante os momentos mais difíceis.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram com este trabalho.

À Deus principalmente, pela saúde e força para superar os obstáculos mais difíceis.

“A simplicidade é o último grau de sofisticação”

Leonardo da Vinci



Ferreira, CP. Descrição de aspectos clínicos e laboratoriais de pacientes com esporotricose e leishmaniose tegumentar americana, com ênfase em mulheres grávidas. Rio de Janeiro, 2016, 112 folhas. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

Em muitas regiões, várias doenças infecciosas podem ter suas áreas endêmicas superpostas. Se a apresentação clínica for semelhante, esta superposição pode trazer problemas ao diagnóstico e tratamento dos casos. Neste contexto, no Rio de Janeiro estão inseridas a esporotricose e a leishmaniose tegumentar americana (LTA) que são doenças infecciosas, não contagiosas e consideradas antropozoonoses. A esporotricose é uma micose causada por fungos do complexo *Sporothrix schenckii* e a transmissão se dá habitualmente por inoculação traumática do agente etiológico na pele e tradicionalmente é considerada doença ocupacional ligada a manipulação de terra, plantas e material orgânico contaminados. A transmissão zoonótica pela arranhadura, mordedura ou contato direto com animais domésticos, notadamente gatos, era descrita como esporádica. No entanto, nos últimos anos houve um aumento importante do número de casos humanos no mundo e, principalmente na região metropolitana do Rio de Janeiro. A LTA é transmitida por meio de um inseto, o flebotomíneo que, quando infectado por protozoários do gênero *Leishmania*, ao picar mamíferos, dentre estes o homem, pode transmitir a doença. Assim, o contato íntimo com gatos e a constante migração para áreas onde antes se verificava a presença de mata nativa, habitat dos flebotomíneos, trouxe a fonte de infecção para dentro ou para a proximidade dos domicílios humanos, criando um maior risco às populações ditas vulneráveis, entre elas as mulheres grávidas. Nosso objetivo foi descrever os aspectos clínicos e laboratoriais em mulheres grávidas com esporotricose ou LTA e para efeito de comparação as pacientes foram pareadas pela faixa etária na proporção 3:1 com pacientes não grávidas com esporotricose ou LTA (grupo-controle). Nossos resultados demonstram que a idade das gestantes com esporotricose variou de 18 a 40 anos (média de  $29,38 \pm 7,44$  anos), mediana de 30 e intervalo de confiança (95%) entre 23,15 e 35,6. O tempo de gestação variou de 12 a 32 semanas (média de  $22 \pm 9,798$  semanas) e mediana de 22 e o tempo de evolução variou de 04 a 84 dias (média de  $46 \pm 24,658$  dias) e mediana de 56. A esporotricose na gestante não difere da esporotricose clássica, predominando as formas linfocutâneas e os membros superiores foram acometidos em 75% dos casos, enquanto que nas gestantes com LTA a idade variou entre 18-40 anos (média de  $28,57 \pm 7,82$  anos), mediana 25 e intervalo de confiança (95%) entre 21,33 e 35,81, o tempo de gestação, que variou entre 08-20 semanas (média de  $12,8 \pm 3,347$  semanas), mediana 12 e intervalo de confiança (95%) entre 8,73 e 20,06, o tempo de evolução variou entre 20-180 dias (média de  $80 \pm 55,678$  dias) e mediana de 60. O quadro clínico das gestantes com LTA foi semelhante às pacientes não grávidas, com predomínio de úlceras e 71,4% apresentaram lesões nos membros inferiores. Também não foram encontrados indicadores importantes que demonstrassem diferenças laboratoriais entre os grupos (LTA e esporotricose). E como na gravidez, o ideal é não medicar, as pacientes com esporotricose foram orientadas ao uso de termoterapia como alternativa terapêutica com boa resposta. As pacientes com LTA mantiveram as lesões limitadas durante a gravidez e não foram observadas disseminação à distância ou outras intercorrências. E até o momento, é desconhecida a possibilidade de transmissão vertical na esporotricose e LTA.

**Palavras chave:** esporotricose, leishmaniose, grávidas, clínica, diagnóstico, tratamento

Ferreira, CP. Description of some clinical and laboratory aspects in patients with sporotrichosis and American cutaneous leishmaniasis with emphasis in pregnant. Rio de Janeiro 2016. 112 pages. Thesis [doctorate in Clinical research in Infectious Diseases] - National Institute of Infectious Diseases Evandro Chagas.

## ABSTRACT

In many regions, several infectious diseases can have overlapping endemic areas. Since they have similar clinical features, this overlay may present diagnostic and treatment challenges. In this context, sporotrichosis and American cutaneous leishmaniasis (ACL) are two of the major health problems in Rio de Janeiro. They are infectious, not contagious diseases and considered anthroponosis. Sporotrichosis is caused by a complex of dimorphic fungi called *Sporothrix schenckii* and the infection generally occurs by traumatic inoculation of soil, plants and organic matter contaminated with the fungus and is traditionally considered an occupational disease. Zoonotic transmission by scratch, bite or direct contact with domestic animals, especially cats, was usually linked to sporadic cases. However, in recent years, there has been a significant increase in the number of human cases in the world and especially in the metropolitan area of Rio de Janeiro. The ACL is transmitted to mammals, including human beings, through the bite of infected female phlebotomine sandflies. Close contact with cats and constant migration to areas next to native forest habitat sandflies, brought the source of infection to the proximity of human households, creating a greater risk to vulnerable populations, including pregnant women. Our goal was to describe clinical and laboratory data in pregnant women with sporotrichosis or ACL and compare those patients by age group in the ratio 3:1 with nonpregnant patients with sporotrichosis or ACL (control group). Our results show that the age of the pregnant women with sporotrichosis ranged from 18 to 40 years (mean  $29.38 \pm 7.44$  years), median 30 and confidence interval (95%) between 23.15 and 35.6. The gestational age ranged from 12 to 32 weeks (mean  $22 \pm 9.798$  weeks) median of 22 and the evolution time ranged from 04-84 days (mean  $46 \pm 24.658$  days) median of 56. Sporotrichosis in pregnant women does not differ from classical sporotrichosis, prevailing the lymphocutaneous forms and the upper limbs were affected in 75% of the cases. Pregnant women with ACL ages ranged between 18-40 years (mean age  $28.57 \pm 7.82$  years), median 25 and confidence interval (95%) between 21.33 and 35.81, gestational age, which ranged between 08-20 weeks (mean  $12.8 \pm 3.347$  weeks), median 12 and confidence interval (95%) between 8.73 and 20.06, the evolution time ranged from 20-180 days (mean  $80 \pm 55.678$  days) and median of 60. Besides, clinical features in pregnant women with ACL were similar to non-pregnant patients, with a predominance of ulcers and 71.4% had lesions in the lower limbs. There were not found important indicators demonstrating laboratory differences between groups (ACL and sporotrichosis). Since the most appropriate conduct during pregnancy is not to medicate patients with sporotrichosis, they were treated with thermotherapy with good response. The ACL patients maintained skin limited lesions during pregnancy with no distant dissemination or other complications. Until now, it is unknown the possibility of vertical transmission in sporotrichosis and ACL.

**Keywords:** sporotrichosis, leishmaniasis, pregnant, clinical, diagnosis, treatment

## SUMÁRIO

	Páginas
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1. Esporotricose	2
2.1.1. Etiologia e Patogênese	4
2.1.2. Diagnóstico Laboratorial	8
2.1.3. A Resposta Imune na Esporotricose	9
2.1.4. O tratamento na esporotricose	13
2.2. Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)	16
2.2.1. A resposta imune na LTA	19
2.2.2. Tratamento da LTA	20
2.3. Gravidez e infecção	22
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVO	28
4.1 Objetivos Específicos	28
5. METODOLOGIA	29
6. RESULTADOS	32
6.1 Artigos Científicos	32
6.1.1 Artigo 1	32
6.1.2 Estudo comparativo de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA	35
7. DISCUSSÃO	53
8. CONCLUSÕES	65
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66
10. ANEXOS	83

## LISTA DE IMAGENS

Página

### Artigo 1

**Figure 1:** Cutaneous sporotrichosis in three pregnant patients. (A): mycelium form (25°C); (B) yeast form (37°C).

33

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

	Páginas
<b>Tabela 1:</b> Resumo das principais características para a diferenciação de espécies de <i>Sporothrix</i> .	05
<b>Quadro 1:</b> Abordagem de avaliação para o estudo comparativo de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA.	30
<b>Quadro 2:</b> Descrição das pacientes grávidas com esporotricose (n=08): idade, período gestacional, tempo de evolução e número de lesões.	36
<b>Tabela 2:</b> As diferentes localizações das lesões em pacientes não grávidas com esporotricose.	38
<b>Quadro 3:</b> Características clínicas de pacientes grávidas e não grávidas apresentando esporotricose na fase ativa da infecção.	38
<b>Quadro 4:</b> As diferentes formas clínicas da esporotricose e sua análise estatística.	39
<b>Quadro 5:</b> Apresentação das diferentes localizações das lesões e suas frequências nos grupos de grávidas e não grávidas com esporotricose.	40
<b>Quadro 6:</b> As diferentes modalidades de tratamento submetidos aos grupos de grávidas e não grávidas com esporotricose.	41
<b>Quadro 7:</b> A história epidemiológica da presença do gato doente nos grupos de grávidas e não grávidas com esporotricose e sua análise estatística.	42
<b>Tabela 3:</b> Cruzamento entre os grupos de grávidas e não grávidas com esporotricose de acordo com as variáveis profissão, cidade e bairro.	42
<b>Quadro 8:</b> Frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos aplicados em 07 pacientes grávidas com LTA.	43
<b>Tabela 4:</b> As diferentes localizações das lesões em pacientes grávidas com LTA.	44
<b>Tabela 5:</b> As diferentes localizações das lesões em pacientes não grávidas com LTA.	42
<b>Quadro 9:</b> Frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos aplicados em 21 pacientes não grávidas com LTA.	45

<b>Quadro 10:</b> As diferentes localizações das lesões e suas frequências nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.	48
<b>Quadro 11:</b> As frequências dos diferentes tratamentos propostos aos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.	49
<b>Quadro 12:</b> Os resultados da sorologia pelo método ELISA nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.	50
<b>Quadro 13:</b> Os resultados da cultura para <i>Leishmania</i> em meio NNN nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.	51
<b>Tabela 6:</b> Características das lesões e sua análise estatística na comparação entre os grupos de grávidas e não grávidas com LTA.	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

Fiocruz: Fundação Oswaldo Cruz

Hhal: enzima de restrição encontrada na bactéria *Haemophilus haemolyticus*.

IDRM: Intradermo reação de Montenegro

IFN- $\gamma$ : interferon gama

IL-10: Interleucina do tipo 10

INI: Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

LTA: leishmaniose tegumentar americana

NFk-B: fator de transcrição nuclear do tipo kB

NO: óxido nítrico

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Reação de polimerase em cadeia

PCR-RFLP: análise de polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição e a reação em cadeia da polimerase

PMN: Leucócitos polimorfonucleares

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

*S. schenckii*: *Sporotrix schenckii*

SSKI: Solução saturada de iodeto de potássio

TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido

TH1: linfócito T helper do tipo 1

TLR: receptores do tipo Toll

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral do tipo alfa

Vigileish: Laboratório de vigilância em leishmanioses

WHO: World Health Organization

## 1 - INTRODUÇÃO

Antes do advento dos antibióticos, a gravidez era um reconhecido fator de risco para condições graves como pneumonia pneumocócica, podendo até levar a morte. Como uma lembrança mais recente, a pandemia de gripe H1N1 de 2009, reafirmou que certas infecções podem afetar desproporcionalmente mulheres grávidas (Kourtis et al, 2014).

Durante a gravidez, ocorrem várias alterações da organização fisiológica do organismo (por exemplo, uma diminuição nos volumes respiratórios e estase urinária devido a um útero aumentado) e o sistema imunológico sofre adaptações para acomodar o feto (Kourtis et al, 2014). Em comparação com as não grávidas, as mulheres grávidas são mais gravemente afetadas por algumas infecções, incluindo vírus influenza, vírus da hepatite E (VHE), vírus herpes simplex (HSV) e os parasitas da malária (*Plasmodium falciparum*) [Kourtis et al, 2014]. Outros agentes também devem ser valorizados como no caso dos microorganismos que causam coccidioomicose, toxoplasmose, sarampo, varíola e varicela (Kourtis et al, 2014).

A identificação precoce e tratamento adequado das doenças infecciosas durante a gravidez também são importantes na prevenção de complicações e mortalidade materna (Sappenfield et al, 2013). Na gravidez, o limiar para a avaliação do diagnóstico, hospitalização e tratamento, pode ser menor do que para outros pacientes, e este fator pode influenciar alguns dos relatos de aumento da gravidade de doença em gestantes (Kourtis et al, 2014).

Dentro da gravidade potencial das infecções durante a gravidez é necessário organizar e avaliar os conhecimentos sobre a susceptibilidade a infecções, que não é totalmente explicada por alterações mecânicas ou anatômicas, sendo assim, como forma de contribuir para a sistematização deste conhecimento essa tese focou na descrição clínica de casos de esporotricose e leishmaniose na gravidez.



## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 - Esporotricose

A Esporotricose é uma doença que afeta ambos os sexos e pode ocorrer em qualquer idade. Pode ser classificada nas formas clínica cutânea e extracutânea. A forma cutânea pode se apresentar como forma cutânea-linfática, localizada (fixa) e cutânea disseminada (Kwon-Chung & Bennet, 1992; Rippon, 1988; Valle & Gutierrez-Galhardo, 2007).

No entanto, a forma cutânea-linfática é a mais freqüente, estando presente em mais de 75% dos casos. A lesão primária é normalmente localizada nas extremidades, principalmente nas mãos e antebraços (mais expostos ao trauma). Inicialmente, surge uma pápula ou pústula seguida por formação de nódulo subcutâneo. Esta lesão, exercendo uma pressão abaixo da pele, provoca isquemia sob a epiderme e evolui para goma, podendo ulcerar, eliminando secreção purulenta. Com a progressão, novas lesões surgem ao longo do caminho de vasos linfáticos regionais, caracterizando o "aspecto esporotricóide" da infecção. O comprometimento dos linfonodos ou a presença de sintomas sistêmicos é incomum (Barros et al, 2011).

Por outro lado, a forma localizada, também denominada fixa, é representada por lesão única ou poucas lesões no local da inoculação, geralmente úlcero-crostosa, com bordas eritematosas e sem acometimento linfático detectável. A morfologia da lesão também pode ser vegetante, verrucosa, placa infiltrada ou tubérculo (Barros et al, 2011). Alguns casos podem regredir espontaneamente (Almeida Jr et al, 2009). A maioria dos autores relatam a forma cutânea fixa como a principal apresentação clínica em crianças (Tlougan et al, 2009).

A forma cutânea disseminada é caracterizada por múltiplas lesões na pele em locais não contíguos e sem envolvimento extra-cutâneo. Podem coexistir lesões das formas fixas e linfocutânea no mesmo paciente. Antes do surgimento da transmissão zoonótica esta forma clínica era rara e causada pela propagação hemática do fungo, normalmente associada com imunossupressão (Carvalho et al, 2002), mas de Lima Barros et al (2003) publicaram casos de esporotricose disseminada em pacientes sem qualquer condição imunossupressora mostrando que podem ocorrer várias inoculações em diferentes locais ao se lidar com os animais infectados. Embora não haja uma patogênese distinta para cada situação, é difícil identificar se o quadro clínico é devido à disseminação a partir de lesão única ou de múltiplas inoculações (Barros et al, 2011).

As formas extracutâneas correspondem a menos de 5% dos casos. O tecido osteoarticular é o mais frequentemente acometido e as lesões podem ocorrer por contiguidade ou disseminação hemática. Entretanto, qualquer órgão ou tecido pode ser comprometido pela esporotricose, sendo os sintomas relacionados ao órgão comprometido. Lesões pulmonares, no sistema nervoso, nos testículos e nas mucosas ocular, oral, nasal, faríngea, laríngea, entre outras, têm sido descritas (Vásquez-del-Mercado et al, 2012) e são mais comumente observadas em pacientes com condições predisponentes tais como diabetes, alcoolismo, leucemia, cirrose, pacientes transplantados de órgãos (principalmente de rins) em uso de imunossupressores ou corticosteróides, doença pulmonar obstrutiva crônica e Aids (Kwon-Chung & Bennet, 1992; Rippon, 1988, Valle & Gutierrez-Galhardo, 2007; Schubach et al, 2008; Barros et al, 2011).

A esporotricose sistêmica é rara e sempre está associada à deficiência do sistema imune. A maioria dos pacientes possuem alguma comorbidade (doenças ou desnutrição). Relatos de meningite associada à infecção por *Sporothrix schenckii* não são frequentes,

e estes poucos casos estão associados com desordens imunológicas, principalmente após o início da infecção pelo HIV (Barros et al, 2011). Alguns autores sugerem que esporotricose poderia ser considerada uma doença oportunista na SIDA (Freitas et al, 2014).

A partir de 1998, tem ocorrido na cidade do Rio de Janeiro e seus arredores um aumento do número de casos de esporotricose com transmissão zoonótica por felinos. Nesta forma de transmissão, foram descritas formas clínicas não usuais em indivíduos sem imunossupressão como esporotricose cutânea disseminada e acometimento de mucosas (conjuntival e/ou nasal). Da mesma forma, manifestações de hipersensibilidade como quadros de eritema nodoso, eritema multiforme, e sintomas como artralgia e artrite inflamatória, também foram descritas pela primeira vez associadas a esporotricose (Barros et al, 2004; de Lima Barros et al, 2003; Schubach et al, 2005; Gutierrez-Galhardo et al, 2002; Gutierrez-Galhardo et al, 2005; Schubach et al, 2004; de Lima Barros et al, 2005).

### **2.1.1- Etiologia e Patogênese**

Os fungos do complexo *S. schenckii* vivem saprofiticamente na natureza, podendo ser isolados do solo e de matéria orgânica, sendo a sua transmissão relacionada a traumatismo com inóculo contaminado, classicamente, a partir de madeira, galhos, espinhos e similares (Kwon-Chung & Bennet, 1992; Rippon, 1988; Gutierrez-Galhardo et al, 2005). Os indivíduos que por profissão ou hábitos de vida ficam expostos a traumatismos com inóculos contaminados, como floristas, jardineiros, veterinários, tratadores e proprietários de animais são os mais predispostos à esporotricose. Alguns animais (ratos, tatus, esquilos e cães) têm sido relacionados à transmissão do *S. schenckii*, mas alguns autores acreditam que o gato apresente o maior potencial zoonótico de transmissão devido à grande quantidade de leveduras nas suas lesões

(Schubach et al, 2003). No estudo de Schubach et al (2003) o fungo *S. schenckii* foi isolado a partir de todas as amostras de pele e esfregaços nasais obtidos in vivo, e a partir de todas as amostras de pulmão, fígado, baço, nódulos linfáticos, coração e rim, post-mortem. Em outro estudo, Schubach et al (2001) demonstraram o isolamento de *S. schenckii* nas unhas dos gatos doentes. Já Souza et al (2006) avaliaram as unhas de gatos saudáveis que conviviam com gatos com esporotricose e isolou o *S. schenckii* em 29,1% daqueles gatos saudáveis.

Na literatura mundial, o *S. schenckii sensu lato* tem sido identificado como causador dos casos humanos de esporotricose. Estudos recentes revelaram alta variabilidade genética entre os isolados que eram morfologicamente identificados como *S. schenckii*, o que levou à identificação de novas espécies (Rodrigues et al, 2013a). Marimon e cols (2007) descreveram as espécies de *Sporothrix* de interesse médico, sendo elas: *S. albicans*, *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* e *S. luriei*. A disponibilidade dos dados epidemiológicos proporcionou uma compreensão clara da sua distribuição geográfica, o seu papel na doença e as potencialmente diferentes respostas a agentes antifúngicos. Estas espécies poderiam ser identificadas de forma fácil e confiável sem a necessidade de técnicas moleculares (tabela 1).

Tabela 1: Resumo das principais características para a diferenciação de espécies de *Sporothrix* (adaptado de Marimon e cols, 2007).

Espécies	conídios sésseis pigmentados	Colônias maiores que 50 mm em ágar dextrose batata a 30°C por 21 dias	Crescimento a 37° C	Teste de assimilação	
				Sacarose	Rafinose
<i>S. albicans</i>	não	sim	sim	+	-
<i>S. brasiliensis</i>	sim	não	sim	-	-
<i>S. globosa</i>	sim	não	não	+	-
<i>S. mexicana</i>	sim	sim	sim	+	+
<i>S. schenckii</i>	sim	não	sim	+	+
<i>S. luriei</i>	não	não	sim	-	-

Recentemente o estudo de Oliveira et al (2011) afirmaram que a correlação entre os dados moleculares e as características fenotípicas são cruciais para a identificação de espécies do complexo *Sporothrix*.

Rodrigues et al (2014) afirmam que numa perspectiva terapêutica e epidemiológica seria essencial a identificação dos agentes causadores até o nível de espécie e que parâmetros tradicionais poderiam sobrepor-se entre espécies estreitamente relacionadas. Neste contexto, propuseram a análise de polimorfismo de comprimento dos fragmentos de restrição e a reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP) como uma abordagem alternativa, onde o gene calmodulina é amplificado e digerido com HhaI para produzir 5 padrões eletroforéticos diferentes, representando todas as espécies de *Sporothrix* de interesse médico. O protocolo de PCR-RFLP é considerado um método simples, barato, altamente adequado e preciso para genotipagem de rotina das espécies relevantes do gênero *Sporothrix*.

O *S. brasiliensis* tem sido descrito como uma espécie emergente, altamente patogênica para os seres humanos e animais e com distribuição regional no Brasil, sendo responsável pelo maior número de casos no Rio de Janeiro (Chakrabarti et al, 2015). De acordo com Rodrigues et al (2013a), o *S. schenckii sensu lato* tem uma ampla distribuição geográfica (Américas, Europa, África e Ásia) e junto com o *S. brasiliensis* são considerados como tendo um maior potencial de virulência para os seres humanos (Arrillaga-Moncrieff et al, 2009). Neste contexto, recentemente foi publicada revisão indicando a dispersão mundial das espécies de *Sporothrix* com diferenças entre as espécies prevalentes, de acordo com a região (Chakrabarti et al, 2015).

De acordo com Oliveira e cols (2014), o padrão-ouro para o diagnóstico continua sendo a cultura com a correlação de características fenotípicas e dados moleculares.

Rodrigues e cols (2013b) realizaram um estudo para determinar a distribuição e a prevalência das espécies *Sporothrix* spp entre felinos naturalmente infectados a partir de abordagens filogenéticas (fenotípica e molecular) e, demonstraram uma relação nos surtos entre felinos e a prevalência de *S. brasiliensis* em casos humanos de esporotricose numa mesma área geográfica no Rio de Janeiro, o que também foi observado no estado do Rio Grande do Sul. Este fato combina com a hipótese de que os surtos entre os gatos influenciam diretamente a prevalência de *S. brasiliensis* em casos humanos de esporotricose na mesma área geográfica.

No homem, as lesões surgem três a doze semanas após a inoculação do fungo no organismo, porém a doença pode ter evolução subclínica com cura espontânea. Na maioria das vezes é uma infecção benigna restrita à pele, tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes. A disseminação por via hemática para órgãos internos pode ocorrer e, mais raramente ainda, a doença pode ser primariamente sistêmica, por inalação de conídio. Neste caso o foco primário é situado no tecido pulmonar (Kwon-Chung & Bennet, 1992; Rippon, 1988; Gutierrez-Galhardo et al, 2005; Valle & Gutierrez-Galhardo, 2007). Outros trabalhos sugeriram que as respostas imunológicas, tanto celular quanto humoral, o modo de inoculação e a virulência do fungo podem interferir na apresentação clínica da doença (Lacaz, 1991; Tachibana et al, 1998; Tachibana et al, 1999). A infecção é mais branda em animais de experimentação quando o fungo não forma colônia a 37°C e sim a 35°C (Mesa-Arango et al, 2002). A capacidade do *S. schenckii* em sintetizar melanina confere virulência como observada em diversos fungos (Morris-Jones et al, 2003). Foi demonstrado que a melanização dos conídeos, que são as partículas infectantes dos fungos, torna-os mais resistentes a fagocitose por macrófagos, o que favoreceria a instalação da infecção (Romero-Martinez et al, 2000).

Em relação à virulência, o estudo de Brito et al (2007) comparou o curso da infecção murina por duas diferentes cepas de *S. schenckii* obtidas respectivamente de pacientes com as formas linfocutânea e disseminada da esporotricose. Os resultados demonstraram que a infecção, com cepas isoladas da forma disseminada, apresentou uma doença mais agressiva, sugerindo que determinadas cepas podem produzir doença mais grave. Ainda relacionado à virulência é descrito que determinados fungos tem maior capacidade de invasão tecidual devido a características enzimáticas e moleculares ligadas a facilitação de implantação e proliferação nos tecidos. Neste sentido, a matriz extracelular na cromoblastomicose e esporotricose foi examinada e comparada pela técnica de histoquímica, a partir de açúcares ligados por Con-A. Foi sugerido que a composição dos diferentes carboidratos na parede celular dos fungos poderia influenciar na interação entre o agente etiológico e o hospedeiro (Melo-Júnior et al, 2011), pois existe evidência de que as células dendríticas reconhecem antígenos fúngicos através do receptor manose-fucose.

### **2.1.2- Diagnóstico Laboratorial**

O diagnóstico da esporotricose se baseia principalmente no isolamento do fungo a partir da secreção purulenta ou raspado da lesão. No exame direto, os elementos de *S. schenckii* são raramente visualizados, sendo assim, a utilização do cultivo para confirmação do diagnóstico é necessária, ocorrendo a conversão do fungo da forma filamentosa para a leveduriforme a 37°C, que caracteriza o fungo em parasitismo. A semeadura do fungo em ágar Sabouraud resulta no aparecimento de colônias amarelas, marrons ou negras em 3 a 5 dias. O exame microscópico da cultura mostra hifas hialinas, septadas, ramificadas e muito delicadas, medindo 1,5 a 2,0 µm de espessura. Os

conídios, que podem medir de 2 a 6  $\mu\text{m}$ , dispõem-se em cachos terminais nas pontas das ramificações laterais (Campbell, 1995).

O exame histopatológico, que pode ser apenas sugestivo, se caracteriza por infiltrado inflamatório piogênico e/ou granulomatoso com eventual presença de microrganismos em forma de charuto ou naveta e/ou corpos asteróides (Kwon-Chung & Bennet, 1992; Rippon, 1988; Lacaz, 1991; Quintella et al, 2011). Por outro lado, diversas são as técnicas sorológicas empregadas para o diagnóstico de esporotricose. A mais recentemente utilizada é o método de ELISA, utilizando antígenos de fase miceliana ou leveduriforme do *S. schenckii*. Apesar deste método demonstrar alta sensibilidade e especificidade (Loureiro et al, 2000; Almeida-Paes et al, 2007), o resultado positivo é sugestivo e não confirmatório da micose, sendo úteis principalmente em casos de envolvimento extracutâneo.

### **2.1.3- A resposta imune na Esporotricose**

A pele e a mucosa intacta promovem uma significativa barreira à invasão por fungos. A desestabilização desta barreira, como em queimaduras ou feridas traumáticas, possibilita invasão local e/ou fungemia. Uma vez que esta defesa inicial seja insuficiente, a próxima linha de defesa é organizada a partir da resposta imune inata, primeira forma de resposta imune ativada durante a infecção. Neste tipo de resposta imune os leucócitos polimorfonucleares são importantes no controle do fungo. Os neutrófilos podem exercer a sua atividade antifúngica por fagocitose e eliminação intracelular de conídios e leveduras através de mecanismos dependentes ou independentes de oxigênio (Cunningham et al, 1979; Lei et al, 1993; Chapman & Daniel, 1994). Sua atividade antifúngica direcionada para hifas é, no entanto, primariamente extracelular (Chapman & Daniel, 1994).



Ainda em relação a resposta imune inata outros fatores e produtos podem atuar. Entre eles, uma série de receptores semelhantes a molécula Toll (TLR), onde os receptores TLR-2 e TLR-4 estão mais frequentemente envolvidos na resposta do hospedeiro contra fungos. A ativação destes receptores leva ao início das respostas imunes induzindo cascatas intracelulares que induzem a expressão de genes relacionados à resposta inflamatória. A ação desta via tem sido implicada no reconhecimento de *S. schenckii* em infecção experimental utilizando camundongos deficientes de TLR do tipo 4 (TLR-4). Sassá et al (2009) observaram que animais deficientes de TLR4 apresentavam redução da translocação do fator de transcrição nuclear do tipo kB (NFk-B). Também foi identificada a redução tanto de mediadores pró-inflamatórias como óxido nítrico (NO) e fator de necrose tumoral do tipo alfa (TNF- $\alpha$ ), quanto de citocinas anti-inflamatórias do tipo 10 (IL-10), sugerindo o envolvimento deste receptor no reconhecimento do *S. schenckii*.

Quando a resposta imune inata não é suficiente para conter a infecção, a imunidade celular mediada por linfócitos T, citocinas e macrófagos ativados tornam-se os maiores efetores da resistência imune adquirida contra as infecções fúngicas. Contudo, a apresentação da doença pode variar com o estado imunológico do hospedeiro. Pacientes com imunidade celular deficiente, incluindo aqueles tratados com agentes citotóxicos ou corticoesteróides, transplantados, doenças metabólicas descompensadas como o diabetes mellitus, linfomas ou Aids, constituem grupos de risco para infecções fúngicas invasivas (Chapman & Daniel, 1994; al-Tawfiq & Wood, 1998; Ware et al, 1999; Callens et al, 2006). No entanto, *S. schenckii* é considerado um patógeno verdadeiro e mesmo hospedeiros hígidos apresentam risco de infecção assim como aqueles imunodeprimidos.

No caso particular da esporotricose, a literatura tem poucos trabalhos que apresentam como foco o estudo da resposta imune, sendo a grande maioria no modelo murino de infecção experimental. A partir destes estudos tem sido sugerida a importância da imunidade celular na resistência do hospedeiro a esta infecção fúngica (Carlos et al, 2009). Camundongos atímicos (nu/nu) reconstituídos com timócitos normais apresentaram maior resistência à infecção intravenosa com *S. schenckii* do que nu/nu não reconstituídos, sugerindo que células derivadas do timo participam na resistência à infecção (Dickerson et al, 1983). Shiraishi et al (1992), observaram que nu/nu não reconstituídos continham maiores quantidades de fungos, sugerindo a participação de células T na inibição do crescimento fúngico. Tachibana et al (1999) mostraram que a imunidade protetora contra *S. schenckii* no modelo murino era expressa principalmente por macrófagos ativados por células TCD4+. Os autores sugeriram que linfócitos do tipo TH1 são induzidos após imunização com *S. schenckii* e estão relacionados à resistência à infecção. Estes autores também observaram que esta resistência não era alterada pela transferência passiva de soro imune, corroborando mais uma vez a importância da resposta imune do tipo celular na imunopatologia da esporotricose.

Apesar de excelente, o modelo murino pode não se mostrar apropriado para a compreensão dos fatores relacionados à evolução clínica das diferentes formas de apresentação da esporotricose humana. No entanto, devido à tradicional escassez de casos, as informações existentes na literatura sobre a resposta imune específica ao *S. schenckii* em pacientes são ainda inconsistentes. Um dos poucos resultados existentes na literatura foi publicado por Plouffe et al (1979) demonstrando que nos pacientes com doença grave a resposta celular está diminuída. Outro dado importante é a possibilidade de indivíduos sem história de doença apresentarem teste intradérmico e resposta proliferativa primária positiva a antígenos de *S. schenckii* (Streilein, 1978). No entanto,

como todos os pacientes apresentavam resposta a *Candida albicans*, os autores sugeriram a possibilidade de reação cruzada entre antígenos dos dois fungos.

Se pouca informação foi publicada no tocante à resposta imune sistêmica, menos ainda tem sido relatado no contexto da resposta imune *in situ*. Dois artigos foram publicados pelo mesmo grupo de autores, onde a resposta imune local foi avaliada em apenas cinco pacientes (Koga et al, 2001; Koga et al, 2002). Na publicação de 2001, verificaram que 0,2 a 0,8% das células do infiltrado inflamatório eram células dendríticas. No trabalho publicado em 2002, observaram um infiltrado misto de células CD4+ e CD8+ nestas lesões, e células IFN- $\gamma$ +, semelhantes a células linfóides mononucleares na periferia dos granulomas. Curiosamente, não foi encontrada expressão de NOS2 em nenhuma das amostras estudadas. Outro trabalho, publicado pelo nosso grupo (Morgado et al, 2011), identificou diferenças entre as formas linfocutânea e fixa da esporotricose. Os pacientes com forma linfocutânea apresentavam maior carga parasitária, maior número de lesões, maior tempo de evolução e necessitavam de mais tempo de tratamento. Em adição, num painel de 16 marcadores de resposta inflamatória apenas a concentração de células TCD4, células B, neutrófilos, e NOS2 foi estatisticamente diferente. No entanto, estas diferenças não foram suficientes para caracterizar os fatores que influenciam o surgimento das diferentes formas clínicas da esporotricose. Outros componentes da resposta inflamatória, principalmente aqueles ligados ao controle da resposta imune, poderiam atuar na modulação do processo inflamatório *in situ* e, conseqüentemente na extensão da lesão. No entanto, não conseguimos encontrar dados na literatura referentes a este aspecto.

#### 2.1.4 - O tratamento da esporotricose

O tratamento da esporotricose é feito basicamente através de derivados imidazólicos. Atualmente, o itraconazol é o fármaco de eleição para o tratamento da esporotricose cutânea. É um derivado triazólico cujo mecanismo de ação é a inibição de enzimas dependentes do citocromo P450 levando a uma falha na síntese do ergosterol na membrana celular do fungo e a dose recomendada varia de 100 a 200 mg por dia (Kauffman et al, 2007) por via oral por longos períodos, com média de 3-4 meses, podendo chegar a 01 ano. Na esporotricose, a terapia com azólicos nas gestantes deve ser evitada devido a seu potencial teratogênico e embriotóxico, sendo todos considerados de categoria C (Rozas, 2004; Costa, 2011).

Outras drogas azólicas como fluconazol e voriconazol e a equinocandina (micafungina) não demonstraram elevada atividade *in vitro* contra diferentes espécies de *S. schenckii*. O posaconazol é bem promissor, pois provou ser um antifúngico sistêmico mais ativo, mas uma maior investigação clínica é necessária (Marinom et al, 2008). Essas drogas estão na categoria C com contra-indicação formal ao seu uso durante a gravidez.

A terbinafina é um derivado alilamina que atua interferindo na síntese do ergosterol através da inibição do epoxidase esqualeno da membrana celular do fungo, possui alta atividade contra *S. schenckii* *in vitro*, e está indicada para as formas cutâneas da doença numa dose diária que pode variar de 250 a 500 mg por um período de 3 ou 4 meses e seria uma alternativa eficaz e bem tolerada para o tratamento da esporotricose cutânea em pacientes onde o uso de itraconazol não é possível (Francesconi et al, 2009). A terbinafina, usada no tratamento da esporotricose é considerada droga de categoria B. De acordo com o fabricante, a terbinafina é excretada no leite materno, por isso mães que utilizam tratamento oral não devem amamentar (Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1996) ou as pacientes devem ser orientadas a não amamentar. Infelizmente

não existem estudos sobre sua segurança em gestantes e, portanto, seus efeitos sobre o feto são desconhecidos (Bennett, 2006). Costa et al (2011) relataram o caso de uma paciente veterinária com esporotricose que iniciou tratamento com terbinafina oral e descobriu a gestação em vigência do tratamento. A gestação foi a termo e o parto, normal. Embora estudos reprodutivos em animais não tenham demonstrado efeitos teratogênicos, o seu uso não está liberado para grávidas (Francesconi, 2009).

A anfotericina B atua como fungicida ligando-se ao ergosterol, esteróide presente na membrana de fungos sensíveis, alterando a permeabilidade desta e causando a perda de constituintes citoplasmáticos. Adicionalmente, leva a uma lesão oxidativa que resulta em alterações metabólicas prejudiciais à sobrevivência celular (Gallis & Drew, 1990). É bastante efetiva nas formas disseminadas, extracutâneas e sistêmica da esporotricose. Apresenta diversos efeitos adversos, além de toxicidade renal e cardíaca, usada em infusão endovenosa na dose de 0,25 a 1mg/kg/dia com dose total de 2 a 4 gramas, conforme a resposta clínica. A anfotericina B é classificada como droga de categoria B (Rozas, 2004; Costa et al, 2011) e não há relatos sobre efeitos deletérios ao feto, sendo recomendada no tratamento da esporotricose grave durante a gestação.

O iodeto de potássio é considerado ainda o tratamento de primeira linha em muitos países do terceiro mundo devido ao seu baixo custo, eficácia e segurança, no entanto, não há nenhuma evidência científica a favor ou contra o seu uso. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas acredita-se que age como um imunomodulador. É utilizado em formas cutâneas e sua dose varia de 3 a 6 gramas por dia durante 3 a 4 meses. Efeitos colaterais incluem a intolerância gástrica, edema, prurido e eritema nodoso. A supressão da tireóide (efeito Wolff-Chaikoff) ou tireotoxicose (efeito Jod-Basedow) devem ser evitados, detectados e tratados rapidamente (Xue et al, 2009). O iodeto de

potássio está classificado entre as drogas da categoria D e contra-indicado na gravidez (Sterling & Heymann, 2000; Leshner et al, 1994; Costa et al, 2011).

Terapias adjuvantes como criocirurgia podem ser benéficas em determinadas lesões com demora na resposta terapêutica (Bargman, 1995; Ferreira et al, 2011). Apesar de não haver dados conclusivos na literatura sobre teratogênese, a literatura contra-indica o tratamento específico durante a gestação. Ao nosso conhecimento não existem estudos específicos e/ou conclusivos na esporotricose durante a gravidez. O único artigo refere-se ao relato de 12 casos e seu acompanhamento clínico, demonstrando a possibilidade de controle das lesões por termoterapia durante a gravidez (Ferreira et al, 2012).

## 2.2 - LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA (LTA)

Em muitas regiões, várias doenças infecciosas podem ter suas áreas endêmicas superpostas. Se a apresentação clínica for semelhante, esta superposição pode trazer problemas ao diagnóstico e tratamento dos casos. Neste contexto, no Rio de Janeiro estão inseridas a esporotricose e a Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA). Assim, é importante conhecer detalhes das duas infecções para o correto manejo dos pacientes. A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por protozoários intracelulares obrigatórios do gênero *Leishmania*, transmitidos por algumas espécies de insetos flebotomíneos (Mattos, 1993; Guerra et al, 2003; Silveira et al, 2004).

A leishmaniose é uma doença parasitária distribuída em todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo que apresenta duas formas clínicas principais: leishmaniose tegumentar (acometimento de pele e mucosas) e leishmaniose visceral (acometimento de vísceras do sistema linfocitopoiético). As espécies de *Leishmania* envolvidas nas duas apresentações são diferentes, mas existem casos descritos de visceralização da forma tegumentar e de lesões cutâneas na forma visceral (Ministério da Saúde, 2010b), fato esse que pode ser exemplificado pelo trabalho de Lyra et al (2015), que publicou um caso de leishmaniose com manifestações exclusivamente cutâneas causadas por *L. (L.) infantum chagasi*, que é um conhecido agente causador da forma visceral, em uma área urbana do Rio de Janeiro. É encontrada em 88 países e cerca de 400 milhões de pessoas estão sob o risco de adquirir a doença. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que há, atualmente, 12 milhões de novos casos de leishmanioses, com incidência anual correspondente a 1,5 milhão de casos de leishmaniose cutânea (WHO, 2007). Assim, em seu conjunto as leishmanioses são consideradas uma das seis mais importantes doenças infecciosas, pelo seu alto coeficiente de detecção e capacidade de produção de deformidades/letalidade (nos casos de infecção visceral).

Pelo menos 20 espécies de *Leishmania* podem dar origem a um amplo espectro de manifestações clínicas. Embora os determinantes para o tropismo do parasita permaneçam obscuros, as diversas formas clínicas são atribuídas ao *status* imune do hospedeiro e à espécie de parasita envolvida.

Em relação aos casos de LTA, no Brasil, já foram identificadas 7 espécies, sendo 6 do subgênero *Viannia* e 1 do subgênero *Leishmania*. As 3 principais espécies são *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensis* e *Leishmania (Viannia) braziliensis*. Esta última tem ampla distribuição extramazônica, do sul do Pará ao Nordeste, atingindo também o centro sul do país e algumas áreas da Amazônia Oriental. É o agente mais frequentemente encontrado, sendo endêmico no Rio de Janeiro, onde apresenta padrão de transmissão intra e peri-domiciliar (Meneses et al, 2002; Souza et al, 2002).

Para Gontijo & Carvalho (2003), a leishmaniose tegumentar americana (LTA) constitui importante causa de morbidade nas Américas, sendo observada desde o sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina (exceto Chile e Uruguai).

Dependendo da espécie infectante e da resposta imune celular do hospedeiro podem-se desenvolver variadas formas clínicas da LTA (Silveira et al, 2004). A *Leishmania (Viannia) braziliensis* está associada com leishmaniose cutânea e mucocutânea, podendo cursar com comprometimento cutâneo, mucoso e linfonodal, apresentando grande diversidade de manifestações. Segundo o Ministério da Saúde (2010), a principal complicação na LTA provocada por *L. (V.) braziliensis* é a metástase por via hemática para as mucosas da nasofaringe, com destruição desses tecidos. O comprometimento cutâneo na LTA inclui uma variedade de formas clínicas. Independentemente das espécies de *Leishmania* identificadas, o aspecto clínico mais característico das lesões cutâneas da leishmaniose tegumentar é semelhante e denominado leishmaniose cutânea localizada (Mattos, 1993;



Guerra et al, 2003; Silveira et al, 2004; Ministério da Saúde, 2007): uma ou poucas úlceras indolores com bordas elevadas, infiltradas, eritematovioláceas (“bordas em moldura”) e fundo granuloso com pouca secreção. A lesão típica pode ser diagnosticada com certa facilidade em áreas endêmicas, se não houver superposição com infecções de pele com características clínicas semelhantes (Ministério da Saúde, 2007; Ejaz et al, 2007). Linfangite e adenite regional podem preceder ou acompanhar as lesões de pele (Furtado, 1980; Ministério da Saúde, 2010). Habitualmente, se não diagnosticada e tratada, a úlcera da leishmaniose cutânea evolui para cura espontânea em alguns meses (Ministério da Saúde, 2007; Bari & Raham, 2006). O que não é totalmente verdade, pois o trabalho de Costa et al (1990) mostrou que 13,6% das lesões produzidas por *Leishmania Viannia braziliensis* permaneceram ativas por mais de 12 meses. A história epidemiológica e avaliação clínica podem ser insuficientes para a confirmação diagnóstica de LTA, sendo muitas vezes necessária a realização de exames para a visualização do parasita (*imprint*, exame anátomo-patológico e imunohistoquímico, isolamento do parasito em cultura do fragmento em meios de cultura apropriados como o ágar-sangue de Novy e McNeal modificado por Nicolle - NNN) a partir de amostras obtidas por escarificação ou biópsia da lesão cutânea (Ministério da Saúde, 2010). Os índices de sensibilidade dos exames histopatológicos na literatura apresentam ampla variação (Furtado, 1980; Amato et al, 2003), entretanto a imunohistoquímica demonstra significativamente maior sensibilidade que a coloração por hematoxilina-eosina para a detecção do parasita (Quintella et al, 2009).

Além da visualização direta do parasito, outros exames como a intradermorreação de Montenegro (IDRM) e as provas sorológicas, considerados indiretos, podem ser usados como coadjuvantes no diagnóstico de LTA. A IDRM constitui-se num marcador para avaliação da resposta celular de hipersensibilidade retardada a antígeno de *Leishmania*

inoculado por via intradérmica, sendo amplamente utilizada em inquéritos epidemiológicos (Marzochi et al, 1980; Cuba-Cuba et al, 1985; José et al, 2001; Manzur & Bari, 2006; Sadeghian et al, 2006). É geralmente o único exame complementar disponível para o diagnóstico de LTA em muitas unidades de saúde. Pode ser negativa nas primeiras quatro a seis semanas a partir do início da lesão cutânea (Ministério da Saúde, 2010) e, pode se apresentar positiva em 20-30% dos indivíduos residentes em áreas endêmicas que não apresentam lesão ativa ou cicatriz sugestiva de leishmaniose (Ministério da Saúde, 2010; Fagundes et al, 2007). A positividade da IDRM em casos de esporotricose confirmada já foi alvo de investigação no Rio de Janeiro (de Lima-Barros et al, 2005) e de acordo com os autores Pineda et al (2001) e de Lima-Barros et al (2005) devem ser consideradas três possibilidades para explicar este fato: co-infecção, reação cruzada entre estas duas condições, e alergia ao diluente (quando o timerosal ou o formol é usado nas preparações do reagente, podendo induzir uma reação de hipersensibilidade cutânea, causando resultados falso-positivos). Dentre os métodos sorológicos, a reação de imunofluorescência indireta (RIFI) é o mais utilizado. Habitualmente negativa na forma cutânea difusa, sua sensibilidade foi estimada em 71% nas formas cutâneas e 100% na forma mucosa (Mendonça et al, 1988). A reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction) - PCR é um exame molecular e que permite amplificar em escala exponencial sequências de DNA com sensibilidade de 98,41% e especificidade de 95,59% (Gontijo, 1997).

### **2.2.1 - A resposta imune na LTA**

As lesões de LTA são caracterizadas pela reação inflamatória do tipo crônico granulomatoso, com intensa infiltração linfoplasmocitária (Quintella et al, 2009). Nas lesões típicas, ou seja, naquelas com presença de úlceras com bordas infiltradas e fundo

granuloso, já foi descrita a predominância de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos (Morgado et al, 2008). A formação da úlcera tem sido sugerida no modelo murino de estudo como sendo decorrente do processo inflamatório, e não necessariamente pela presença do parasita (Belkaid et al, 2002). Nestes casos os autores demonstraram que a lesão surge no momento em que o processo inflamatório começa a se instalar e que neste mesmo ponto a carga parasitária diminui. Na LTA típica, as lesões são caracterizadas também pela intensa atividade de macrófagos ativados aos estágios parasitocidas através da predominância da resposta imune celular do tipo 1 (Pirmez et al, 1993; Morgado et al, 2008). É bem estabelecido que o desequilíbrio nesta resposta para mais ou para menos produz lesões mais graves, respectivamente, lesões mucosas e a forma cutânea difusa (Ministério da Saúde, 2010). O papel de granulócitos tem sido indicado (Guimarães-Costa et al, 2009) e recentemente nosso grupo demonstrou a relação entre a presença de neutrófilos e a proximidade espacial de formas amastigotas de *Leishmania braziliensis* em lesões com evolução de 1 a 4 meses (Morgado et al, 2015). Assim, caracterizar a resposta inflamatória local, o tipo e a função celular das células envolvidas têm-se mostrado importante na compreensão das diferentes apresentações clínicas de LTA.

### **2.2.2 - Tratamento da LTA**

Após a confirmação diagnóstica, o tratamento de primeira escolha é realizado pela utilização de sais de antimônio pentavalente, como o antimoniato de N-metilglucamina (Glucantime®, Suzano, Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA) no Brasil e o estibogluconato de sódio (Pentostam®, Brentford, GlaxoSmithKline) nos países de língua inglesa, por via intramuscular/endovenosa. Nos casos onde este é contra-indicado, fármacos de segunda escolha como a Anfotericina B e a pentamidina podem ser utilizadas. Existe discussão sobre o emprego de tratamento específico durante a gravidez, a literatura contra-indica

formalmente o tratamento com antimoniais pentavalentes (categoria C na gravidez) ou seus derivados durante a gravidez. Em casos de necessidade absoluta é prescrito o uso de anfotericina B, que é considerada droga de categoria B na gravidez (Rozas, 2004; Costa et al, 2011) com controle detalhado das condições da paciente e feto (Ministério da Saúde, 2010).

Ao nosso conhecimento são poucos os estudos específicos e não existem estudos conclusivos sobre a LTA durante a gravidez. Nosso grupo publicou em 2013 (Conceição-Silva et al, 2013) estudo de dois casos de LTA na gravidez. Foi verificada a piora clínica das lesões durante a gestação e uma rápida recuperação espontânea, depois do parto. Esta mudança foi acompanhada por uma mudança no perfil da resposta imune: de tipo 2 durante a gestação para tipo 1 após o parto.

## 2.3 - GRAVIDEZ E INFECÇÃO

A reprodução é um método eficiente para a manutenção de espécies em nosso planeta. Pode ocorrer tanto por via assexuada por divisão do corpo como em alguns microorganismos, ou sexuada por fertilização dos gametas. Nos mamíferos, as fêmeas não só produzem gametas, mas também têm a função de gerar os novos indivíduos dentro de seu corpo. No entanto, em cada nova gravidez ocorre um desafio, porque metade desse novo ser vivo é composto por genes do gameta masculino e, portanto, considerado não próprio pelo organismo materno (Szekere-Bartho, 2002; Morales-Montor et al, 2004; Clark et al, 2010; Redman & Sargent, 2010; Kwak-Kim et al, 2010). É de conhecimento geral que um dos primeiros sinais da individualidade da resposta imune é o reconhecimento de si mesmo (*self*) e o reconhecimento do que é estranho ao seu organismo (*not self*) [Abbas et al, 2003].

Se o feto em desenvolvimento pode ser considerado parcialmente um corpo estranho, como a gravidez pode ser mantida? Muitos estudos têm tentado não só entender o mecanismo em si, mas também compreender o equilíbrio da relação entre o corpo materno e fetal que dá a chance de perpetuar a espécie (Borzychowski et al, 2005; Clark et al, 2010; Bazer et al, 2010; Fagoaga & Nehlsen-Cannarella, 2002; Mor & Abrahams, 2003; Acar et al, 2011; Manaster & Mandelboim, 2010; Mor & Cardenas, 2010; Erlebacher, 2010). Uma condição avaliada é a imunomodulação da resposta imune durante a gravidez, o que conduz a uma alteração do sistema imune materno a um estado de tolerância parcial durante a gravidez (Mor & Abrahams, 2003; Clark et al, 2010; Koga & Mor, 2010; Saito et al, 2010; Nakashima et al, 2010; Ivanisevic et al, 2010; Tilburgs et al, 2010). A violação desta tolerância pode levar a situação de risco para ambos os lados. Em seres humanos, foi descrito que algumas condições podem levar ao

aborto, parto prematuro ou eclampsia, uma condição patológica de alto risco para mãe e feto (Borzychowski et al, 2005; Redman & Sargent, 2010; Kwak-Kim et al, 2010).

A manutenção da tolerância é feita, sobretudo, à custa do estímulo e manutenção de predominância de resposta imune de tipo 2, que tem características anti-inflamatória e reguladora da resposta imune. Por consequência, a predominância de tipo 2 leva a depressão da resposta inflamatória de tipo 1, levando a uma diminuição da resposta imune celular, especialmente aquela relacionada com citotoxicidade (Borzychowski et al, 2005; Vargas-Villavicencio et al, 2009). Além disso, também ocorre uma modulação das funções de resposta imune inata como proteção para a mãe e o feto (Abrahams & Mor, 2005; Osorio et al, 2008; Acar et al, 2011; Koga & Mor, 2010; Manaster & Mandelboim, 2010). No entanto, é preciso salientar que estas alterações da imunidade materna são transitórias e intimamente ligadas à gestação, normalizando-se no pós-parto.

Quando, em adição à gravidez a mulher também tem uma infecção que dependa de resposta de tipo 1 para ser controlada, por vezes, esta imunomodulação pode conduzir a um agravamento da infecção materna. Esse fato tem sido relatado em várias infecções (Desai et al, 2007; Anchang-Kimbi et al, 2009; Fievet et al, 2009; Figueiró-Filho et al, 2004; Figueiró-Filho et al, 2008; Valesky et al, 2007; Morgan et al, 2007; Conceição-Silva et al, 2013). Além disso, essa condição de regulação da resposta imune também pode facilitar a infecção fetal aumentando o número de abortos ou doenças congênitas.

Alguns exemplos do aumento do risco a infecções mais graves já foram publicados. As mulheres grávidas têm um risco aumentado para a doença grave na infecção pelo vírus influenza e a morbidade da infecção é também aumentada por mudanças adaptativas cardiopulmonares que ocorrem durante a gravidez, como o aumento da frequência cardíaca e do volume de ejeção e da redução da capacidade residual pulmonar. Essas alterações podem aumentar o risco de hipoxemia e contribuir para o aumento de

gravidade. Durante a pandemia de gripe H1N1 ocorrida em 2009, as mulheres grávidas apresentaram maior risco de doença grave, com maior número de hospitalizações, internação em unidade de tratamento intensivo, ou de morte, em comparação com mulheres não grávidas e a população em geral (Kourtis et al, 2014).

As mulheres grávidas com infecção primária por Herpes Simples Virus (HSV) tem um risco aumentado de disseminação e hepatite por HSV (complicação rara em imunocompetentes adultos), especialmente durante o terceiro trimestre (Kourtis et al, 2014).

A infecção pelo vírus da hepatite E (HEV) também é mais grave em mulheres grávidas, com alta taxa de mortalidade durante o terceiro trimestre. Nas áreas em que a infecção pelo HEV é altamente endêmica (Índia, Sudeste Asiático, Oriente Médio, e África), esta pode ser uma das principais causas da mortalidade materna e perda fetal (Kourtis et al, 2014).

Existem estudos afirmando que a gravidez, particularmente no terceiro trimestre, é um fator de risco para varicela grave. Estes estudos envolveram principalmente relatos de caso ou pequenas séries de casos, sugerindo um aumento da taxa de pneumonia causada por varicela durante a gravidez, mas no entanto, a mortalidade entre as mulheres grávidas (10%) não foi maior do que entre os homens, e mulheres não grávidas (Kourtis et al, 2014).

A malária é um dos grandes problemas de saúde pública porque os plasmódios são encontrados em áreas onde habita quase a metade da população mundial. É freqüente a associação da malária durante o período gestacional com amplo espectro de complicações, como hipoglicemia grave, insuficiência renal aguda, coagulação intravascular disseminada, quadro cerebral, entre outras (Souza et al, 1997), ou como causa de abortamento, prematuridade ou de recém-nascido de baixo peso (Menendez,

1995; Menendez et al, 2000). Em consequência, a malária na mulher grávida deve ser considerada potencialmente grave, especialmente se a mulher for primigesta (Menendez et al, 2000), o agente etiológico for o *Plasmodium falciparum* (Alecrim et al, 2000; Menendez et al, 2000) e/ou quando a mulher não tiver história de malária prévia (Nussenblatt & Semba, 2002).

As mulheres grávidas são susceptíveis às mesmas infecções fúngicas que as não grávidas (Moudgal e Sobel, 2003). No entanto, certos fungos tendem a apresentar cursos mais agressivos, atípicos e exuberantes em mulheres grávidas (Moudgal & Sobel, 2003; Fletcher et al, 2000). A Feo-hifomicose (Fletcher et al, 2000), coccidioidomicose (Moudgal & Sobel, 2003; Lapinsky, 2013), paracoccidioidomicose (Moudgal e Sobel, 2003), blastomicose (Moudgal & Sobel, 2003) e histoplasmose (Moudgal & Sobel, 2003) são alguns exemplos.

A coccidioidomicose na gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento das formas grave e disseminada da doença, especialmente durante o terceiro trimestre e do imediato período pós-parto, com um valor estimado de 7,7-11 casos por 10.000 gestações (Kourtis et al, 2014).

O micetoma é uma infecção crônica, subcutânea causada pela inoculação traumática através da pele de alguns tipos de bactérias filamentosas aeróbicas (actinomicetoma) ou fungos (eumicetoma). Existem relatos de casos de micetoma durante a gravidez (Yeh & Dhanireddy, 2010; Sampaio et al, 2015). No trabalho de Sampaio et al (2015), a paciente apresentava eumicetoma por *Madurella mycetomatis* que evoluiu para amputação após piora significativa durante a gravidez.

A nocardiose é a infecção localizada ou disseminada causada por bactérias gram positivas do gênero *Nocardia*. A principal espécie envolvida é a *N. asteroides* (80% a



90% dos casos) e existe relato de caso com piora clínica durante a gravidez (Kannon et al, 1996).

A toxoplasmose é uma zoonose cujo agente etiológico é o *Toxoplasma gondii* e, durante a gestação, o risco de transmissão vertical está praticamente restrito às primoinfecções (Santana et al, 2003), já que mulheres que apresentavam soropositividade antes da gravidez geralmente não infectam seus fetos (Kasper, 2002). Em geral, o risco de adquirir toxoplasmose durante o período gestacional correlaciona-se a três fatores: a prevalência na comunidade, o número de contatos com uma fonte de infecção e o número de mulheres suscetíveis (não imunizadas por infecção prévia) na comunidade (Santana et al, 2003). O protozoário atravessa a barreira transplacentária infectando o embrião ou feto causando danos de diferentes graus de gravidade, dependendo da virulência da cepa do parasita, da capacidade da resposta imune da mãe e do período gestacional em que a mulher se encontra. Quando a infecção materna ocorre no primeiro trimestre da gestação, a ocorrência de transmissão vertical é menor que no terceiro trimestre, contudo a gravidade da doença no neonato é maior (Kasper, 2002). A frequência de transmissão aumenta com o decorrer da gestação, variando de 9% no primeiro trimestre, chegando a 59% no terceiro trimestre de gestação, enquanto que a gravidade da doença diminui com o avanço da gravidez (Ajzenberg et al, 2002).

Também já foi relatada a piora das lesões cutâneas de grávidas acometidas pela LTA (Conceição-Silva et al, 2013; Morgan et al, 2007). Nestes casos é evidenciado que as lesões tendem a regressão rápida e espontânea após o parto. Neste sentido, nosso grupo demonstrou que, quando comparadas a pacientes mulheres não grávidas, pacientes de LTA e grávidas apresentavam maior carga parasitária, menor produção de IFN $\gamma$ , maior produção de IL-10, menor expressão in situ de NOS2 e agravamento das

lesões. Este perfil era revertido no pós-parto, levando a cura das lesões (Conceição-Silva et al, 2013).

Em conjunto, os estudos relatados acima demonstram que as modificações orgânicas de funcionamento de órgãos e a modulação da resposta imune que ocorrem durante a gravidez visam a manutenção e sobrevivência do feto com o mínimo de dano para a mãe. No entanto, estas mesmas modificações podem aumentar o risco de morte materna e fetal quando na presença de agentes infecciosos.

### **3- JUSTIFICATIVA**

Visto que a gravidez consiste em um período de fragilidade às infecções devido a imunossupressão temporária e alterações orgânicas, o aumento do número de casos de esporotricose e leishmaniose tegumentar americana durante a gestação possibilitou estudos mais detalhados destas doenças já que anteriormente eram predominantes em homens adultos.

A avaliação das gestantes com esporotricose e leishmaniose tegumentar americana tornou-se necessária, principalmente no tocante à avaliação da gravidade e extensão das lesões, resposta ao tratamento e possíveis impactos ao feto.

### **4- OBJETIVO**

Comparar aspectos clínicos e laboratoriais em gestantes acometidas por esporotricose ou leishmaniose tegumentar americana, atendidas nos ambulatórios do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) – Fiocruz.

#### **4.1- Objetivos específicos**

- Descrever aspectos clínicos e laboratoriais da esporotricose e leishmaniose tegumentar americana durante a gravidez;
- Comparar casos de esporotricose em grávidas e não-grávidas;
- Comparar casos de leishmaniose tegumentar americana em grávidas e não-grávidas;

## 5- METODOLOGIA

Foi realizada avaliação clínica e laboratorial de dados de prontuário em amostra de conveniência constituída de população de mulheres grávidas ou não, com diagnóstico confirmado de esporotricose ou leishmaniose tegumentar americana a partir da casuística de atendimento dos ambulatórios de leishmanioses do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses (VigiLeish), de Otorrinolaringologia e Dermatologia Infecciosa do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) atendidos entre janeiro de 1999 e dezembro de 2014.

Foram considerados como tendo esporotricose ou LTA os pacientes com confirmação diagnóstica pela presença dos agentes etiológicos visualizados por pelo menos um dos métodos empregados (principalmente cultivo em meios apropriados ou histopatologia). O perfil epidemiológico dos pacientes foi avaliado através das seguintes variáveis: idade, faixa etária, ocupação, domicílio e, nos casos de esporotricose também foram avaliados a fonte de infecção e a presença de felinos no ambiente domiciliar. As variáveis clínicas incluíram sinais, sintomas, tempo de evolução e características das lesões. Os dados laboratoriais analisados foram o cultivo para fungos nos casos de esporotricose e a bateria de testes padrão do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses para o diagnóstico de LTA, que consiste na cultura de *Leishmania*, exame direto, histopatologia, IDR, *imprint*, sorologias e PCR.

Os dados foram coletados e organizados com o auxílio do programa Statistical Package for Social Science for Windows (SPSS) versão 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Os resultados dos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos foram comparados entre os grupos de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA. As pacientes foram organizadas em quatro grupos: 1- mulheres grávidas com esporotricose; 2- mulheres não

grávidas com esporotricose; 3- mulheres grávidas com LTA; 4- mulheres não grávidas com LTA. As pacientes dos grupos 2 e 4, indicado como controle foram pareadas pela faixa etária na proporção 3:1 respectivamente com os casos de esporotricose ou LTA durante a gravidez (quadro 1).

grupos	1-grávidas com esporotricose 2-não grávidas com esporotricose 3-grávidas com LTA 4-não grávidas com LTA
perfil epidemiológico	idade ocupação domicílio fonte de infecção* presença de felino*
características clínicas	sinais sintomas tempo de evolução características das lesões
dados laboratoriais	cultura de fungos* ou <i>leishmania</i> ** exame direto** IDRM** <i>imprint</i> ** histopatologia** sorologia** PCR**

grupo 2 e 4: grupo-controle; \*esporotricose; \*\* bateria de testes padrão (leishmaniose)

Quadro 1: Abordagens de avaliação para o estudo comparativo de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA.

Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências simples e para as variáveis contínuas foram obtidas medidas resumo [média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e mediana]. A comparação entre as frequências foi realizada pelos testes de qui-quadrado de Pearson ou Fisher. P-valores  $< 0,05$  indicaram diferenças significativas. Os pacientes foram acompanhados através de um protocolo previamente definido no projeto “Estudo para a

sistematização do atendimento de pacientes com leishmaniose tegumentar americana no Centro de Referência em LTA”. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INI - FIOCRUZ sob número CAAE 0016.0.009.000-02. Todos os pacientes que fizeram parte da análise assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

## **6 - RESULTADOS**

Os resultados estão apresentados sob forma de 01 artigo publicado e um segundo artigo em preparação. O artigo 1 refere-se ao relato de 12 casos de esporotricose em gestantes e seu acompanhamento clínico, demonstrando a possibilidade de controle das lesões por termoterapia durante a gravidez. O artigo 2 consiste na análise descritiva e comparativa dos casos de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA.

### **6.1- ARTIGOS CIENTÍFICOS**

#### **6.1.1 - Artigo 1**

**Título: Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil**

**Autores: Ferreira CP, do Valle ACF, Freitas DF, Reis R, Galhardo MCG.**

**Dados de publicação: Int J Gynaecol Obstet. 2012; 117(3): 294-5.**

Resumo: A esporotricose é uma doença sub-aguda ou crônica que afeta os seres humanos e animais. É causada por fungos dimórficos do complexo *Sporothrix schenckii* e é a principal micose subcutânea da América Latina. A transmissão zoonótica da esporotricose parece ser rara em todo o mundo, mas desde 1998 existe uma epidemia de esporotricose no Rio de Janeiro, Brasil e os gatos parecem ser o principal elo da cadeia epidemiológica. De 2005 a 2010 aproximadamente 1000 pacientes foram atendidos no INI – Fiocruz. Destes, 12 eram mulheres grávidas. O artigo discute características clínicas e laboratoriais dos 12 casos.

## Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil

Cassio P. Ferreira\*, Antônio C.F. do Valle, Dayvison F.S. Freitas, Rosani Reis, Maria C.G. Galhardo

Evandro Chagas Clinical Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (IPEC-Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 11 December 2011

Received in revised form 29 January 2012

Accepted 21 February 2012

#### Keywords:

Brazil

Epidemic

Pregnancy

Sporotrichosis

Thermotherapy

Sporotrichosis is a subacute or chronic disease that affects animals and humans. It is caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii* and is the primary subcutaneous mycosis in Latin America [1,2]. Zoonotic transmission of sporotrichosis appears to be rare worldwide. An epidemic of sporotrichosis occurred in Rio de Janeiro, Brazil, from

1998 onward. Cats were found to be the main link in the epidemiological chain [1].

From 2005 through 2010, about 1000 patients were diagnosed with sporotrichosis at IPEC-Fiocruz, including 12 pregnant women. The mean age of the 12 patients was 28.3 years (range, 18–40 years). Two clinical forms of the infection, lymphocutaneous sporotrichosis (10 cases) and fixed sporotrichosis (2 cases), were recorded. Fungal culture was positive in all cases (Fig. 1). The patients underwent monthly outpatient assessments and the time of evolution ranged from 4–12 weeks. The upper limbs were the most commonly affected body area and cat scratch or bites were cited in 11 cases, suggesting that the lesions were the putative means of transmission of the fungus. All patients were instructed to perform thermotherapy with warm compresses 3 times a day. Eight patients were cured with thermotherapy, 2 patients had to use itraconazole after delivery, and 2 patients were lost to follow up.

The causative fungus can be found in decaying vegetation, soil, moss, and wood and can infect a diversity of animals. The usual mode of transmission is traumatic cutaneous inoculation of the

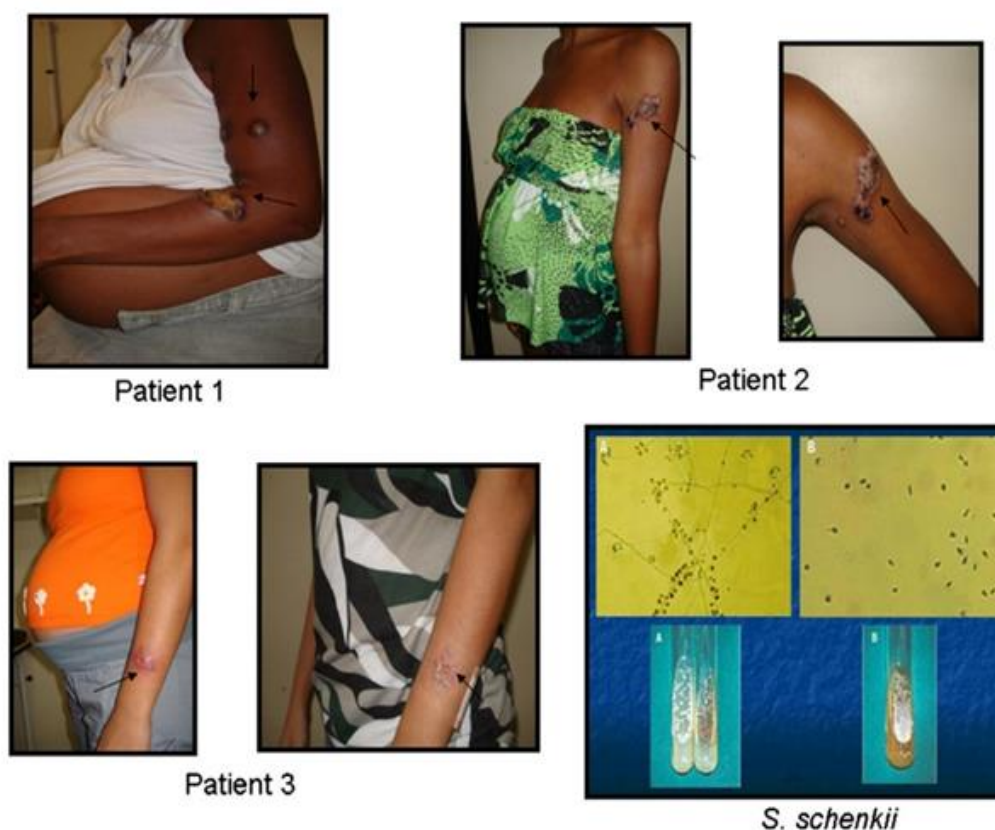


Fig. 1. Cutaneous sporotrichosis in 3 pregnant patients. (A): mycelium form (25 °C); (B) yeast form (37 °C).

\* Corresponding author at: Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, Av. Brasil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil, CEP 21040-900. Tel: +55 21 3865 8102; fax: +55 21 2209 4110.

E-mail address: drcassioferreira@yahoo.com.br (C.P. Ferreira).

organism [2]. Local hyperthermia can be used to treat cutaneous sporotrichosis in pregnant women [1,3]. Amphotericin B is recommended for severe sporotrichosis that must be treated during pregnancy [1]. Itraconazole is an effective fungal treatment; however, there are few data on prenatal exposure in humans and it is generally



avoided [1]. De Santis et al. [4] reported that first-trimester itraconazole-exposed infants showed no increased risk of congenital abnormalities; however, the rates of spontaneous and induced abortions were higher in the exposed group of pregnant women compared with the control group. Various authors have reported effective treatment of sporotrichosis in pregnant women using thermotherapy [1,3] and even spontaneous resolution during pregnancy [2]. Several infectious diseases, such as malaria, influenza, chickenpox, and measles, may have a markedly severe course [2] and the present cases illustrate the effective treatment of sporotrichosis in pregnancy using thermotherapy or azole therapy after delivery.

#### Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

#### References

- [1] Costa RO, Bernardes-Engemann AR, Azulay-Abulafia L, Benvenuto F, Neves Mde L, Lopes-Bezerra LM. Sporotrichosis in pregnancy: case reports of 5 patients in a zoonotic epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *An Bras Dermatol* 2011;86(5):995–8.
- [2] Almeida Jr HL, Lettnin CB, Barbosa JL, Dias MC. Spontaneous resolution of zoonotic sporotrichosis during pregnancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51(4):237–8.
- [3] Agarwal S, Gopal K, Umesh Kumar B. Sporotrichosis in Uttarakhand (India): a report of nine cases. *Int J Dermatol* 2008;47(4):367–71.
- [4] De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First-trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf* 2009;32(3):239–44.

### **6.1.2 Estudo comparativo de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA.**

#### **Abordagens de avaliação:**

Para o estudo comparativo de grávidas e não grávidas com esporotricose ou LTA, as pacientes foram organizadas em quatro grupos: 1- mulheres grávidas com esporotricose; 2- mulheres não grávidas com esporotricose; 3- mulheres grávidas com LTA; 4- mulheres não grávidas com LTA. O perfil epidemiológico dos pacientes foi avaliado através das seguintes variáveis: idade, faixa etária, ocupação, local de moradia e nos casos de esporotricose também foram avaliados a fonte de infecção e presença de felinos no ambiente domiciliar. As variáveis clínicas incluíram sinais, sintomas, tempo de evolução e características das lesões. Os dados laboratoriais (cultivo para *Leishmania* e fungos, exame direto, histopatologia e, quando pertinente IDR, sorologias e PCR) também foram analisados.

Para efeito de comparação as pacientes do grupo 2 e 4, indicados como controle, respectivamente de grávidas com esporotricose ou LTA, foram pareadas pela faixa etária na proporção 3:1 com os casos de infecção durante a gravidez. Para as variáveis categóricas foram obtidas frequências simples e, para as variáveis contínuas, foram obtidas medidas resumo [média  $\pm$  desvio-padrão (DP) e mediana]. A comparação entre as frequências foi feita pelos testes de qui-quadrado de Pearson. Quando os valores de somatório foram menores que 5 aplicou-se o Teste de Fisher. P-valores  $< 0,05$  indicaram diferenças significativas.

## GRUPO ESPOROTRICOSE

O grupo de mulheres grávidas com esporotricose compreendeu 12 casos, e os resultados estão publicados no artigo 1, mas apenas 08 dessas pacientes apresentavam dados que permitiam a comparação (grupo 1). E para obedecer a proporção de 3:1, 24 casos de pacientes com esporotricose não grávidas foram levantados para proceder ao pareamento e formação do grupo 2.

No grupo 1 (n=08), a idade variou de 18 a 40 anos (média de  $29,38 \pm 7,44$  anos), mediana de 30 e intervalo de confiança (95%) entre 23,15 e 35,6. O tempo de gestação variou de 12 a 32 semanas (média de  $22 \pm 9,798$  semanas) e mediana de 22. Já o tempo de evolução variou de 04 a 84 dias (média de  $46 \pm 24,658$  dias) e mediana de 56 (quadro 2).

Grupo 1	Idade (anos)	Período gestacional (semanas)	Tempo de Evolução (dias)	Número de lesões
N	8	8	8	8
Média	29,38	22	46	1
Mediana	30	22	56	1
Moda	35	12 <sup>a</sup>	56	1
Desvio-padrão	7,444	9,798	24,658	,000
Variância	55,411	96	608	,000
Range	22	20	80	0
Mínimo	18	12	4	1
Máximo	40	32	84	1
25	22,75	12	28	1
Percentil 50	30	22	56	1
75	35	32	56	1

Quadro 2: Descrição das pacientes grávidas com esporotricose (n=08) em relação à idade, período gestacional, tempo de evolução e número de lesões.

Em relação à forma clínica, 06 pacientes apresentaram a forma cutâneo-linfática e 02 apresentaram a forma fixa. O local de acometimento variou pouco, onde 06 pacientes tiveram lesão nos membros superiores e 02 nos membros inferiores. Sete pacientes apresentaram relato de contato com gato doente, enquanto 1 paciente referiu trauma com planta.

Seis pacientes realizaram tratamento de forma variada de acordo com a evolução da gestação e pós-parto. Cinco pacientes realizaram termoterapia durante a gravidez e o tempo de tratamento variou de 28 a 112 dias (média de  $65,33 \pm 11,81$  dias) e mediana de 56 dias. Uma paciente necessitou do uso de itraconazol no período pós amamentação durante 56 dias. Duas não realizaram tratamento.

Ao verificar a relação entre local da lesão e regressão foi verificado que das 06 pacientes que apresentaram lesões nos membros superiores, uma não fez tratamento e as outras cinco realizaram termoterapia. Das 02 pacientes com lesões nos membros inferiores apenas uma realizou tratamento por um período de 56 dias com itraconazol.

As pacientes apresentavam as mais diversas profissões com destaque para 02 pacientes com atividades restritas ao lar e 01 caso de uma médica veterinária. Todas habitavam na região metropolitana do Rio de Janeiro, dos quais 06 na cidade do Rio de Janeiro, 01 em Mesquita e outra em Duque de Caxias.

No grupo 2 (n=24), a idade variou de 17 a 40 anos (média de  $28,75 \pm 7,28$  anos), mediana de 30 e intervalo de confiança (95%) entre 25,68 e 31,82. Em relação a forma clínica, 15 casos com a forma linfocutânea e 09 com a forma fixa da esporotricose. O número de lesões variou entre 1 e 3. O tempo de evolução variou de 28 a 240 dias (média de  $61,33 \pm 50,243$  dias) e mediana de 42. As diferentes localizações das lesões e suas frequências estão descritas na tabela abaixo.

Tabela 2: As diferentes localizações das lesões em pacientes não grávidas com esporotricose.

Localização	N casos	%
MS	15	62,5
MI	4	16,7
dorso	1	4,2
face	3	12,5
abdome	1	4,2
Total	24	100

MS- membros superiores; MI- Membros inferiores

No grupo 2, 20 pacientes realizaram tratamento com itraconazol e o tempo de tratamento variou entre 28 a 84 dias (média de  $71,1 \pm 24,35$  dias) e mediana de 70. Duas pacientes não realizaram tratamento e 02 casos foram tratados com termoterapia por 56 dias. Quatorze pacientes com lesões nos membros superiores realizaram tratamento com itraconazol por um período que variou entre 28-112 dias, com média e mediana de 70 dias, enquanto 02 pacientes com lesões nos membros inferiores realizaram tratamento por 56 dias. Dezoito pacientes tiveram contato com gato doente e 22 pacientes habitavam na região metropolitana do Rio de Janeiro, com destaque para 11 casos da cidade do Rio de Janeiro, 04 casos de Duque de Caxias e 03 casos de Nova Iguaçu. As pacientes apresentavam as mais diversas profissões com destaque para 05 estudantes.

As principais características clínicas dos dois grupos estão resumidas no quadro 3.

grupos	Forma Clínica		Tempo de Evolução	Localização das lesões*1	
	CL	F	Média (dias) (min-max)	MMSS	MMII
Grávidas (grupo 1)	6	2	46 (4-84)	6	2
Não grávida (grupo 2)	15	9	61,33 (28 - 240)	15	4

CL- forma cutâneo-linfática; F- forma fixa da esporotricose

\*1- outras localizações- dorso (1); face (3); abdome (1).

Quadro 3: Características clínicas de pacientes grávidas e não grávidas com esporotricose na fase ativa da infecção.

A) Cruzamento entre os grupos 1 e 2 de esporotricose pela variável forma clínica:

O teste exato de Fisher não evidenciou diferenças estatísticas (P valor=0,681). O quadro 4 apresenta as diferentes formas clínicas.

Forma clínica	N (%)	p valor <sup>#</sup>
Linfocutânea	21 (65,6%)	0,681
Fixa	11 (34,4%)	
Total	32 (100%)	

# Teste exato de Fisher

Quadro 4: As diferentes formas clínicas na esporotricose e sua análise estatística. Como não houve diferença estatisticamente significativa, os dados estão apresentados como total.

B) Cruzamento entre os grupos 1 e 2 de esporotricose pela variável localização das lesões:

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em relação à localização das lesões (teste Qui-quadrado de Pearson - P valor de 0,730), com destaque para 75% de lesões nos membros superiores e 25% de lesões nos membros inferiores observados no grupo 1, enquanto que o grupo 2 apresentou 62,5% de lesões nos membros superiores, 16,7% de lesões nos membros inferiores e 12,5% de lesões na face. O quadro 5 apresenta as diferentes localizações das lesões nos grupos 1 e 2.

Localização das lesões		Grupo esporotricose		Total
		grávidas	não grávidas	
Membros superiores	N	6	15	21
	% localização	28,6%	71,4%	100%
	% grupo	75%	62,5%	65,6%
	% Total	18,8%	46,9%	65,6%
Membros inferiores	N	2	4	6
	% localização	33,3%	66,7%	100%
	% grupo	25%	16,7%	18,8%
	% Total	6,2%	12,5%	18,8%
Dorso	N	0	1	1
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	4,2%	3,1%
	% Total	0%	3,1%	3,1%
Face	N	0	3	3
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	12,5%	9,4%
	% Total	0%	9,4%	9,4%
Abdomen	N	0	1	1
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	4,2%	3,1%
	% Total	0%	3,1%	3,1%
Total	N	8	24	32
	% localização	25%	75%	100%
	% grupo	100%	100%	100%
	% Total	25%	75%	100%

Quadro 5: Apresentação das diferentes localizações das lesões e suas frequências nos grupos 1 e 2.

C) Cruzamento entre os grupos 1 e 2 de esporotricose pela variável tratamento realizado:

Como esperado, foi identificada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos (quadro 6 - teste exato de Fisher - P valor de 0,001).

Tratamento		Grupo esporotricose		Total
		grávidas	não grávidas	
Termoterapia	N	5	2	7
	% tratamento	71,4%	28,6%	100%
	% grupo	83,3%	9,1%	25%
	% Total	17,9%	7,1%	25%
Itraconazol	N	1	20	21
	% tratamento	4,8%	95,2%	100%
	% grupo	16,7%	90,9%	75%
	% Total	3,6%	71,4%	75%
Total	N	6	22	28
	% tratamento	21,4%	78,6%	100%
	% grupo	100%	100%	100%
	% Total	21,4%	78,6%	100%

04 pacientes não realizaram tratamento (02 do grupo 1 e 02 do grupo 2);  
01 paciente necessitou do uso de itraconazol no período pós amamentação.

Quadro 6: As diferentes modalidades de tratamento submetidos aos grupos 1 e 2.



D) Cruzamento entre os grupos 1 e 2 de esporotricose pela variável contato com gato doente:

Não foi detectada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à informação sobre contato prévio com gatos (teste exato de Fisher - P valor de 0,308) - quadro 7.

Contato com gato doente	Grupo esporotricose		P valor <sup>#</sup>
	grávidas	não grávidas	
N	7 (87,5%)	18 (75%)	0,308

01 paciente grávida teve contato com plantas; <sup>#</sup>Teste exato de Fisher

Quadro 7: A história epidemiológica da presença do gato doente nos grupos 1 e 2 e sua análise estatística.

E) Outros cruzamentos:

Realizamos os cruzamentos entre os grupos 1 e 2 pelas variáveis profissão, cidade e bairro e aplicamos o teste Qui-quadrado de Pearson e os p valores estão na tabela 3.

Tabela 3: Cruzamentos entre os grupos 1 e 2 pelas variáveis profissão, cidade e bairro com sua análise estatística.

variável	p valor
profissão	0,542
cidade	0,737
bairro	0,550

# teste Qui-quadrado de Pearson

## GRUPO LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA

O grupo de mulheres grávidas com LTA compreendeu 07 casos (grupo 3). E para obedecer a proporção de 3:1, 21 casos de pacientes com LTA não grávidas foram levantados para proceder ao pareamento e formação do grupo 4.

Nas 07 mulheres grávidas com LTA (grupo 3), a idade variou entre 18-40 anos (média de  $28,57 \pm 7,82$  anos), mediana 25 e intervalo de confiança (95%) entre 21,33 e 35,81. Cinco pacientes informaram o tempo de gestação, que variou entre 08-20 semanas (média de  $12,8 \pm 3,347$  semanas), mediana 12 e intervalo de confiança (95%) entre 8,73 e 20,06. O tempo de evolução variou entre 20-180 dias (média de  $80 \pm 55,678$  dias) e mediana de 60.

O diagnóstico foi baseado em cultura de *Leishmania*, sorologia, PCR, *imprint*, biópsia de lesão com histopatologia e IDRМ bateria de testes padrão do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses para o diagnóstico de LTA). A positividade nos testes variou entre 1-2 (média de  $1,86 \pm 0,378$ ) e mediana de 2. Todos os casos foram confirmados como LTA. O quadro abaixo apresenta a frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos. Algumas pacientes apresentaram positividade em diferentes testes. O quadro abaixo apresenta a frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos.

Testes diagnósticos	IDRM	sorologia	cultura	PCR	<i>imprint</i>	histopatologia
N positivos	5	7	6	1	1	6
N negativos	0	0	1	6	6	1

N - 7 pacientes grávidas com LTA. Algumas pacientes apresentaram positividade em diferentes testes. 02 pacientes não realizaram IDRМ.

Quadro 8: Frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos aplicados em 07 pacientes grávidas com LTA.

Também analisamos o número de lesões (paciente 02, 03, 04 e 07: 1 lesão; paciente 01, 05 e 06: 2 lesões). Já o tamanho das lesões variou entre 2-12 cm em seu maior diâmetro (média de  $4 \pm 3,579$  cm) e mediana de 2,5. Todas as pacientes possuíam lesões ulceradas, das quais 03 com fundo granuloso. Em relação às bordas, 04 pacientes apresentaram bordas infiltradas e 03 com bordas elevadas.

Em relação ao local de acometimento, 05 pacientes (pacientes 01, 02, 04, 06 e 07) apresentaram lesão no membro inferior, 01 paciente (paciente 05) apresentou lesões em ambos os membros superiores e inferiores e 01 paciente (paciente 03) apresentou lesão no membro superior (tabela 4).

Tabela 4: As diferentes localizações das lesões em pacientes grávidas com LTA.

Localização	N de casos	%
MS	1	14,3
MI	5	71,4
MS e MI	1	14,3
Total	7	100

MS- membros superiores; MI- Membros inferiores

A histopatologia foi sugestiva de diagnóstico em 06 casos, onde o padrão crônico granulomatoso da infecção foi visualizado em 05 casos (83,3%) e o agente causal (formas amastigotas) foram visualizadas em 02 casos (33,3%). A cultura foi positiva em 85,7% dos casos e a sorologia foi reagente em 100% dos casos.

Em relação ao acompanhamento, as pacientes não foram submetidas a nenhum tratamento durante a gestação. Passado esse período a paciente 01 fez uso de glucantime por 28 dias. As pacientes 05 e 06 fizeram uso de anfotericina B por 28 dias com cicatrização das lesões. As pacientes 02, 03, 04 e 07 não realizaram tratamento. No caso da paciente 02, vinte dias após o parto houve epitelização da lesão, e após cerca

de seis meses houve desaparecimento da crosta, tendo a lesão tomado o aspecto cicatricial que permanece até o presente momento. As pacientes que necessitaram de tratamento no período pós-parto apresentavam lesões nos membros inferiores.

Todas as pacientes eram provenientes do estado do Rio de Janeiro, sendo 05 pacientes da região metropolitana (Campo Grande e Padre Miguel) e 02 pacientes do interior do estado (São Fidélis), na região Norte Fluminense. Apresentavam diferentes ocupações, com o predomínio de atividades restritas ao lar.

Foram analisadas 21 mulheres não-grávidas com LTA (grupo 4) e a idade variou entre 18-39 anos (média de  $28,19 \pm 7,202$  anos) com de mediana 26 anos e intervalo de confiança (95%) entre 24,91 e 31,47.

O diagnóstico foi baseado em cultura de *Leishmania*, sorologia, PCR, *imprint*, biópsia de lesão com histopatologia e IDR (bateria de testes padrão do Laboratório de Pesquisa Clínica e Vigilância em Leishmanioses para o diagnóstico de LTA). A positividade nos testes variou entre 2-5 (média de  $3,19 \pm 0,190$ ) e mediana de 3. Algumas pacientes apresentaram positividade em diferentes testes.

O quadro abaixo apresenta a frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos.

Testes diagnósticos	IDRM	sorologia	cultura	PCR	imprint	histopatologia
Positivos	17	18	14	4	8	15
Negativos	0	3	4	17	5	4
Total	17	21	18	21	13	19

N - 21 pacientes não grávidas com LTA. 04 pacientes não realizaram IDR.

Quadro 9: Frequência de positividade dos diferentes testes diagnósticos aplicados em 21 pacientes não grávidas com LTA.

O tempo de evolução variou entre 20-180 dias (média de  $78,10 \pm 45,811$  dias) e mediana de 75. O número de lesões variou de 1-5 (média de  $1,71 \pm 1,146$ ) e mediana de 1. Já o

tamanho das lesões variou entre 0,8-9,0 cm em seu maior diâmetro (média de  $3,465 \pm 2,0790$  cm) e mediana de 2,850 cm.

Dezessete pacientes apresentaram lesões ulceradas, das quais 09 com bordas infiltradas e 01 com borda elevada, 06 de fundo granuloso e 04 com presença de secreção. Quatro pacientes apresentaram lesões em forma de placa. As diferentes localizações das lesões estão apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 5: As diferentes localizações das lesões em pacientes não grávidas com LTA.

Localização das lesões	N de casos	%
MS	9	42,9
MI	8	38,1
dorso	1	4,8
face	1	4,8
abdome	1	4,8
MS e MI	1	4,8
Total	21	100

MS- membros superiores; MI- Membros inferiores

Na histopatologia, o padrão crônico granulomatoso da infecção foi observado em 15 casos (78,9%) e inespecífica em outros 04 casos. O agente causal (formas amastigotas) foi visualizado em 12 casos. Treze pacientes realizaram *imprint* com positividade em 08 casos (61,5%). A cultura foi realizada em 18 casos e positiva em 14 casos (77,8%), a sorologia foi realizada nos 21 casos, sendo reagente em 18 casos (85,7%). A IDRM foi positiva em 17 casos (81%).

O tratamento foi realizado com glucantime® (Suzano, Sanofi-Aventis Farmacêutica LTDA) em 20 casos e o tempo de tratamento variou entre 28-56 dias (média de  $29,4 \pm 6,261$ ), mediana de 28 dias e intervalo de confiança (95%) entre 26,47 e 32,33.

As 21 pacientes eram provenientes do estado do Rio de Janeiro, onde 14 pacientes são da região metropolitana (10 da cidade do RJ), 02 da região serrana (01 de Teresópolis e 01 de Cordeiro), 02 da região sul fluminense (Barra Mansa), 03 da região norte fluminense (São Fidélis). Apresentavam diferentes ocupações, com o predomínio de atividades restritas ao lar (06 casos).

A) Cruzamento entre os grupos 3 e 4 de LTA pela variável localização das lesões:

No quadro abaixo, apresentamos as diferentes localizações das lesões nos grupos 3 e 4. Não foram encontradas diferenças significantes quando comparados (teste Qui-quadrado de Pearson - P valor de 0,532).

Localização das lesões		Grupo LTA		Total
		grávidas	não grávidas	
Membros superiores	N	1	9	10
	% localização	10%	90%	100%
	% grupo	14,3%	42,9%	35,7%
Membros inferiores	N	5	8	13
	% localização	38,5%	61,5%	100%
	% grupo	71,4%	38,1%	46,4%
Dorso	N	0	1	1
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	4,8%	3,6%
Face	N	0	1	1
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	4,8%	3,6%
Abdomen	N	0	1	1
	% localização	0%	100%	100%
	% grupo	0%	4,8%	3,6%
MMSS e MMII	N	1	1	2
	% localização	50%	50%	100%
	% grupo	14,3%	4,8%	7,1%
Total	N	7	21	28
	% Total	25%	75%	100%

MMSS e MMII - lesões em ambos os membros superiores e membros inferiores

Quadro 10: As diferentes localizações das lesões e suas frequências nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.

B) Cruzamento entre os grupos 3 e 4 de LTA pela variável tratamento realizado:

Aplicamos o teste exato de Fisher, com o P valor com diferença significativa (0,012). O quadro 11 mostra os diferentes tratamentos propostos aos grupos 3 e 4.

Tratamento		Grupo LTA		Total
		grávidas	não grávidas	
Glucantime®	N	1*	20	21
	% tratamento	4,8%	95,2%	100%
	% grupo	33,3%	100%	91,3%
	% Total	4,3%	87%	91,3%
Anfotericina B	N	2	0	2
	% tratamento	100%	0%	100%
	% grupo	66,7%	0%	8,7%
	% Total	8,7%	0%	8,7%
Total	N	3	20	23
	% tratamento	13%	87%	100%
	% grupo	100%	100%	100%
	% Total	13%	87%	100%

\*01 paciente fez uso de Glucantime® após amamentação (contra-indicação formal em gestantes)

Quadro 11: As frequências dos diferentes tratamentos propostos aos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.

B) Cruzamento entre os grupos 3 e 4 de LTA pela variável diferentes testes diagnósticos:

Para a variável sorologia também não foram encontradas diferenças entre os grupos (teste exato de Fisher - P valor de 0,551). A possibilidade de variação na titulação de



anticorpos (1/40, 1/80, 1/160, 1/320) também não evidenciou diferenças entre os grupos (P valor de 0,298).

Sorologia		Grupo LTA		Total
		grávidas	não grávidas	
Reagente	N	7	18	25
	% sorologia	28%	72%	100%
	% grupo	100%	85,7%	89,3%
	% Total	25%	64%	89,3%
Não reagente	N	0	3	3
	% sorologia	0%	100%	100%
	% grupo	0%	14,3%	10,7%
	% Total	0%	10,7%	10,7%
Total	N	7	21	28
	% sorologia	25%	75%	100%
	% grupo	100%	100%	100%
	% Total	25%	75%	100%

Quadro 12: As frequências da variável sorologia (reagente ou não) nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.

Também não foram detectadas diferenças quanto à positividade de culturas para isolamento de parasita (P valor =1).

Cultura		Grupo LTA		Total
		grávidas	não grávidas	
Positivo	N	6	14	20
	% cultura	30%	70%	100%
	% grupo	85,7%	77,8%	80%
	% Total	24,0%	56,0%	80%
Negativo	N	1	4	5
	% cultura	20%	80%	100%
	% grupo	14,3%	22,2%	20%
	% Total	4,0%	16,0%	20%
Total	N	7	18	25
	% cultura	28%	72%	100%
	% grupo	100%	100%	100%
	% Total	28%	72%	100%

Quadro 13: Os resultados da cultura para *Leishmania* em meio NNN nos grupos de grávidas e não grávidas com LTA.

As variáveis histopatologia, visualização do agente causal (formas amastigotas), infiltrado inflamatório com padrão crônico granulomatoso e imprint também foram testados entre os grupos 3 e 4 e não foram detectadas diferenças significantes - teste exato de Fisher - P valor de 0,350 (histopatologia), 0,350 (visualização do agente causal), 1 (padrão crônico granulomatoso) e *imprint* (0,429).

C) Cruzamento entre os grupos 3 e 4 de LTA para a variável características das lesões:

Pelo teste de Fisher, os P valores não demonstraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos e estão demonstrados na tabela abaixo.

Tabela 6: As variáveis características das lesões e sua análise estatística na comparação entre os grupos 3 e 4.

Característica das lesões	p valor <sup>#</sup>
úlceras	0,545
placa	0,545

---

#Teste exato de Fisher

D) Outras comparações entre os grupos 3 e 4 pelos critérios local de residência (p 0,873), bairro (p 0,744) e profissão (p 0,591), o teste Qui-quadrado de Pearson não mostrou diferença significativa.

## 7- DISCUSSÃO

Neste trabalho descrevemos as características clínicas de duas infecções - LTA e esporotricose - em grávidas acompanhadas durante a gestação e pós-parto e comparamos estas características com pacientes mulheres não grávidas de mesma faixa etária. De um modo geral não foram encontradas diferenças significativas quando os dois grupos foram comparados dentro da mesma infecção, sugerindo que a gestação não modifica substancialmente a evolução das infecções, pelo menos no grupo estudado. Infelizmente o pequeno número de pacientes analisadas não permite informações definitivas.

Várias doenças infecciosas com acometimento de pele e mucosas apresentam semelhança clínica. Entre elas podemos citar a LTA e a esporotricose. Desde 1998 ocorre um surto de esporotricose no município do Rio de Janeiro e arredores, sob a forma de zoonose, sendo o gato o principal elo na cadeia epidemiológica (de Lima Barros et al, 2001). Alguns animais (ratos, tatus, esquilos e cães) têm sido relacionados à transmissão do *S. schenckii*, mas os felinos apresentam o maior potencial zoonótico de transmissão devido à grande quantidade de leveduras nas suas lesões (Schubach et al, 2003) e o convívio íntimo desses animais com humanos facilitaria a infecção.

No estado do Rio de Janeiro, a área onde os casos são verificados é muitas vezes superposta à área endêmica de LTA. Além do mais, com a infecção ocorrendo na proximidade ou no interior dos domicílios, o risco de infecção em populações vulneráveis como gestantes aumenta. Assim, é preciso obter informações sobre a evolução das infecções neste grupo, como forma de criar subsídios ao correto manejo dos mesmos.

Quando pacientes de esporotricose foram avaliados, se verificou que a esporotricose não se mostrou uma doença relacionada à escolaridade, mas sim influenciada pelos hábitos e estilos de vida. Está relacionada a populações pobres da cidade que têm uma

determinada condição ambiental: pavimentação incompleta, casa com jardim, solo exposto e a presença de felino, fechando o ciclo gato-ambiente-homem (Marques, 2000). É uma doença epidêmica na região metropolitana do Rio de Janeiro, talvez em razão da presença do fungo no ambiente e das condições favoráveis à manutenção do seu ciclo de transmissão. Com a difusão da doença em área urbana e a ausência de medidas adequadas de controle por parte do poder público, aumenta a possibilidade de atingir grupos populacionais em situação de vulnerabilidade, levando, inclusive, ao desenvolvimento de quadros mais graves da doença (Silva et al, 2012), como a forma disseminada, podendo levar ao óbito, e outras morbidades associadas, como o HIV+ (Freitas et al, 2010).

A LTA é doença infecciosa bem conhecida no Rio de Janeiro e a transmissão é feita no domicílio ou peridomicílio por picadas de fêmeas de flebotomíneos infectadas. Assim como para a esporotricose, o risco de casos de LTA em mulheres grávidas deve ser lembrado. Durante a gravidez, ocorrem várias alterações da organização fisiológica do organismo e o sistema imunológico sofre adaptações para acomodar o feto. Dentro da gravidade potencial das infecções durante a gravidez focamos na descrição clínica de casos de esporotricose e LTA atendidos no ambulatório VigiLeish do INI – Fiocruz.

Na análise da casuística de atendimentos para esporotricose do INI/Fiocruz foram recuperados 12 casos de esporotricose em mulheres grávidas com 10 pacientes com a forma cutâneo-linfática e 02 pacientes com a forma fixa da esporotricose. Na história epidemiológica, a arranhadura ou mordedura por gatos foram citados em 11 casos e apenas 01 paciente teve contato com plantas, o que sugere que a contaminação se deu preferencialmente pela inoculação traumática do fungo. O quadro clínico das gestantes com esporotricose humana transmitida pelo gato não diferiu da esporotricose clássica, predominando as formas linfocutâneas. As mulheres, por serem as que geralmente

cuidam dos animais, são as mais susceptíveis à infecção e devido a sua baixa frequência ainda assim pode ser considerada doença infecciosa incomum na gravidez (Costa et al, 2011). Costa et al. (2011) avaliaram 5 gestantes diagnosticadas na Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) com resultados semelhantes aos nossos.

Na LTA, os sete casos identificados apresentaram quadro clínico semelhante às pacientes não grávidas e não foram encontrados indicadores importantes que demonstrassem diferenças clínicas ou laboratoriais entre os dois grupos.

A literatura apresenta alguns relatos de resolução espontânea da esporotricose e LTA (Bargman 1981; Bargman, 1983; Ministério da Saúde, 2010b). O trabalho de Barros et al (2004) mostrou que 7,3% dos pacientes com esporotricose acompanhados mostraram regressão espontânea das lesões cutâneas. Foi inclusive publicado um relato de caso de esporotricose linfo-cutânea em uma gestante com resolução sem intervenção. Neste caso, a paciente era médica veterinária e tinha sido mordida por um gato. No momento do diagnóstico, a paciente se encontrava na sexta semana de gestação. As lesões não foram tratadas e na 28ª semana de gravidez a ulceração cicatrizou e os abscessos sofreram involução. A criança nasceu saudável (Almeida Jr et al, 2009).

Na LTA, foram publicados alguns relatos de caso de infecção em mulheres grávidas e recentemente nosso grupo acompanhou longitudinalmente duas gestantes com LTA demonstrando uma manutenção ou exacerbação limitada da lesão durante a gravidez. No período foi também verificado que a resposta imune tende a apresentar perfil de imunomodulação com predominância de IL-10 e baixa de IFN- $\gamma$  (Conceição-Silva et al, 2013). O quadro de imunomodulação era revertido após o parto com uma delas apresentando cura espontânea precoce e outra recebendo tratamento após o fim da amamentação.

Dentro deste quadro surge uma questão, como tratar as pacientes gestantes?

A partir do início da década de 60 do século passado, quando ocorreu a “tragédia da talidomida”, houve um crescente interesse e preocupação com a administração de medicamentos durante a gravidez e lactação (Rozas, 2004). A placenta durante a gravidez se interpõe entre a mãe e o feto, entretanto, não funciona como uma “barreira”, mas sim, como uma membrana bastante permeável à grande maioria das substâncias ingeridas pela gestante (Rozas, 2004).

Em 1979, nos EUA, o *Food and Drug Administration* (FDA) estabeleceu os fatores de risco (categorias A, B, C, D e X) para o uso de medicamentos durante a gravidez. Categoria A: estudos controlados em mulheres e animais não demonstraram nenhum risco para o concepto. Portanto, são drogas inócuas. Categoria B: estudos em animais não demonstraram um risco fetal, mas não há estudos controlados no ser humano. Portanto, as drogas são classificadas como provavelmente inócuas. Neste grupo encontramos a Anfotericina B e a Terbinafina. Categoria C: não há pesquisas controladas na mulher, ou elas não são disponíveis em mulheres e animais. Essas drogas somente deverão ser administradas se o benefício esperado justificar o potencial de risco para o feto. Neste grupo situam-se os derivados azólicos e antimoniais, usados como drogas de primeira escolha no tratamento da esporotricose e leishmaniose, respectivamente. Categoria D: há evidências de riscos para o feto humano, mas os benefícios do uso na gestante podem justificá-los (exemplo: se o medicamento for necessário em uma situação de risco iminente, ou para tratar uma doença grave quando não existem outros medicamentos mais seguros, ou se forem ineficazes). A solução saturada de iodeto de potássio é classificada neste grupo. Categoria X: estudos em animais e humanos demonstraram anormalidades fetais. A droga está contra-indicada para mulheres que estão ou irão ficar grávidas (Rozas, 2004).

Um problema para o médico ao prescrever para uma gestante é que são poucos os medicamentos que pertencem às categorias A e B do FDA; a maioria pertence à categoria C e, daí, deve-se sempre ter em mente o conceito de risco *versus* benefício. As substâncias provavelmente teratogênicas (categoria D), ou seguramente teratogênicas (categoria X) constituem, felizmente, um grupo relativamente pequeno (Rozas, 2004).

As pacientes estudadas no presente trabalho não receberam medicação específica durante a gravidez e o controle da evolução das lesões foi realizado por cuidados locais, incluindo termoterapia e prevenção de infecções bacterianas secundárias.

Na gravidez, o ideal é não medicar, principalmente se a doença não vai afetar a saúde materno-fetal. Por isso, é importante reunir os especialistas interessados - obstetra, dermatologista, infectologista - para que haja ampla discussão e consenso sobre a necessidade de instituir algum tratamento, em especial se ele for de uso sistêmico (Costa, 2011). Na esporotricose, a terapia com azólicos nas gestantes deve ser evitada devido a seu potencial teratogênico e embriotóxico, sendo todos considerados de categoria C (Rozas, 2004; Costa, 2011). A anfotericina B é classificada como droga de categoria B (Rozas, 2004; Costa et al, 2011) e é indicada no tratamento da esporotricose disseminada, extracutânea e sistêmica e em casos de resistência às drogas de primeira escolha para leishmaniose (Ministério de Saúde, 2010b; Costa et al, 2011). Não há relatos sobre efeitos deletérios ao feto, sendo recomendada no tratamento da esporotricose grave durante a gestação e nos casos de LTA cujo tratamento é solicitado, embora a frequência de seus efeitos adversos, tais como hiperpirexia, náuseas, vômito, anemia e toxicidade renal, limite sua escolha (Costa et al, 2011). A terbinafina, usada no tratamento da esporotricose é considerada droga de categoria B, o que significa que não há estudos sobre sua segurança nesse grupo de pacientes e, portanto, seus efeitos sobre



o feto são desconhecidos (Bennett, 2006). Na casuística de 5 casos de esporotricose em gestantes de Costa et al (2011), uma paciente era veterinária e contraiu esporotricose ao tratar um animal profissionalmente. Iniciou tratamento com terbinafina e descobriu a gestação em vigência do uso de terbinafina oral. A gestação foi a termo e o parto, normal. Essa paciente fez uso de 500 mg de terbinafina por dia por um período de 125 dias. A terbinafina pode se configurar como alternativa relativamente segura em alguns casos, mas com ressalva, uma vez que a terbinafina é excretada no leite materno, por isso mães que utilizam tratamento oral com cloridrato de terbinafina não devem amamentar (Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1996). Como os estudos clínicos ainda não são conclusivos, deve-se evitar seu uso durante a gravidez, a menos que as potenciais vantagens superem os possíveis riscos.

De Santis et al (2009) estudaram grávidas expostas ao itraconazol no primeiro trimestre de gestação e concluíram que as crianças não estavam em maior risco de anomalias congênitas, mas as taxas de aborto espontâneo e induzido foram maiores no grupo exposto em relação ao grupo controle.

Devido aos riscos potenciais do tratamento medicamentoso, a termoterapia pode desempenhar um papel importante no tratamento de pacientes que não são candidatos apropriados para a terapia sistêmica. Pacientes grávidas, para quem a terapia sistêmica é desaconselhável, foram tratados com termoterapia com bons resultados (Badgwell Doherty et al, 2010). O ambulatório do VigiLeish (INI-Fiocruz) tem usado a termoterapia nos casos de LTA e esporotricose onde o tratamento não é possível ou como terapia coadjuvante (comunicação pessoal).

Outros dados de literatura corroboram o uso da termoterapia no tratamento de lesões tegumentares. Thomas et al (1951) observaram a utilidade da termoterapia no tratamento da esporotricose por acaso, quando um paciente com esporotricose apresentou

regressão da lesão após desenvolver febres intermitentes provocadas por administração da vacina tifóide para uma uveíte não relacionada. E desde então tem havido vários relatos de tratamentos bem-sucedidos com termoterapia nos casos de esporotricose em sua forma fixa e linfocutânea em adultos e crianças, tanto com ou sem terapia sistêmica associada (Galiana et al, 1963; Laca, 1964; Trejos & Ramirez, 1966; Lii et al, 1973; Sutherland et al, 1980; Takahashi et al, 1981).

Romig et al (1972) publicaram um relato de caso de uma dona de casa com 22 anos que desenvolveu esporotricose na face no primeiro trimestre da gravidez e que se beneficiou da termoterapia com cura da lesão sem terapia medicamentosa. Na série de casos de Agarwal e cols (2008) uma paciente era gestante e foi tratada com calor local, obtendo cura das lesões.

No trabalho de Costa et al (2011) todas as cinco pacientes de esporotricose levaram a gestação a termo e em 4 os seus filhos nasceram sadios. Ocorreu um caso de óbito mas os autores afirmaram que a morte dessa criança não teve relação com a esporotricose, pois a lesão estava envolvendo espontaneamente e a gestante não recebeu medicação sistêmica, apenas calor local. Os mesmos autores relatam ainda que não houve necessidade de continuar o tratamento após o parto em nenhuma paciente; todas ficaram curadas e não houve prejuízo materno-fetal com nenhuma abordagem terapêutica. Na LTA, a termoterapia também tem sido usada de forma empírica, sem estudo sistemático. A princípio não existe risco da infecção se disseminar até o feto nos casos de esporotricose localizada e de LTA. E até o momento, é desconhecida a possibilidade de transmissão vertical na esporotricose (localizada ou disseminada) [Gutierrez-Galhardo et al, 2015] e nas formas tegumentares da leishmaniose (LTA), mas há casos esporádicos de transmissão vertical da forma visceral da leishmaniose (Ministério da Saúde, 2010b).

Ao nosso conhecimento não existem estudos específicos e/ou conclusivos sobre o tratamento da esporotricose e LTA durante a gravidez. Em relação aos 12 casos de esporotricose aqui avaliados, baseados na sensibilidade do fungo a altas temperaturas no tratamento da cromomicose (Tagami e cols, 1979), as pacientes foram orientadas ao uso de termoterapia (calor local - 42°C a 43°C) com compressas de água quente por cerca de 15 a 20 minutos, três vezes ao dia como alternativa terapêutica em gestantes. Oito pacientes foram curadas com a termoterapia e 02 pacientes tiveram que usar itraconazol após o parto. E as outras duas se perderam no follow-up. O tempo de tratamento com a termoterapia variou de quatro a 16 semanas, com média de 7,7 semanas. E publicamos o relato desses casos e seu acompanhamento clínico, demonstrando a possibilidade de controle das lesões por termoterapia durante a gravidez (Ferreira et al, 2012). As pacientes de LTA mantiveram as lesões limitadas durante a gravidez e não foram observadas disseminação à distância ou outras intercorrências. O *Sporothrix schenckii* parece ser sensível à termoterapia primeiramente por causa dos efeitos antimicrobianos diretos e, secundariamente, pelo aumento do fluxo sanguíneo relacionados com o calor que potencializam as reações imunológicas nos locais de infecção. A hipertermia tem se mostrado como causa de dano direto ao *S. schenckii*, uma vez que a inibição do crescimento do fungo ocorre acima de 38,5°C (Hiruma & Kagawa, 1983). Não se tem dados conclusivos quanto aos protozoários do gênero *Leishmania*. Hiruma & Kagawa (1986) estudaram os efeitos da hipertermia na fagocitose e eliminação do *S. schenckii* por leucócitos polimorfonucleares (PMN). Não houve efeito da hipertermia na taxa de fagocitose, mas a taxa de eliminação do *S. schenckii* por PMN estava significativamente aumentada a 40°C. A termoterapia parece ser bem tolerada e apresenta poucos efeitos colaterais (transpiração, hiperpigmentação temporária da área tratada e atrito ocasional no caso do

banho de imersão) [Sutherland et al, 1980]. As lesões cicatriciais podem ser atróficas ou queiloideanas (Trejos & Ramirez, 1966). E existem relatos de queimaduras superficiais com aparelho de luz infravermelha (Hiruma et al, 1992). O dermatologista também deve estar atento ao eritema *ab igne*, que é uma lesão reticular pigmentada com telangiectasias na pele, causada pela exposição prolongada ao calor (43 a 47°C) [Giraldi et al, 2011].

A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) tem sido usada desde o início de 1900 e era o tratamento padrão para esporotricose cutânea até os anos 1990 (Kauffmann et al, 2007). Por ser eficaz, ainda é muito utilizada no nosso meio para o tratamento da esporotricose cutânea (Yamada et al, 2011; de Resende & Franco, 2001; Abanti et al, 2010; Agarwal et al, 2008). No entanto, é contraindicado o uso da SSKI na gestação, pois está associado a hipotireoidismo neonatal, tireomegalia, obstrução respiratória fetal e parto prolongado (Costa et al, 2011). Outros efeitos adversos também foram descritos como náusea, gosto metálico, iododerma e iodismo (Sterling & Heymann, 2000; Leshner et al, 1994.), estando entre as drogas da categoria D e contra-indicado na gravidez (Sterling & Heymann, 2000; Leshner et al, 1994; Costa et al, 2011).

A característica imunomoduladora do iodeto de potássio justifica seu mecanismo de ação nas doenças inflamatórias e desordens imune-mediadas. No entanto, o alvo exato no qual age o iodeto na complexa via imunológica em cada uma dessas doenças é desconhecido. A falta de investigações científicas nesta área poderia ser justificada pela falta de interesse da indústria farmacêutica nesta droga antiga e pouco rentável (Costa et al, 2013).

A capacidade do iodeto de potássio destruir diretamente microorganismos continua a ser especulada. Embora a literatura farmacológica afirme que o iodeto de potássio não tenha nenhuma atividade antifúngica *in vitro*, um estudo mostra que ocorre uma lise celular

quando as estruturas leveduriformes do *Sporothrix schenckii* são expostas a concentrações elevadas da droga através da liberação de enzimas lisossomais (Sweetman, 2009; Hiruma & Kagawa, 1987).

O leite materno que serve de elo entre a nutriz e o recém-nascido também contém a maioria dos medicamentos ingeridos pela mãe, mas frequentemente em concentrações menores. Devido ao risco de presença de SSKI no leite materno, caso persistam as lesões, as pacientes devem aguardar o final da amamentação para tratamento farmacológico, evitando prejuízos ao lactente (Rozas, 2004). A terbinafina é excretada no leite materno, por isso as mães não devem amamentar (Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1996). É aconselhável, portanto, não prescrever qualquer medicamento à lactante, a menos que seja absolutamente indispensável (Rozas, 2004).

Os testes quiquadrado de Pearson e exato de Fisher foram citados na metodologia e utilizados para verificar associações entre as variáveis qualitativas. O teste exato de Fisher foi utilizado quando os valores esperados e observados foram inferiores a cinco. A comparação entre casos (grávidas) e controles (não grávidas) em relação à idade mostrou que o pareamento foi bem-sucedido, com diferença não significativa entre casos e controles.

Houve diferença estatisticamente significativa com relação ao tratamento nas duas doenças, o que era de se esperar, porque as grávidas não puderam realizar o tratamento preconizado.

O diagnóstico de LTA abrange aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais (pesquisa parasitológica e diagnóstico imunológico). Frequentemente a associação de alguns desses elementos é necessária para se chegar ao diagnóstico final e as grávidas com LTA tiveram um menor número de exames positivos que as não grávidas, o que é digno de nota.

Nossos resultados demonstram que, com exceção da necessidade de cuidados na administração do tratamento, os casos de esporotricose em mulheres grávidas não parecem diferir da população geral. O mesmo ocorre na LTA. Confirmamos ainda dados da literatura demonstrando que, quando o tratamento é contra-indicado, a termoterapia é uma alternativa para o controle da infecção.

Em adição aos dados aqui apresentados, é importante salientar que o pleomorfismo das lesões de esporotricose e LTA enfatiza a importância da realização de um bom diagnóstico diferencial, especialmente com ectima, abscesso bacteriano e entre esporotricose e LTA; LTA e esporotricose devem ser incluídas no diagnóstico diferencial de lesões localizadas, papulosas, crostosas, pápulo-ulcerosas ou nodulares que não respondem à terapia antibiótica (Barros et al, 2008; Solano, 1965; Burch et al, 2001). Lyra et al (2015) afirma que na esporotricose, a lesão cutânea característica é a goma, mas a lesão também pode ser verrucosa, placa, nódulo ou úlcera e que o diagnóstico diferencial com a leishmaniose cutânea (devido à sobreposição de áreas endêmicas) e outras doenças verrucosas, como cromomicose, tuberculose e paracoccidiodomicose devem ser sempre considerados.

A descrição clássica de que as lesões ulceradas predominam na leishmaniose, enquanto que as gomas e linfangite predominam na esporotricose é válida, mas existem exceções a esta regra. O trabalho de Lyra et al (2015) mostrou que o aspecto da cicatriz pode ser útil e importante para o diagnóstico diferencial, uma vez que na leishmaniose, as cicatrizes são geralmente hipocrômicas, atróficas ou hipertróficas e tendem a manter o tamanho da úlcera inicial, enquanto que na esporotricose existe uma tendência das lesões de se tornarem cicatrizes lineares, independente da forma original da lesão ou das linhas de tensão da pele. A presença de áreas atróficas misturados com áreas de

hipertrofia dão a cicatriz uma aparência única e permitem uma boa diferenciação clínica nos casos em que as cicatrizes coexistirem com a doença ativa.

Dermatologistas devem estar cientes da possibilidade de esporotricose relacionadas com o contato com gatos infectados, mesmo quando os pacientes são provenientes de área endêmica de LTA. Em adição, o aumento do turismo no Brasil, particularmente em associação com grandes eventos desportivos internacionais, torna importante que os profissionais de saúde de outros países estejam cientes desta epidemia (Ferreira et al, 2015).

Pesquisas clínicas envolvendo populações vulneráveis como as mulheres grávidas devem ser conduzidas com extremo cuidado e não são impossíveis de serem realizadas, mas podem certamente se tornar eticamente ultrajantes na ausência de vigilância adequada e de reconhecimento contínuo da vulnerabilidade das populações.

## 8- Conclusões

- O quadro clínico das gestantes com esporotricose humana transmitida pelo gato não diferiu da esporotricose clássica, predominando as formas linfocutâneas. Na LTA, as grávidas identificadas apresentaram quadro clínico semelhante às pacientes não grávidas, com predomínio de úlceras e não foram encontrados indicadores importantes que demonstrassem diferenças clínicas ou laboratoriais entre os grupos (LTA e esporotricose).
- As duas infecções (LTA e esporotricose) em grávidas acompanhadas durante a gestação e pós-parto, sugeriram que a gestação não modifica substancialmente a evolução dessas infecções.
- De acordo com os resultados aqui obtidos não houve evidência de que a infecção (esporotricose ou LTA) tenha comprometido o feto.
- Duas formas de tratamento foram recomendadas às gestantes: termoterapia ou conduta expectante. Se a lesão for pequena e localizada e a gestante não apresentasse outras intercorrências, o ideal é que seja adotado tratamento conservador com calor local até a época do parto, quando, então, a evolução clínica poderá ser reavaliada. Se houver opção pela amamentação, o tratamento deveria continuar suspenso.
- O pleomorfismo das lesões de esporotricose e LTA enfatiza a sua importância no diagnóstico diferencial de lesões localizadas, papulosas, crostosas, pápulo-ulcerosas ou nodulares que não respondem à terapia antibiótica. Os profissionais de saúde devem estar cientes da possibilidade de esporotricose relacionadas com o contato com gatos infectados, mesmo quando os pacientes são provenientes de área endêmica de LTA.



## 9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abanti S, Abhishek D, Pijush KD, Nilay KD. Fixed cutaneous sporotrichosis: a diagnostic challenge overcome by incidental discovery of asteroid bodies. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2010; 20: 120-122.

Abbas, Abul K, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology*. 5.ed. Philadelphia: Saunders, 2003. 562p.

Acar N, Ustunel I, Demir R. Uterine natural killer (uNK) cells and their missions during pregnancy: a review. *Acta Histochem*. 2011;113(2):82-91.

Agarwal S, Gopal K, Umesh, Kumar B. Sporotrichosis in Uttarakhand (India): a report of nine cases. *Int J Dermatol*. 2008;47:367-71.

Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessieres MH, Thulliez P, Filisetti D, Pelleoux H, Marty P, Dardé ML. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *Journal of Infectious Diseases*, 2002; 186: 684-689.

Alecrim WD, Espinosa FE, Alecrim MG. *Plasmodium falciparum* infection in the pregnant patient. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14:83-95.

Almeida Jr HL, Lettnin CB, Barbosa JL, Dias MC. Spontaneous resolution of zoonotic sporotrichosis during pregnancy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009; 51(4): 237–238.

Almeida-Paes R, Pimenta MA, Pizzini CV, Monteiro PC, Peralta JM, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Use of mycelial-phase *Sporothrix schenckii* exoantigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporotrichosis by antibody detection. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(3):244-249.

al-Tawfiq JA, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Clin. Infect. Dis*. 1998; 26(6):1403-1406.

Amato VS, de Andrade HF, Duarte M. Mucosal leishmaniasis: in situ characterization of the host inflammatory response, before and after treatment. *Acta Trop*. 2003; 85:39-49.

Anchang-Kimbi JK, Achidi EA, Nkegoum B, Sverremark-Ekström E, Troye-Blomberg M. Diagnostic comparison of malaria infection in peripheral blood, placental blood and placental biopsies in Cameroonian parturient women. *Malar J*. 2009;8: 126.

Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Mariné M, Gené J, Cano J, Guarro J. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol Infect* 2009;15: 651-655.

Asmar BL, Abdl-Hag N. Nontyphoidal *Salmonella* infection in children: relation to bacteremia, age and infecting serotype. *Infect. Dis.* 2015; 12:1-5.

Badgwell Doherty C, Doherty SD, Rosen T. Thermotherapy in dermatologic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62 (6): 909-27.

Bargman H. Sporotrichosis of the skin with spontaneous cure: report of a second case. *J. Amer. Acad. Derm.* 1983; 8: 261-262.

Bargman H. Successful treatment of cutaneous sporotrichosis with liquid nitrogen: report of three cases. *Mycoses.* 1995; 38: 285-7.

Bargman HB. Sporotrichosis of the nose with spontaneous cure. *Canad. med. Assoc. J.* 1981;124: 1027.

Bari Au, Rahman Sb. Correlation of clinical, histopathological, and microbiological findings in 60 cases of cutaneous leishmaniasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:28-32.

Barros MB, Schubach A de O, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, Reis RS, Wanke B, Marzochi KB, Conceição MJ. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004; 38:529-35.

Barros MBL, Schubach A, Francesconi-do-Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Schubach TMP, Conceição-Silva F, et al. Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio De Janeiro. *Acta Trop.* 2005; 93(1):41-47.

Barros MB de L, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clinical Microbiology Reviews.* 2011;24(4):633-654.

Barros MBL, Schubach AO, Schubach TMP, Wanke B, Lambert-Passos SR. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. *Epidemiol Infect.* 2008; 136(9): 1192-1196.

Barros MBL, Schubach TP, Coll JO, Gremião ID, Wanke B, Schubach A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. *Rev Panam Salud Publica.* 2010; 27 (6):455–60.

Bazer FW, Wu G, Spencer TE, Johnson GA, Burghardt RC, Bayless K. Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Mol Hum Reprod.* 2010;16(3):135-52.

Belkaid Y, Stebut EV, Mendez S, Lira R, Caler E, Bertholet S, et al. "CD8+ T cells are required for primary immunity in C57BL/6 mice following low-dose, intradermal challenge with *Leishmania major*". *J Immunol.* 2002;168 3992-4000.

Bennett JE. Antifungal Agents. In: Brunton, LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1240.

Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol.* 2005;35(10):3054-63.

Brito MMS, Conceição-Silva F, Morgado FN, Raibolt OS, Schubach AO; Schubach TP, Schäffer GMV, Borba CM. Comparison of virulence of different *Sporothrix schenckii* clinical isolates using experimental murine model. *Medical Mycology.* 2007; 45:721-729.

Burch JM, Morelli JG, Weston WL. Unsuspected sporotrichosis in childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20: 442-445.

Callens SFJ, Kitetele F, Lukun P, Lelo P, Van Rie A, Behets F, Colebunders R. Pulmonary *Sporothrix schenckii* infection in a HIV positive child. *J. Trop. Pediatr.* 2006;52(2):144-146.

Calvopina M, Gomez EA, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to *Leishmania (V.) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73 (2):281-4.

Campbell I. Esporotricose. In: Talhari S, Neves RG, eds. *Dermatologia Tropical.* São Paulo: Medsi, 1995. p.167-83.

Carlos IZ, Sassá MF, da Graça Sgarbi DB, Placeres MC, Maia DC. Current research on the immune response to experimental sporotrichosis. *Mycopathologia.* 2009;168(1):1-10.

Carvalho MTM, de Castro AP, Baby C, Werner B, Filus Neto J, Queiroz-Telles F. Esporotricose cutânea disseminada em paciente com AIDS: relato de um caso. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2002; 35(6): 655-659.

Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015; 53: 3-14.

Chapman SW, Daniel CR 3rd. Cutaneous manifestations of fungal infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1994; 8(4): 879-910.

Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(2):93-103.

Conceição-Silva F, Morgado FN, Pimentel MI, e Vasconcellos Ede C, Schubach AO, Valet-Rosalino CM, Kropf P, Müller I. Two women presenting worsening cutaneous ulcers during pregnancy: diagnosis, immune response, and follow-up. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(12):e2472.

Costa JML, Vale KC, França F, Saldanha ACR, Silva JO, Lago EL, Marsden PD, Magalhães AV, Silva C de MP, Serra Neto A, Galvão CES. Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania Viannia Braziliensis* em lesões cutâneas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* 1990; 23(4), 205-208.

Costa RO, Bernardes-Engemann AR, Azulay-Abulafia L, Benvenuto F, Neves MLP, Lopes-Bezerra LM. Esporotricose na gestação: relato de cinco casos numa epidemia zoonótica no Rio de Janeiro, Brasil. *An. Bras. Dermatol.* 2011; 86(5): 995-998.

Costa RO, de Macedo PM, Carvalhal A, Bernardes-Engemann RA. Use of potassium iodide in Dermatology: updates on an old drug. *An Bras Dermatol.* 2013; 88(3): 396–402.

Cuba-Cuba CA, Marsden PD, Barretto AC, Jones TC, Richards F. The use of different concentrations of leishmanial antigen in skin testing to evaluate delayed hypersensitivity in American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1985;18.

Cunningham KM, Bulmer GS, Rhoades ER. Phagocytosis and intracellular fate of *Sporothrix schenckii*. *J. Infect. Dis.* 1979;140(5):815-817.

de Lima Barros MB, Schubach A, Francesconi-do-Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Schubach TM, Conceição-Silva F, de Matos Salgueiro M, Mouta-Confort E, Reis RS, de Fátima Madeira M, Cuzzi T, Quintella LP, da Silva Passos JP, Conceição MJ, de Almeida Marzochi MC. Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Acta Trop.* 2005;93:41-7.

de Lima Barros MB, de Oliveira Schubach A, Galhardo MC, Schubach TM, dos Reis RS, Conceição MJ, do Valle AC. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 2003; 42:677-681.

de Lima Barros MB, Schubach TM, Galhardo MC, de Oliviera Schubach A, Monteiro PC, Reis RS, Zancopé-Oliveira RM, dos Santos Lazéra M, Cuzzi-Maya T, Blanco TC, Marzochi KB, Wanke B, do Valle AC. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(6):777-9.

de Resende PP, Franco AV. Esporotricose cutâneo-linfática. *Cad Bras Méd.* 2001;14:35-44.

De Santis M, Di Gianantonio E, Cesari E, Ambrosini G, Straface G, Clementi M. First trimester itraconazole exposure and pregnancy outcome: a prospective cohort study of women contacting teratology information services in Italy. *Drug Saf.* 2009;32(3):239-44.

Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, Newman RD. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(2):93-104.

Dickerson CL, Taylor RL, Drutz DJ. Susceptibility of congenitally athymic (nude) mice to sporotrichosis. *Infect Immun.* 1983;40(1):417-20.

Dunstan RW, Reimann KA, Langham RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189 (8): 880-883.

Ejaz A, Raza N, Iftikhar N. Recurrent cutaneous leishmaniasis presenting as sporotrichoid abscesses: a rare presentation near Afghanistan border. *Dermatol Online J.* 2007;13 (2):15.

Erlebacher A. Immune surveillance of the maternal/fetal interface: controversies and implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21(7):428-34.

Fagoaga OR, Nehlsen-Cannarella SL. Maternal modulation of neonatal immune system development. *Dev Immunol.* 2002;9(1):9-17.

Fagundes A, Marzochi MCA, Perez M, Schubach A, Ferreira A, Silva JP, Schubach T, Marzochi KB. Skin reactivity to thimerosal and phenol-preserved Montenegro antigen in Brazil. *Acta Tropica.* 2007;101:25-30.

Ferreira CP, de Almeida ACO, Paes RA, Reis R, Corte-Real S. Zoonotic sporotrichosis epidemic affects children in Brazil. *J Pediatr Infect Dis* 2015; 10 (01): 25-26.

Ferreira CP, do Valle AC, Freitas DF, Reis R, Galhardo MC. Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117(3):294-5.

Ferreira CP, Gutierrez-Galhardo MC, do Valle ACF. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. *Braz J Infect Dis* 2011;15(2):181-183.

Fievet N, Varani S, Ibitokou S, Briand V, Louis S, Perrin RX, Massougbogji A, Hosmalin A, Troye-Blomberg M, Deloron P. Plasmodium falciparum exposure in utero, maternal age and parity influence the innate activation of foetal antigen presenting cells. *Malar J*. 2009;8:251.

Figueiró-Filho EA, Duarte G, El-Beitune P, Quintana SM, Maia TL. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(1):31-40.

Figueiró-Filho EA, El Beitune P, Queiroz GT, Somensi RS, Moraes NO, Dorval ME, Quintana SM, Duarte G. Visceral leishmaniasis and pregnancy: analysis of cases reported in a central-western region of Brazil. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(1):13-6.

Fletcher H, Williams NP, Nicholson A, Rainford L, Phillip H, East-Innis A. Systemic phaeohyphomycosis in pregnancy and the puerperium. *West Indian Med J* 2000; 49: 79-82.

Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine: an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1273-6.

Francesconi, G. Efetividade da terbinafina na dosagem de 250 mg por dia no tratamento da esporotricose cutânea. Rio de Janeiro 2008. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas]. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Freitas DFS, do Valle ACF, Paes RA, Bastos FI, Galhardo MCG. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: A Protracted Epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3): 453.

Freitas DFS, Valle ACFd, da Silva MBT, Campos DP, Lyra MR, de Souza RV, Veloso VG, Zancopé-Oliveira RM, Bastos FI, Galhardo MCG. Sporotrichosis: An Emerging Neglected Opportunistic Infection in HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014; 8(8): e3110.

Furtado T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol*. 1980;55:81-6.

Galiana J, Conti-Diaz IA. Healing effects of heat and a rubefacient on nine cases of sporotrichosis. *Sabouraudia*. 1963; 3: 64-67.

Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis*. 1990;12(2):308-29.

Giraldi S, Diettrich F, Abbage KT, Carvalho VO, Marinoni LP. Eritema Ab Igne em adolescente induzido por computador laptop. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):128-30.

Goldblat D. Recent advances in chronic granulomatous disease. *J Infection*. 2014; 69 (1):S32-5.

Gontijo B, de Carvalho Mde L. American cutaneous leishmaniasis. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36(1):71-80.

Gontijo B. Reação em cadeia da polimerase (PCR) no diagnóstico da Leishmaniose Tegumentar Americana [Tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1997. p. 91.

Grekin RH. Sporotrichosis. Two cases of exogenous second infection. J Am Acad Dermatol. 1984;10(2 Pt 1): 233-4.

Guerra JAO, Talhari S, Paes MG, Garrido M, Talhari JM. Aspectos clínicos e diagnósticos da leishmaniose tegumentar americana em militares simultaneamente expostos à infecção na Amazônia. Rev Soc Bras Med Trop. 2003;36:587-90.

Guimarães-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, Soares RP, Morgado FN, Conceição-Silva F, Saraiva EM. Leishmania amazonensis promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(16):6748-53.

Gutierrez Galhardo MC, de Oliveira Schubach A, de Lima Barros MB, Moita Blanco TC, Cuzzi-Maya T, Pacheco Schubach TM, dos Santos Lazéra M, do Valle AC. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. Int J Dermatol 2002;41: 114-16.

Gutierrez-Galhardo MC, Barros MB, Schubach AO, Cuzzi T, Schubach TM, Lazéra MS, Valle AC. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005; 9:507-9.

Gutierrez-Galhardo MC, Freitas DFS, do Valle ACF. Chapter 5: Clinical Forms of human sporotrichosis and host immunocompetence. In: Sporotrichosis: New Developments and Future Prospects. Zeppone Carlos I (ed.). Springer International Publishing. Switzerland; 2015: 73-82.

Hiruma M, Kagawa S. Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. Mycopathologia. 1986; 95:93-100.

Hiruma M, Kagawa S. Ultrastructure of *Sporothrix schenckii* treated with iodine potassium solution. Mycopathologia. 1987;97:121–127.

Hiruma M, Kagawa S. The effects of heat on *Sporothrix schenckii* in vitro and in vivo. Mycopathologia. 1983; 84: 21-30.

Hiruma M, Kawada A, Noguchi H, Ishibashi A, Conti Diaz IA. Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays. Mycoses. 1992; 35: 293-299.

Ivanisevic M, Segerer S, Rieger L, Kapp M, Dietl J, Kämmerer U, Frambach T. Antigen-presenting cells in pregnant and non-pregnant human myometrium. *Am J Reprod Immunol*. 2010;64(3):188-96.

José FF, Silva IM, Araújo MI, Almeida RP, Bacellar O, Carvalho E. Avaliação do poder sensibilizante da reação de Montenegro. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(6):537-42.

Kannon GA, Kuechle MK, Garrett AB. Superficial cutaneous *Nocardia asteroides* infection in an immunocompetent pregnant woman. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1000-1002.

Karaca EM, Boisson-Dupuis S, AKsu G, Bustamante J, Kandiloglu G, Ozsan N, Hekimgil M, Casanova JL, Kutukcuer N. Granulomatous skin lesions, severe scrotal and lower limb edema due to mycobacterial infections in a child with complete IFN-g receptor 1 deficiency. *Immunotherapy*. 2012; 4(11): 1121-7.

Kasper LH. Infecção por toxoplasma. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison medicina interna*. 15a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2002. p. 1294-8.

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;45:1255-65.

Koga K, Mor G. Toll-like receptors at the maternal-fetal interface in normal pregnancy and pregnancy disorders. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):587-600.

Koga T, Duan H, Furue M. Immunohistochemical detection of interferon-gamma-producing cells in granuloma formation of sporotrichosis. *Med. Mycol*. 2002;40(2):111-114.

Koga T, Duan H, Urabe K, Furue M. Immunohistochemical localization of activated and mature CD83+ dendritic cells in granulomas of sporotrichosis. *Eur J Dermatol*. 2001;11(6):527-529.

Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2211-8.

Kusuhara M, Hachisuka H, Sasai Y. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia*, 1988; 102: 129-133.

Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):611-23.



Kwon KS, Yim CS, Jang HS, Chung TA, Oh CK. Verrucous sporotrichosis in an infant treated with itraconazole. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:112–114.

Kwon-Chung K, Bennet J. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung, K, Bennet J (ed). *Medical Mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger 1992. p. 707.

Laca E. Ulcerous sporotrichosis of the leg treated with heat. *Torax*. 1964; 13: 229-231.

Lacaz CS. Esporotricose e outras micoses gomosas. In: Lacaz CS, Porto C, Martins JEC (ed). *Micologia Médica*. 8 ed. São Paulo: Sarvier, 1991. p .233.-241.

Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin* 2013; 29: 509-520.

Lavalle P. Esporotrichosis. In: *Desarrollo y estado actual de la micologia medica en México*. Simposio Syntex, Instituto Syntex (ed), México, 1979.

Lei PC, Yoshiike T, Yaguchi H, Ogawa H. Histopathological studies of *Sporothrix schenckii*-inoculated mice. Possible functions of polymorphonuclear leukocytes in normal and immunocompromised (congenitally athymic nude) mice. *Mycopathologia*. 1993;122(2):89-93.

Leshner JL, Fitch MH, Dunlap DB. Subclinical hypothyroidism during potassium iodidetherapy for lymphocutaneous sporotrichosis. *Cutis*. 1994; 53: 128-130.

Lii SL, Shigemi F, Takeda K. Healing effect of local heat on sporotrichosis and three additional cases of Tokushima residence. *Tokushima J Exp Med*. 1973; 20: 57-67.

Londero AT, Fishman O, Ramos CD. A esporotricose no Rio Grande do Sul (Observações no interior desse Estado). *Hospital (Rio)*, 1963; 63: 1441-1445.

Londero AT, Ramos CD. Esporotricose no Rio Grande do Sul - Três décadas de observação. *An bras Dermatol*,1989; 64 (6): 307-310.

Londero AT, Ramos CD. Esporotricose. Estudo de 195 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *Rev AMRIGS*. 1980; 24:104-106.

Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Brum LM, Westphalen JB, Altermann MJ, Prates FB. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*. 1999; 32( 5 ): 541-545.

Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc* 2006; 78 (2): 293-308.

- Loureiro Y, Penha CV, Lopes-Bezerra LM. Concanavalin A-binding cell wall antigens of *Sporothrix shenkii*: a serological study. *Med Mycol* 2000; 38: 1-7.
- Lynch PI, Botero F. Sporotrichosis in children. *Amer Jour Dis Child*. 1971;122: 325-327.
- Lyra MR, Pimentel MI, Madeira Mde F, Antonio Lde F, Lyra JP, Fagundes A, Schubach A de O. First report of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* in an urban area of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2015;57(5):451-4.
- Lyra MR, Valle AC, Pimentel MI, Antonio LF, Lura JP, Araújo RC, Schubach AO. Scar examination in sporotrichosis. An additional tool for clinical diagnosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2015; 81:290-2.
- Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V, Gupta P, Mardi K. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76 (3): 276-280.
- Manaster I, Mandelboim O. The unique properties of uterine NK cells. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):434-44.
- Manzur A, Bari A. Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatology Online J*. 2006;12(4):2.
- Marimon R, 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; 45: 3198-3206.
- Marimon R, Serena C, Gené J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of *Sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52: 732-4.
- Marques EC. Estado e redes sociais: permeabilidade e coesão nas políticas urbanas no Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: Revan/Fapesp; 2000.
- Marzochi MCA, Coutinho SG, Sabroza PC, Souza WJ. Reação de imunofluorescência indireta e intradermo-reação para leishmaniose tegumentar americana em residentes da região de Jacarepaguá (Rio de Janeiro). Estudo comparativo de resultados observados em 1974 e 1978. *Rev Inst Med Trop*. 1980;22: 149-155.
- Mattos MS. Clinical, laboratorial and epidemiological aspects of American mucocutaneous leishmaniasis observed in Evandro Chagas Hospital - FIOCRUZ/RJ from January/1987 to December/1991. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1993;26: 261-62.

Melo-Júnior MR, Lima-Neto RG, Lacerda AM, Beltrão EIC. Comparative Analysis of Extracellular Matrix and Cellular Carbohydrate Expression in the Sporotrichosis and Chromoblastomycosis. *Mycopathologia*. 2011; 171:403–409.

Mendonça SCF, Sousa WJS, Nunes MP, Marzochi MCA, Coutinho SG. Indirect immunofluorescence test in New World leishmaniasis: serological and clinical relationship. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1988; 83: 347-355.

Menendez C, Fleming AF, Alonso PL. Malaria-related anaemia. *Parasitol Today*. 2000; 16:469-76.

Menendez C. Malaria during pregnancy: a priority area of malaria research and control. *Parasitol Today*. 1995; 11:178-82.

Meneses CR, de Azevedo AC, da Costa SM, Costa WA, Rangel EF. Ecology of American cutaneous leishmaniasis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *J Vector Ecol*. 2002;27:207-14.

Mesa-Arango AC, Del Rocio Reyes-Montes M, et al. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of Sporotrichosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3004-3011.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. 2ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde. 2007.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 2 ed atualizada: Ministério da Saúde. 2010.

Mor G, Abrahams VM. Potential role of macrophages as immunoregulators of pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:119.

Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425-33.

Morales-Montor J, Chavarria A, De León MA, Del Castillo LI, Escobedo EG, Sánchez EN, Vargas JA, Hernández-Flores M, Romo-González T, Larralde C. Host gender in parasitic infections of mammals: an evaluation of the female host supremacy paradigm. *J Parasitol*. 2004;90(3):531-46.

Morgado FN, Nascimento MT, Saraiva EM, de Oliveira-Ribeiro C, Madeira Mde F, da Costa-Santos M, Vasconcellos EC, Pimentel MI, Rosandiski Lyra M, Schubach Ade O, Conceição-Silva F. Are Neutrophil Extracellular Traps Playing a Role in the Parasite Control in Active American Tegumentary Leishmaniasis Lesions? *PLoS One*. 2015;10(7):e0133063.

Morgado FN, Schubach AO, Rosalino CMV, Quintella LS, GPL dos Salgueiro MM, Conceição-Silva F. Is the in situ inflammatory reaction an important tool to understand the cellular immune response in American tegumentary leishmaniasis? *Br J Dermatol.* 2008;158:50-8.

Morgado FN, Schubach AO, Barros MBL, Conceição-Silva F. The in situ inflammatory profile of lymphocutaneous and fixed forms of human sporotrichosis. *Med Mycol.* 2011; 49, 612-620.

Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, D'Oliveira A Jr, Almeida RP, Lago EL, Faria DR, Tafuri WL, Dutra WO, Carvalho EM. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):478-82.

Morris-Jones R, Youngchim S, Gomez BL et al. Synthesis of melanin-like pigments by *Sporothrix schenckii* in vitro and during mammalian infection. *Infect Immun.* 2003; 71(7):4026-33.

Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 475-483.

Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(2):104-9.

Nussenblatt TV, Semba RD. Micronutrient malnutrition and the pathogenesis of malaria anemia. *Acta Trop* 2002; 82:321-37.

Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol.* 2014; 31(1):2-6.

Oliveira MME, Almeida-Paes R, Muniz MM, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia* 2011; 172:257-267.

Orr ER, Riley HD Jr. Sporotrichosis in childhood - report of ten cases. *J Pediatr.* 1971;78 (6): 951-957.

Osorio Y, Bonilla DL, Peniche AG, Melby PC, Travi BL. Pregnancy enhances the innate immune response in experimental cutaneous leishmaniasis through hormone-modulated nitric oxide production. *J Leukoc Biol.* 2008;83(6):1413-22.

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(1):65-70.

- Pineda JA, Macías J, Morillas F, Fernández-Ochoa J, Cara J, de la Rosa R, et al. False-positive results of leishmanin skin test due to phenol-containing diluents. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001;95(2):173-4.
- Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin R. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest.* 1993;91:1390.
- Plouffe JF, Silva J, Fekety R, Reinhalter E, Browne R. Cell-mediated immune responses in sporotrichosis. *J. Infect. Dis.* 1979; 139(2):152-157.
- Quintella L, Cuzzi T, Madeira M, Okamoto T, Schubach AO. Immunoperoxidase Technique Using An Anti-Leishmania (L.) Chagasi Hyperimmune Serum In The Diagnosis Of Culture-Confirmed American Tegumentary Leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop.* 2009;51(2):83-6.
- Quintella LP, Passos SRL, Francesconi do Valle AC, Galhardo MCG, Barros MBL, Cuzzi T, Reis RS, Carvalho MHGF, Zappa MB, Schubach AO. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol* 2011; 38: 25-32.
- Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, Shirzad H. Comparative Immune response in children and adults with H. pylori. *J. Immunol. Research.* 2015;2015: 315957.
- Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):534-43.
- Rippon J. Sporotrichosis. In: Rippon J (ed). *Medical Mycology – The pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes*, Philadelphia: W. B. Saunders Company 1988. p. 325-52.
- Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78(4): 383-7.
- Rodrigues AM, de Hoog S, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med Mycol.* 2013;51: 405-412. A
- Rodrigues AM, Teixeira MM, de Hoog GS, Schubach TMP, Pereira SA, Fernandes GF, Bezerra LML, Felipe MS, de Camargo ZP. Phylogenetic Analysis Reveals a High Prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in Feline Sporotrichosis Outbreaks. *Negl Trop Dis.* 2013; 7(6): e2281. B
- Romero GA, Guerra MV, Paes MG, Macedo VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:456-65.

Romero-Martinez R, Wheeler M, Guerrero-Plata A, Rico G, Torres-Guerrero H. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporotrix schenckii*. *Infect Immun*. 2000; 68: 3696-3703.

Romig DA, Voth DW, Liu C. Facial sporotrichosis during pregnancy. *Arch Intern Med*. 1972; 130: 910-912.

Rozas A. Medicamentos na gravidez e lactação. *Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba*, 2004; 6 (1): 38- 43.

Sadeghian G, Momeni A, Siadat AH, Usefi P. Evaluation of leishmanin skin test and its relationship with the clinical form and duration of cutaneous leishmaniasis. *Dermatology Online J*. 2006;12(7):3.

Saito T, Goto A, Yokokawa H, Sato Y, Yasumura S. Association between maternal feeling about pregnancy and child's lifestyle. *Fukushima J Med Sci*. 2010; 56(1):80-9.

Sampaio FM, Galhardo MC, De Farias Cardoso R, de Oliveira Coelho JM, Lyra MR, do Valle AC. Eumycetoma on the foot caused by *Madurella mycetomatis*: amputation after significant worsening during pregnancy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(3):374-5

Sandoz Pharmaceuticals Corporation. US product monograph on terbinafine (Lamisil). East Hanover, NJ. Sandoz Pharmaceuticals Corporation, April 1996.

Santana RM, Andrade FM, Moron AF. Infecções TORCH e gravidez. In: Prado FC, Ramos J, Ribeiro do Valle J, editores. *Atualização terapêutica*. 21a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003: 1111-2.

Sappenfield E, Jamieson DJ, Kourtis AP. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2013; 2013: 1-8.

Sassá MF, Saturi AET, Souza LF, Ribeiro LCDA, Sgarbi DBDG, Carlos IZ. Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a *Sporothrix schenckii* lipid extract during experimental sporotrichosis. *Immunology*. 2009; 128(2):301-309.

Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(2): 129-133.

Schubach AO, Schubach TM, Barros MB. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. *N Engl J Med* 2005; 353 (11):1185-1186.

Schubach AO, Schubach TMP, Barros MBL, Wanke B. Esporotricose. In: Coura JR, organizador. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2005. p. 1161-9.

Schubach TM, Schubach AO, Okamoto T et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). J Am Vet Med Assoc 2004; 224:1623-9.

Schubach TMP, Schubach AO, Cuzzi-Maya T, Okamoto T, Santos Reis R, Fialho Monteiro PC, Gutierrez-Galhardo MC, Wanke B. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. Veterinary Record. 2003;152:172-175.

Schubach TMP, Valle ACF, Gutierrez-Galhardo MC, Monteiro PCF, Reis RS, Zancopé-Oliveira RM, Marzochi KBF, Schubach AO. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). Med Micol. 2001; 39: 147-149.

Severo LC, Gutierrez MJ. Esporotricose auricular em criança. An bras Dermatol.1985; 60 (5): 347-348.

Shiraishi A, Nakagaki K, Arai T. Role of cell-mediated immunity in the resistance to experimental sporotrichosis in mice. Mycopathologia. 1992;120(1):15-21.

Silva MBT, Costa MMM, Torres CCS, Galhardo MCG, Valle ACF, Magalhães MAFM, Sabroza PC, Oliveira RM. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. Cadernos de Saúde Pública 2012; 28(10): 1867-1880.

Silveira FT, Lainson R, Corbett C. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil: a review. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99:239-51.

Solano E. Sporotrichosis in children. Rev Med Costa Rica. 1965; 22:211-215.

Souza JM, Couto AARC, Silva EB, Abdon NP, Silva RSU. Malária. In: Leão RNQ, editor. Doenças Infecciosas e Parasitárias: enfoque amazônico. 1a ed. Belém: CEJUP/UEPA; 1997. p. 645-69.

Souza L Lde, Nascente PS, Nobre MO, Meinerz ARM, Meireles MCA. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. Braz. J. Microbiol. 2006; 37( 3 ): 372-374.

Souza NA, Andrade-Coelho CA, Vilela ML, Peixoto AA, Rangel EF. Seasonality of *Lutzomyia intermedia* and *Lutzomyia whitmani* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae), occurring sympatrically in area of cutaneous leishmaniasis in the State of Rio de Janeiro, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2002;97:759-65.

- Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: A 19 century drug for the 21 century - uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 691-697.
- Streilein JW. Lymphocyte traffic, T-cell malignancies and the skin. *J. Invest. Dermatol.* 1978;71(3):167-171.
- Sutherland GE, Lauwasser M, McNeely DJ, Shands Jr JW. Heat treatment for certain chronic granulomatous skin infections. *South Med J.* 1980; 73: 1564-1565.
- Sweetman SC. *Martindale: the complete drug reference.* United Kingdom: Pharmaceutical Press; 2009. pp. 2169–2170.
- Szekeres-Bartho J. Immunological relationship between the mother and the fetus. *Int Rev Immunol.* 2002;21(6):471-95.
- Tachibana T, Matsuyama T, Mitsuyama M. Characteristic infectivity of *Sporothrix schenckii* to mice depending on routes of infection and inherent fungal pathogenicity. *Med Mycol* 1998; 36:21-27.
- Tachibana T, Matsuyama T, Mitsuyama M. Involvement of CD4+ T cells and macrophages in acquired protection against infection with *Sporothrix schenckii* in mice. *Med Mycol* 1999; 37:397-404.
- Tagami H, Ohi M, Aoshima T, Moriguchi M, Suzuki N, Yamada M. Topical heat therapy for cutaneous chromomycosis. *Arch Dermatol.* 1979;115:740-1.
- Takahashi S, Masahashi T, Maie O. Local thermotherapy in sporotrichosis. *Hautartz.* 1981; 32: 525-528.
- Thomas CC, Pierce HE, Labiner GW. Sporotrichosis responding to fever therapy. *J Am Acad Med.* 1951;147:1342-1343.
- Tilburgs T, Claas FH, Scherjon SA. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Unique properties of decidual T cells and their role in immune regulation during human pregnancy. *Placenta.* 2010;31 Suppl:S82-6.
- Tlougan BE, Podjasek JO, Patel SP, Nguyen XH, Hansen RC. Neonatal sporotrichosis. *Pediatr. Dermatol.* 2009;26:563–565.
- Trejos A, Ramirez O. Local heat in the treatment of sporotrichosis. *Mycopathol Mycol Appl.* 1966; 30:47-53.



Valesky EM, Thaçi D, Meissner M, Beier C, Wolter M, Schöfer H, Kaufmann R. Cutaneous leishmaniasis: clinical report of two cases and review of the recent literature. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(9):770-2.

Valle, ACF & Gutierrez-Galhardo, MC. Esporotricose. In: Tavares, W Marinho, A (eds). *Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias.* São Paulo, Atheneu (2 ed) 2007: 332-336.

Vargas-Villavicencio JA, De León-Nava MA, Morales-Montor J. Immunoendocrine mechanisms associated with resistance or susceptibility to parasitic diseases during pregnancy. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16(2):114-21.

Vásquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenes C. Sporotrichosis. *Clinics in Dermatology* 2012; 30:437-443.

Ware AJ, Cockerell CJ, Skiest DJ, Kussman HM. Disseminated sporotrichosis with extensive cutaneous involvement in a patient with AIDS. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1999;40(2 Pt 2):350-355.

World Health Organization. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. Addis Ababa, Ethiopia: WHO; 2007.

Xue S, Gu R, Wu T, Zhang M, Wang X. Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis. *Cochrane Database Syst Ver.* 2009;(4):CD006136.

Yamada K, Zaitz C, Framil VMS, Muramatu LH. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide. A 24-year experience in São Paulo State, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2011; 53(2): 89-93.

Yeh I, Dhanireddy S. Madura foot caused by *Actinomyces madurae* in a pregnant woman. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1189-1190.

## 10- ANEXOS

### 10.1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS – FIOCRUZ  
COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21040- 900  
TELEFONES (0xx21) 3865-9525 / 3865-9609 / FAX (0xx21) 3865-9541

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: ESTUDO PARA A SISTEMATIZAÇÃO DO ATENDIMENTO DE PACIENTES COM LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NO CENTRO DE REFERÊNCIA EM LTA - INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

NOME DO VOLUNTÁRIO: \_\_\_\_\_

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença que atinge seres humanos e animais, incluindo o cão, causada por parasitos chamados *Leishmanias*. A doença é transmitida pelo "mosquito palha", que vive em regiões de mata, plantações de banana, manga etc. localizadas próximas às moradias humanas, onde costuma entrar para se alimentar de sangue de pessoas e animais domésticos. A LTA se apresenta como feridas na pele de difícil cicatrização. Algumas vezes, a LTA pode se tornar mais grave, envolvendo as mucosas de revestimento interno do nariz e da garganta, mesmo vários anos após a cicatrização da ferida na pele. Atualmente, não temos como saber qual paciente adoecerá de novo e qual permanecerá curado definitivamente. Outras doenças como infecções por bactérias, tuberculose, sífilis, esporotricose, outras micoses, tumores etc. podem se manifestar de forma parecida com a leishmaniose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto. Entretanto, com os exames existentes atualmente, nem sempre se consegue ter certeza absoluta sobre qual a doença em questão. No momento, várias perguntas precisam ser respondidas como: de que outras maneiras a LTA pode se manifestar? Como se comportam os exames de laboratório antes, durante e após o tratamento? Quais pacientes, mesmo após o tratamento, irão reabrir suas cicatrizes ou irão desenvolver doença dentro do nariz ou na garganta? Que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a LTA e quais exames devem ser utilizados para esclarecimento? Qual o papel dos seres humanos como reservatórios da doença? Quais as melhores formas de tratamento? Que medidas devem ser tomadas para controlar o problema?

Pelo presente documento, você está sendo convidado (a) a participar de uma investigação clínica a ser realizada no IPEC-Fiocruz, com os seguintes objetivos:

- ✓ Descrever aspectos da LTA: manifestações clínicas e exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução, comparando com outras doenças.
- ✓ Avaliar o uso dos antimoniais e outras drogas utilizadas no tratamento da LTA levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, facilidade de administração, custo e ausência de envolvimento das mucosas do nariz e da garganta.
- ✓ Isolar, identificar e comparar as *leishmanias* causadoras da LTA provenientes de diversas localidades.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais. A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar de uma ou todas as etapas da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. Os seus médicos poderão também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgarem conveniente para a sua saúde.

A sua participação com relação ao Projeto consiste em autorizar a realização de uma série de exames para o diagnóstico da sua doença, e que parte deste material, assim como os resultados destes exames de rotina, sejam utilizada neste estudo. Também será necessária a sua autorização:

- 1) para a utilização de documentação fotográfica ou filmagem de suas lesões para estudo.
- 2) para que parte do material coletado periodicamente para a realização de exames para acompanhamento da evolução da sua doença, assim como os resultados destes exames de rotina e do seu tratamento sejam utilizados neste estudo.
- 3) para que parte das amostras coletadas seja estocada a fim de servir para outros estudos que tenham como finalidade a melhor compreensão da doença, o

desenvolvimento e avaliação de novos métodos diagnósticos; avaliação da resposta ao tratamento etc., desde que tal estudo seja previamente analisado e autorizado por um Comitê de Ética em Pesquisa.

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença. Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para a Dra Cláudia Maria Valete Rosalino, Dra. Maria Inês Pimentel, Dr. Marcelo Rosandiski Lyra, Dra. Mariza Salgueiro ou Dr. Armando de Oliveira Schubach nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fiocruz. Sua identidade será mantida como informação confidencial.

Os resultados do estudo poderão ser publicados sem revelar a sua identidade e suas imagens poderão ser divulgadas desde que você não possa ser reconhecido. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo, assim como a qualquer momento durante o tratamento. O seu médico deverá oferecer todas as informações necessárias relacionadas à sua saúde, aos seus direitos, e a eventuais riscos e benefícios relacionados à sua participação neste estudo.

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados: Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame médico geral e exame da pele com descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões; exame interno do nariz e da garganta com um aparelho chamado fibra ótica, que permite ver lesões pequenas ou em locais de difícil acesso, para descrição e documentação fotográfica ou filmagem das lesões (se necessário será aplicado "spray" anestésico local). Retirada, com anestesia local, de um

pequeno fragmento de "íngua", de pele ou de mucosa (lesadas ou aparentemente saudáveis) para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e *leishmanias*) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença).

Outros materiais também poderão ser coletados na tentativa de isolamento do agente causador da doença: aspiração com seringa e agulha do bordo da lesão e de secreções em lesões de pele fechadas.

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a LTA, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a quatro testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a aproximadamente três colheres de sopa), exame de saliva (coletada com um tipo de cotonete), radiografia dos pulmões e da face (se necessário complementada por tomografia computadorizada); exames da audição e do equilíbrio (se necessários); exames fonoaudiológicos para testar motricidade oral, fala e deglutição (se necessários); exame odontológico (se necessário); acompanhamento fonoaudiológico (se necessário); e eletrocardiograma.

O tratamento da LTA em pacientes humanos costuma ser com o medicamento glucantime por via intramuscular (IM), intravenosa (IV) uma injeção ao dia, geralmente, durante um período de 30 dias contínuos ou com intervalos de descanso. Excepcionalmente, para idosos, pacientes com doenças graves ou que não tolerem o tratamento normal, poderá ser utilizada a via intralesional (IL). O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são a anfotericina B (IV) e a pentamidina (IM), ambas injetáveis e necessitando medidas de acompanhamento parecidas com as do glucantime.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 10, 20 e 30 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o

término do tratamento. E, a partir de então, pelo menos uma vez por ano durante um prazo indefinido (no mínimo 5 anos).

A cada retorno deverão ser realizados avaliação médica e exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames, como o eletrocardiograma durante o tratamento, poderão ser realizados quando indicados. Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais: A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias. Ocasionalmente, os testes na pele poderão apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas. Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos.

Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no IPEC. No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

Os medicamentos glucantime e pentamidina costumam causar efeitos indesejáveis, não devem ser utilizados na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino ("camisinha"), diafragma feminino ou anticoncepcional oral ("pílula"). Quando o tratamento não puder ser adiado, a anfotericina B poderá ser utilizada na gravidez.

Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas. Formas de ressarcimento: Sempre que necessário, nos dias de seu atendimento, poderá ser fornecida alimentação conforme rotina do Serviço de Nutrição e Serviço social do IPEC para pacientes externos.

Benefícios esperados: Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da LTA, embora as consultas de retorno por vários anos após o tratamento sejam necessárias

para a confirmação da cura. Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas, pois espera-se também que este estudo contribua para que o diagnóstico e acompanhamento do tratamento de pacientes com LTA possa ser feito de forma mais eficaz e segura.

Caso a sua investigação demonstre outro diagnóstico diferente de LTA, você será devidamente orientado a buscar o tratamento mais adequado para o seu caso.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas. Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

local e data: \_\_\_\_\_

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

assinatura: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome do investigador /médico responsável: \_\_\_\_\_

assinatura: \_\_\_\_\_

Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

## 10.2- FICHA DE COLETA DE DADOS

**Título do Projeto: “DESCRIBÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM ESPOROTRICOSE E LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA, COM ÊNFASE EM MULHERES GRÁVIDAS”**

**Pesquisadora:** Fátima da Conceição Silva MD, PhD;

Nome do Voluntário:

Registro:

Distribuição geográfica:

a. Cidade:

b. Bairro:

sexo: **FEMININO**

idade:

Grávida: ( ) sim. Tempo de gestação: ( ) semanas  
( ) não

Tempo de evolução:

Uso de medicamentos:

Número de lesões: ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5

Ocupação:

Informações específicas do grupo esporotricose

vínculo epidemiológico com gato:

forma clínica: ( ) linfocutânea ( ) forma cutânea localizada

local de acometimento:

características das lesões:

tratamento: ( ) solução saturada de iodeto de potássio

( ) derivados imidazólicos - Itraconazol

Dose: ( ) 100 mg/dia

( ) 200 a 400 mg/dia

( ) outro antifúngico: Terbinafina

tempo de tratamento: ( ) semanas



Informações específicas do grupo leishmaniose
-----------------------------------------------

Área endêmica:

forma clínica: ( ) cutânea ( ) mucosa

local de acometimento:

características das lesões:

tratamento: ( ) anfotericina B

( ) glucantime

Dose: ( ) dose baixa contínua (5mg/kg peso)

( ) intralesional

( ) outro: pentamidina

tempo de tratamento: ( ) semanas

### **10.3- OUTROS ARTIGOS PUBLICADOS PELO AUTOR NO TEMA ESPOROTRICOSE DURANTE O PERÍODO DE DOUTORADO**

- 1. Ferreira CP, Oliveira de Almeida AC, Corte-Real S. Transmission electron microscopy analysis of skin lesions from sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2015;92(2): 215-6.**

Resumo: A microscopia eletrônica de transmissão pode fornecer informação útil em uma variedade de campos científicos; é capaz de produzir imagens com uma resolução significativamente mais elevados do que os microscópios de ópticos e tem sido uma ferramenta muito útil na identificação de alterações morfológicas da derme, bem como a avaliação de mudanças na matriz extracelular. O nosso objectivo é caracterizar por microscopia eletrônica o perfil celular de lesões causadas pelo *Sporothrix schenckii* na epidemia de esporotricose em sua forma zoonótica que ocorre no Rio de Janeiro, Brasil.

## Images in Clinical Tropical Medicine

### Transmission Electron Microscopy Analysis of Skin Lesions from Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil

Cassio Porto Ferreira,\* Ana Cristina Oliveira de Almeida, and Suzana Corte-Real

*Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation—FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil; Structural Biology Laboratory and Electron Microscopy Platform, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation—FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil*

**Abstract.** Transmission electron microscopy can yield useful information in a range of scientific fields; it is capable of imaging at a significantly higher resolution than light microscopes and has been a very useful tool in the identification of morphological changes of the dermis as well as assessment of changes in the extracellular matrix. Our aim is to characterize by electron microscopy the cellular profile of lesions caused by *Sporothrix schenckii* from the sporotrichosis epidemic in its zoonotic form that occurs in Rio de Janeiro, Brazil.

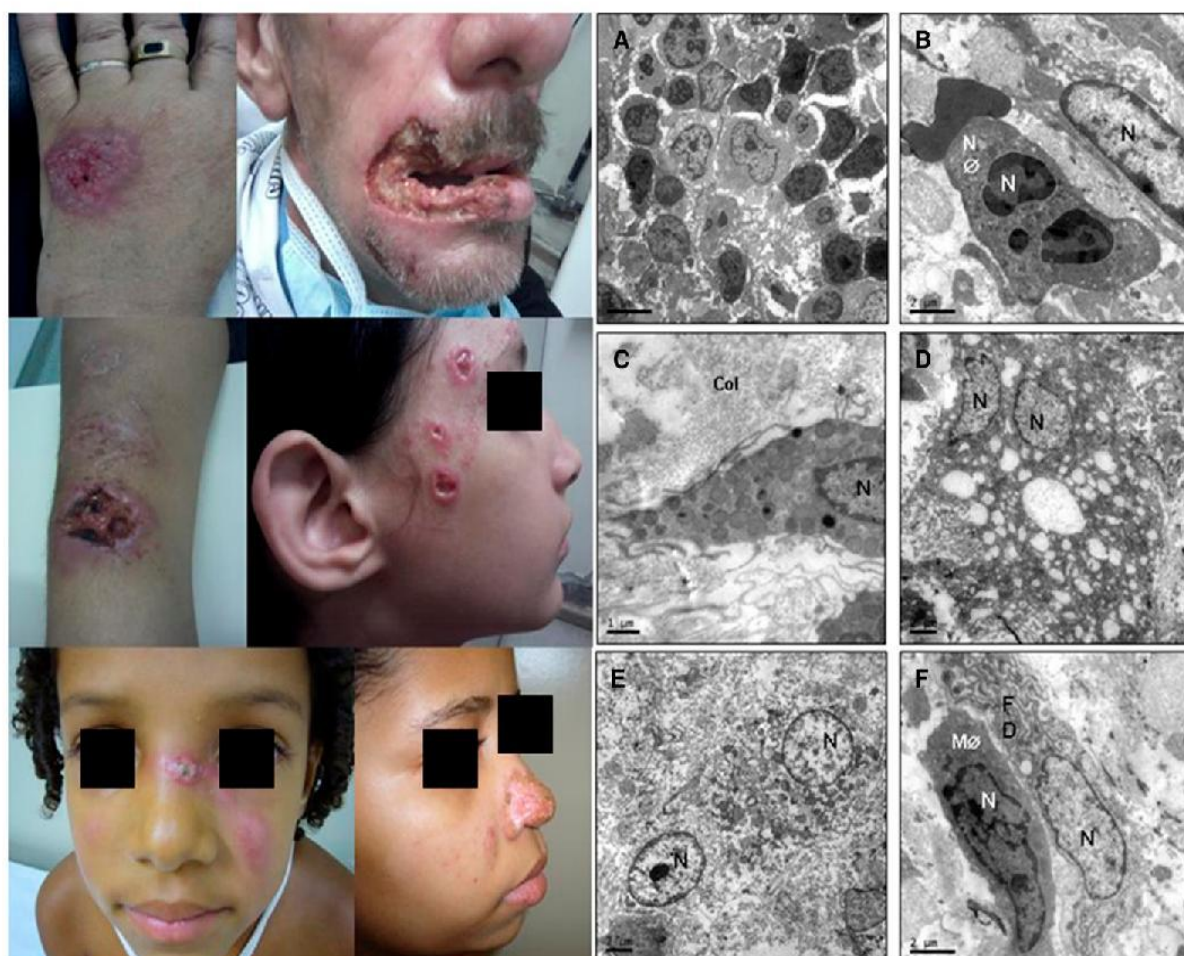


FIGURE 1. Patients with the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. Ultrastructural analysis of dermal lesions caused by *Sporothrix schenckii*. (A and B) Inflammatory infiltrates composed of neutrophils (NØ) and monocytes. (C) Degranulated mast cells. (D) Large numbers of cells undergoing a process of cell death showing large numbers of vacuoles. (E) Cells in necrosis, with loss of cell membrane and organelles disorganization were observed. (F) Fibroblasts (FDs) showing well-developed endoplasmic reticulum and mature macrophages (MØs). Col = collagen; N = cell nucleus.

\* Address correspondence to Cassio Porto Ferreira, Structural Biology Laboratory and Electron Microscopy Platform, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation—FIOCRUZ, Avenida Brasil, 4365 Manguinhos, Rio de Janeiro 21045-900, Brazil. E-mail: drcassioferreira@yahoo.com.br

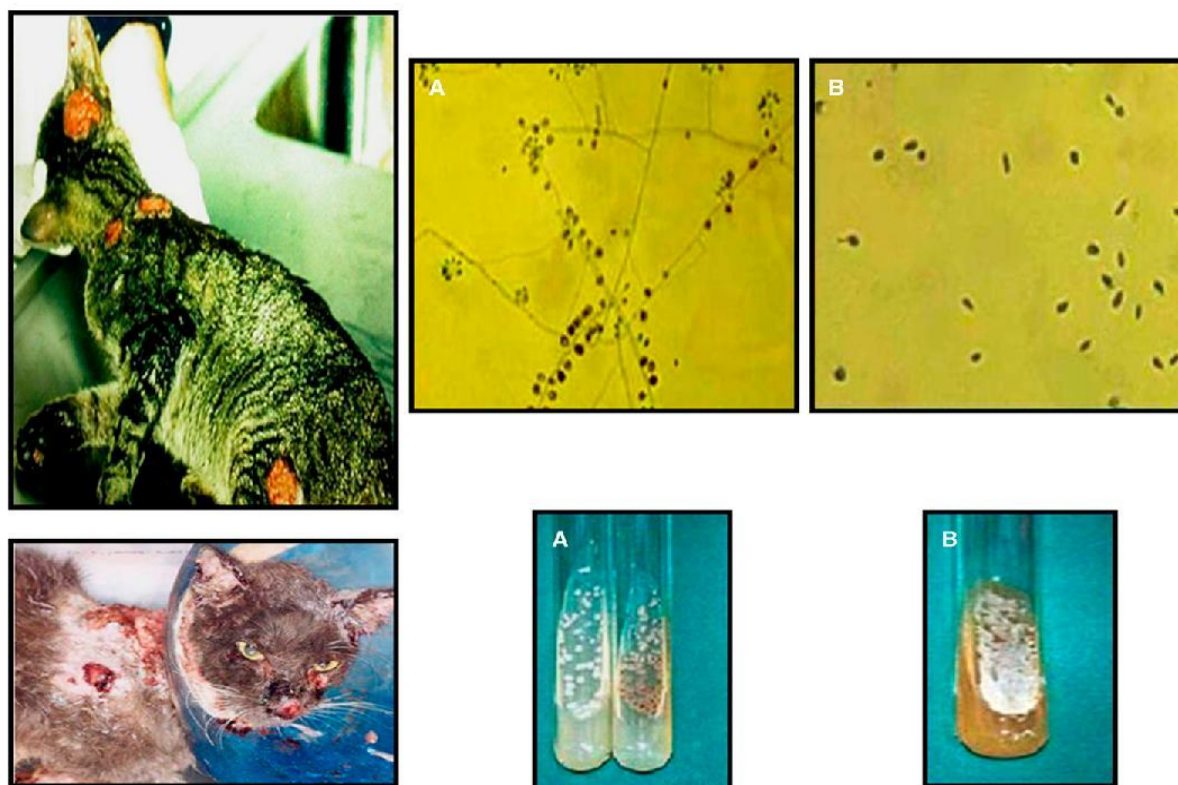


FIGURE 2. Sick cats with the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. (A) *S. schenckii*. This fungus is dimorphic with a mycelial phase (25°C). (B) *S. schenckii*. This fungus is dimorphic with a yeast phase (37°C).

## REPORT

Transmission electron microscopy (TEM) is a microscopy technique in which a beam of electrons is transmitted through an ultrathin specimen and an image is formed from the interaction of the electrons transmitted through the specimen.<sup>1</sup> Feline transmission of sporotrichosis (Figure 2) was associated with a large and long-lasting outbreak of the disease in Rio de Janeiro, Brazil.<sup>2</sup> Our goal is to characterize the cellular profile of the injuries caused by *Sporothrix schenckii* through electron microscopy. Thirty skin lesion specimens were collected and prepared as described.<sup>1</sup> The sections were examined with a Jeol 1011 transmission electron microscope. All patients had isolated *S. schenckii* in culture (Figure 2A and 2B). Our results showed the presence of inflammatory infiltrates composed of monocytes (Figure 1A) and neutrophils (Figure 1B). Mast cells (Figure 1C) and immature and mature macrophages were observed. Lesions were a typical feature, and a large number of cells underwent a process of cell death (Figure 1D), such as necrosis (Figure 1E). It was also observed that a large amount of fibroblasts presented well-developed rough endoplasmic reticulum profiles, thus suggesting an intense production of collagen occupying large areas of the lesion (Figure 1F) that causes fibrosis. Taken together, our data support that TEM is a useful tool that provides both morphological and ultrastructural information as well as matrix

changes and cellular components that form the cellular infiltrate in *S. schenckii* infection.

Received June 29, 2014. Accepted for publication September 17, 2014.

Acknowledgments: We thank Drs. Rodrigo de Almeida Paes, Euzenir Nunes Sarno, and José Augusto da Costa Nery for support and valuable tips.

Authors' addresses: Cassio Porto Ferreira, Leprosy Laboratory, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation—FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil, E-mail: drcassioferreira@yahoo.com.br. Ana Cristina Oliveira de Almeida and Suzana Corte-Real, Structural Biology Laboratory and Electron Microscopy Platform, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation—FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil, E-mails: biologaanacristina@yahoo.com.br and suzana@ioc.com.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## REFERENCES

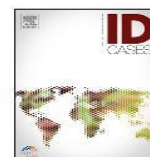
- Madrid IM, Mattei AS, Soares MP, Nobre MO, Meireles MCA, 2011. Ultrastructural study of the mycelial phase of clinical isolates of *Sporothrix schenckii* obtained from feline, canine and human cases of sporotrichosis. *Braz J Microbiol* 42: 1147–1150.
- Schubach AO, Schubach TM, Barros MB, 2005. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. *N Engl J Med* 353: 1185–1186.

- 2. Ferreira CP, Nery JA, de Almeida AC, Ferreira LC, Corte-Real S, Conceição-Silva F. Parinaud's oculoglandular syndrome associated with *Sporothrix schenckii*. IDCases. 2014;1(3):38-9.**

Resumo: A síndrome oculoglandular de Parinaud é uma doença ocular rara causada por diferentes agentes etiológicos, incluindo bactérias, vírus e fungos. Caracteriza-se por uma conjuntivite granulomatosa, acompanhado por linfadenopatia preauricular adjacente e que pode trazer consequências se não for tratada imediatamente. Apresentamos um caso de síndrome oculoglandular de Parinaud causada pelo *Sporothrix schenckii* proveniente da epidemia de esporotricose em sua forma zoonótica que ocorre no Rio de Janeiro, Brasil.

- 3. Ferreira CP, de Almeida ACO, Paes RA, Reis R, Corte-Real S. Zoonotic sporotrichosis epidemic affects children in Brazil. J Pediatr Infect Dis. 2015; 10 (01): 25-26.**

Resumo: A esporotricose é causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii* e foi descrita pela primeira vez por Benjamin Schenck em 1898. É a micose subcutânea mais comum na América Latina. A infecção é normalmente adquirida pela inoculação do fungo através da pele. A transmissão zoonótica de esporotricose parece ser rara em todo o mundo. No entanto, desde 1998, um número crescente de casos foram relatados em seres humanos no Rio de Janeiro, Brasil; a grande maioria destes casos estão associados com contato com gatos afetados pela mesma condição. O itraconazol é a droga de escolha para o tratamento.



## Case Report

Parinaud's oculoglandular syndrome associated with *Sporothrix schenckii*

Cassio Porto Ferreira<sup>a,b,c,d,\*</sup>, José Augusto da Costa Nery<sup>a,b,c,d</sup>,  
Ana Cristina Oliveira de Almeida<sup>c,d</sup>, Luiz Cláudio Ferreira<sup>d</sup>,  
Suzana Corte-Real<sup>c,d</sup>, Fátima Conceição-Silva<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Souza Araújo Outpatient Clinic, Brazil

<sup>b</sup> Leprosy Laboratory-Lahan, Brazil

<sup>c</sup> OswaldoCruz Institute-IOC, Brazil

<sup>d</sup> OswaldoCruz Foundation-Fiocruz, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 23 April 2014

Received in revised form 4 May 2014

Accepted 7 May 2014

## Keywords:

Syndrome

Eye

Fungi

*Sporothrix schenckii*

Sporotrichosis

Epidemic

Zoonotic

## ABSTRACT

The Parinaud oculoglandular syndrome is a rare eye disease caused by different etiologic agents, including bacteria, viruses and fungi. It is characterized by a granulomatous conjunctivitis, accompanied by adjacent preauricular lymphadenopathy and can bring consequences if not treated promptly. We present a case of Parinaud oculoglandular syndrome caused by *Sporothrix schenckii* from the sporotrichosis epidemic in its zoonotic form occurring in Rio de Janeiro, Brazil.

© 2014 Published by Elsevier Ltd. Open access under CC BY-NC-ND license.

## Introduction

Parinaud oculoglandular syndrome is a rare eye disease caused by different etiologic agents, including bacteria, viruses and fungi. It is characterized by a granulomatous conjunctivitis, accompanied by adjacent preauricular lymphadenopathy which is almost always caused by local trauma and can bring consequences if not treated promptly. We present a case caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii* from the sporotrichosis epidemic occurred in Rio de Janeiro, Brazil.

## Case report

Male, 21 years-old, single, student, resident in Seropedica city/ Rio de Janeiro state/Brazil. Refers to appearance of a finger injury two months after a sick cat scratch with subsequent involvement of the

eye. The clinical examination presents erythematous crusted lesion of 0.3 cm in size, located on the index finger (Fig. 1A) and in the right eye was observed a small rounded painful lesion with sessile base and soft consistency, located in the lower tarsal conjunctiva (Fig. 1B) and preauricular lymphadenopathy. A fungal culture was realized with isolation of the fungus *S. schenckii* (Fig. 1C and D). Itraconazole 100 mg day was administered and the patient is in regular monitoring in Dermatology and Ophthalmology Departments.

## Discussion

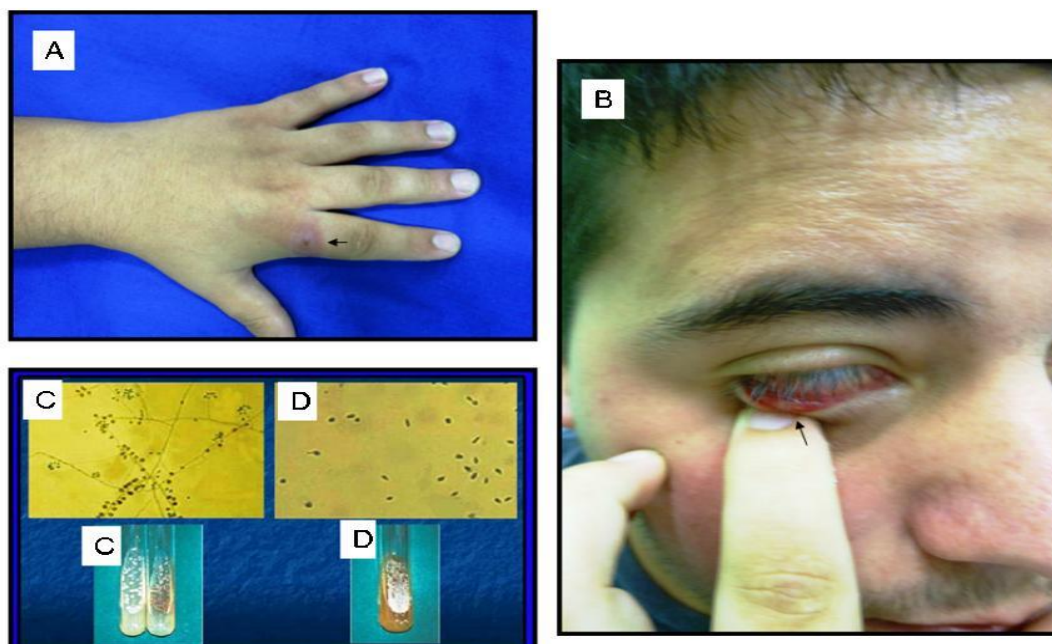
Parinaud's oculoglandular syndrome is a curious medical condition and it has been associated with several different infectious diseases, especially to cat scratch disease (*Bartonella henselae*), but sometimes it has been reported in granulomatous chronic infectious like tuberculosis, atypical mycobacteria and syphilis [1] and even some viruses (*herpes simplex virus*) [2]. Fungal infections also have been associated to this syndrome especially sporotrichosis (*S. schenckii*) [3], blastomycosis (*Blastomyces dermatitidis*) [4] and coccidioidomycosis (*Coccidioides immitis*) [5]. Sporotrichosis is a subacute or chronic mycosis that affect all ages, currently distributed throughout the world, especially in tropical and

\* Corresponding author at: Souza Araújo Outpatient Clinic-OswaldoCruz Institute - IOC/ Oswaldo Cruz Foundation-Fiocruz Brazil.  
Tel.: +55 21 2598 4242; fax: +55 21 2768 8008.

E-mail address: [drcassioferreira@yahoo.com.br](mailto:drcassioferreira@yahoo.com.br) (C.P. Ferreira).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.idcr.2014.05.001>

2214-2509/© 2014 Published by Elsevier Ltd. Open access under CC BY-NC-ND license.



**Fig. 1.** (A) Erythematous crusted lesion on the index finger. (B) Small rounded lesion in the lower tarsal conjunctiva. (C) *Sporothrix schenckii*: this fungus is dimorphic with a mycelial phase (25 °C). (D) *Sporothrix schenckii*: this fungus is dimorphic with a yeast phase (37 °C).

subtropical zone [6]. Infection almost always occurs by traumatic inoculation of soil, plants and organic matter contaminated with fungus [6] and may be localized in the conjunctiva as a primary infection or may be secondary involving of the eyelid and face [7]. Numerous soft, yellow, granulomatous nodules, which may ulcerate, develop in the palpebral or bulbar conjunctiva of the involved eye [7]. The preauricular and submandibular lymph nodes are grossly enlarged and may suppurate [7]. There is no evidence how the infectious agent has been disseminated throughout the 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 [8–10]. Felines have very close contact with contaminated soil and organic matter and constitute a reservoir of this agent [11]. The gold standard for sporotrichosis diagnosis is culture [6] and drug of choice to treat these patients has been oral itraconazole [6]. Ophthalmologists and dermatologists must be aware of its occurrence especially in endemic regions in order to avoid diagnostic pitfalls.

#### Authors' contributions

Cassio Porto Ferreira and José Augusto da Costa Nery: clinical care and paper preparation. Ana Cristina Oliveira de Almeida: laboratory diagnosis, paper preparation and English review. Luiz Cláudio Ferreira: technical support. Suzana Corte-Real and Fátima Conceição-Silva: laboratory diagnosis and paper preparation.

#### Conflict of interest statement

None.

#### Role of funding source

None.

#### Ethical approval

The authors declare that a written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the Editor-in-Chief of this journal on request. Ethics committee approval: CEP 14/2001 Instituto Oswaldo Cruz–CPqHEC/FIOCRUZ.

#### Acknowledgement

The authors thank Dr Euzenir Nunes Sarno, PhD, for the support and valuable tips.

#### References

- [1] Huang MC, Dreyer E. Parinaud's oculoglandular conjunctivitis and cat-scratch disease. *Int Ophthalmol Clin* 1996;36(3):29–36.
- [2] Caputo GM, Byck H. Concomitant oculoglandular and ulceroglandular fever due to herpes simplex type I. *Am J Med* 1992;93:577–80.
- [3] Ribeiro ASA, Bisol T, Menezes MS. Síndrome oculoglandular de Parinaud causada por esporotricose. *Rev Bras Oftalmol* 2010;69(5):317–22.
- [4] Bartley GB. Blastomycosis of the eyelid. *Ophthalmology* 1995;102:2020–3.
- [5] Wood TR. Ocular coccidioidomycosis. Report of a case presenting as Parinaud's oculoglandular syndrome. *Am J Ophthalmol* 1967;64(3):587–90.
- [6] Lopes-Bezerra LM, Schubach AO, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc* 2006;78:293–308.
- [7] Hampton DE, Adesina A, Chodosh J. Conjunctival sporotrichosis in the absence of antecedent trauma. *Cornea* 2002;21:831–3.
- [8] Schubach AO, Barros MBL, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:129–33.
- [9] Schubach AO, Schubach TM, Barros MB. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. *N Engl J Med* 2005;353(11):1185–6.
- [10] Ferreira CP, do Valle ACF, Freitas DFS, Reis R, Galhardo MCG. Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;117:294–5.
- [11] Dustan RW, Reiman KA, Langhan RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189:880–3.

# Zoonotic Sporotrichosis Epidemic Affects Children in Brazil

Cassio Porto Ferreira<sup>1</sup> Ana Cristina Oliveira de Almeida<sup>2</sup> Rodrigo de Almeida Paes<sup>3</sup> Suzana Corte-Real<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Leprosy, Oswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>2</sup> Department of Structural Biology and Electron Microscopy, Oswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>3</sup> Department of Mycology, National Institute of Infectious Diseases, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>4</sup> Department of Structural Biology and Electron Microscopy, Oswaldo Cruz Institute, Rio de Janeiro, Brazil

Address for correspondence: Cassio Porto Ferreira, MD, MSc, Souza Araújo Outpatient Clinic, Avenida Brazil, 4365–Manguinhos, Rio de Janeiro 21045-900, Brazil (e-mail: drcassioferreira@yahoo.com.br).

J Pediatr Infect Dis 2015;10:25–26.

## Abstract

Sporotrichosis is caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii* and was first described by Benjamin Schenck in 1898. It is the most common subcutaneous mycosis in Latin America. The infection is usually acquired by inoculation of the fungus through the skin. Zoonotic transmission of sporotrichosis seems to be rare worldwide. However, since 1998, an increasing number of cases have been reported in humans in Rio de Janeiro, Brazil; the vast majority of these cases have been associated with contact with cats affected by the same condition. Itraconazole is the drug of choice for treatment.

## Keywords

- ▶ epidemic
- ▶ sporotrichosis
- ▶ zoonotic

## Introduction

Sporotrichosis, caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii* was first described by Benjamin Schenck in 1898. It is a subacute or chronic mycosis that affects all ages.<sup>1</sup> It is currently distributed throughout the world, especially in tropical and subtropical zone, and is the most common subcutaneous mycosis in Latin America. Infection almost always occurs by traumatic inoculation of soil, plants, and organic matter contaminated by fungus. Felines have very close contact with contaminated soil and organic matter and constitute a reservoir of this agent. An epidemic of zoonotic transmission originating from infected domestic cats is occurring in Rio de Janeiro, Brazil. We present a case that exemplifies this problem.

## Case Report

A 6-year-old boy presented with erythematous-crust lesion on the trunk region, which had been present for 2 months (–Fig. 1A, B). He gave a history of contact with a sick domestic cat (–Fig. 1C). An incisional biopsy of the lesion was performed, and histopathologic examination revealed pseudo-

carcinomatous hyperplasia and occasional multinucleated giant cells. Growth of *S. schenckii* was obtained from culture of the tissue (–Fig. 2A–D). After confirmation of the diagnosis of sporotrichosis treatment with itraconazole 100 mg/d was commenced, with healing after 3 months. The patient was regularly followed up after cessation of treatment, and no signs of recurrence were elicited.

## Discussion

The outbreak of cat-related sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil, appears to have begun in around 1998. Although several cases have been reported in the literature,<sup>1,2</sup> the problem is not widely known about internationally. The rise in tourism in Brazil, particularly in association with major international sporting events, makes it important that health care practitioners in other countries are aware of this outbreak.

The presentation of sporotrichosis varies according to the virulence of the strain and host immune status.<sup>3</sup> There is little direct evidence how the infectious agent became disseminated throughout the Rio de Janeiro municipality and its

received

July 20, 2014

accepted after revision

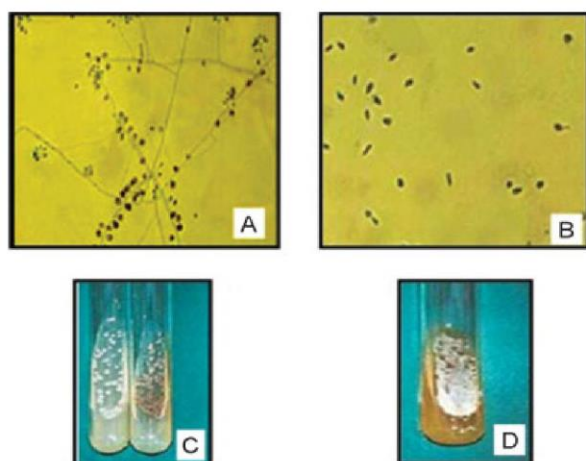
December 8, 2014

Copyright © 2015 by Georg Thieme  
Verlag KG, Stuttgart · New York

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1554967>.  
ISSN 1305-7707.



**Fig. 1** (A) Erythematous crusted lesion on the trunk. (B) The same lesion in more detail. (C) An affected domestic cat from the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil.



**Fig. 2** The dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*, growing: (A and C) as a mycelium at room temperature (25°C), and (B and D) in the yeast phase (37°C).

outskirts, but it is beyond reasonable doubt that the close interaction with cats represents a key route of transmission of the fungus to humans.<sup>1,2</sup> However, felines have very close contact with contaminated soil and organic matter that

constitute reservoirs of *S. schenckii*.<sup>4</sup> The gold standard for sporotrichosis diagnosis is culture, and the drug of choice for treatment is oral itraconazole.<sup>5</sup> Dermatologists and pediatricians must be aware of the possibility of cat-related sporotrichosis presenting in humans to avoid diagnostic pitfalls.

**Conflict of Interest**  
None.

**Role of Funding Source**  
None.

#### References

- Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(2):129–133
- Schubach AO, Schubach TM, Barros MB. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. *N Engl J Med* 2005;353(11):1185–1186
- Mahajan VK, Sharma NL, Shanker V, Gupta P, Mardi K. Cutaneous sporotrichosis: unusual clinical presentations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(3):276–280
- Dunstan RW, Reimann KA, Langham RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc* 1986;189(8):880–883
- Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc* 2006;78(2):293–308