

MINISTERIO DA SAÚDE
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO OSWALDO CRUZ

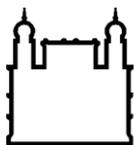
Mestrado em Medicina Tropical

ESPOROTRICOSE ÓSSEA: CASUÍSTICA HISTÓRICA DE UM
CENTRO DE REFERÊNCIA EM UMA REGIÃO HIPERENDÊMICA

VANESSA RAMOS

Rio de Janeiro

Março de 2018



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

VANESSA RAMOS

Esporotricose óssea: Casuística histórica de um centro de referência em uma região hiperendêmica

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Medicina Tropical.

Orientadores: Prof. Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas
Prof^a. Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo

RIO DE JANEIRO

Março de 2018

Ramos, Vanessa .

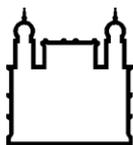
ESPOROTRICOSE ÓSSEA: CASUÍSTICA HISTÓRICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM UMA REGIÃO HIPERENDÊMICA / Vanessa Ramos. - Rio de Janeiro, 2018.
88 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2018.

Orientador: Dayvison Francis Saraiva Freitas.
Co-orientadora: Maria Clara Gutierrez Galhardo.

Bibliografia: f. 61-68

1. Esporotricose. 2. Esporotricose óssea. 3. HIV. 4. Radiografia. 5. Tratamento. I. Título.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTORA: VANESSA RAMOS

ESPOROTRICOSE ÓSSEA: CASUÍSTICA HISTÓRICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM UMA REGIÃO HIPERENDÊMICA

ORIENTADORES: Prof. Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Prof^a. Dr^a. Maria Clara Gutierrez Galhardo

Aprovada em: 05 / 03 / 2018

EXAMINADORES:

Prof. Dr. Bodo Wanke – INI/Fiocruz (Presidente)

Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle – INI/Fiocruz (Membro titular)

Prof^a. Dr^a. Juliana Arruda de Matos – Ino/RJ (Membro titular)

Prof^a. Dr^a. Andrea d'Avila Freitas - INI/Fiocruz (Suplente)

Prof^a. Dr^a. Luciana Gomes Pedro Brandão - INI/Fiocruz (Suplente)

Rio de Janeiro, 05 de março de 2018.

À minha família, especialmente a Antônio, meu sobrinho, que chegou para nos trazer alegria e deixar tudo mais bonito.

AGRADECIMENTOS

Ao Dayvison, sempre generoso em compartilhar conhecimentos e extremamente dedicado ao que faz, foi o melhor orientador que eu poderia ter tido! Obrigada pelos ensinamentos, pela presença, até mesmo nas férias, pelas preciosas ajudas nos gráficos e formatações, pela amizade, pela paciência, pelos cafés... por tudo!

À Maria Clara, por toda sua dedicação a esse projeto, pela presença sempre gentil, seja no ambulatório ou nas muitas reuniões. Obrigada por compartilhar tanta experiência e conhecimento.

À Priscila Macedo, Eduardo Falcão, Martha Mutis, que foram importantes para minha chegada ao Lapclin-Derm.

Aos Dermatologistas: Francesconi, Felipe Sampaio, Priscila Macedo e Marcelo Lyra, pelo acolhimento sempre gentil nos ambulatórios e por terem acompanhado e fornecido informações de muitos dos pacientes da casuística.

Ao Guis Saint-Martin e à Eleonora Carregal, pelas exaustivas discussões sobre as imagens dos pacientes durante o trabalho e na decisão acerca do seguimento dos pacientes. Aprendemos muitíssimo!

Ao Manoel Oliveira, pelas análises moleculares e à Marcelly Macena, pelo cuidado na recuperação das cepas. Ao Rodrigo Paes, chefe do Laboratório de Micologia, pela manutenção dos fungos e pelas dúvidas sanadas.

Ao Marcel Quintana, pelas análises estatísticas.

À Andrea d'Avila, À Márcia Lazera e ao Bodo Wanke pelas valiosas considerações durante os seminários da pós-graduação.

À Márcia Oliveira, responsável pelos primeiros contatos com a Fiocruz.

À Ana Paula, pela ajuda e boa vontade nas múltiplas e muitas mudanças na agenda do consultório e aos meus pacientes pela compreensão.

Aos pacientes da Fiocruz, pelo ensinamento constante e aos profissionais de saúde que os acompanharam ao longo desses anos.

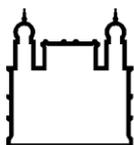
Aos amigos de turma, pelo constante incentivo e parceria.

Aos meus pais, Eliane e Claudio, meu irmão Romulo, meu namorado Flavio, e a toda minha família e amigos que sempre incentivaram e entenderam os momentos de ausência.

“Sim, já é outra viagem

E o meu coração selvagem tem essa pressa de viver...”

Coração selvagem - Belchior



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

ESPOROTRICOSE ÓSSEA: CASUÍSTICA HISTÓRICA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM
UMA REGIÃO HIPERENDÊMICA

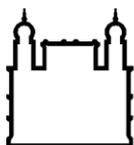
RESUMO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA TROPICAL

Vanessa Ramos

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelo complexo de espécies *Sporothrix schenckii*, apresenta distribuição mundial e é atualmente hiperendêmica no estado do Rio de Janeiro. O quadro clínico mais comum é o de lesões cutâneas associadas ou não ao acometimento linfático regional, porém alguns pacientes podem apresentar a forma disseminada da doença, com presença de lesões extracutâneas. O objetivo deste estudo foi descrever os casos de esporotricose óssea atendidos em um hospital de referência do Rio de Janeiro – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, entre 1999 e 2016, caracterizando o perfil clínico, radiológico e evolutivo destes casos. Foram avaliados 41 casos de esporotricose com acometimento ósseo, a maior casuística realizada sobre o tema até o momento. Houve predomínio de não brancos (73,2%), sexo masculino (58,5%), escolaridade menor que 9 anos (58,5%) e a mediana de idade foi 43 anos. O gato doméstico infectado com esporotricose apresentou-se determinante na epidemiologia da doença, presente em 70,7% dos casos. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) esteve presente em 51,2% dos casos. Os ossos mais frequentemente acometidos foram os das mãos, seguidos pelos dos pés e tibia, com predomínio de lesões líticas. A cura clínica, até o momento, foi alcançada em 53,7% dos casos, com uma mediana de tempo de tratamento de 15 meses. O tratamento mais utilizado foi a combinação de anfotericina B intravenosa e itraconazol via oral. Caracterizamos dois perfis clínicos distintos, um de pacientes do sexo masculino, com condições imunossupressoras, tendendo a apresentar acometimento de múltiplos ossos e doença mais grave, e outro, de pacientes do sexo feminino, sem condições imunossupressoras, tendendo a apresentar acometimento ósseo unifocal, com melhor evolução clínica. A cor branca e o acometimento ósseo unifocal estiveram associados a uma maior razão de taxas de cura, sendo o acometimento ósseo unifocal o principal preditor (4,84, $p < 0,01$). Em 12,2% dos casos, houve sequelas importantes, como amputações ósseas e anquiloses. A esporotricose óssea pode apresentar quadros graves, principalmente em pacientes imunossuprimidos, com alta morbidade e possíveis sequelas, configurando desta forma um problema de saúde de extrema relevância no estado do Rio de Janeiro.

Palavras-chave: 1. Esporotricose; 2. Esporotricose óssea; 3. Osteomielite; 4. HIV; 5. Alcoolismo; 6. Radiografia; 7. Transmissão zoonótica; 8. Tratamento; 9. Sequela.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

OSSEOUS SPOROTRICHOSIS: HISTORICAL CASE SERIES OF A REFERENCE CENTER IN A HYPERENDEMIC REGION

ABSTRACT

MASTER DISSERTATION IN TROPICAL MEDICINE

Vanessa Ramos

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by the *Sporothrix schenckii* species complex, with a worldwide distribution and is hyperendemic in the state of Rio de Janeiro. The most common clinical manifestations are cutaneous lesions associated or not with lymphatic involvement, but some patients may present the disseminated form of the disease with the presence of extracutaneous lesions. The objective of this study was to describe the cases of osseous sporotrichosis treated at a reference center in Rio de Janeiro – Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, between 1999 and 2016, characterizing the clinical, radiological and evolutionary profile of these cases. We evaluated 41 cases of sporotrichosis with osseous involvement, the largest case series on the subject to date. There was a predominance of non-whites (73.2%), males (58.5%), schooling less than 9 years (58.5%) and the median age was 43 years. The domestic cat was determinant in the epidemiology of the disease, being present in 70.7% of the cases. Human immunodeficiency virus (HIV) infection was present in 51.2% of the cases. The bones most frequently affected were the ones of the hands, followed by those of the feet and tibia, with predominance of lytic lesions. Clinical cure, so far, was achieved in 53.7% of the cases, with a median treatment time of 15 months. The most commonly used treatment was the combination of intravenous amphotericin B and oral itraconazole. We characterized two distinct clinical profiles, one of males, with immunosuppressive conditions, tending to present multiple bone impairment and more severe disease, and another, of female patients, without immunosuppressive conditions, tending to present unifocal osseous involvement, with better clinical evolution. White color and unifocal osseous involvement were associated with a higher ratio of cure rates, with unifocal osseous involvement being the main predictor (4.84, $p < 0.01$). In 12.2% of cases, there were important sequelae, such as amputations and ankylosis. Osseous sporotrichosis may present severe clinical pictures, especially in patients with immunosuppressive conditions, leading to high morbidity and possible sequelae, thus constituting a health problem of extreme relevance in the state of Rio de Janeiro.

Keywords: 1. Sporotrichosis; 2. Osseous sporotrichosis; 3. Osteomyelitis; 4. HIV; 5. Alcoholism; 6. Radiograph; 7. Zoonotic transmission; 8. Treatment; 9. Sequelae.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esporotricose linfocutânea, aspecto de linfangite nodular ascendente..	6
Figura 2: Esporotricose cutânea fixa localizada no braço.....	7
Figura 3: Esporotricose cutânea disseminada em homem previamente hígido. Lesão ulcerada no tórax e gomas no antebraço e perna.....	8
Figura 4 (Caso 31): A-C) Lesões cutâneas disseminadas de esporotricose em diferentes momentos do tratamento. D-E) RX - Lesões líticas no crânio, tíbia e fíbula esquerda (sítio da biópsia óssea).....	31
Figura 5 (caso 8): A) Lesão tumoral (abscesso) justaóssea na mão esquerda. B) Quarto quirodáctilo esquerdo amputado – peça cirúrgica. Radiografias da mão esquerda: C) No momento da esporotricose linfocutânea (aumento de partes moles no 1º dedo); D) Na recidiva da esporotricose (painel A), com acometimento do 4º dedo, com aumento de partes moles, mas sem evidência de lesão óssea; E) Pós-amputação radial do 4º dedo.....	32
Figura 6 (caso 22): A-B) Radiografias - Lesões líticas por esporotricose óssea na tíbia, fíbula e calcâneo. C-D) Mesmas lesões vistas à tomografia computadorizada. E-F) Radiografias - Normalização, após 11 meses.....	33
Figura 7 (caso 40): A) Cintilografia óssea de rastreo de paciente com esporotricose óssea demonstra captação do radiofármaco no joelho direito, no tornozelo e pé esquerdos. B-C) Ressonância Magnética do tornozelo e pé esquerdo - Lesões líticas arredondadas e bem delimitadas na tíbia, calcâneo e cuneiforme	34
Figura 8 (caso 12): A) Exuberante lesão ulcerada de esporotricose cutânea fixa, com aumento de volume do 1º quirodáctilo direito (QDD). B) Radiografia - Destruição da falange distal do 1º QDD, com aumento de partes moles. C-D) Melhora clínica e radiológica após 9 meses.....	39
Figura 9 (caso 29): A-B) Lesões ulceradas extensas na face e no membro superior esquerdo, por esporotricose. C) Edema de mãos, mais notado à direita (invertemos as imagens clínicas para corresponder às radiografias). D) Radiografia - Múltiplas lesões líticas e erosões ósseas em ambas as mãos.....	39
Figura 10 (caso 6): A) Paciente com esporotricose disseminada e aids avançada. Múltiplas lesões ulceradas pleomórficas. RX - B) Múltiplas lesões líticas com destruição da falange proximal do 1º dedo da mão direita. C) Lesões líticas no punho direito. D) Lesões líticas ao longo da tíbia esquerda.....	40
Figura 11 (caso 10): A) Exuberante lesão ulcerada exsudativa no 2º quirodáctilo direito, em paciente com esporotricose inicialmente linfocutânea. B-C) Perda de partes moles como sequela de reabsorção óssea (clínica e radiografia).....	45

LISTA DE GRÁFICOS E MAPA

Gráfico 1: Número de casos de esporotricose e esporotricose óssea atendidos historicamente no INI-Fiocruz (1986 a 2016).....	24
Gráfico 2: Procedência dos pacientes com esporotricose óssea, dentro do município do Rio de Janeiro, atendidos no INI-Fiocruz, entre 1999 e 2016.....	25
Gráfico 3: Alterações encontradas nas radiografias e tomografias computadorizadas, dos pacientes com esporotricose óssea atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	33
Gráfico 4: Ossos e segmentos anatômicos acometidos por esporotricose óssea (n=135), de pacientes atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016 (Pacientes com forma multifocal apresentaram mais de um segmento acometido, além de alguns segmentos bilaterais).....	35
Gráfico 5: Esquemas de fármacos utilizados durante o tratamento de esporotricose óssea, dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016	43
Gráfico 6: Variáveis associadas à cura dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016: a) tipo de acometimento ósseo e b) cor.....	47
<hr/>	
Mapa 1: Município de residência dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, entre 1999 e 2016.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Perfil sociodemográfico e epidemiológico dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	27
Tabela 2: Descrição da forma clínica inicial, comorbidades e ossos acometidos, dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	29
Tabela 3: Testes de associação das variáveis imunossupressão, sexo, cor, mordedura por gato, infecção por HIV, alcoolismo, município de residência e escolaridade dos pacientes com esporotricose e acometimento ósseo unifocal e multifocal, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	36
Tabela 4: Descrição da forma de acometimento ósseo, tratamento realizado e desfecho dos casos de esporotricose óssea atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	37
Tabela 5: Pacientes com infecção por HIV: parâmetros imunoviológicos, uso de TARV e relação de tempo de diagnóstico da infecção por HIV e de esporotricose, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	41
Tabela 6: Pacientes atendidos no INI-Fiocruz, com infecção por HIV que tiveram diagnóstico de esporotricose óssea no contexto de SÍRI: tempo de uso de TARV e parâmetros imunoviológicos, de 1999 a 2016.....	41
Tabela 7: Valores de VHS (mm/1 ^a h) e PCR (mg/dl), no início e final do tratamento (cura clínica), dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	42
Tabela 8: Análises univariada e multivariada dos preditores sexo, cor, condição imunossupressora, infecção por HIV e forma de acometimento ósseo, dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.....	46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 REVISÃO DA LITERATURA	1
1.1.1 HISTÓRICO	1
1.1.2 O AGENTE.....	2
1.1.3 EPIDEMIOLOGIA	3
1.1.4 FISIOPATOLOGIA.....	5
1.1.5 FORMAS CLÍNICAS.....	6
1.1.6. DIAGNÓSTICO.....	8
1.1.7 TRATAMENTO	10
1.1.8 ESPOROTRICOSE ÓSSEA	13
1.1.8.1 OSTEOMIELITE.....	13
1.1.8.2 OSTEOMIELITE POR <i>SPOROTHRIX</i> SPP.	14
1.2 JUSTIFICATIVA	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 MATERIAIS, PACIENTES E MÉTODOS	18
3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	18
3.2 DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS.....	18
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	18
3.4 ROTINA DE ATENDIMENTO DOS PACIENTES COM ESPOROTRICOSE	19
3.4.1 DIAGNÓSTICO	20
3.4.2 TRATAMENTO	21
3.5 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS CEPAS ISOLADAS DOS PACIENTES	22
3.6 VARIÁVEIS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS	22
4 RESULTADOS	24
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	59

7 RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	69
ANEXO B – PEDIDO DE DISPENSA DO TCLE	72
ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	73
APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA DE COLETA DE DADOS	74

1 INTRODUÇÃO

1.1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1.1 HISTÓRICO

O primeiro caso de esporotricose foi descrito em 1898, nos Estados Unidos da América (EUA) por Benjamin Schenck. Tratava-se de um comerciante de ferro de 36 anos que apresentou abscesso no dedo indicador e linfangite nodular no antebraço. O fungo foi identificado pelo micologista Erwin F. Smith, que concluiu pertencer ao gênero *Sporotrichum* (Schenck 1898). Anos mais tarde, no mesmo país, foi publicado o segundo caso da doença, em uma criança de cinco anos, tendo recebido então a denominação atual de *Sporothrix schenckii* (Hektoen & Perkins 1900). Na Europa, o primeiro caso relatado foi em 1903, na França, por Beurmann e Ramond, cujo agente posteriormente foi denominado como *Sporotrichum beurmanni*; estas diferenças de nomenclatura permaneceram até 1962, quando, por estudos de diferenciação morfológica, Carmichael determinou que a correta nomenclatura do agente da esporotricose fosse *S. schenckii* (Rippon 1988). Finalmente, em 2007, após estudos moleculares, foi proposta a existência de um complexo de espécies filogeneticamente relacionadas, com distribuições geográficas e características patogênicas potencialmente distintas, caracterizando o complexo de espécies do gênero *Sporothrix* (Marimon et al. 2007). Esse complexo é atualmente aceito pela maioria dos estudiosos no assunto e permanece em constante análise e reestruturação.

Ao longo do século XX, surgiram diversos relatos de surtos de esporotricose ao redor do mundo. Os dois com maior repercussão internacional ocorreram na década de 40, com o acometimento de cerca de 3.000 trabalhadores de minas de ouro na África do Sul (Transvaal Mine Medical Officer's Association 1947) e em 1988, nos EUA, com 84 casos, em vários estados, entre indivíduos que manusearam plantas provenientes da Pensilvânia (CDC 1988).

No Brasil, os primeiros relatos de esporotricose são de 1907, em publicação de Lutz e Splendore, com relato de doença em ratos e cinco casos em humanos, o primeiro caso tendo sido observado em 1902. Desde então, diversos casos têm sido relatados em vários estados brasileiros.

Classicamente, a esporotricose apresenta o perfil de “doença dos jardineiros” ou “da roseira”, já que a inoculação de matéria orgânica contaminada ocorre por meio de pequenos traumas na pele, comuns em trabalhadores envolvidos com a terra. As maiores casuísticas brasileiras com a transmissão clássica pelo solo ou matéria orgânica são provenientes dos estados de São Paulo, com 235 casos humanos confirmados até o ano de 1953 (Sampaio et al. 1954) e Rio Grande do Sul, com 646 casos humanos acumulados em diferentes casuísticas entre os anos 1957 e 2002 (Londero & Ramos 1989, Lopes et al. 1999, da Rosa et al. 2005). Entretanto, desde o final da década de 90, tem sido crescente o número de casos de esporotricose por transmissão por meio de traumas ou contato com gatos com esporotricose, principalmente na área metropolitana do Rio de Janeiro, configurando uma hiperendemia de esporotricose zoonótica (Freitas et al. 2010, Gutierrez-Galhardo et al. 2015).

1.1.2 O AGENTE

Os fungos do complexo *S. schenckii* são espécies eucarióticas, pertencentes ao Reino Fungi, que apresentam parede celular composta por quitina e sem mobilidade própria. Durante anos, foram considerados como pertencentes à Divisão Eumycota, Subdivisão Deuteromycotina, Classe Hyphomycetes, Ordem Moniliales e Família Moniliaceae. Após uma extensa revisão taxonômica realizada por Guarro e colaboradores, são atualmente classificados como: Divisão Ascomycota, Classe Pyrenomycetes, Ordem Ophiostomatales e Família Ophiostomataceae (Guarro et al. 1999, Barros et al. 2001). Existem evidências de que estes fungos sofram mecanismos de recombinação na natureza (Mesa-Arango et al. 2002) e que realizem reprodução sexuada (Thibaut & Ansel 1973), apesar de não ser conhecido o teleomorfo do gênero *Sporothrix*.

Sporothrix spp. são organismos saprófitos, que vivem no solo, associados a vegetais ou material orgânico em decomposição, são patogênicos para os seres humanos e animais, como ratos, tatus, gatos, cachorros, entre outros, e apresentam dimorfismo térmico. No meio ambiente (fase saprofítica, filamentosa) ou quando cultivados a 25°C em meios como Agar Extrato de Malte ou Agar Batata Dextrose, apresentam colônias inicialmente com cor branca que assumem gradativamente uma coloração marrom a preta, ao formar conídios escuros (Kwon-Chung & Bennett 1992).

Microscopicamente, apresentam hifas hialinas septadas e conídios unicelulares demáceos ou não, sésseis ou dispostos em conidióforos (St-Germain & Summerbell 1996). Em parasitismo ou em cultivo a 35-37°C (fase leveduriforme), em meios de cultura ricos, como Agar infusão de cérebro e coração (BHI - Brain Heart Infusion), apresentam colônias de coloração bege amarelada e aspecto cremoso e microscopicamente se apresentam sob a forma de leveduras unicelulares ovaladas, globosas ou em forma de charuto, podendo ter um ou mais brotamentos (Zancopé-Oliveira et al. 2011).

As principais espécies de interesse clínico são *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. schenckii* e *S. luriei* (Marimon et al. 2007). Recentemente, foi descrita a espécie *S. chilensis*, com proximidade filogenética a *S. pallida* e de baixo potencial virulento, relacionada a caso de onicomiose no Chile (Rodrigues et al. 2016). A diferenciação e identificação das espécies de *Sporothrix* podem ser realizadas por sequenciamento genético da calmodulina e β -tubulina (Marimon et al. 2007, de Meyer et al. 2008). Oliveira et al. (2012) utilizaram a técnica de reação em cadeia da polimerase por *fingerprinting* com o *primer* universal T3B para diferenciação entre as espécies de *Sporothrix*, técnica mais rápida, fácil e de menor custo, sendo de grande aplicabilidade para os laboratórios de micologia.

Os fatores de virulência de *Sporothrix* spp. não são totalmente conhecidos, porém alguns mecanismos são classicamente atribuídos à sua patogenia, como: termotolerância, atividade proteolítica, produção de urease, adesinas, peróxido de ergosterol e melanina (Freitas et al. 2015a). Diversos trabalhos apontam *Sporothrix brasiliensis* como a espécie com maior potencial virulento, com capacidade de disseminação para sistema nervoso central (Arrillaga-Moncrieff et al. 2009, Della Terra et al. 2017) e com evidências de que sua virulência pode ser crescente *in vivo* (Freitas et al. 2015a).

1.1.3 EPIDEMIOLOGIA

Sporothrix spp. distribuem-se mundialmente, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, com áreas de alta endemicidade na América Latina (Conti-Diaz 1989, Almeida-Paes et al. 2014). Esporotricose é a micose subcutânea mais prevalente e mais amplamente distribuída do mundo (Queiroz-Telles et al. 2017). Nos últimos anos, as maiores casuísticas foram de Brasil, China, Índia, Japão, México,

Peru e Uruguai (Barros et al. 2011a). *S. schenckii sensu stricto* e *S. globosa* são distribuídos mundialmente; *S. luriei* é restrito à África e à Ásia, sendo que a maioria dos isolados da Ásia são *S. globosa*; *S. brasiliensis* é restrito ao Brasil (Queiroz-Telles et al. 2017). *Sporothrix brasiliensis*, espécie responsável pela hiperendemia do Rio de Janeiro e pela maior parte dos casos humanos e felinos no sul e sudeste do Brasil, apresenta um perfil antropozoonótico, afetando gatos, cães e humanos e parece estar relacionada a manifestações clínicas incomuns e potencialmente graves (Rodrigues et al. 2013, Almeida-Paes et al. 2014, Queiroz-Telles et al. 2017).

A transmissão ocorre principalmente por inoculação traumática do fungo na pele, com solo, fragmentos vegetais ou matéria orgânica contaminada com o fungo, ocorrendo classicamente entre jardineiros e trabalhadores rurais, porém, desde o final da década de 1990, a transmissão zoonótica, envolvendo o gato doméstico, tem adquirido relevância epidemiológica (Freitas et al. 2010). Gatos são altamente suscetíveis à esporotricose, apresentando geralmente múltiplas lesões cutâneas com alta carga parasitária. A inoculação do fungo na pele humana pode se dar por mordeduras, arranhaduras e contatos com as úlceras dos gatos. A transmissão, raramente, também pode ocorrer pela inalação de conídios de *Sporothrix* spp., ocasionando formas pulmonares e disseminadas da doença (Kauffman et al. 2007).

No período de 1998 a 2011, a esporotricose foi diagnosticada em mais de 4.000 humanos e de 3.800 gatos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (Silva et al. 2012, Gremião et al. 2015). Os números mantêm-se elevados, porém, desde 2013, a esporotricose humana passou a ser de notificação compulsória no estado do Rio de Janeiro (Resolução SES Nº 674 DE 12/07/2013) e o atendimento foi descentralizado para as unidades básicas de saúde, sendo atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI / antigo IPEC) apenas os casos mais graves e atípicos.

Em outros estados do Brasil, como São Paulo e Rio Grande do Sul, esse mesmo perfil de transmissão zoonótica tem adquirido importância nos últimos anos (Madrid et al. 2010, Montenegro et al. 2014). Com menor impacto, mas já acenando para a difusão da esporotricose zoonótica no Brasil, alguns outros relatos de casos surgem e corroboram a mudança de comportamento do agente e o consequente novo perfil de pacientes: Oliveira e cols. (2013) relataram um surto familiar de esporotricose no Espírito Santo, com isolamento de *S. brasiliensis* de um gato e de três pessoas da mesma família. No Distrito Federal, Minas Gerais e Paraná também já foram

publicados casos de potencial transmissão felina (Cordeiro et al. 2011, Rodrigues et al. 2013).

A esporotricose pode acometer indivíduos de qualquer sexo e faixa etária. Revisões anteriores demonstravam um maior acometimento de indivíduos do sexo masculino e de indivíduos que desempenhavam atividades agrícolas, porém com as mudanças no perfil epidemiológico da doença, em algumas regiões, como o Rio de Janeiro, mulheres acima de 40 anos, envolvidas em atividades domésticas e com contatos com gatos doentes, têm sido o principal grupo de risco para adquirir a doença (Barros et al. 2008, 2011a). Pacientes com histórico de alcoolismo e imunossupressão, principalmente síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), tendem a ter formas mais graves da doença (Kauffman et al. 2007).

1.1.4 FISIOPATOLOGIA

A esporotricose inicia-se pela introdução dos conídeos infectantes dos fungos, geralmente de forma traumática, na pele. Nos tecidos do organismo, estes fungos sofrem dimorfismo térmico e adquirem a forma parasitária. Na transmissão zoonótica, principalmente pelo gato doméstico, que apresenta alta carga parasitária, a infecção já pode ser iniciada com as formas leveduriformes infectantes (Schubach et al. 2002).

A resposta imune a *Sporothrix* spp. envolve o sistema imune inato e o adaptativo - humoral e celular (Barros et al. 2011a). A resposta celular Th1 é de grande importância na patogênese da esporotricose, envolvendo a participação de células T CD4⁺, liberação de Interferon- γ e ativação de macrófagos, e está diretamente relacionada às manifestações clínicas da doença (Uenotsuchi et al. 2006). O papel da imunidade humoral na resposta à infecção por *Sporothrix* spp. ainda não é bem compreendido. Estudos em modelos murinos demonstram respostas imunológicas específicas para cada espécie de *Sporothrix*, com algumas moléculas como a 3-carboximuconato ciclase (gp60 e gp70) sendo antígeno comum às espécies mais patogênicas, constituindo um importante alvo antigênico para estudos de possíveis vacinas contra *Sporothrix* spp. (Della Terra et al. 2017). Já estudos em humanos demonstraram que há produção de quantidades similares de anticorpos em pacientes com diferentes formas clínicas de doença, evidenciando que a resposta imune humoral contra proteínas secretadas por *Sporothrix* spp. não deve ter um papel

fundamental na patogenia da esporotricose, possuindo apenas valor diagnóstico (Almeida-Paes et al. 2007a).

Sporothrix spp. induz uma reação inflamatória granulomatosa e supurativa na derme e no tecido subcutâneo, frequentemente acompanhada de microabscessos e fibrose. O granuloma da esporotricose, além de polimorfonucleares intactos, usualmente contém debris celulares, material caseoso, células gigantes e epitelioides, plasmócitos, fibroblastos e leveduras fagocitadas ou no meio extracelular (Lacaz 2002).

As relações entre resposta imune do hospedeiro, quantidade e profundidade do inóculo fúngico e patogenicidade da cepa determinarão as manifestações clínicas da doença (Barros et al. 2011a).

1.1.5 FORMAS CLÍNICAS

Segundo Sampaio e Rivitti (2007) são quatro as formas de apresentação clínica:

Linfocutânea: É a forma mais comum da doença, representando cerca de 75% dos casos. A lesão primária ocorre de dias a semanas após a inoculação fúngica (Ramos e Silva et al. 2007) e caracteriza-se por lesão geralmente pápulo-nodular, que pode ulcerar, acompanhada por um cordão de linfangite ao longo do qual se encontram nódulos ou gomas, com aspecto comparável ao de um rosário. Essa disposição é conhecida como linfangite nodular ascendente (Figura 1), sendo muito característica de esporotricose. Entre os diagnósticos diferenciais incluem-se leishmaniose, micobacteriose atípica, piodermite, dentre outras.



Figura 1: Esporotricose linfocutânea, aspecto de linfangite nodular ascendente. (Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa- INI/Fiocruz)

Cutânea localizada (ou fixa): Caracteriza-se por lesões cutâneas sem acometimento linfático, que podem ser pápulo-nodulares, ulcerosas ou verrucosas (Figura 2). É a segunda forma mais comum e abrange cerca de 20% dos casos, sendo mais frequente em crianças e indivíduos em bom estado geral. As lesões, apesar de tenderem à cronicidade, também podem apresentar resolução espontânea (Barros et al. 2011a). Essa forma apresenta múltiplos diagnósticos diferenciais, entre eles: piodermite, cromoblastomicose, tuberculose cutânea, micobacteriose atípica, sífilis terciária, leishmaniose cutânea e carcinoma cutâneo.



Figura 2: Esporotricose cutânea fixa localizada no braço.
(Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa-INI/Fiocruz)

Associadas às formas linfocutânea ou cutânea fixa podem ocorrer manifestações de hipersensibilidade como eritema multiforme, eritema nodoso, artrite reativa e síndrome de Sweet (Gutierrez-Galhardo et al. 2002, 2005, Orofino-Costa et al. 2010, Freitas et al. 2012a). Essas formas foram descritas associadas à hiperendemia de esporotricose zoonótica do Rio de Janeiro.

Cutânea disseminada: É uma forma rara (menos de 5%) decorrente da disseminação hematogênica do fungo e caracterizada por lesões nodulares ou gomosas disseminadas que podem ulcerar (Figura 3). Uma das causas associadas a esta forma é a imunossupressão; notadamente aids e alcoolismo, porém na hiperendemia de esporotricose zoonótica do Rio de Janeiro esta apresentação tem ocorrido em indivíduos sem nenhum tipo de imunossupressão, fato possivelmente relacionado às múltiplas inoculações que o gato pode ocasionar (Barros et al. 2004; Freitas et al. 2010) e à maior virulência de *S. brasiliensis*, espécie predominante na hiperendemia (Della Terra et al. 2017).



Figura 3: Esporotricose cutânea disseminada em homem previamente hígido. Lesão ulcerada no tórax e gomas no antebraço e perna. (Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa- INI/Fiocruz)

Extracutânea: Assim como a forma cutânea disseminada, é uma apresentação rara, que também pode estar associada à imunodepressão. Qualquer órgão ou tecido pode estar envolvido, e as manifestações clínicas dependerão do tecido afetado. Lesões osteoarticulares, mucosas (nasal e ocular), pulmonares e no sistema nervoso central são as mais descritas, mais comumente associadas à imunossupressão. Geralmente, o acometimento sistêmico é concomitante ao cutâneo, porém podem ocorrer lesões orgânicas isoladas. A forma osteoarticular é considerada a manifestação extracutânea mais comum da esporotricose (Wilson et al 1967, Barros et al. 2011a), entretanto, o acometimento ocular e de estruturas anexas, com manifestações como coroidite e dacriocistite, vem sendo relatado, principalmente nas áreas de transmissão zoonótica, como uma significativa manifestação extracutânea, especialmente em crianças e pacientes imunossuprimidos (Freitas et al. 2014a, Ramírez Soto 2016, Biancardi et al. 2017).

1.1.6 DIAGNÓSTICO

- Micológico: O isolamento e subsequente identificação de *Sporothrix* spp. em cultura a partir de diferentes espécimes clínicos (exsudato, secreções e biópsia de lesões cutâneas, nos casos localizados, e espécimes como líquido, escarro, sangue, osso, dentre outros, nos casos disseminados) é o método considerado padrão-ouro para o diagnóstico de esporotricose. O exame micológico direto é geralmente negativo, devido à pouca quantidade de elementos fúngicos no tecido; no entanto, em lesões onde há maior quantidade de fungos, como em pacientes

imunocomprometidos, podem ser visualizadas as estruturas fúngicas características em formato de charuto (Mahajan 2014, Orofino Costa et al. 2017). A semeadura do fungo em Agar-Sabouraud com antibióticos, incubado a 25°C, resulta no aparecimento de colônias filamentosas hialinas a partir de 5 a 7 dias, e que posteriormente adquirem coloração enegrecida. O isolamento e identificação de *Sporothrix* spp. é realizado pela semeadura destas colônias em meios enriquecidos e incubados a 37°C e demonstra o dimorfismo térmico com o crescimento de colônias leveduriformes de cor bege amarelada de aspecto cremoso (Barros et al. 2011a). Outros métodos podem ser considerados para o diagnóstico de esporotricose, são eles:

- Histopatologia: *Sporothrix* spp. provoca uma reação granulomatosa nos tecidos afetados, podendo apresentar também necrose caseosa ou de liquefação. O granuloma mais típico apresenta três regiões distintas: uma região central com predomínio de polimorfonucleares e necrose; uma, intermediária, composta por células gigantes e epitelioides e uma externa, com vasos com proliferação endotelial e infiltrado de linfócitos, plasmócitos, fibroblastos e alguns eosinófilos (Ramos-e-Silva 1972). A estrutura mais típica, porém raramente visualizada, é o corpo asteroide, formado pela estrutura fúngica basofílica central envolta pelos complexos antígeno-anticorpos eosinofílicos (Lacaz 2002). *Sporothrix* spp. podem ser visualizados em tecidos por meio de colorações como hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff (PAS) ou impregnação pela prata, como Gomori-Grocott, porém essa visualização não é comum e as alterações histopatológicas podem ser comuns a outras doenças infecciosas. Quintella et al. (2011) avaliaram 119 exames histopatológicos de esporotricose no Rio de Janeiro e encontraram granuloma supurativo em 84,0% dos casos, necrose liquefativa e caseosa em 65,5%; o fungo não foi visualizado em 64,7% dos casos, sendo o encontro de *Sporothrix* spp. mais comum quando ocorriam as alterações histopatológicas mais características.

- Intradermorreação: Baseia-se na hipersensibilidade tardia (resposta imune celular) à esporotriquina. Foi utilizada para realização de inquéritos epidemiológicos, sendo seu uso limitado a alguns centros de pesquisa no passado. A necessidade de manipulação de material biológico para a produção antigênica, a falta de interesse de mercado, as potenciais reações cutâneas e a falta de padronização do método contribuíram para o atual desuso.

- Sorologia: Diversas técnicas sorológicas, como fixação do complemento, imunofluorescência direta, aglutinação e imunodifusão, já foram estabelecidas para o diagnóstico de esporotricose, porém com sensibilidade e especificidade baixas. As técnicas sorológicas por ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando diferentes antígenos de *Sporothrix* spp., têm demonstrado boa aplicabilidade clínica (Bernardes-Engemann et al. 2014). Almeida-Paes et al. (2007b) utilizaram um exoantígeno isolado da fase miceliana e demonstraram 97% de sensibilidade e 89% de especificidade. Sendo assim, o diagnóstico sorológico é uma ferramenta útil principalmente para os casos disseminados extracutâneos nos quais a coleta de espécimes para cultura pode não ser facilmente acessível, porém é uma ferramenta ainda não disponível rotineiramente, estando restrita a centros de pesquisa.

- Diagnóstico molecular: A identificação genética de *Sporothrix* spp. por meio de técnicas de reação em cadeia da polimerase é uma ferramenta importante para casos de doença invasiva e quando o diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas não foi possível por outras técnicas. A primeira técnica de identificação de *Sporothrix* spp. foi baseada na identificação do gene codificador da *CHS 1* (quitina sintase 1) (Kano et al. 2001). Atualmente, uma das grandes aplicações do diagnóstico molecular é a identificação das espécies do complexo *Sporothrix*, que pode ser realizada por várias técnicas moleculares, como o sequenciamento do gene da calmodulina e β -tubulina (Marimon et al. 2007, de Meyer et al. 2008). Em 2012, Oliveira e cols. utilizaram a técnica de reação em cadeia da polimerase por *fingerprinting* com o *primer* universal T3B, técnica que possibilita a identificação das espécies de *Sporothrix* de forma mais rápida, simples e barata que as técnicas convencionais.

1.1.7 TRATAMENTO

O tratamento da esporotricose dependerá da forma clínica e do estado imune do hospedeiro. Os fármacos de uso oral geralmente utilizados são o iodeto de potássio, o itraconazol e a terbinafina, e de uso venoso, a Anfotericina B.

A primeira opção terapêutica para a esporotricose foi a solução saturada de iodeto de potássio (SSKI), sendo que seu mecanismo de ação não é completamente compreendido, porém sua eficácia já foi amplamente demonstrada (Macedo et al. 2015). Como apresenta efeitos imunomodulatórios, pode ser também uma opção

terapêutica para os casos com manifestações reacionais como eritema nodoso ou artrite reativa (Orofino-Costa et al. 2017). É contraindicada em pacientes com disfunção tireoidiana, falência renal, alérgicos a iodo, portadores de doença autoimune, gestantes e lactantes. A SSKI contém 0,07 g de iodeto em cada gota da solução, sendo recomendadas doses de 4 a 6 g/dia para adultos. No entanto, Macedo et al. (2015) demonstraram que doses menores, entre 2 e 4 g/dia, são eficazes para a maioria dos casos. Devido à necessidade de manipulação farmacológica e possíveis efeitos adversos, como gosto metálico, erupção acneiforme, dor abdominal e náuseas, não é utilizada rotineiramente, porém é uma opção eficaz e de baixo custo para o tratamento da esporotricose nas formas cutânea fixa e linfocutânea.

O itraconazol surgiu na década de 90, é um derivado triazólico que atua principalmente na inibição da síntese do ergosterol, principal esterol da membrana celular fúngica. É um fármaco seguro, que apresenta boa tolerabilidade, boa penetração tecidual e é eficaz para tratamento de infecções localizadas e disseminadas (Gomez et al. 1998), sendo atualmente o fármaco mais utilizado para o tratamento da esporotricose. As doses de itraconazol recomendadas variam de 100 a 200 mg/dia para os casos cutâneos localizados. Para crianças com menos de 20 kg é recomendado o uso de 5 a 10 mg/kg/dia (Barros et al. 2011a). O tempo de tratamento pode variar de 2 a 9 meses e o fármaco deve ser mantido até a cura clínica da lesão, o que pode variar de paciente para paciente. Casos disseminados, como as lesões osteoarticulares, necessitam de doses maiores e por tempo mais prolongado, sendo recomendadas doses de 400 mg/dia por 12 meses (Kauffman et al. 2007). Estudos realizados na hiperendemia do Rio de Janeiro evidenciam que doses de 100 mg/dia são eficazes para o tratamento das formas cutâneas localizadas (Barros et al. 2011b). O itraconazol é melhor absorvido junto com alimento, apresenta metabolização hepática pelo citocromo P450 3A4 e múltiplas interações farmacológicas, como: rifampicina, sinvastatina, bloqueadores de canal de cálcio, anticoagulantes, alguns inibidores de proteases como ritonavir e indinavir, entre outras (ITRACONAZOL. Paraná: Prati-Donaduzzi, [2012]. Bula de remédio). É hepatotóxico e teratogênico, não devendo ser utilizado em pacientes com doença hepática e em gestantes (Orofino-Costa et al. 2017).

A terbinafina é um derivado alilamina que atua bloqueando a síntese do ergosterol pela inibição da enzima esqualeno epoxidase. É metabolizada pelo citocromo P2D6 apresentando, por isso, menos interações farmacológicas do que o

itraconazol. A dose recomendada é de 250 a 500 mg por dia. Francesconi et al. (2009) demonstraram cura sem recorrências em 96% de pacientes com formas localizadas de esporotricose tratados com 250 mg/dia. Sendo assim, é uma boa opção terapêutica para os pacientes com as formas cutâneas localizadas que apresentam contra-indicação ao uso do itraconazol.

A anfotericina B é um antifúngico poliênico produzido pelo actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Atua ligando-se ao ergosterol ou outros esteróis na membrana citoplasmática fúngica, o que ocasiona um aumento da permeabilidade da membrana celular para íons monovalentes e outras moléculas, além da auto-oxidação da membrana citoplasmática com liberação de radicais livres letais, levando à morte celular (Mahajan 2014). É indicada geralmente para casos cutâneos disseminados ou para pacientes com lesões graves não responsivas a tratamentos orais. Apresenta-se sob três formas, a convencional (desoxicolato), o complexo lipídico e a lipossomal (formulações lipídicas), todas com o mesmo espectro de ação, porém com diferentes propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, tendo, as formulações lipídicas, menor potencial tóxico. As doses recomendadas são de 3 a 5 mg/kg/dia para as formulações lipídicas e de 0,7 a 1 mg/kg/dia para a desoxicolato, com uma dose alvo a ser acumulada entre 1 e 3 g (Mahajan 2014, Orofino-Costa et al. 2017). Pacientes imunossuprimidos, com doença disseminada, podem necessitar de doses acumuladas maiores. Pode ser utilizada na gravidez, a partir da 12^a semana. As doses diárias devem ser aumentadas gradativamente e devem ser avaliados os possíveis efeitos adversos como nefrotoxicidade e cardiotoxicidade, além da monitoração dos níveis séricos de potássio.

O posaconazol é um derivado triazólico mais recente, de amplo espectro, administrado por via oral e que tem mostrado eficácia para o tratamento da esporotricose (Fernández-Silva et al. 2012, Nunes Mario et al. 2015, Almeida Paes et al. 2017a). Ainda há poucos estudos *in vivo* sobre este fármaco, que já é utilizado clinicamente, com restrições devido ao alto custo, e é mais uma opção terapêutica para quadros graves e/ou refratários a outros tratamentos.

1.1.8 ESPOROTRICOSE ÓSSEA

1.1.8.1 OSTEOMIELITE

A osteomielite caracteriza-se por destruição óssea progressiva e formação de sequestro ósseo. É uma doença heterogênea na sua fisiopatologia, com apresentações clínicas e manejo terapêutico peculiares (Berbari et al. 2010). A principal etiologia é de origem bacteriana, entretanto, mais raramente, outros microrganismos, como micobactérias e fungos, podem causar osteomielite. Os principais mecanismos de infecção óssea são: disseminação por contiguidade de tecidos moles e articulações, disseminação hematogênica e trauma com inoculação direta do agente etiológico no osso. As infecções por disseminação hematogênica são geralmente monomicrobianas e as por contiguidade tendem a ser polimicrobianas. Nas infecções por disseminação hematogênica, os ossos longos tendem a ser os mais acometidos, devido às peculiaridades vasculares nas metáfises destes ossos, onde formam alças vasculares tortuosas em “loop”, onde o fluxo sanguíneo é mais lento, o que facilita microtrombozes e alojamento de microrganismos (Lipsky & Berendt 2010). Existem duas classificações principais para osteomielite. A primeira é a classificação de Cierny e Mader, que avalia a porção afetada do osso, o estado imune do hospedeiro, a microbiota no local da infecção e fatores associados como desnutrição, imunodeficiência, diabetes mellitus (DM), estase venosa, entre outros, e direciona o prognóstico e tratamento (com ou sem abordagem cirúrgica). A outra é a classificação de Lew e Waldvogel, classificação basicamente etiológica, que leva em consideração a duração da doença (aguda ou crônica), o mecanismo da infecção (hematogênica ou por contiguidade) e a presença de insuficiência vascular (Berbari et al. 2010).

As manifestações clínicas são variáveis, podendo ser desde assintomáticas até dor, edema e limitação dos movimentos do segmento ósseo acometido; sintomas sistêmicos, como febre, também podem estar presentes, principalmente nos casos agudos.

O diagnóstico é realizado por critérios clínicos, exames de imagem (radiológicos), microbiológicos e patológicos. Os exames laboratoriais para avaliação de resposta inflamatória são inespecíficos porém bastante utilizados, principalmente para o seguimento, já que a velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR) podem estar elevadas e reduzem ao longo do tratamento. A

identificação do microrganismo causador é crucial para o manejo terapêutico. O exame de imagem mais específico é a ressonância magnética (RM), porém exames como radiografia simples podem evidenciar alterações sugestivas do diagnóstico a partir do décimo dia de infecção (Berbari et al. 2010). Apesar da principal etiologia da osteomielite ainda ser *Staphylococcus aureus*, com o aumento das infecções fúngicas invasivas e condições de imunossupressão, a osteomielite por fungos está se tornando mais frequente. Diversos fungos podem ser causa de osteomielite, como espécies de *Candida*, *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* e, entre outros, *Sporothrix* (Johnson et al. 2001).

1.1.8.2 OSTEOMIELITE POR SPOROTHRIX SPP.

O envolvimento osteoarticular por *Sporothrix* spp. é a manifestação extracutânea mais comum da esporotricose (Wilson et al 1967, Barros et al. 2011a). A maior parte dos pacientes se apresenta com um curso indolente de dor e limitação de movimento justa-articular, com envolvimento principalmente de articulações periféricas como joelho, tornozelo, cotovelo e punho (Rippon 1988). A esporotricose óssea pode se manifestar isoladamente ou como parte de uma infecção fúngica disseminada (Gladstone & Littman 1971). Quando presente de forma isolada, sem associação com as lesões cutâneas clássicas, o diagnóstico diferencial com outras causas de osteomielite e patologias ósseas torna-se mais difícil, exigindo um alto grau de suspeição clínica.

Os primeiros casos relatados de acometimento ósseo por esporotricose foram na Europa no início do século XX. Em 1908, Sicard, Bith e Gougerot relataram um caso de osteíte por esporotricose confirmada por cultura e, no ano seguinte, De Beurmann, Gougerot e Verne relataram a primeira lesão granulomatosa intraóssea. Na América do Norte, o primeiro caso de esporotricose com envolvimento ósseo foi relatado em 1922 por Cregor (Lurie 1963).

À época do surto ocorrido na África do Sul, na década de 40, dos cerca de 3.300 casos de esporotricose, 3 apresentaram envolvimento ósseo, o que demonstra a raridade desta condição. Um paciente apresentou lesão nas tíbias, outro, nos ossos do crânio e o terceiro, nas tíbias, ossos das mãos e costela (Lurie 1963).

Gladstone e Littman (1971) realizaram revisão da literatura, entre 1924 e 1970, e encontraram 22 casos de esporotricose óssea: 86,4% foram do sexo masculino, a

idade variou entre 8 e 70 anos, com a maior parte acima dos 40 anos, 54,5% exerciam atividades rurais como fazendeiros e jardineiros, 27,3% apresentaram comorbidades (sarcoidose, síndrome nefrótica em uso de corticoides, diabetes mellitus, enfisema pulmonar, leucemia linfocítica e alcoolismo). O osso mais acometido foi a tíbia, seguida por ossos das mãos. Em 100% dos pacientes desta revisão houve alguma sintomatologia osteoarticular, como edema, fístula ou lesão inflamatória adjacente; 86,4% apresentaram lesões osteolíticas, 59,1% apresentaram envolvimento de apenas um osso e 40,9% apresentaram envolvimento de mais de um osso. A resposta ao iodeto de potássio isoladamente foi insatisfatória, tendo sido considerado o fármaco de escolha a anfotericina B.

Govender et al. (1989) relataram quatro casos de esporotricose óssea, com presença de lesões líticas isoladas, bem delimitadas, em pacientes que não apresentaram lesões cutâneas associadas. Houve excelente resposta com desbridamento cirúrgico e curto período de iodeto de potássio, destacando a importância da abordagem cirúrgica nas lesões ósseas isoladas.

A partir do final do século XX, começaram a surgir os relatos de casos de esporotricose associada à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). As manifestações clínicas da esporotricose neste subgrupo de pacientes relacionam-se ao *status* imune: pacientes com carga viral estabilizada e contagem de células T CD4⁺ maior que 200/mm³ tendem a apresentar as formas cutânea fixa e linfocutânea; pacientes com imunossupressão avançada, com contagem de células T CD4⁺ menores que 200/mm³, tendem a apresentar formas disseminadas, com acometimento de mucosas, sistema nervoso central e ossos (Freitas et al. 2012b). O comprometimento ósseo, principalmente pela espécie mais virulenta, *S. brasiliensis*, já foi descrito associado a quadros disseminados graves com evolução para o óbito (Paixão et al. 2015) e como parte de síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI) (Gutierrez-Galhardo et al. 2008).

Uma revisão mais recente, realizada por Lederer et al. (2016), descreveu 21 casos de esporotricose óssea publicados no período entre 1980 e 2016 (um caso publicado pelos autores e revisão de 20 casos): a média de idade foi 46 anos, o acometimento foi principalmente do sexo masculino (71,4%) e potenciais fatores de risco incluíram trauma local, infecção por HIV e o alcoolismo. O osso mais envolvido foi a tíbia, seguido por ossos das mãos e punhos. A maior parte dos casos apresentou

boa resposta clínica, sem recidivas, com anfotericina e/ou itraconazol e 66,7% destes pacientes realizaram algum tipo de desbridamento cirúrgico.

As alterações radiológicas costumam ocorrer de forma lenta e podem se apresentar de diversas formas, como lesões líticas, reação periosteal, osteopenia periarticular, perda de cartilagem articular e alterações císticas (Johnson et al. 2001).

O manejo da esporotricose óssea é um desafio e requer uma abordagem multidisciplinar. Mesmo em casuísticas de esporotricose grandes, de centros de referência, as características clínicas e a abordagem terapêutica desta forma em particular não são bem estabelecidas e há carência de protocolos clínicos para nortear o diagnóstico precoce e a abordagem destes casos.

1.2 JUSTIFICATIVA

A esporotricose é a micose subcutânea (ou de implantação) mais comum no país e, desde 1998, o estado do Rio de Janeiro vem registrando um aumento considerável do número de casos, o que configurou a maior epidemia de esporotricose já registrada no mundo, sendo atualmente considerada uma hiperendemia. A forma disseminada é menos frequente, porém é a que apresenta sintomas mais graves e tratamento mais difícil. O Lapclin-Derm (Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infeciosa) dispõe de um banco de dados dos pacientes com esporotricose, e ao longo da hiperendemia, tem-se observado um aumento das formas graves e disseminadas. A prevalência da esporotricose óssea é desconhecida e por tratar-se de forma rara, ainda há poucas informações sobre suas características e manejo ideal. Considerando a importância da assistência prestada pelo INI/Fiocruz na hiperendemia de esporotricose do Rio de Janeiro, com um número de casos humanos aproximando-se de 5.000, com uma estimativa de acometimento ósseo em cerca de 1% destes, um perfil demográfico, epidemiológico e clínico-evolutivo destes pacientes pode ser de extrema valia para o manejo e diagnóstico precoce de futuros casos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os casos de esporotricose com acometimento ósseo atendidos no INI/Fiocruz entre 1999 e 2016.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1 - Descrever as características demográficas, epidemiológicas e clínicas dos pacientes com esporotricose óssea atendidos no INI-Fiocruz entre 1999 e 2016.

2 - Caracterizar e avaliar as alterações radiológicas encontradas.

3 - Descrever o tratamento realizado e o desfecho dos casos.

4 - Analisar os fatores relacionados à cura clínica.

3 MATERIAIS, PACIENTES E MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este projeto fez parte de uma linha de pesquisa do Lapclin-Derm e foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz, via Plataforma Brasil (parecer 1.9201.801, anexo A). Todos os preceitos éticos regulamentados na resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde foram resguardados. Como o estudo foi retrospectivo, baseado em análises de dados de prontuário e exames de pacientes atendidos desde 1999, dos quais muitos já não são acompanhados na instituição, já faleceram ou são de difícil localização, foi solicitada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B). Os pacientes e seus dados tiveram caráter protetivo legal garantido pelo termo de compromisso e responsabilidade assinado pelo pesquisador responsável (anexo C).

3.2 DESENHO DO ESTUDO E FONTE DE DADOS

Trata-se de coorte retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de esporotricose óssea atendidos no INI entre 1999 e 2016. O INI/Fiocruz é centro de referência para o atendimento de casos de esporotricose no Rio de Janeiro e, desde o início da hiperendemia em 1998, vem atendendo esses pacientes de uma forma sistemática dentro de uma coorte, cujos dados vêm sendo armazenados no banco de dados do Lapclin-Derm. Os casos de esporotricose óssea foram selecionados a partir dessa coorte e os dados para realização deste estudo foram obtidos dos prontuários eletrônicos e por acesso ao banco hospitalar do Serviço de Informação e Estatística do INI (Siest).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com esporotricose cujo diagnóstico foi realizado por isolamento de *Sporothrix* spp. de algum espécime clínico e osteomielite associada. Como critério de osteomielite foram consideradas alterações observadas em exames de imagens que sugeriram processo infeccioso ósseo subagudo ou crônico, tais como erosões, lesões líticas, cistos, sequestros ósseos e abscessos (avaliadas por dois

médicos radiologistas de forma independente) ou exames histopatológicos de tecido ósseo compatíveis com esporotricose.

Foram excluídos da casuística casos cujos prontuários não continham as informações consideradas relevantes, com relação à documentação das imagens ou informações adequadas do seguimento, e aqueles que foram tratados concomitantemente para osteomielite bacteriana, com esquemas de antibióticos por uso prolongado, com exceção dos casos que tiveram *Sporothrix* spp. isolado no tecido ósseo.

3.4 ROTINA DE ATENDIMENTO DOS PACIENTES COM ESPOROTRICOSE

A avaliação inicial dos pacientes incluídos no estudo seguiu o protocolo padronizado de atendimento no INI, que incluiu avaliação clínica e rotina de exames laboratoriais sanguíneos (hemograma completo, glicose, creatinina, ureia, fosfatase alcalina, gama-glutamil transpeptidase e transaminases séricas) e coleta de espécimes clínicos para exame micológico. A coleta foi por meio de *swab* de exsudato em caso de lesões ulceradas, aspirados de nódulos ou gomas e/ou biópsia, em caso de lesões fechadas ou na suspeita de outras etiologias.

Os pacientes coinfectados por HIV, com forma cutânea disseminada ou disseminada, seguiram protocolo adicional específico que incluiu coleta de espécimes clínicos para cultura como escarro, sangue, urina e líquido e avaliação otorrinolaringológica e oftalmológica.

Os pacientes com suspeita de osteomielite foram aqueles que apresentaram lesões cutâneas exuberantes associadas ou não a sinais flogísticos, principalmente aquelas relacionadas a extremidades (mãos e pés); dor articular, edema, calor ou limitação de movimentos; presença de fístula e/ou lesões cutâneas refratárias ao tratamento.

Nesses casos, foi realizado radiografia simples do segmento suspeito e complementado com exames mais sensíveis (tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM)), caso houvesse necessidade. Esses exames foram realizados no INI (ou na rede pública referenciada) quando disponíveis, ou pelos próprios pacientes, nos casos em que puderam arcar pessoalmente com a realização dos mesmos. A avaliação ortopédica foi solicitada para acompanhamento conjunto

multidisciplinar dos casos, principalmente em situações com complicações como abscessos e intensa destruição óssea.

Pacientes com lesões cutâneas disseminadas e imunossuprimidos (no caso dos pacientes com infecção por HIV, contagem de células T CD4⁺ menores que 200 /mm³) eram submetidos a inventário ósseo, independente de apresentarem lesões suspeitas. Idealmente, inicialmente era solicitado cintilografia óssea para guiar os possíveis locais de exames de imagens a serem realizados. Caso o exame não fosse disponibilizado, radiografias de ossos longos, mãos e pés eram realizadas para rastreio de lesão óssea disseminada.

Uma vez diagnosticada a osteomielite, eram mensuradas VHS e PCR sérica no início e ao longo do tratamento. Exames posteriores eram realizados conforme evolução clínica e para acompanhamento do uso de fármacos.

O acometimento ósseo foi classificado como unifocal quando envolveu apenas um osso ou um segmento anatômico (exemplo: mão, punho, joelho e tornozelo, em que um segmento é formado por mais de um osso) e multifocal quando acometeu vários segmentos anatômicos.

Foram consideradas como condições imunossupressoras a infecção por HIV, alcoolismo, desnutrição e uso de corticoides.

3.4.1 DIAGNÓSTICO

Também seguindo rotina institucional, foi realizada a coleta de espécimes clínicos (exsudato, crosta, aspirado de lesão nódulo-cística ou biópsia de pele ou outro sítio acessível, sangue ou líquido), com envio ao Laboratório de Micologia do INI. Foram semeados em meio Agar-Sabouraud (DIFCO) com cloranfenicol (400 mg/L) e Mycosel (Mycobiotic Agar – DIFCO) e incubados a 25°C para isolamento e identificação de *Sporothrix* spp. Os isolados com morfologia miceliana compatível com *Sporothrix* spp. foram semeados em meio com Agar e infusão de cérebro e coração (BHI), incubados a 37 °C por sete dias, para observação do dimorfismo. O processo de identificação baseou-se em características macro e micromorfológicas observadas em cultivo das amostras. Características fenotípicas como tipo de colônia (filamentosa ou leveduriforme), textura, cor e produção de pigmento foram observadas e anotadas.

3.4.2 TRATAMENTO

De forma geral, o tratamento da esporotricose cutânea foi feito por via oral com itraconazol na dose de 100 a 400 mg/dia. A principal alternativa nos quadros localizados, em caso de contraindicação ou resposta clínica ausente ou insatisfatória, foi a terbinafina oral, 250 a 500 mg/dia.

Nos pacientes com lesões ósseas, foi indicado principalmente o itraconazol 400 mg/dia, via oral, nas formas unifocais, e a anfotericina B intravenosa nas formas multifocais ou quando baixa responsividade ao tratamento oral ou imunossupressão evidente. Doses menores de itraconazol foram utilizadas quando ocorria alguma intercorrência com o uso do tratamento de escolha (interação medicamentosa, hepatopatia ou intolerância). O posaconazol foi utilizado como opção terapêutica para os casos graves, não responsivos à anfotericina B, principalmente aqueles com acometimento do sistema nervoso central.

A cura clínica cutânea foi definida pela reepitelização das lesões e ausência de crostas, eritema e infiltração. A cura das lesões ósseas foi determinada por normalização da imagem óssea, ou estimada por estabilização das lesões, por meio de imagens comparativas a cada três meses (radiografias) e/ou a cada seis meses (TC ou RM). O tempo de tratamento foi definido como o tempo entre o início do tratamento da forma óssea e a cura clínica.

Alcançada a cura clínica, o tratamento foi suspenso. O paciente foi, então, reavaliado após um e três meses, quando recebeu alta definitiva caso não existissem sinais de recidiva das lesões. Nos casos com lesões ósseas, a suspensão do tratamento foi realizada quando houve evidente cura, avaliada por resolução clínica e radiológica, ou quando a cura foi estimada pela estabilização das lesões ósseas, geralmente após um tempo mínimo de 12 meses de tratamento. Pacientes que não compareceram ao ambulatório para avaliação de alta foram contactados posteriormente para seguimento e considerados curados conforme os mesmos critérios. Para os pacientes com imunossupressão mantida ao término do tratamento, uma dose profilática secundária de 200 mg/dia de itraconazol foi mantida até resolução do fator imunossupressor, por exemplo, uso de fármacos imunossupressores ou contagem de linfócitos T CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³, nos pacientes com infecção por HIV. A recidiva cutânea foi considerada quando ocorreu

retorno da lesão após cicatrização, e a óssea, com retorno das alterações de imagem compatíveis com atividade óssea.

3.5 CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DAS CEPAS ISOLADAS DOS PACIENTES

Foram feitas consultas ao banco de cepas do Laboratório de Micologia do INI, para avaliar aquelas já caracterizadas molecularmente, referentes aos pacientes incluídos no estudo. Para caracterização molecular das cepas ainda não identificadas, foi realizada uma pesquisa para avaliar se estavam armazenadas no Laboratório de Micologia do INI. As que foram localizadas, foram recuperadas em meio Agar Batata Dextrose (PDA) e/ou Agar Mycosel (Mycobiotic Agar – DIFCO), até crescimento satisfatório de colônias micelianas a 30 °C, por 10 a 14 dias. A identificação molecular desses isolados de *Sporothrix* spp. foi realizada pela técnica de identificação genotípica de reação em cadeia da polimerase *fingerprinting* T3B, após extração do DNA dos fungos, conforme estabelecido em trabalhos anteriores de nosso grupo (Oliveira et al. 2012).

3.6 VARIÁVEIS E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Por meio de uma ficha clínica (apêndice A) foram coletados os seguintes dados: local de procedência, idade, sexo, cor (autorreferida), ocupação, escolaridade (coletado de forma dicotomizada entre maior que nove anos e menor que nove anos, pois ao longo dos anos do estudo houve mudanças na forma nacional de classificação de escolaridade), forma de contágio, forma de apresentação clínica, espécimes clínicos utilizados, comorbidades, ossos acometidos, alterações radiológicas, valores de PCR e VHS (no início e fim do tratamento), valores de carga viral, células T CD4⁺ e uso de terapia antirretroviral (TARV) - para os pacientes coinfectados com HIV, necessidade de internação hospitalar, adesão ao tratamento, tratamento utilizado (fármaco, dose e tempo de tratamento) e desfecho clínico. As principais comorbidades que foram classificadas como variáveis desse estudo (hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus, aids, tuberculose, alcoolismo, desnutrição, entre outras) foram consideradas presentes quando assim descritas no prontuário pelos profissionais de saúde que realizaram o atendimento. Não foram utilizados critérios

padronizados para definição de alcoolismo ou desnutrição, consideramos a informação descrita no prontuário pelos profissionais de saúde.

Os dados foram inseridos em um banco de dados no programa FormSUS (serviço de acesso público do DATASUS) e foram analisados com o auxílio da biblioteca *survival* do programa de acesso livre R versão 3.3.0. Para comparação de grupos, foram feitas tabelas de contingência e aplicados os testes de associação, qui-quadrado e exato de Fisher, conforme indicado. Preliminarmente, foram avaliadas possíveis associações utilizando a curva de sobrevida de Kaplan-Meier e os testes Log-Rank e Peto & Peto, com interesse no desfecho de cura. Foram feitas análises uni e multivariadas, utilizando o modelo de Cox de riscos proporcionais. A razão de *hazard* obtida no modelo de Cox será aqui denominada razão de taxas de cura (RTC). Os preditores com p-valores menores que 0,20 nas análises univariadas foram selecionados para o modelo multivariado e foram mantidos no modelo final os que apresentaram p-valores menores que 0,05, pois o nível de significância definido para todos os testes estatísticos foi 0,05.

4 RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 41 pacientes com esporotricose com acometimento ósseo e primeiro atendimento no INI entre janeiro de 1999 e dezembro de 2016. O primeiro caso de esporotricose óssea foi diagnosticado no ano de 2002, período coincidente com o crescente número de casos de esporotricose. A partir de 2013, houve um processo de descentralização dos atendimentos de esporotricose para as unidades básicas de saúde, sendo encaminhados ao INI apenas os casos mais graves ou atípicos. O gráfico 1 demonstra a diminuição do número de casos de esporotricose em contraste com o aumento do número de casos de esporotricose óssea, com picos de incidência nos anos de 2013 (7 casos) e 2016 (9 casos). Os 41 casos de esporotricose óssea representaram 0,9% dos casos de esporotricose (4.617), com proporções significativamente maiores nos últimos anos. Mesmo se compararmos os anos após o processo de descentralização, verificamos esse percentual crescente: em 2014, a esporotricose óssea representou 5,2% dos casos de esporotricose notificados no INI e em 2016, esse número chegou a 9,0%.

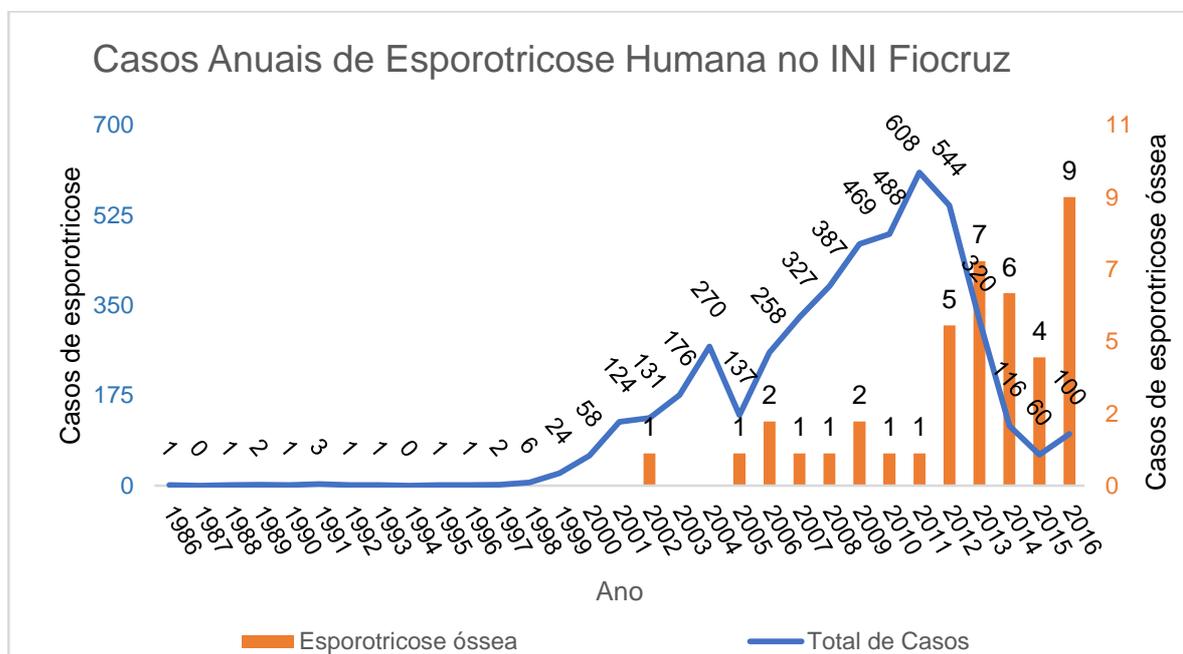


Gráfico 1: Número de casos de esporotricose e esporotricose óssea atendidos historicamente no INI-Fiocruz (1986 a 2016).

A maior parte dos pacientes foi procedente do município do Rio de Janeiro (41,5%, n=17), principalmente de bairros das zonas norte e oeste (14/17), conforme demonstrado no gráfico 2, seguido por municípios da baixada fluminense, como Duque de Caxias (17,1%, n=7) e Belford Roxo (9,8%, n=4). Entretanto, houve casos de municípios da região serrana, como Teresópolis, localizado a 95 Km do município do Rio de Janeiro (2,4%, n=1), da baixada litorânea, como o município de São Pedro da Aldeia, a 141 Km (2,4%, n=1) e do norte fluminense, como Macaé, a 184 Km do Rio de Janeiro (2,4%, n=1) e Campos dos Goytacazes, localizado a 275 Km do Rio de Janeiro (2,4%, n=1), conforme demonstrado no mapa 1.

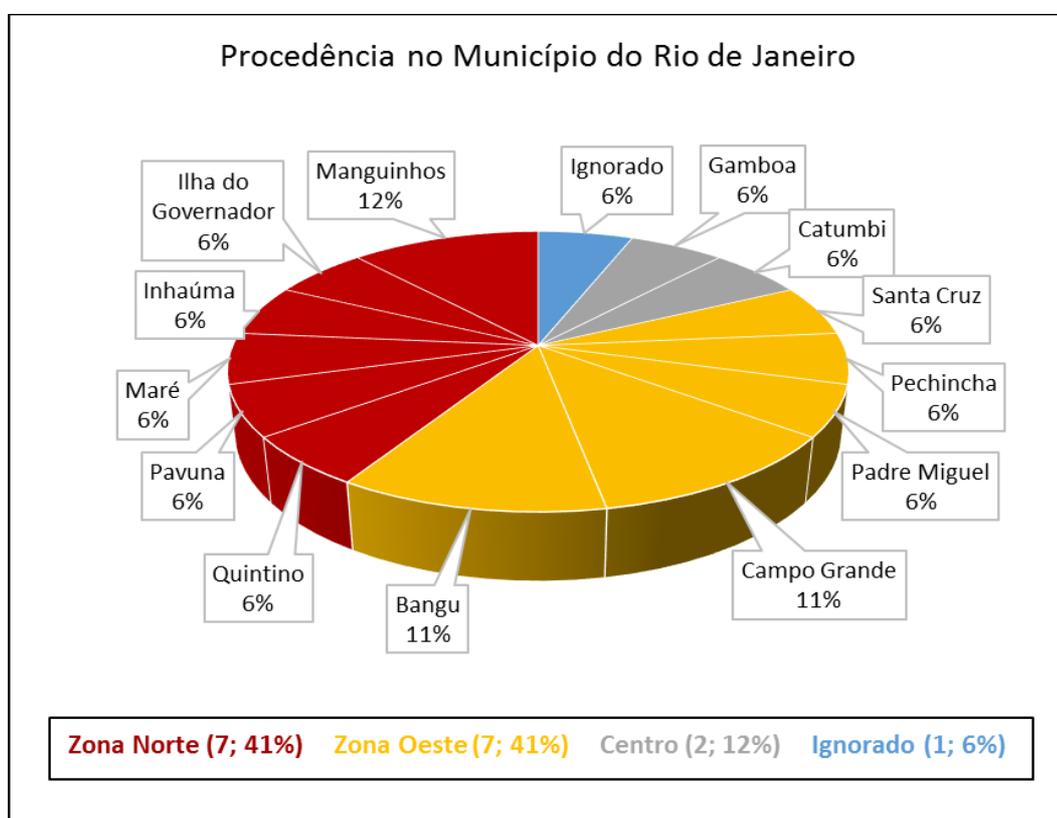
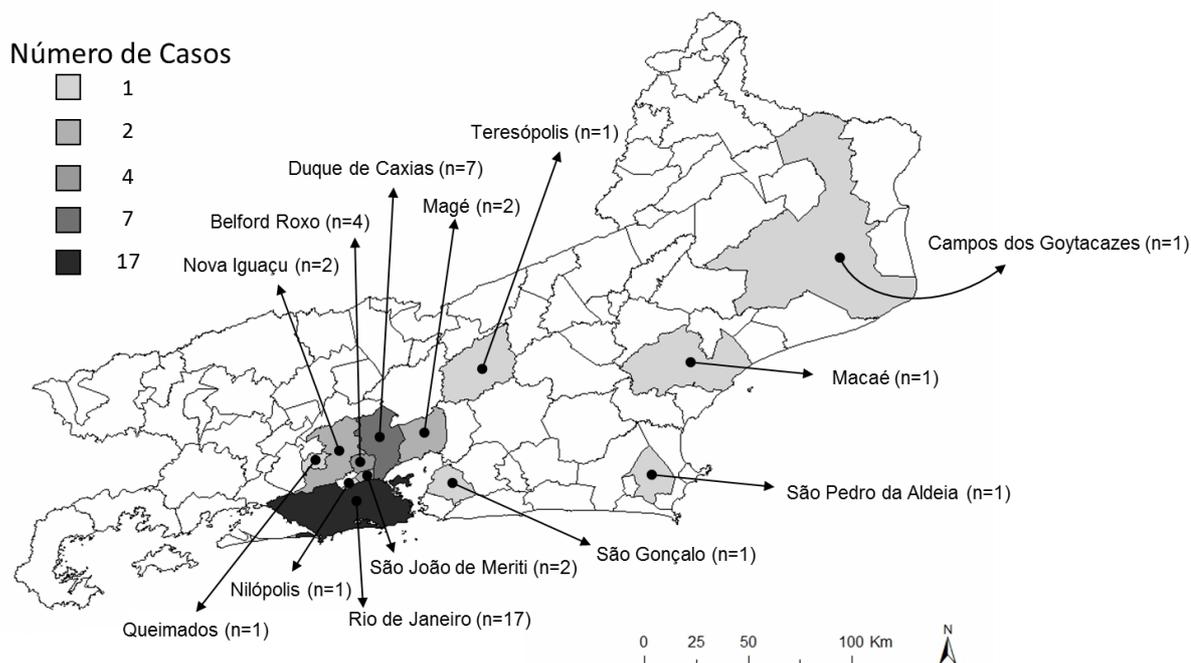


Gráfico 2: Procedência dos pacientes com esportricrose óssea, dentro do município do Rio de Janeiro, atendidos no INI-Fiocruz, entre 1999 e 2016.

Os dados sociodemográficos e o vínculo epidemiológico dos 41 pacientes estão demonstrados na tabela 1. A maior parte da amostra foi representada por não brancos: 73,1% (n=30, 23 pardos e 7 negros), sendo que brancos representaram 26,9% da amostra (n=11). Com relação ao sexo, 58,5% (n=24) foram do sexo masculino e 41,5% (n=17), do sexo feminino. A mediana de idade foi 43 anos (16-79 anos).



Fonte: Elaborado a partir de base cartográfica no IBGE.

Mapa 1: Município de residência dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, entre 1999 e 2016.

Com relação à escolaridade, 58,5% (n=24) apresentaram escolaridade inferior a 9 anos, 34,2% (n=14) apresentaram escolaridade superior a 9 anos, incluindo apenas 7,3% do total (n=3) que apresentaram nível superior completo. Em 7,3% (n=3), o grau de escolaridade era desconhecido (ignorado). Entre as ocupações exercidas, 48,8% (n=20) corresponderam a ocupações ou situações em que se poderia estar mais tempo no ambiente domiciliar como: desempregados (19,5%, n=8), aposentados (12,2%, n=5), do lar e empregada doméstica (12,2%, n=5) e estudantes (4,9%, n=2). Em 19,5% (n=8) as ocupações envolveram atividades suscetíveis a traumas com matéria orgânica: pedreiro (9,8%, n=4), gari (4,9%, n=2), auxiliar de serviços gerais (2,4%, n=1) e marceneiro (2,4%, n=1). Ocupações relacionadas a cuidados com animais representaram 4,9% (n=2), uma veterinária e um cuidador de animais.

História de contato com gato doméstico esteve presente em 70,7% dos casos (n=29); apenas o contato, sem trauma, representou 58,6% (n=17); traumas como arranhadura estiveram presentes em 24,1% (n=7), mordedura em 13,8% (n=4) e ambos em 3,5% (n=1). Em 89,7% (26 de 29 casos) o animal provavelmente estava com esporotricose (relato de gato em tratamento ou com feridas).

Tabela 1: Perfil sociodemográfico e epidemiológico dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

Casos	Sexo	Idade	Cor	Escolaridade (anos)	Ocupação	Vínculo epidemiológico
1	M	44	Branco	>9	Eletrotécnico	Gato doente (contato)
2	M	45	Negro	< 9	Pedreiro	Gato doente (contato)
3	M	55	Pardo	>9	Cuidador de animais	Gato doente (mordedura e arranhadura)
4	M	36	Pardo	Ignorado	Serviços gerais	Ausente
5	F	21	Parda	< 9	Estudante	Gato doente (mordedura)
6	M	27	Pardo	< 9	Gari	Trauma com lixo
7	M	37	Branco	>9 ¹	Professor/cabelereiro	Gato doente (mordedura)
8	F	73	Parda	< 9	Do lar	Gato doente (arranhadura)
9	F	77	Parda	< 9	Aposentada	Gato doente (contato)
10	F	57	Branca	< 9	Desempregada	Gato doente (contato)
11	F	39	Parda	< 9	Empregada doméstica	Ausente
12	F	49	Parda	>9	Desempregada	Gato doente (mordedura)
13	F	78	Negra	< 9	Aposentada	Gato doente (mordedura)
14	F	41	Branca	>9 ¹	Professora	Gato doente (contato)
15	F	68	Parda	< 9	Aposentada	Ausente
16	F	61	Branca	< 9	Aposentada	Gato doente (arranhadura)
17	M	20	Branco	Ignorado	Marceneiro	Gato doente (arranhadura)
18	F	39	Parda	< 9	Desempregada	Gato doente (arranhadura)
19	M	52	Branco	<9	Desempregado	Ausente
20	M	38	Pardo	>9	Pedreiro	Ausente
21	F	33	Parda	<9	Do lar	Gato doente (contato)
22	F	16	Parda	<9	Estudante	Gato doente (arranhadura)
23	M	24	Pardo	>9	Garçom	Gato doente (contato)
24	M	69	Pardo	<9	Aposentado	Ausente
25	M	44	Pardo	>9	Pintor	Ausente
26	M	61	Pardo	<9	Pedreiro	Ausente
27	M	51	Pardo	Ignorado	Desempregado ²	Ignorado
28	F	46	Negra	<9	Empregada doméstica	Ausente
29	M	29	Branco	>9	Funcionário de emp. de telecomunicação	Gato doente (contato)
30	M	35	Negro	>9	Auxiliar de contabilidade	Gato doente (contato)
31	M	18	Branco	<9	Garçom	Gato doente (contato)
32	M	41	Pardo	<9	Gari	Gato (contato)
33	F	43	Branca	>9 ¹	Veterinária	Gato doente (contato)
34	M	55	Pardo	>9	Desempregado	Gato saudável (contato)
35	M	47	Pardo	>9	Eletricista	Gato doente (contato)
36	M	49	Pardo	<9	Desempregado	Gato saudável (contato)
37	M	29	Negro	>9	Confeiteiro	Ausente
38	M	38	Negro	<9	Pintor de automóvel / func. de serralheria	Gato doente (contato no trabalho)
39	F	79	Branca	<9	Do lar	Gato doente (contato)
40	M	39	Negro	<9	Pedreiro	Gato doente (arranhadura)
41	F	31	Parda	<9	Desempregada	Gato doente (arranhadura)

M: Masculino; F: Feminino; 1: Ensino superior; 2: Morador de rua.

Entre as comorbidades associadas, HAS esteve presente em 24,4% (n=10) e DM, em 17,1% (n=7) dos casos. Hepatite por vírus C (HCV) esteve presente em 4,9% (n=2), hepatite por vírus B, em 2,4% (n=1, coinfestado com HCV e HIV) e hanseníase, em 2,4% (n=1). Em 68,3% (n=28) dos pacientes houve condições imunossupressoras associadas: 51,2% (n=21) eram coinfestados com HIV; destes, 23,8% (n=5) eram também alcoolistas. O alcoolismo esteve presente em 22,0% dos pacientes (n=9), sendo que, como único fator de imunossupressão em 7,3% dos casos (3 de 41 pacientes). Pacientes desnutridos representaram 4,9% (n=2) e em uso crônico de corticoides, 4,9% (n=2: um por reação hanseníase e outro por quadro de artralhas, que também era alcoolista). A tuberculose, concomitante à esporotricose, esteve presente em 14,6% dos pacientes (6 de 41), destes, 83,3% (5 de 6) eram coinfestados com HIV e a outra paciente (16,7%) era desnutrida. Em 31,7% dos pacientes (13 de 41), não houve nenhuma condição imunossupressora.

A forma clínica de apresentação inicial foi a forma cutânea disseminada em 70,7% (n=29) dos casos, a linfocutânea, em 22,0% (n=9) dos casos e a cutânea fixa, em 7,3% (n=3). Quatro pacientes, todos coinfestados por HIV, iniciaram o quadro clínico com formas cutâneas localizadas, e posteriormente, após abandonos de tratamento (casos 3 e 21) ou pela própria evolução da doença (casos 22 e 40) apresentaram forma cutânea disseminada.

Entre os espécimes clínicos utilizados para cultura e isolamento de *Sporothrix*, o exsudato de lesão cutânea (pus, raspado, crosta ou punção de lesão fechada) e/ou a biópsia cutânea foram utilizados em 100% dos pacientes. Em 43,9% (n=18) dos casos, houve isolamento de *Sporothrix* spp. em outros espécimes: swab nasal (17,1%, n=7), líquido sinovial (12,2%, n=5), swab oral (9,8%, n=4), escarro (9,8%, n=4), osso (9,8%, n=4), sangue (7,3%, n=3), lavado broncoalveolar (4,9%, n=2), linfonodo (4,9%, n=2), líquido (4,9%, n=2), biópsia nasal (4,9%, n=2), medula óssea (2,4%, n=1), laringe (2,4%, n=1) e urina (2,4%, n=1). Em 9,8% dos casos (n=4), houve manifestações oftalmológicas: 3 casos de coroidite e 1 caso de retinite (tabela 2).

Tabela 2: Descrição da forma clínica inicial, comorbidades e ossos acometidos, dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

Caso	Forma clínica	Comorbidades	Ossos acometidos
1	CD/mucosa nasal	HIV	Pés, acrômio D, ulna E
2	CD/mucosa nasal e oral	HIV/TB/Alcoolismo	Mão D (falange média do 3º QDD), punho D, ulna D, tornozelo D, joelhos
3	LC/braço direito/coroidite	HIV/TB	Punho E, rádio D, ulna D, úmero D, pé D, tornozelo D
4	CD/mucosa nasal e oral/coroidite	HIV	Pés, clavícula E, rádio D, punho E (rádio distal, carpo, metacarpos e ulna distal)
5	CD/SNC	HIV	Mãos, tornozelo D (tíbia e fíbula distal), clavícula E, pés, punho D (metacarpos, rádio e ulna distais)
6	CD/mucosa nasal e oral/coroidite/SNC	HIV/TB	Mão D (falange média do 2º, 3º, 4º e 5º QDD), punho D (1/3 distal de rádio, ulna, ossos do carpo), tíbias
7	CD/mucosa nasal	HIV	Punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos
8	LC /mão esquerda	HAS/DM	Mão E (4º QDE)
9	LC/ mão esquerda	HAS	Falange distal mão E
10	LC/ mão direita	-	Falange distal do 2º QDD
11	CD	Alcoolismo/uso de corticoides	Olécrano (ulna E)
12	CF/ mão direita	HCV	Falange distal 1º QDD
13	LC/ mão direita/sinovite	HAS / DM	Punho D (porção distal do rádio)
14	LC/mão esquerda	-	Falange distal do 1º QDE
15	CD/mucosa nasal	HAS / DM	Falange proximal do 4º QDD
16	CD	HAS	Metacarpos e falanges E, base da falange média 4º QDD
17	CD	-	Clavícula D
18	CD	TB/desnutrição	5º metatarso, tíbia, fíbula E
19	CD	HIV/Alcoolismo	Pés (tarsos, metatarsos D e E e calcâneo E)
20	CD/sinovite	Alcoolismo	Tíbias, punho D, mãos (várias falanges) e pés
21	LC/braço direito/SNC	HIV/TB	Mão D (falange proximal do 2º QDD)
22	LC/braço D	HIV	Tíbia e calcâneo D, tíbia E
23	CD	HIV	Mão (2º QDD e 5º MCD)
24	CD/mucosa nasal	HAS/desnutrição	Mãos (3º MCD e 2º MCE)
25	CD/mucosa nasal e oral/sinovite	HIV	Pé E (3º PDE), joelho D (platô tibial)

Tabela 2 (continuação):

Caso	Forma clínica	Comorbidades	Ossos acometidos
26	CD	HAS / DM	Punho E (carpo, extremidade distal de rádio e ulna E), joelhos (epífise de fêmur, tíbia e patela)
27	CD	Alcoolismo	Tíbia e calcâneo E
28	CD/mucosa nasal e oral	HIV/HAS	Mão E (4º QDE), tornozelo E (maléolo medial), joelhos (patelas)
29	CD/mucosa nasal e oral	DM, hanseníase, uso de corticoides	Mãos (falanges proximais e médias do 2º ao 5º QDD e diversas falanges do 2º ao 5º QDE), ulna D, pés, tíbias (extremidades distais), ísquios, fêmur E (cabeça femoral)
30	CD/mucosa nasal e oral	HIV/TB/Alcoolismo	Mãos (falange proximal do 5º QDD, falange média dos 4º QDD e E, falange proximal do 3º QDE), pés (5º MTD, cuboide E), tíbias
31	CD/mucosa oral /retinite	-	Mãos (2º QDD), pés, calota craniana, arcos costais, clavículas, ulna D, rádio E, fíbula e tíbia E
32	CD	Alcoolismo	Pé D (falange distal do 2º PDD)
33	LC (mão e braço D)	-	Falange distal do 2º QDD
34	CD/mucosa nasal	HIV	Pé (1º MTD)
35	CD	HIV/alcoolismo	Mão E (falange proximal do 2º QDE)
36	CD	HIV/alcoolismo	Mãos (3º MCD, 2º MCE e falange proximal do 4º QDE), pé D (1º MTD), cotovelo D (úmero, rádio, ulna, processo coronoide e olécrano)
37	CD	HIV	Mãos (falange proximal do 3º QDE, falange proximal do 5º QDE), pés (5º MTD e calcâneos D e E), tíbia D, ulnas D e E, úmeros D e E
38	CD/mucosa nasal/SNC	HIV	Mão (falange proximal do 2º QDE), rádio e ulna E
39	CF (punho E)	HAS/DM	Punho E (carpos, base dos metacarpos, extremidade distal de rádio e ulna)
40	CF (mão D)/mucosa nasal e oral	HIV/HAS/DM	Mãos (falange média do 3º QDD, falange proximal do 4º QDE), ulna E, pés, tíbias
41	CD	HIV	Ulna e rádio D

CD: Cutânea disseminada; LC: Linfocutânea; CF: Cutânea fixa; SNC: Sistema nervoso central; D: Direita; E: Esquerda; HIV: Vírus da imunodeficiência humana; TB: Tuberculose; HAS: Hipertensão arterial sistêmica; DM: Diabetes mellitus; HCV: Vírus da hepatite C; QDD: Quirodáctilo direito; QDE: Quirodáctilo esquerdo; MCD: Metacarpo direito; MCE: Metacarpo esquerdo; PDE: Pododáctilo esquerdo; PDD: Pododáctilo direito; MTD: Metatarso direito; MTE: Metatarso esquerdo.

A biópsia óssea foi realizada em quatro casos: o caso 8, paciente que apresentou volumoso aumento de quirodáctilo e, durante abordagem cirúrgica, foi realizada amputação radial do quirodáctilo devido ao grau de destruição óssea; o caso 26 apresentava um longo período de evolução de doença, com destruição óssea e indicação de colocação de prótese de joelhos (Freitas et al. 2015a); o caso 31, temporalmente o primeiro caso de acometimento ósseo da casuística, um paciente imunocompetente, com disseminação de lesões cutâneas e acometimento de múltiplos segmentos ósseos, teve *Nocardia* spp. isolada do osso (fíbula esquerda), porém como houve o isolamento também de *Sporothrix* spp., foi mantido na casuística (figura 4) e o caso 34, paciente coinfestado com HIV, que apresentou lesão exuberante no hálux, tendo sido questionadas outras causas de osteomielite e realizado biópsia com isolamento de *Sporothrix*.

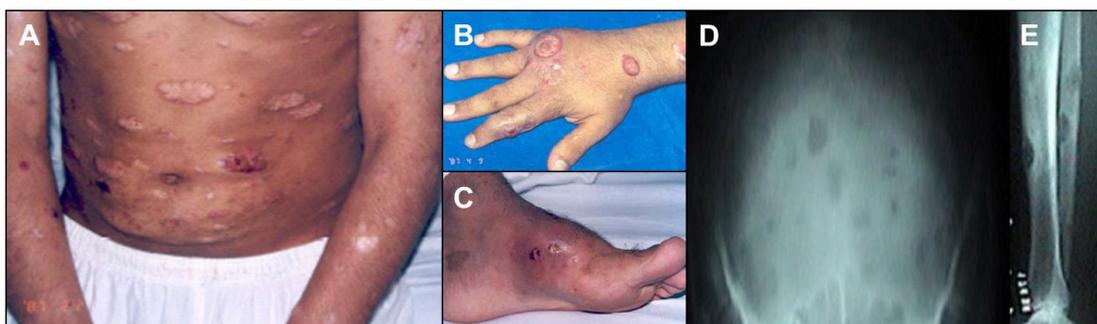


Figura 4 (Caso 31): A-C) Lesões cutâneas disseminadas de esporotricose em diferentes momentos do tratamento. D-E) RX - Lesões líticas no crânio, tíbia e fíbula esquerda (sítio da biópsia óssea). (Fonte: A-C - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa; D-E – Serviço de Imagem do INI)

Até o momento, foi realizada a avaliação molecular de 22,0% (n=9) das amostras e *S. brasiliensis* foi a espécie encontrada em todos os casos.

Para o diagnóstico de osteomielite, o exame de imagem inicial mais utilizado foi a radiografia simples, em 73,2% (n=30), seguido pela TC (14,6%, n=6), RM (7,3%, n=3) e cintilografia óssea (2,4%, n=1). O caso 8, paciente previamente curada de esporotricose linfocutânea, apresentou recidiva clínica, com radiografia sem lesões líticas, porém foi abordada cirurgicamente devido ao volumoso aumento do dedo, sendo a lesão óssea avançada diagnosticada no peroperatório, o que levou à amputação do dedo e confirmação do acometimento ósseo no histopatológico (Figura 5). A ultrassonografia foi utilizada em alguns pacientes principalmente para avaliação de partes moles e articulações, que não são objetivos deste estudo.

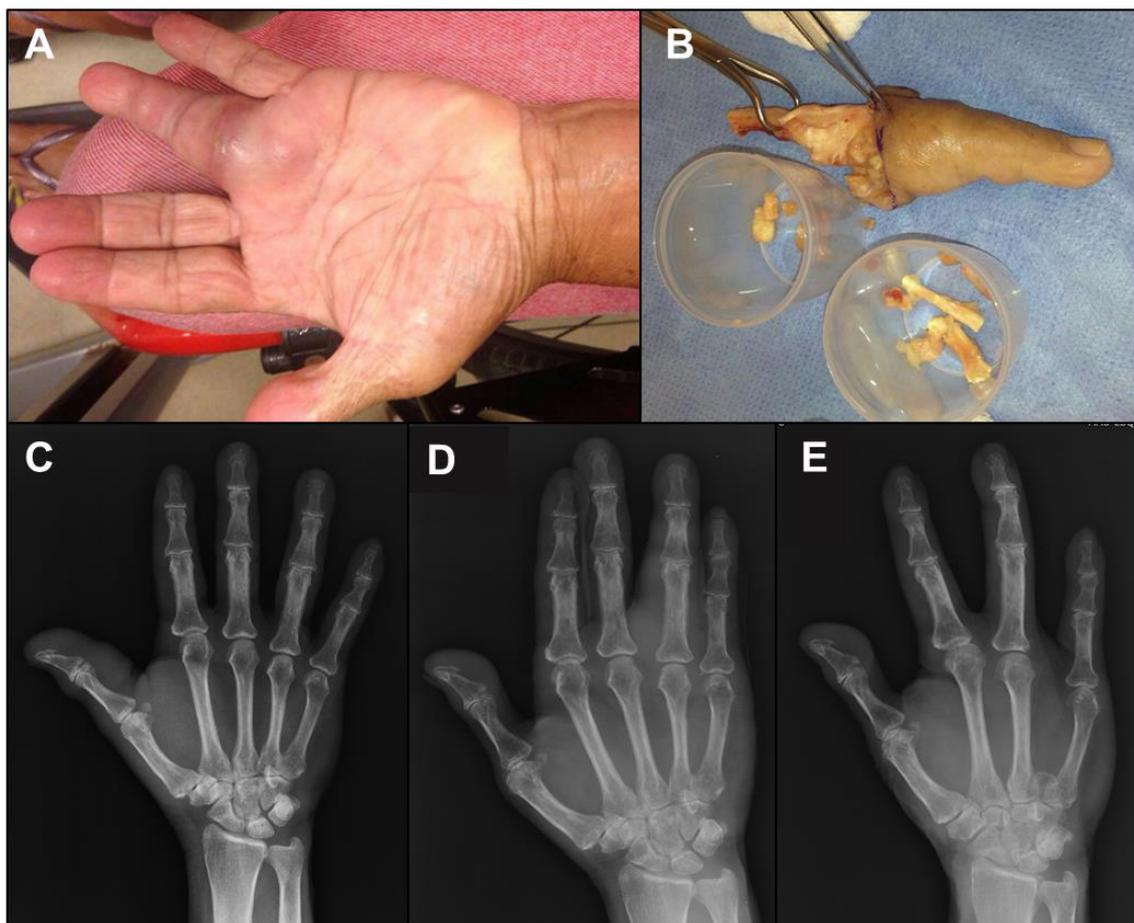


Figura 5 (caso 8): A) Lesão tumoral (abscesso) justaóssea na mão esquerda. B) Quarto quirodáctilo esquerdo amputado – peça cirúrgica. Radiografias da mão esquerda: C) No momento da esporotricose linfocutânea (aumento de partes moles no 1º dedo); D) Na recidiva da esporotricose (painel A), com acometimento do 4º dedo, com aumento de partes moles, mas sem evidência de lesão óssea; E) Pós-amputação radial do 4º dedo. (Fonte: A - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa; B – Serviço de Cirurgia da Mão do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia; C-E – Serviço de Imagem do INI)

Nas radiografias e TCs realizadas ao longo do acompanhamento (radiografias realizadas em 100% (n=41) e TCs em 39,0% (n=16)), as lesões ósseas mais encontradas foram as osteolíticas, presentes em 80,5% (n=33) dos casos (gráfico 3). A figura 6 demonstra correlação entre os achados tomográficos e radiográficos de paciente com lesões em tíbia, fíbula e calcâneo, bem como o acompanhamento evolutivo das mesmas (caso 22). A RM, exame não disponível de rotina em nossa instituição, foi utilizada em 17,1% (n=7) dos pacientes. Nos casos 19 e 33, em que a radiografia demonstrou apenas rarefações ósseas e desmineralização óssea, a RM demonstrou alterações mais específicas de osteomielite, como alterações do sinal na medular óssea. A cintilografia óssea, exame também não disponível de rotina em nossa instituição, foi utilizada em 9,8% dos casos (n=4), principalmente como forma de rastreio/inventário ósseo nos casos de doença disseminada (casos 3, 7, 24 e 40).



Gráfico 3: Alterações encontradas nas radiografias e tomografias computadorizadas, dos pacientes com esporotricose óssea atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.



Figura 6 (caso 22): A-B) Radiografias - Lesões líticas por esporotricose óssea na tíbia, fíbula e calcâneo. C-D) Mesmas lesões vistas à tomografia computadorizada. E-F) Radiografias - Normalização, após 11 meses. (Fonte: Serviço de Imagem do INI)

A figura 7 demonstra a correlação das lesões encontradas na cintilografia óssea e RM.

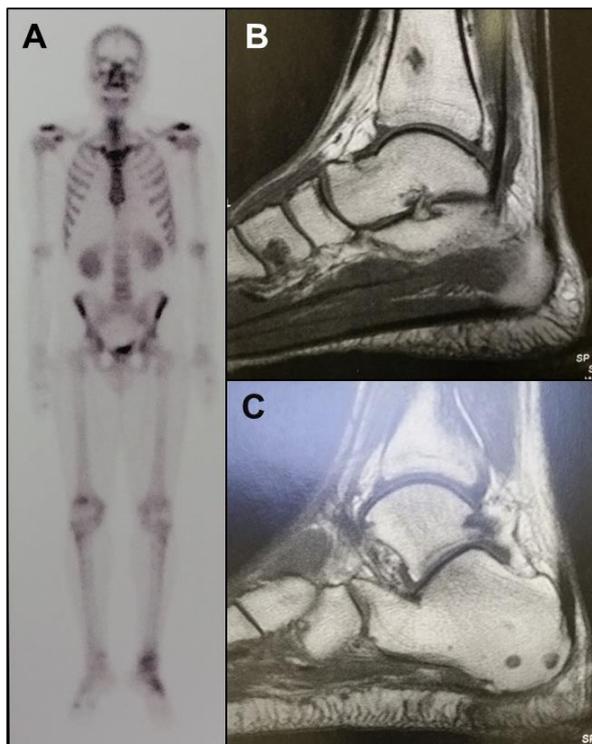


Figura 7 (caso 40): A) Cintilografia óssea de rastreamento de paciente com esporotricose óssea demonstra captação do radiofármaco no joelho direito, no tornozelo e pé esquerdos. B-C) Ressonância Magnética do tornozelo e pé esquerdo - Lesões líticas arredondadas e bem delimitadas na tíbia, calcâneo e cuneiforme. (Fonte: Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa)

Os ossos mais acometidos foram os do esqueleto apendicular (membros superiores e inferiores), com predomínio dos membros superiores, principalmente ossos das mãos, acometidos em 58,5% dos casos (n=24 pacientes), seguidos por punhos (24,4%, n=10 pacientes) e ulna (24,4%, n=10 pacientes). Nos membros inferiores, os ossos mais acometidos foram os ossos dos pés, acometidos em 41,5% dos casos (n=17 pacientes), seguidos pela tíbia (26,8%, n=11 pacientes) e tornozelo (12,2%, n=5 pacientes), conforme gráfico 4.

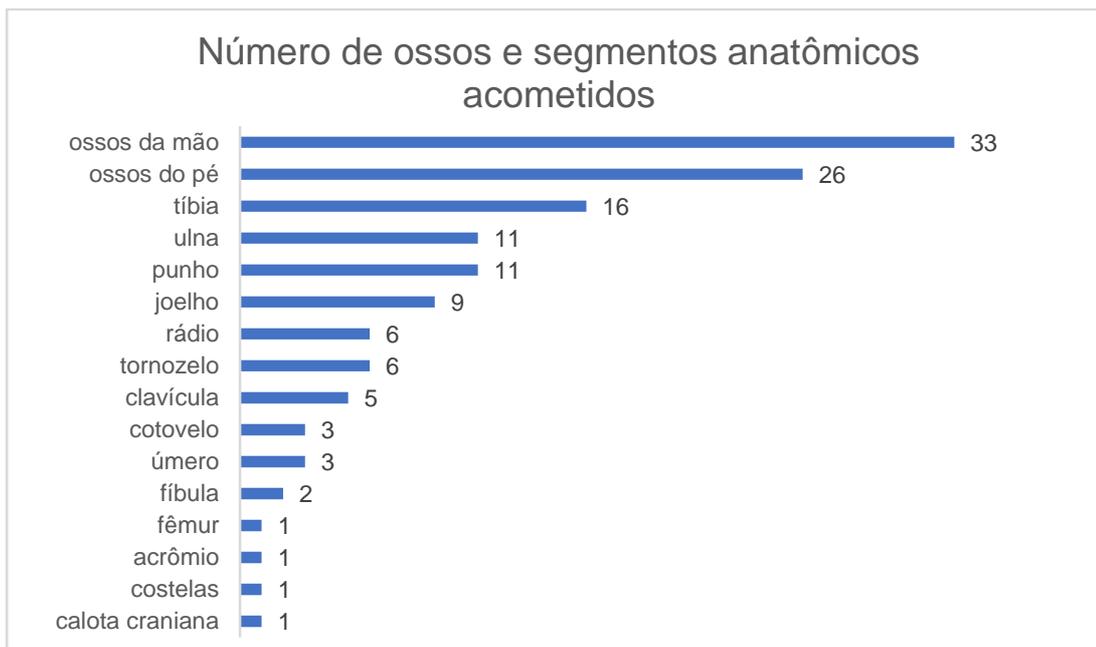


Gráfico 4: Ossos e segmentos anatômicos acometidos por esporotricose óssea (n=135), de pacientes atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016 (Pacientes com forma multifocal apresentaram mais de um segmento acometido, além de alguns segmentos bilaterais).

Com relação ao acometimento ósseo, 61,0% (n=25) apresentaram acometimento de mais de um segmento anatômico (forma multifocal), enquanto o acometimento de apenas um segmento anatômico (forma unifocal) representou 39,0% (n=16) dos casos. A análise comparativa por testes de associação dos grupos de acometimento multifocal e unifocal revelou que o grupo multifocal foi caracterizado por maior proporção de homens ($p=0,0045$) com condições imunossupressoras ($p=0,0014$), notadamente infecção por HIV ($p=0,0109$). Não foi observada diferença estatística significativa com relação às demais variáveis analisadas, conforme demonstrado na tabela 3. A tabela 4 demonstra a forma de acometimento ósseo, o tratamento realizado e o desfecho dos casos. As lesões ósseas, nos casos com acometimento multifocal, foram diagnosticadas envolvendo desde dois segmentos anatômicos (14,6%, n=6) até mais de dez segmentos (2,4%, n=1). Mãos e pés foram as estruturas mais acometidas, porém com diferenças conforme o acometimento ósseo: no acometimento unifocal, a mão (figura 8) foi acometida em 62,5% dos casos (10/16) e o pé em 12,5% dos casos (2/16), enquanto no grupo multifocal, as mãos foram acometidas em 56,0% dos casos (14/25) e os pés em 64,0% (16/25). A figura 9 demonstra o caso 29, paciente do sexo masculino, imunossuprimido (uso de

corticoides) que apresentou esporotricose disseminada com lesões cutâneas difusas e acometimento ósseo multifocal.

Tabela 3: Testes de associação das variáveis imunossupressão, sexo, cor, mordedura por gato, infecção por HIV, alcoolismo, município de residência e escolaridade dos pacientes com esporotricose e acometimento ósseo unifocal e multifocal, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

	Forma de Acometimento Ósseo - N (%)		pv
	Unifocal	Multifocal	
Total	16	25	
Imunossupressão			0,0014^b
Sim	6 (37,5)	22 (88,0)	
Não	10 (62,5)	3 (12,0)	
Sexo			0,0045^a
Masculino	5 (31,2)	19 (76,0)	
Feminino	11 (68,8)	6 (24,0)	
Cor			0,6092 ^a
Não brancos	11 (68,8)	19 (76,0)	
Branco	5 (31,2)	6 (24,0)	
Mordedura por gato			1 ^b
Sim	2 (12,5)	3 (12,0)	
Não	14 (87,5)	22 (88,0)	
Infecção por HIV			0,0109^b
Sim	4 (25,0)	17 (68,0)	
Não	12 (75,0)	8 (32,0)	
Alcoolismo			1 ^b
Sim	3 (18,7)	6 (24,0)	
Não	13 (81,3)	19 (76,0)	
Município de residência			0,6802 ^a
Fora do Rio	10 (62,5)	14 (56,0)	
Rio	6 (37,5)	11 (44,0)	
Escolaridade			0,7445 ^a
< 9anos	9 (56,3)	15 (60,0)	
> 9anos	6 (37,5)	8 (32,0)	
Desconhecido	1 (6,2)	2 (8,0)	

a:Teste de qui-quadrado, b:Teste exato de Fisher, pv = p-valor.

Tabela 4: Descrição da forma de acometimento ósseo, tratamento realizado e desfecho dos casos de esporotricose óssea atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

Caso	Acometimento ósseo	Tratamento total realizado para esporotricose	Tempo total¹ (meses)	Desfecho
1	Multifocal	ITZ 200mg 12m, ITZ 400mg 24m / ANF B (d): ~ 1g	37,7	Cura
2	Multifocal	ITZ 200mg 4 m / ANF B (d): 9,2, ANF B (l): 6,8g / TRB 250mg 1m / PSZ 8m	37,6	Óbito ²
3	Multifocal	ITZ 400mg 12m, ITZ 200mg 17m / ANF B (d): 6,4g / TRB 250mg 6,5m	25,9	Cura
4	Multifocal	ITZ 200/400mg desde agosto 2011 / ANF B (d): 1,5g / TRB 500mg 2m	68,8	Em Tratamento ²
5	Multifocal	ITZ 200mg 1m / ANF B (d): 2,5g, ANF (l): 12,8g / TRB ~ 17m / PSZ ~15m	19,4	Óbito
6	Multifocal	ITZ 200mg 2m, ITZ 400mg 14,5m / ANF B (d): 3,4g, ANF B (l) 14,2g / TRB 13m / PSZ 3m	44,4	Óbito ²
7	Multifocal	ITZ 400mg 60m / ITZ 200mg desde setembro 2017 / ANF B (d) 1,5g / TRB 500mg 22m	48,2	Em tratamento ²
8	Unifocal	ITZ 100mg 3m, ITZ 200mg 1m, ITZ 400mg 1,5m	1,5	Cura (amputação)
9	Unifocal	ITZ 400mg 12m	19,3	Cura
10	Unifocal	ITZ 200mg 4m, ITZ 100mg 3,5m	3,5	Cura ²
11	Unifocal	ITZ 100mg 1m, ITZ 200mg 9m	14,4	Abandono
12	Unifocal	ITZ 200mg 2m, ITZ 300 mg 14m / ANF B (l): 3,6g	16,7	Cura
13	Unifocal	ITZ 400mg 43m	43	Óbito
14	Unifocal	ITZ 100mg 2m, ITZ 400mg 6m	6	Cura
15	Unifocal	ITZ 400mg 19m / ANF B (d): 295mg, ANF B (l): 1,2g / TRB 250mg 9m	5,6	Cura (amputação)
16	Multifocal	ITZ 400mg 13m / ANF B (d): 500mg, ANF B (l): 4,4g / TRB 250mg 4m	18,2	Cura
17	Unifocal	ITZ 200mg 2m, ITZ 400mg ~7m	7,1	Cura
18	Multifocal	ITZ 100mg ~12m, ITZ 200/400mg ~5m / ANF B (d): 315mg, ANF B (l): 900mg	21,8	Óbito
19	Multifocal	ITZ 400mg 16m / ANF B (d): 500mg	14,5	Cura
20	Multifocal	ITZ 200mg 1m, ITZ 400mg 1m (abandono), ITZ 400mg desde agosto 2017 / ANF B (d): 3,8g	28,9	Em Tratamento ²
21	Unifocal	ITZ 400mg uso irregular / ANF B (d): 1,85g, ANF B (l): ~9,6g / TRB 250mg 1,5m, TRB 500mg ~3m / PSZ ~3sem	8,5	Óbito ²
22	Multifocal	ITZ 200mg 14m / ANF B (d): 1g	10,5	Cura
23	Unifocal	ITZ 400mg 8m / ANF B (d): 2,1g / PSZ desde setembro 2017	15,2	Em Tratamento

Tabela 4 (Continuação):

Caso	Acometimento ósseo	Tratamento total realizado para esporotricose	Tempo total ¹ (meses)	Desfecho
24	Multifocal	ITZ 400mg 14m / ANF B (d): 700mg, ANF B (l): 6,9g	14,7	Cura
25	Multifocal	ITZ 400/200mg ~12m (recidiva), ITZ 400mg desde novembro 2011 / ANF B (d): 2,3g	99,2	Em Tratamento
26	Multifocal	ITZ 200mg 2m, ITZ 300mg 10m / TRB 250/500mg 70m	93,7	Cura
27	Multifocal	ITZ 200mg (irregular), ITZ 400mg 10m	6,5	Abandono
28	Multifocal	ITZ 600mg 2m, ITZ 400mg 50m / ANF B (d): ~1g	52,8	Cura
29	Multifocal	ITZ 400mg desde março 2015 / ANF B (d): 400mg, ANF B (l): 10,6g / TRB 500mg 16m	35,8	Em Tratamento
30	Multifocal	ITZ 400mg 12m / ANF B (d): 2g, ANF B (l): 5,5g / TRB 250mg 2m	12,1	Cura
31	Multifocal	ITZ 400mg ~16m / ANF B (d): ~8,3g	26,1	Cura
32	Unifocal	ITZ 200mg 2m / ITZ 400mg 12m / ANF B (d): 320mg, ANF B (l): 2,2g	15,3	Cura
33	Unifocal	ITZ 200mg 4m, ITZ 400mg 5m	5	Cura
34	Unifocal	ITZ 400mg 9m / ANF B (d): 150mg, ANF B (l): 3,6g	13,9	Óbito
35	Unifocal	ITZ 400mg 5,5m / ANF B (d): 1g	14,2	Cura
36	Multifocal	ITZ 200mg 1m, ITZ 400mg 22m / ANF B (d): 4,1g / TRB 250mg ~ 20m	24,1	Cura
37	Multifocal	ITZ 200mg 3m / ANF B (d): 2g	3,5	Óbito
38	Multifocal	ITZ 400mg desde novembro 2016 / ANF B (d): 3,4g, ANF B (l): 7,2g	6	Em Tratamento ²
39	Unifocal	ITZ 200mg 1,5m, ITZ 400mg 1m (abandono), ITZ 400mg desde julho 2017	15,4	Em Tratamento ²
40	Multifocal	ITZ 200mg 9m, ITZ 400mg 21m / ANF B (d): 300mg, ANF B (l): 12,4g	28,3	Óbito
41	Multifocal	ITZ 400mg 21m / ANF B (d): ~1,2g	21,3	Cura

ITZ: Itraconazol; ANF B: Anfotericina B; (d) Desoxicolato; (l) Formulação lipídica; ~: Dose aproximada; TRB: Terbinafina; PSZ: Posaconazol; g: Grama; mg: Miligrama; m: Mês; sem: Semana; 1: Tempo total de tratamento para esporotricose óssea; 2: Múltiplos abandonos e/ou tratamento irregular

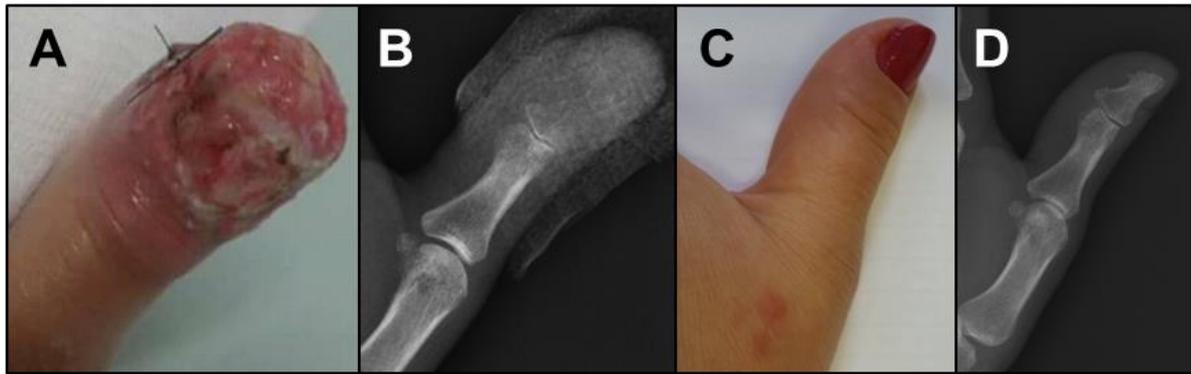


Figura 8 (caso 12): A) Exuberante lesão ulcerada de esporotricose cutânea fixa, com aumento de volume do 1º quirodáctilo direito (QDD). B) Radiografia - Destruição da falange distal do 1º QDD, com aumento de partes moles. C-D) Melhora clínica e radiológica após 9 meses. (Fonte: A, C - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa; B, D - Serviço de Imagem do INI)



Figura 9 (caso 29): A-B) Lesões ulceradas extensas na face e no membro superior esquerdo, por esporotricose. C) Edema de mãos, mais notado à direita (invertemos as imagens clínicas para corresponder às radiografias). D) Radiografia - Múltiplas lesões líticas e erosões ósseas em ambas as mãos. (Fonte: A-C – Imagens gentilmente cedidas pelo Dr. Marcelo Rosandiski Lyra; D - Serviço de Imagem do INI)

Considerando os 21 (51,2%) pacientes coinfectados com HIV, formamos um subgrupo, para avaliar se existiam características próprias que pudessem ser identificadas. Foram 76,2% (n=16) do sexo masculino, o que representou 66,7% dos pacientes do sexo masculino da casuística. A mediana de idade foi de 38 anos (16-55 anos) e manteve-se o predomínio de não brancos (85,7%, n=18) e baixa escolaridade (52,4%, n=11). Lesões cutâneas disseminadas estiveram presentes em 100% desses casos (como já mencionado, 4 casos iniciaram com formas cutâneas localizadas e posteriormente apresentaram lesões disseminadas) e o acometimento ósseo multifocal representou 81,0% dos casos (17/21), conforme exemplificado pelo caso 6 (Figura 10). Nesses pacientes, a contagem de células T CD4⁺ no momento do diagnóstico de esporotricose variou entre 1 e 348 céls/mm³, com 81,0% (17/21) apresentando contagem <200 céls/mm³, mediana de 46 céls/mm³ e a carga viral entre indetectável e log 5,74. O diagnóstico de HIV foi concomitante ao diagnóstico de esporotricose (ou durante a investigação das lesões cutâneas de esporotricose) em 38,1% (n=8) dos casos e 85,7% dos pacientes coinfectados (n=18) não faziam uso de TARV (estavam em abandono de tratamento ou não tinham iniciado ainda), conforme demonstrado na tabela 5. A manifestação óssea no contexto de SIRC esteve presente em 38,1% destes pacientes (8/21), com o diagnóstico da lesão óssea ocorrendo entre 1 e 6 meses após o início da TARV.



Figura 10 (caso 6): A) Paciente com esporotricose disseminada e aids avançada. Múltiplas lesões ulceradas pleomórficas. RX - B) Múltiplas lesões líticas com destruição da falange proximal do 1º dedo da mão direita. C) Lesões líticas no punho direito. D) Lesões líticas ao longo da tíbia esquerda. (Fonte: A - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa; B-D - Serviço de Imagem do INI)

Tabela 5: Pacientes com infecção por HIV: parâmetros imunoviroológicos, uso de TARV e relação de tempo de diagnóstico da infecção por HIV e de esporotricose, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

Caso	CD4 ⁺ (cél/mm ³)	Carga viral (log)	Tempo de diagnóstico ¹	Tempo de uso de TARV ²
1	103	5,08	Simultâneo	0
2	35	Indetectável	21 anos	Abandono
3	27	2,69	14 anos	Abandono
4	53	5,74	13 anos	Abandono
5	51	Indetectável	1 ano	7 meses
6	25	4,83	Simultâneo	0
7	66	5,63	Simultâneo	0
19	46	3,74	4 anos	Abandono
21	10	5,39	5 anos	0
22	45	4,91	Simultâneo	0
23	348	4,94	Simultâneo	0
25	33	4,86	Simultâneo	0
28	70	5,18	6 anos	0
30	1	5,00	3 anos	Abandono
34	28	3,35	4anos	4 anos (uso irregular)
35	157	3,74	7 meses	1 mês
36	217	5,69	Simultâneo	0
37	261	3,46	7anos	Abandono (há 2 anos)
38	24	4,78	11 anos	0
40	294	4,48	Simultâneo	0
41	21	Indetectável	10anos	Abandono

1: Tempo de diagnóstico = intervalo de tempo entre o diagnóstico da infecção por HIV e da esporotricose. 2: Tempo de uso de TARV no momento do diagnóstico da esporotricose. TARV: Terapia Antirretroviral; log: Logaritmo.

Os parâmetros imunoviroológicos dos casos relacionados à SIRI estão demonstrados na tabela 6.

Tabela 6: Pacientes atendidos no INI-Fiocruz, com infecção por HIV que tiveram diagnóstico de esporotricose óssea no contexto de SIRI: tempo de uso de TARV e parâmetros imunoviroológicos, de 1999 a 2016.

Caso	Tempo de TARV (meses)	Pré-TARV		Pós-TARV	
		Carga viral (log)	CD4 ⁺ (cél/mm ³)	Carga viral (log)	CD4 ⁺ (cél/mm ³)
3	3	2,69	27	Indetectável	43
4	6	5,74	53	Indetectável	329
6	3	4,83	25	Indetectável	523
7	1	6	66	4,33	95
19	1	3,74	46	2,43	112
28	1	5,18	70	Indetectável	110
35	3	3,74	157	2,38	310
38	1	4,78	24	3,02	33

TARV: Terapia Antirretroviral; log: Logaritmo.

Em relação à VHS, foi possível estabelecer medidas iniciais e finais em 15 pacientes (tabela 7). Com relação à VHS, os 15 pacientes apresentaram valores iniciais anormais (>15 mm/1ª hora para mulheres e >10 mm/1ª hora para homens) e apenas 2 pacientes tiveram normalização do valor deste exame no momento da cura. Evolutivamente, 60,0% (n=9) dos pacientes apresentaram diminuição dos valores na mensuração final, 20% (3/15) mantiveram valores estáveis próximos à normalidade e os demais 20% (3/15) aumentaram os valores já altos desde o início, dois deles coinfectados por HIV. A dosagem inicial de PCR foi realizada em 13 desses 15 pacientes, sendo anormal (>0,3 mg/dl) em 84,6% (11/13) dos casos. Já a dosagem final foi possível em 14 pacientes, com 50,0% de normalidade (n=7). A dosagem comparativa foi realizada em 12 casos, com valores finais menores que os iniciais em 75,0% (n=9) dos casos, aumento em 16,7% (n=2) dos casos (um caso era uma paciente coinfectada por HIV, a qual manteve também o VHS elevado e sinais clínicos de artrite, apesar da cura radiológica incontestável da lesão óssea - caso 22) e um paciente (8,3%) permaneceu com valor normal.

Tabela 7: Valores de VHS (mm/1ª h) e PCR (mg/dl), no início e final do tratamento (cura clínica), dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

CASO	VHS inicial	VHS final	PCR inicial	PCR final
1	57	25	4,59	0,8
3	70	90	1,1	0,3
10	70	35	NR	0,23
12	19	20	0,3	0,1
15	75	22	4,89	NR
17	23	15	NR	<6 ¹
19	140	60	0,1	0,1
22	85	120	2,8	5,3
24	120	28	16,3	0,19
26	56	80	1,78	0,6
30	140	70	9,35	0,7
32	140	5	0,6	0,1
33	19	19	0,4	1,7
36	140	15	6,1	0,7
41	90	10	14,2	1,1

VHS: Velocidade de hemossedimentação; PCR: Proteína C Reativa; 1: Único paciente para o qual a dosagem de PCR não foi ultrasensível; NR: Não realizado.

Em relação ao tratamento, o itraconazol foi utilizado por todos os pacientes em algum momento, com doses que variaram de 200 a 600 mg/dia, sendo que 78,0% (n=32) dos pacientes necessitaram de combinação de fármacos durante o tratamento.

A terbinafina foi utilizada em 13 pacientes (31,7%), sendo que em 6 pacientes o motivo foi uma tentativa de otimizar o tratamento junto ao itraconazol (casos 2, 4, 7, 8, 15 e 36). Em cinco pacientes houve interações farmacológicas que inviabilizaram temporariamente o uso do itraconazol: casos 3, 6 e 21, devido ao tratamento de tuberculose, caso 26, com interação com múltiplos anti-hipertensivos e caso 29, devido ao tratamento de recidiva de hanseníase. Em um paciente (caso 30) houve hepatite medicamentosa com itraconazol e em uma paciente a indicação da terbinafina foi por ausência de resposta ao itraconazol, por suspeita de má absorção relacionada à cirurgia bariátrica (caso 16). A anfotericina B foi utilizada em 73,2% dos pacientes (n=30) em regime de hospitalização ou de hospital-dia, as doses acumuladas variaram de 0,5 a 17,6 g. A solução oral de posaconazol foi utilizada em 12,2% (n=5), como opção de resgate dos casos mais graves, com comprometimento do sistema nervoso central, na dose de 400 mg, duas vezes ao dia. O esquema mais utilizado, em 41,5% (n=17) dos pacientes, foi a combinação de anfotericina B e itraconazol, conforme demonstrado no gráfico 5.

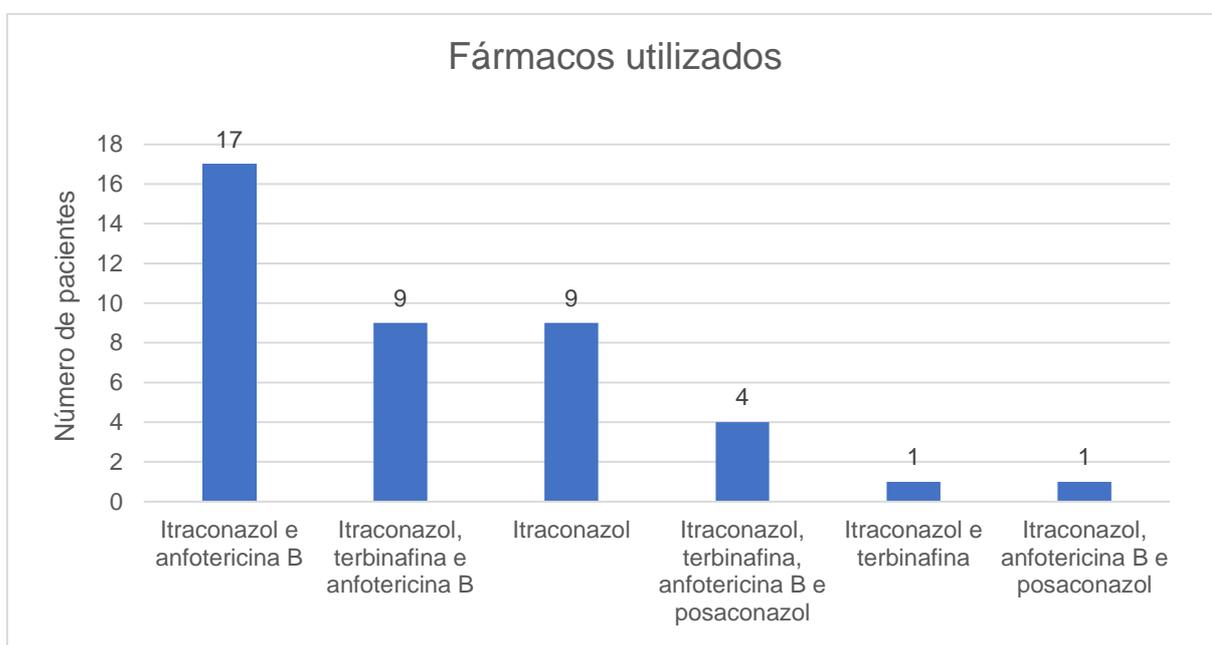


Gráfico 5: Esquemas de fármacos utilizados durante o tratamento de esporotricose óssea, dos pacientes atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

O tempo em que o paciente se manteve em tratamento variou de 1,5 a 99,2 meses, com uma mediana de 16,7 meses. Em 73,2% dos casos (n=30) houve pelo menos uma hospitalização, 33,3% (n=10) motivada diretamente pela esporotricose óssea, geralmente para administração de anfotericina B intravenosa. Os demais

pacientes (66,7%, n=20) foram hospitalizados não só pela esporotricose óssea, mas também por doença disseminada e/ou por outros motivos relacionados à doença de base. Entre os pacientes que obtiveram cura, esse tempo variou de 1,5 a 93,7 meses, com uma mediana de 15 meses. Os extremos foram representados por situações excepcionais: 1,5 mês (caso 8) foi o tempo de uso de itraconazol até o procedimento cirúrgico, já que ao ser abordada cirurgicamente, devido a volumoso edema do quarto quirodáctilo esquerdo, os ossos foram amputados por intensa destruição óssea, tendo sido considerado cura óssea neste momento. O tempo de tratamento de 93,7 meses refere-se a um caso (paciente 26, Freitas et al. 2015a) que já chegou a nossa instituição com 6 anos de evolução de doença, com lesões destrutivas em punho e joelhos.

O tempo máximo de 99,2 meses (caso 25) corresponde a um paciente imunossuprimido (HIV), com doença disseminada para osso (pododáctilo e joelho), mucosa e sinóvia, que teve recidiva óssea após suspensão de itraconazol, encontra-se atualmente em uso de itraconazol desde novembro de 2011.

Quanto à evolução e à resposta ao tratamento, 53,7% (n=22) obtiveram cura. Dos pacientes imunocompetentes, 84,6% (11/13) atingiram esse desfecho, enquanto apenas 39,3% (11/28) dos pacientes imunocomprometidos curaram. Estavam em tratamento no momento da análise final dos casos (dezembro de 2017), 19,5% dos pacientes (n=8, 7 imunocomprometidos e 1 imunocompetente). Destes, 62,5% (casos 4, 7, 20, 38 e 39) são caracterizados por baixa adesão ao tratamento, com múltiplos abandonos terapêuticos. Em 4,9% (n=2) dos casos houve perda de seguimento, com evolução clínica desconhecida e 22,0% (n=9) dos pacientes evoluíram para o óbito. Dos nove óbitos, sete eram pacientes coinfectados por HIV com complicações da doença de base, sendo que nos casos 5 (Paixão et al. 2015) e 21 houve esporotricose no sistema nervoso central. Das duas pacientes sem infecção por HIV, uma era idosa e faleceu por causas cardiorrespiratórias (caso 13) e a outra apresentava-se desnutrida, com esporotricose disseminada e tuberculose pulmonar, tendo falecido por choque séptico (caso 18; Eustace et al. 2012).

Cinco pacientes (12,2% dos casos) apresentaram importantes sequelas: em duas pacientes, a cura foi alcançada por amputação do osso afetado (caso 8 conforme figura 5); uma, apresentou perda de tecidos moles do quirodáctilo (caso 10, figura 11); outro paciente sofreu avulsão do pododáctilo afetado no início do quadro (caso 1) e o quinto paciente apresentou destruição óssea permanente, com limitação dos

movimentos dos joelhos, impedindo a sua deambulação, sendo atualmente cadeirante (caso 26, Freitas et al. 2015a).

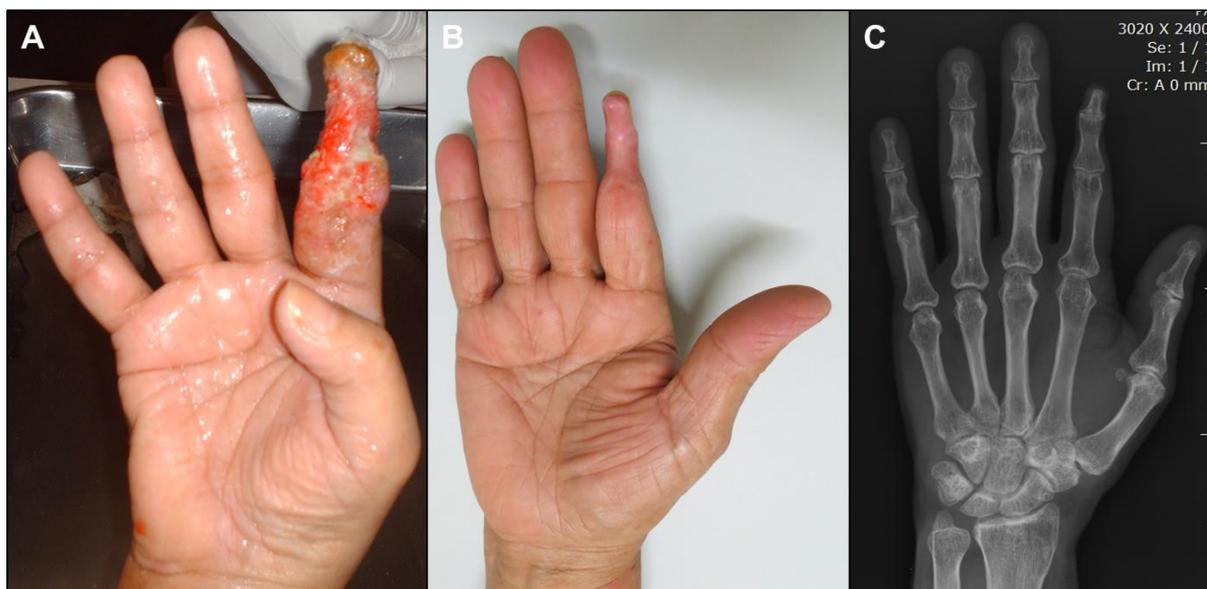


Figura 11 (caso 10): A) Exuberante lesão ulcerada exsudativa no 2º quirodáctilo direito, em paciente com esporotricose inicialmente linfocutânea. B-C) Perda de partes moles como sequela de reabsorção óssea (clínica e radiografia). (Fonte: A – Imagem gentilmente cedida pelo Serviço de Enfermagem do INI; B - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa; C - Serviço de Imagem do INI)

As possíveis variáveis associadas ao desfecho “cura” foram analisadas em uma curva de Kaplan-Meier, em que foi avaliado o tempo que o paciente ficou em tratamento até o momento da cura. Para os pacientes que não apresentaram o desfecho “cura”, como os que foram a óbito, os que perderam seguimento ou os que ainda estão em tratamento, a curva foi censurada nesses momentos (data de óbito, data de perda de seguimento e data da análise). Conforme pode ser visto na tabela 8, em uma análise univariada, os preditores que se mostraram possivelmente associados à taxa de cura ($p < 0,2$) foram: imunossupressão, sexo, forma de acometimento ósseo, cor e infecção por HIV. Na análise multivariada, apenas o acometimento ósseo unifocal e a cor branca se mostraram significativamente associados a uma maior razão de taxas de cura, gráfico 6

Tabela 8: Análises univariada e multivariada dos preditores sexo, cor, condição imunossupressora, infecção por HIV e forma de acometimento ósseo, dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016.

	Descritivas		Univariada		Multivariada	
	N (%)		RTC (IC)	pv	RTC (IC)	pv
Total	Não cura	Cura				
	19 (46,3)	22 (53,7)				
Imunossupressão						
Sim	16 (61,5)	10 (38,5)	1			
Não	3 (20,0)	12 (80,0)	2,78 (1,19-6,49)	0,02		
Sexo						
Masculino	13 (54,2)	11 (45,8)	1			
Feminino	6 (35,3)	11 (64,7)	2,45 (1,02-5,9)	0,04		
Acometimento ósseo						
Multifocal	13 (52)	12 (48)	1		1	
Unifocal	6 (37,5)	10 (62,5)	4,06 (1,58-10,41)	<0,01	4,84 (1,79-13,08)	<0,01
Cor						
Não brancos	16 (53,3)	14 (46,7)	1		1	
Brancos	3 (27,3)	8 (72,7)	1,97 (0,8-4,82)	0,14	2,49 (0,99-6,28)	0,05
Mordedura por gato						
Sim	2 (50)	2 (50)	1			
Não	17 (45,9)	20 (54,1)	1,37 (0,32-5,91)	0,68		
Infecção pelo HIV						
Sim	12 (57,1)	9 (42,9)	1			
Não	7 (35)	13 (65)	2,07 (0,88-4,89)	0,1		
Alcoolismo						
Sim	4 (44,4)	5 (55,6)	1			
Não	15 (46,9)	17 (53,1)	0,71 (0,25-1,98)	0,51		

RTC: Razão de taxas de cura; IC: Intervalo de confiança; pv: p-valor.

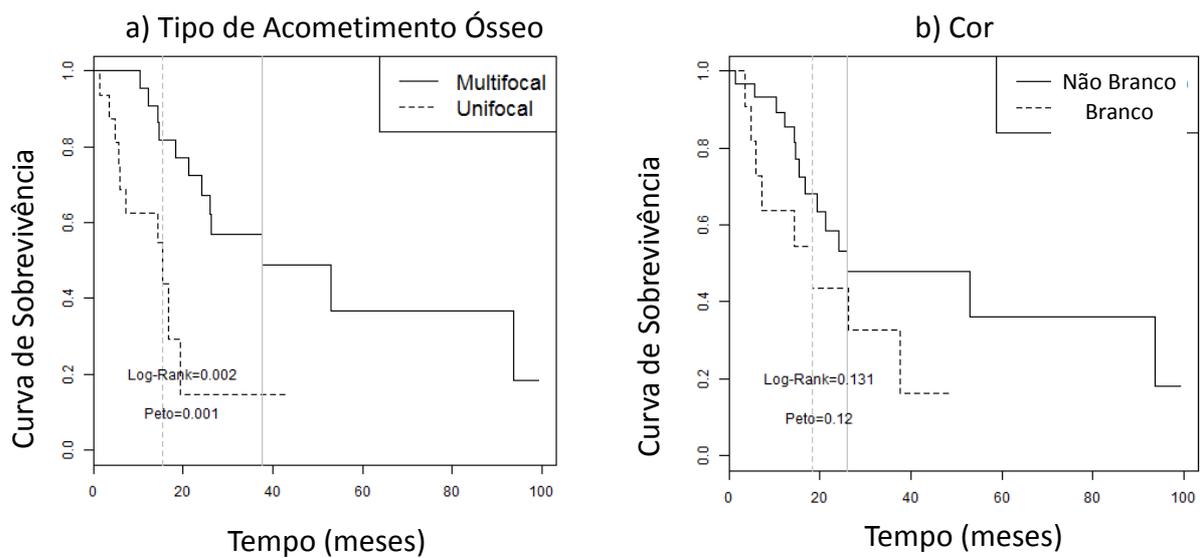


Gráfico 6: Variáveis associadas à cura dos pacientes com esporotricose óssea, atendidos no INI-Fiocruz, de 1999 a 2016: a) tipo de acometimento ósseo e b) cor.

Desses 41 casos, 9 já foram previamente publicados em relatos de casos e aqui são mantidos, por abordamos aspectos específicos do acometimento ósseo. São eles:

Caso 2: Biancardi et al. 2017 (caso 3).

Caso 4: Biancardi et al. 2017 (caso 1).

Caso 5: Freitas et al. 2015b, Paixão et al. 2015, Almeida Paes et al. 2017b (caso 7).

Caso 6: Biancardi et al. 2017 (caso 2).

Caso 7: Lyra et al. 2014.

Caso 18: Eustace et al. 2013.

Caso 26: Freitas et al. 2015a, Almeida Paes et al. 2017b (caso 6).

Caso 28: Gutierrez-Galhardo et al. 2010 (caso 1), Freitas et al. 2012b (caso 12).

Caso 35: Gutierrez-Galhardo et al. 2010 (caso 2), Freitas et al. 2012b (caso 14).

5 DISCUSSÃO

A esporotricose é considerada atualmente uma hiperendemia em expansão no estado do Rio de Janeiro. Já foi demonstrado que *S. brasiliensis* é a espécie associada à hiperendemia, às manifestações clínicas atípicas e aos quadros potencialmente mais graves, devido à sua potencial virulência (Almeida-Paes et al. 2014, Della Terra et al. 2017). A análise do número de atendimentos entre os anos de 1999 e 2016, no INI, demonstra que os casos com acometimento ósseo também estão em expansão, chegando a representar, em 2016, 9,0% dos casos de esporotricose atendidos. Esse estudo, com um total de 41 pacientes com esporotricose óssea ao longo de 18 anos, é a maior casuística mundial sobre este tema.

A maior parte dos pacientes foi procedente do município do Rio de Janeiro, principalmente de bairros nas zonas norte e oeste, seguido por municípios da baixada fluminense, como Duque de Caxias e Belford Roxo. A prevalência de casos nessas localidades mantém a distribuição já descrita como “cinturão da esporotricose” (Silva et al. 2012), em áreas com condições socioeconômicas, de infraestrutura e de habitação desfavorecidas. Casos isolados foram provenientes de municípios mais distantes do município do Rio de Janeiro, como Campos dos Goytacazes e Teresópolis, casos esses considerados peculiares por sua extrema gravidade, como o caso 5 (Paixão et al. 2015) associado à aids, com disseminação para ossos, sistema nervoso central e evolução para óbito, e caso 26 (Freitas et al. 2015a), com um período de evolução de doença de seis anos e extensa destruição óssea. Esses exemplos sugerem que a distância até o centro de referência e a conseqüente demora para o correto diagnóstico e tratamento podem ser determinantes para o desfecho (Grangeiro et al. 2011).

Com relação à cor e à escolaridade, pacientes não brancos (73,1%) e com até 9 anos de estudo (58,5%) foram maioria. Na análise estatística multivariada, a cor branca foi um dos preditores associados a uma maior razão de taxas de cura ($p=0,05$). A hiperendemia de esporotricose no Rio de Janeiro tem como perfil de acometimento pacientes da cor branca (Silva et al. 2012), cor predominante na região Sudeste (IBGE 2016). Em nossa casuística, a cor não branca foi relacionada aos casos mais graves, com maior número de infectados por HIV, o que é compatível com o padrão de distribuição étnico-racial do HIV no Brasil, ligeiramente maior entre não brancos (Ministério da Saúde 2017a). Nessa discussão de padrões de doença distintos, com

relação à cor/etnia, estão envolvidas questões históricas socioeconômicas no Brasil. Estudos já demonstraram a dificuldade de alguns segmentos populacionais em ter acesso aos serviços de saúde e a correlação dessa dificuldade com baixa escolaridade e com a cor das pessoas (Schneider et al. 2011, Travassos et al. 2011). Nessa casuística, mostramos que o perfil de doença mais disseminada com quadros mais graves foi de não brancos, de baixa escolaridade, provenientes, na maior parte das vezes, de áreas desfavorecidas socioeconomicamente, assim como em outras doenças negligenciadas em nosso país (Freitas et al. 2014b, Queiroz-Telles et al. 2017). No entanto, não é possível inferir nem descartar causas biológicas entre brancos e não brancos que expliquem as diferenças observadas na evolução da doença .

A esporotricose no Rio de Janeiro tem sido considerada uma doença que acomete principalmente mulheres de meia idade, dedicadas a atividades peridomiciliares e com contato com gato (Silva et al. 2012, Gutierrez-Galhardo et al. 2015). Nesta casuística, o predomínio foi masculino (58,5%) e com idades entre 16 e 79 anos (mediana de 43 anos). Tal fato é justificado pelo subgrupo de pacientes coinfectados por HIV, que representa cerca de metade da casuística e é representado predominantemente por homens jovens. Se analisarmos isoladamente os pacientes não coinfectados por HIV, o predomínio foi de mulheres (60,0%) com mediana de idade de 50 anos. Em revisões específicas de esporotricose óssea, como a publicada por Gladstone e Littman (1971), o perfil era predominantemente de pacientes do sexo masculino, entretanto, há algumas décadas, tal fato era explicado pelas relações ocupacionais, já que a esporotricose era característica de trabalhadores rurais ou com atividades relacionadas a traumas, funções classicamente desempenhadas por homens. Em revisão mais recente, Lederer et al. (2016) encontraram também predomínio do sexo masculino (71,4%) entre 21 casos (20 casos relatados de 1980 a 2015 e 1 caso novo descrito na publicação). Entretanto, nossa casuística tem a peculiaridade de ser unicêntrica, em uma região de hiperendemia zoonótica e com significativo número de pacientes coinfectados por HIV. Entre as atividades profissionais exercidas, grande parte (48,8%) foi representada por desempregados, do lar, aposentados e estudantes, grupos mais relacionados às atividades domiciliares e peridomiciliares, favorecendo contato com gato. Atividades suscetíveis a traumas, como pedreiros, marceneiros, garis e as que envolvem cuidados com animais também se mostraram representativas (24,3%). Essas atividades ocupacionais confirmam as

características epidemiológicas desse perfil urbano da esporotricose, já descrito em outros estudos (Barros et al. 2004, Freitas et al. 2010, Silva et al. 2012).

O contato com gato foi relatado por 70,7% dos pacientes, por meio de traumas como arranhadura e/ou mordedura em 41,4% desses casos. A mordedura, apesar de não ter se mostrado um preditor estatisticamente significativo, pelas nossas observações, parece ser um fator associado a casos mais graves, fato possivelmente relacionado ao trauma mais profundo, ocasionando um maior inóculo fúngico. Como demonstrado por Schubach et al. (2002), a mordedura pode causar uma porta de entrada para o fungo, que pode estar no ambiente, nas lesões, na mucosa nasal, ou na cavidade oral de animais doentes (41,8% das amostras estudadas de cavidade oral de gatos doentes foram positivas para *Sporothrix* spp.). Esses dados fortalecem o perfil zoonótico da esporotricose no Rio de Janeiro, com o gato doméstico tendo um papel importante na disseminação da hiperendemia, como já descrito em outros estudos sobre a epidemiologia da esporotricose no Rio de Janeiro (Silva et al. 2012, Gutierrez-Galhardo et al. 2015).

A presença de comorbidades foi expressiva em nossa casuística (87,8%) e os nossos resultados sugerem que a imunossupressão é um fator associado às formas invasivas e ao acometimento ósseo, na medida em que 68,3% destes pacientes apresentaram condições imunossupressoras. Esta condição foi um preditor significativo na análise univariada para uma menor taxa de cura ($p=0,02$). Revisões anteriores também destacaram a presença de comorbidades. Gladstone e Littman (1971) encontraram 27,2% de comorbidades entre os 22 casos revisados, sendo o alcoolismo presente em 4,5% deles. Em revisão mais recente, Lederer et al. (2016) encontraram 52% de comorbidades, sendo o alcoolismo presente em 23,8% e a infecção por HIV presente em 14,2%.

A infecção por HIV foi a comorbidade mais prevalente, estando presente em 51,2% dos pacientes. É válido ressaltar que em 38,1% desses casos, o diagnóstico de HIV foi simultâneo ou durante a investigação da esporotricose e que a maior parte dos pacientes estava sem uso de TARV, destacando o caráter oportunista da esporotricose e a importância da investigação de infecção por HIV diante de quadros disseminados. Em revisão sistemática realizada por Moreira et al. (2015) entre 58 pacientes com esporotricose coinfectados com HIV, mais de 70% apresentaram formas clínicas disseminadas e cutâneas disseminadas. Cabe considerarmos um viés comum de publicação dos casos mais graves e exuberantes, o que pode alterar a real

proporção de formas graves de esporotricose nos pacientes coinfectados com HIV. Na hiperendemia do Rio de Janeiro, diversos casos de esporotricose disseminada como manifestação inicial da infecção por HIV já foram relatados (Freitas et al. 2012b, Oliveira-Esteves et al. 2017), e a contagem de células T CD4⁺ parece realmente ter associação com a forma clínica desse subgrupo de pacientes, com a esporotricose disseminada mais frequente nos pacientes com aids e as formas localizadas desta micose nos pacientes com células T CD4⁺ acima de 200 /mm³ (Freitas et al. 2012b). As manifestações ósseas no contexto de SIRI estiveram presentes em 38,1% dos pacientes coinfectados por HIV. A piora das lesões pré-existentes, bem como surgimento de novas lesões, geralmente são as manifestações iniciais, associadas ao aumento das contagens de células T CD4⁺ e diminuição da carga viral, como já bem descrito em publicações anteriores, como: caso 7 (Lyra et al. 2014), 25 e 38 (Gutierrez-Galhardo et al. 2010). Sendo assim, nos pacientes coinfectados com HIV, com quadro disseminado, deve-se atentar para sintomas como dores articulares, aumento de volume articular e piora de lesões pré-existentes após início de TARV, e mesmo na ausência destes sintomas, considerar a realização de inventário ósseo, com radiografias ou cintilografia para rastreamento, já que nesse subgrupo as lesões ósseas podem ser oligo ou assintomáticas.

De 1980 a junho de 2017, foram diagnosticados 882.810 casos de aids no Brasil, com 52,3% desses casos concentrados na região sudeste. Apesar de nos últimos anos a taxa de detecção de aids estar diminuindo, os números ainda são elevados: nos últimos 5 anos, na região sudeste, foram registrados em média 16.300 novos casos anuais. Os homens são mais acometidos que as mulheres, tendo uma relação de 15 homens infectados para cada 10 mulheres, com uma tendência ao crescimento da detecção da doença em homens nos últimos anos (Ministério da Saúde 2017a). Nossa instituição é um centro de referência para o atendimento de ambas as doenças, HIV/aids e esporotricose, podendo gerar um viés institucional. Entretanto, consideramos que uma hiperendemia de esporotricose mantida propicia a superposição com os pacientes infectados por HIV e outros grupos vulneráveis, como os alcoolistas, levando cada vez mais a complicações como as descritas nesse trabalho (Silva et al. 2012).

O alcoolismo, um reconhecido fator de risco para doença disseminada e acometimento ósseo (Kauffman et al. 2007) esteve presente em 22,0% de nossos casos (n=9). Consideramos essa frequência relevante, embora o alcoolismo não

tenha se mostrado um preditor estatisticamente significativo ($p=0,51$). Foi difícil avaliar o impacto do alcoolismo isoladamente, já que o tamanho da casuística é pequeno e mais da metade destes alcoolistas (5 de 9) tinham também coinfeção por HIV. Além dos efeitos imunossupressores diretos, a presença do alcoolismo afeta a adesão terapêutica, podendo ter relação direta e/ou indireta com o desfecho. Segundo Gregory et al. (2015), o alcoolismo pode afetar a resposta imune inata e adaptativa, quando associado ao HIV, tais alterações, principalmente no que concerne à integridade imunológica das mucosas gastrintestinais e pulmonar, são potencializadas, podendo influenciar na progressão e transmissão do HIV.

Entre as demais comorbidades avaliadas, a tuberculose esteve presente em 14,6% dos casos ($n=6$), sendo que a maior parte foram pacientes coinfectados com o HIV (5 dos 6 casos). O estado do Rio de Janeiro apresenta um dos mais elevados coeficientes de incidência de tuberculose do Brasil: 61,2/100 mil habitantes (Ministério da Saúde 2017b), sendo a coinfeção HIV- tuberculose um sério problema de saúde pública. Dados da OMS indicam que o Brasil ocupa a 19ª posição entre 30 países com alta carga de coinfeção tuberculose/HIV (Ministério da Saúde 2017c), sendo a tuberculose a principal causa de morte neste grupo (Ministério da Saúde 2017b). A hanseníase esteve presente em 2,4% dos casos ($n=1$). Esse agravo, que já foi eliminado de muitos países, ainda se apresenta como uma doença significativa no Brasil, com um coeficiente de prevalência de 1,51/10 mil habitantes, acima da meta estabelecida pela Assembleia Mundial da Saúde ($< 1/10$ mil habitantes) (Ministério da Saúde 2013). Outro problema de saúde pública, as hepatites virais, cujas notificações entre 1999 e 2016 no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) chegaram a 561.058, a maior parte por vírus B e C (70,3%) (Ministério da Saúde 2017d), foram detectadas em dois pacientes (4,9% dos casos), um coinfectado com hepatite B, C e HIV e um paciente com hepatite C.

Com relação à apresentação clínica, 70,7% (29/41) dos pacientes já iniciaram o quadro com lesões cutâneas disseminadas. No grupo de pacientes infectados por HIV esse percentual foi 80,9% (17/21), e esses quatro pacientes que iniciaram com forma clínica localizada (três com forma linfocutânea e um com forma cutânea fixa) apresentaram posterior disseminação cutânea das lesões. O percentual de quadros com lesões disseminadas foi significativamente maior em nossa casuística do que em revisão sistemática realizada por Lederer et al. (2016), em que esse percentual foi 47,6%. Entretanto, novamente, tais diferenças podem ser explicadas pela

peculiaridade de um estudo unicêntrico, em área hiperendêmica e com muitos pacientes infectados por HIV, que conforme demonstrado por Moreira et al. (2015), e confirmado em nossa casuística, apresentam predominantemente a forma cutânea disseminada.

Nesse estudo, introduzimos uma classificação de acordo à magnitude do acometimento ósseo (forma unifocal e multifocal) e procuramos estabelecer uma relação entre este acometimento e as lesões cutâneas. Nas formas unifocais existiria uma contiguidade entre a lesão óssea e cutânea. Por outro lado, com acometimento de múltiplos ossos (forma multifocal) geralmente não haveria essa relação, ocorrendo as lesões ósseas por disseminação hematogênica do fungo.

Os ossos mais acometidos foram os ossos das mãos, seguidos por ossos dos pés e, em terceiro lugar, a tibia. Em revisões anteriores (Gladstone & Littman 1971, Lederer et al. 2016), a tibia foi o osso mais acometido, seguida por ossos das mãos. Tal diferença talvez se deva ao fato de que na atual hiperendemia zoonótica, os gatos ocasionem arranhaduras e mordeduras, que geralmente são nas mãos, levando a um posterior acometimento ósseo por contiguidade. Entretanto, nossos resultados podem estar enviesados à medida em que não fizemos rastreio com a cintilografia óssea na maioria dos casos.

O diagnóstico inicial foi estabelecido em 100% dos casos por cultura de exsudato de lesão cutânea e/ou biópsias cutâneas, exames pouco invasivos e de fácil realização. A biópsia óssea, no contexto de osteomielite, é indicada principalmente para confirmar o agente etiológico e orientar o correto tratamento, sendo imprescindível nos casos de acometimento osteoarticular isolado, sem lesões cutâneas (Appenzeller et al. 2006). Assim, a biópsia óssea é uma ferramenta importante, porém repetidas culturas podem ser necessárias, já que pode não ser fácil a detecção de microrganismos no tecido ósseo (Rippon 1988, Rex & Okhuysen 2016). No nosso estudo, a pesquisa do agente no tecido ósseo foi realizada em quatro pacientes. Todos já estavam diagnosticados com esporotricose e três tinham diagnóstico de osteomielite por exame de imagem. Em uma única paciente, o diagnóstico de osteomielite foi pelo exame da peça cirúrgica, tendo sido esta a ferramenta diagnóstica de acometimento ósseo, já que a radiografia simples não havia detectado lesões ósseas.

O exame de imagem mais utilizado foi a radiografia simples. A radiografia apresenta sensibilidade de 55% a 60% e especificidade próxima a 70% para

osteomielite subaguda ou crônica (Al-Sheikh et al. 1985), entretanto, era geralmente o primeiro exame de imagem solicitado e em 73,2% dos casos foi o que possibilitou o diagnóstico. A TC e a RM foram os exames que possibilitaram o diagnóstico em 14,6% e 7,3% dos casos, respectivamente, além de terem sido utilizados, quando possível, para acompanhamento evolutivo dos casos. Apesar de sensibilidades e especificidades maiores que a radiografia, especialmente a RM, com sensibilidades de 95% e especificidade de 88% (Schauwecker 1992), a utilização destes é limitada na rede pública. No nosso estudo a ressonância magnética foi realizada durante um pequeno período em que foi disponibilizada na rede pública e nos poucos pacientes que tiveram acesso à saúde suplementar. Atualmente não temos tido acesso a esse exame. A cintilografia óssea, exame também subutilizado em nossa casuística, já que não temos de rotina em nossa instituição, é uma opção para rastreamento de acometimento ósseo, pois apresenta elevada sensibilidade, mesmo nas lesões precoces. Atualmente, cintilografia com marcadores como anticorpos policlonais (Tc-99m-IgG) e gálio 67 apresentam também elevada especificidade, sendo uma boa opção não só para rastreamento como também para acompanhamento de atividade inflamatória óssea (Sapienza et al. 2000).

Com relação ao tipo de alteração radiológica, houve predomínio de lesões líticas bem circunscritas, com preservação da cortical óssea. A ausência de lesões corticais pode ser explicada pela forma como o fungo afeta o osso, que ocorre de forma geralmente lenta e crônica (Johnson et al. 2001) e também pelo acometimento principal, que foi o multifocal, ser prioritariamente por via hematogênica (Lipsky & Berendt 2010). Enfatizamos esse tipo de alteração de imagem como o mais comum nessa casuística e que deve servir como fator de suspeição para o diagnóstico de esporotricose óssea quando o paciente tiver um quadro confirmado em outro sítio corporal. Da mesma forma, um paciente com mordedura por gato com esporotricose, sem lesões cutâneas, mas com aumento de volume e outros sinais/sintomas locais exuberantes em segmento anatômico compreendido por parte óssea, deve ser considerado um caso suspeito de esporotricose óssea. Houve pouca reação periosteal, alteração mais comumente vista nos casos agudos, por acometimento por contiguidade, especialmente nas lesões de osteomielite bacteriana (Tehranzadeh et al. 2001). Em muitos de nossos casos, encontramos descrição de rarefações e osteopenia focal. Achamos importante a citação aqui, entretanto, não as incluímos

como definidoras de infecção óssea, dada a baixa especificidade desses tipos de alterações e que podem ser atribuídas unicamente por desuso do sítio doente.

Os resultados confirmaram nossa hipótese de acometimento multifocal associado à imunossupressão e provavelmente atribuído à disseminação hematogênica. Conclusão reforçada e complementada pela significância estatística na análise multivariada ($p < 0,01$), em que o acometimento ósseo unifocal foi a principal variável explicativa para uma maior taxa de cura.

A associação de anfotericina B e itraconazol foi a opção terapêutica mais utilizada. Conforme demonstrado na tabela 4, as doses acumuladas de anfotericina B e o tempo de tratamento total foram muito variáveis, já que o perfil de pacientes é bem heterogêneo e o tratamento é individualizado.

Nesta casuística, em vários casos, a dose acumulada de anfotericina B foi maior do que a recomendada habitualmente na literatura, chegando a mais de 17 g e o tempo de uso de itraconazol a mais de 72 meses. Esses tratamentos prolongados podem ser explicados por dois fatores: a hiperendemia no Rio de Janeiro é causada por *S. brasiliensis*, espécie reconhecidamente mais virulenta, com maior potencial de disseminação e associada a casos mais graves (Almeida Paes et al. 2014, Della Terra et al. 2017) e também ao fato de muitos pacientes com condições imunossupressoras associadas não aderirem ao tratamento (da doença de base e da própria esporotricose), apresentando quadros graves com necessidade de múltiplas internações e longos períodos de acompanhamento. Essa baixa adesão tem sido foco de discussão multiprofissional em nossa instituição, mas é de difícil solução, já que perpassa questões biopsicossociais, geográficas, econômicas e culturais de cada indivíduo e do Estado como um todo.

As formulações lipídicas de anfotericina B, por apresentarem menos efeitos adversos, e também por maior concentração óssea (Torrado et al. 2008), quando disponíveis, foram utilizadas, porém, atualmente elas não são disponibilizadas rotineiramente no tratamento de pacientes coinfectados com o HIV (Ministério da Saúde 2017e). A primeira opção, na maior parte dos casos, foi a anfotericina B desoxicolato, com troca para a formulação lipídica se ocorrência de efeitos adversos, principalmente nefrotoxicidade. Apesar de ainda serem escassos os estudos sobre a concentração óssea da terbinafina, esta foi uma opção terapêutica utilizada como uma forma de tentar otimizar o tratamento com o itraconazol ou como opção de tratamento oral ou de manutenção para os pacientes com contraindicação ao uso de itraconazol,

principalmente por interação com tuberculostáticos e anti-hipertensivos. O posaconazol, derivado triazólico e de uso mais recente, vem sendo utilizado em pacientes imunocomprometidos com infecções fúngicas diversas, geralmente refratárias ou com intolerância à terapia fúngica convencional (MICROMEDEX 2018). Este fármaco foi utilizado em cinco casos, todos coinfectados com HIV. Apesar de ter apresentado uma resposta inicial satisfatória, quatro destes evoluíram para o óbito, devido ao comprometimento neurológico por esporotricose (casos 5 e 21) ou doença de base avançada (casos 2 e 6). Um paciente ainda se encontrava em uso do posaconazol ao final do estudo. Consideramos que são necessários mais estudos sobre a real eficácia do uso do posaconazol na esporotricose óssea.

A hospitalização ocorreu em 73,2% dos casos, sendo que somente em 33,3% o motivo da internação foi a esporotricose óssea em si. Entretanto, esse alto percentual de internações evidencia a gravidade desse tipo de acometimento, em um contexto clínico de esporotricose avançada, com necessidade de terapia parenteral e realização de múltiplos exames complementares. Mesmo em um centro de referência, em que há um acúmulo de expertise no manejo dos casos de esporotricose, com resolução ambulatorial da grande maioria dos mesmos (Freitas et al. 2014b), os pacientes com acometimento ósseo suscitam cuidados especiais e representam um subgrupo de grande desafio terapêutico.

Com relação aos exames laboratoriais, as análises da PCR e da VHS, já descritas como marcadores que podem auxiliar o acompanhamento clínico na osteomielite bacteriana (Berbari et al. 2010), mostraram-se úteis no acompanhamento clínico dos pacientes. Apesar das muitas variáveis que podem alterar estes parâmetros, como comorbidades, idade, entre outras, estes tenderam a apresentar diminuição dos valores nas avaliações finais (momento da cura clínica), o que denota uma correlação destes parâmetros com atividade de doença. No entanto, o número de casos em que foi possível avaliar adequadamente esses parâmetros iniciais e finais foi pequeno, e grande parte da amostra apresenta outras comorbidades, o que também pode influenciar a interpretação desses exames. Com base em nossos dados, recomendamos que estes exames sejam adotados como parte da rotina no acompanhamento dos pacientes com esporotricose óssea, justamente por serem úteis na avaliação conjunta com a clínica e com os exames de imagem, auxiliando na decisão diagnóstica e principalmente, de cessação da terapêutica instituída. Nos

casos em que houver uma dissociação entre o VHS e PCR e os exames de imagem, os últimos devem prevalecer na decisão terapêutica.

Até o momento, 53,7% dos pacientes foram considerados curados, com uma mediana de tempo de tratamento de 15 meses. A maior parte das curas foi evidenciada no grupo de pacientes sem condições imunossupressoras e com o acometimento ósseo unifocal.

É válido ressaltar que muitas vezes a cura esteve associada a sequelas graves e/ou incapacitantes (como dois casos de amputação, um de perda de substância e um de anquilose de joelhos, com incapacidade de deambulação), o que evidencia a potencial gravidade da esporotricose óssea e importância do diagnóstico e tratamento precoces a fim de se evitar sequelas.

Apesar do relevante número de óbitos (22,0%), nenhum foi ocasionado diretamente por esporotricose óssea, porém esse elevado número corrobora o contexto de gravidade no qual este tipo de acometimento da doença está inserido.

A proporção hiperendêmica zoonótica de esporotricose no Rio de Janeiro evidencia a necessidade de maiores estudos clínicos, epidemiológicos, socioespaciais e ambientais, para que seja compreendida nas suas raízes e, dessa forma, medidas efetivas de controle e prevenção possam ser tomadas para reverter a atual situação de expansão, que vem refletindo em um aumento de morbidade. Nosso estudo apresenta limitações inerentes a um estudo retrospectivo com uso de dados secundários, durante um longo período de tempo, com eventuais irregularidades na disponibilidade de recursos diagnósticos e terapêuticos.

Finalmente, a esporotricose, apesar de ser uma doença geralmente localizada e com boa evolução terapêutica, pode apresentar formas extremamente graves, com acometimento de múltiplos órgãos. No caso da esporotricose óssea, podemos concluir que a doença apresenta dois perfis principais: um de paciente previamente hígido, com acometimento de um único segmento ósseo, representado principalmente por mulheres, e outro de paciente imunossuprimido, com acometimento de múltiplos ossos, representado principalmente por homens imunossuprimidos. O tratamento é desafiador, notadamente o das formas multifocais, pois é de longa duração, com frequente necessidade de hospitalizações, realização de múltiplos exames de imagem e acompanhamento multiespecializado. Considerando o crescente número de casos de esporotricose, suas possíveis complicações, sequelas e o alto custo terapêutico envolvido na esporotricose óssea, esta, apesar de rara, configura-se como um

importante problema de saúde, sendo essencial o diagnóstico e tratamento precoces, a fim de evitar sequelas graves como amputações e limitações funcionais.

6 CONCLUSÕES

O percentual de esporotricose óssea se elevou ao longo do estudo, o que reflete uma mudança no perfil de atendimento do centro de referência, no contexto de uma hiperendemia, que atualmente concentra os casos mais graves.

Os casos avaliados foram procedentes principalmente de localidades com baixo nível socioeconômico e de infraestrutura. O gato doméstico segue apresentando um papel importante na epidemiologia da doença.

A esporotricose óssea apresentou-se com dois perfis clínicos distintos: um grupo com acometimento ósseo multifocal (61,0%), caracterizado por lesões em múltiplos segmentos anatômicos, representado principalmente por homens imunossuprimidos (HIV e/ou alcoolistas) e um grupo com acometimento ósseo unifocal (39,0%), caracterizado por lesão em um único segmento anatômico, representado principalmente por mulheres sem condições imunossupressoras. Enquanto as lesões unifocais costumam apresentar-se sintomáticas, as lesões multifocais tendem a ser oligo ou assintomáticas.

Os ossos mais acometidos foram os das mãos, sendo que no grupo com acometimento multifocal, os pés foram o sítio mais acometido. A radiografia simples foi o exame de imagem mais utilizado, sendo as lesões líticas as mais encontradas.

O tratamento é longo, requer muitas vezes múltiplos esquemas terapêuticos e hospitalizações, frequentemente associados à má adesão e múltiplos abandonos, principalmente na forma multifocal. Itraconazol e anfotericina B, combinados ou isoladamente, foram os fármacos mais utilizados.

Na análise de sobrevivência, a cor branca e o acometimento ósseo unifocal foram os principais preditores para uma maior taxa de cura. Este último foi o mais significativo, correspondendo a 4,84 vezes a taxa do grupo multifocal ($p < 0,01$).

Sequelas graves foram observadas: amputações em três casos e anquiloses em dois.

A esporotricose óssea e sua potencial gravidade, com alta morbidade, possíveis sequelas, tratamento prolongado e custos elevados no diagnóstico e tratamento configuram um problema de saúde de extrema relevância no estado do Rio de Janeiro.

7 RECOMENDAÇÕES E PERSPECTIVAS

Ressaltamos a importância de rastreio de lesões ósseas, no manejo da esporotricose, por exames de imagens diante de lesões cutâneas exuberantes, assim como realização de inventário ósseo (cintilografia ou com radiografias de esqueleto axial e apendicular) nos pacientes imunossuprimidos.

São necessários estudos de novos antifúngicos com custo acessível, boa concentração óssea, efeitos adversos toleráveis e menos interações medicamentosas na abordagem do paciente com esporotricose óssea.

Consideramos importante fomentar a discussão da esporotricose óssea, no contexto da hiperendemia do Rio de Janeiro, junto às competências técnicas e gestoras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida-Paes R, Oliveira MM, Freitas DF, do Valle AC, Zancope-Oliveira RM, *et al.* Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(9): e3094.

Almeida-Paes R, Pimenta MA, Monteiro PCF, Nosanchuk JD, Zancope-Oliveira RM. Immunoglobulins G, M, and A against *Sporothrix schenckii* exoantigens in patients with sporotrichosis before and during treatment with itraconazole. Clin Vaccine Immunol. 2007a;14: 1149-57.

Almeida-Paes R, Pimenta MA, Pizzini CV, Monteiro PC, Peralta JM, *et al.* Use of mycelial-phase *Sporothrix schenckii* exoantigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporotrichosis by antibody detection. Clin Vaccine Immunol. 2007b; 14:244-9.

Almeida-Paes R, Santos FB, Figueiredo-Carvalho MH, Machado AC, Oliveira MM, *et al.* Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017a; 112(5): 376-81.

Almeida-Paes R, Oliveira MME, Freitas DFS, Valle ACF, Gutierrez-Galhardo MC, *et al.* Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to in vivo resistance. Med mycol. 2017b; 1; 55(5):507-17.

Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnaymneh W, Hourani M, Heal A, *et al.* Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy and radiography. Radiology .1985; 155: 501-6.

Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EM, Bertolo MB, Neto JF, *et al.* *Sporothrix schenckii* infection presented as monoarthritis: report of two cases and review of the literature. Clin Rheumatol. 2006; 25: 926-8.

Arrillaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Marine M, *et al.* Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. Clin Microbiol Infect. 2009; 15: 651-5.

Barros MB, Almeida-Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. Clin Microbiol. 2011a; 24: 633-54.

Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, Gutierrez- Galhardo MC, Conceição-Silva F, *et al.* Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. Clin Infect Dis. 2004; 38: 529-35.

Barros MB, Schubach AO, Oliveira VC, Martins EB, Teixeira JL, *et al.* Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole - study of 645 patients. Clin. Infect. Dis. 2011b; 52: e200-6.

Barros MB, Schubach AO, Schubach TM, 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: 1192-6.

Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious Diseases*. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. 1457-65.

Bernardes-Engemann AR, Barros MB, Zeitune T, Russi DC, Orofino-Costa R, *et al* . Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: a *follow-up* study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak. *Medical Mycology*. 2014; 00,1-6.

Biancardi AL, Freitas DF, Valviessa VR, Andrade HB, de Oliveira MM, *et al*. Multifocal choroiditis in disseminated sporotrichosis in patients with HIV/aids. *Retin Cases Brief Rep.* 2017; 11(1):67-70.

Bula de Itraconazol. ITRACONAZOL. Paraná: Prati-Donaduzzi, [2012], consulta eletrônica em 29/12/2017.

CDC. Epidemiologic notes and reports multistate outbreak of sporotrichosis in seedling handlers. *MMWR*. 1988; 37(42): 652-3.

Conti-Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathologia*. 1989; 108: 113-6.

Cordeiro FN, Bruno CB, Paula CD, Motta JO. Familial occurrence of zoonotic sporotrichosis. *An Bras Dermatol*. 2011; 86 (4 Suppl 1):121-4.

da Rosa AC, Scroferneker ML, Vettorato R, Gervini RL, Vettorato G, *et al*. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 451-9.

de Meyer EM, de Beer ZW, Summerbell RC, Moharram AM, de Hoog GS, *et al*. Taxonomy and phylogeny of new wood- and soil-inhabiting *Sporothrix* species in the *Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii* complex. *Mycologia*. 2008; 100: 647-61.

Della Terra PP, Rodrigues AM, Fernandes GF, Nishikaku AS, Burger E, *et al*. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11(8): e0005903.

Eustace KE, Sampaio FM, Lyra MR, Quintella L, do Valle AC. Cutaneous disseminated sporotrichosis complicated by osteomyelitis. *Acta Derm Venereol*. 2013; 93:192-3.

Fernandes KS, Coelho AL, Bezerra LM, Barja-Fidalgo C. Virulence of *Sporothrix schenckii* conidia and yeast cells, and their susceptibility to nitric oxide. *Immunology*. 2000; 101: 563-9.

Fernández-Silva F, Capilla J, Mayayo E, Guarro J. Efficacy of posaconazole in murine experimental sporotrichosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012; 56: 5, 2273-7.

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

Freitas DFS, Valle ACF, Cuzzi T, Brandao LG, Zancopé-Oliveira RM, *et al*. Sweet syndrome associated with sporotrichosis. *Br J Dermatol* 2012a; 166:212–13.

Freitas DF, de Siqueira Hoagland B, do Valle AC, Fraga BB, Barros MB, *et al*. Sporotrichosis in HIV-infected patients: report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol*. 2012b; 50: 170-8.

Freitas DF, do Valle AC, Almeida-Paes R, Bastos FI, Gutierrez-Galhardo MC. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*. 2010; 50: 453.

Freitas DF, Lima IA, Curi CL, Jordão L, Zancopé-Oliveira RM, *et al*. Acute dacryocystitis: another clinical manifestation of sporotrichosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014a; 109(2): 262-4.

Freitas DF, do Valle AC, da Silva MBT, Campos DP, Lyra MR, *et al*. Sporotrichosis: An Emerging Neglected Opportunistic Infection in HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014b; 8(8): 3110.

Freitas DF, Santos SS, Almeida-Paes R, Oliveira MM, do Valle AC, *et al*. Increase in virulence of *Sporothrix brasiliensis* over five years in a patient with chronic disseminated sporotrichosis. *Virulence*. 2015a; 6(2): 112-20.

Freitas DF, Lima MA, Almeida-Paes R, Lamas CC, do Valle AC, *et al*. Sporotrichosis in the central nervous system caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Clin Infect Dis*. 2015b; 61(4):663-4.

Gladstone JL, Littman ML. Osseous sporotrichosis failure of treatment with potassium iodide and sulfadimethoxine and success with amphotericin B. *Am J Med*. 1971; 51(1):121-33.

Gomez AP, Prieto A, Torresano M, Diez E, Mulero J, *et al*. Role of the New Azoles in the Treatment of Fungal Osteoarticular Infections. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1998; 127:226-44.

Govender S, Rasool MN, Ngcelwane M. Osseous sporotrichosis. *J Infect*. 1989; 19: 273-6.

Grangeiro A, Escuder MM, Menezes PR, Alencar R, Ayres de Castilho E. Late Entry into HIV Care: Estimated Impact on AIDS Mortality Rates in Brazil, 2003–2006. *PLoS ONE*. 2011; 6(1): e14585.

Gregory JB, Amedee AM, Siggins RW, Molina PE, Nelson S. Alcohol and HIV Effects on the Immune System. *Current reviews*. 2015; 37 (2):287-97.

Gremião ID, Menezes RC, Schubach TM, Figueiredo AB, Cavalcanti MC, *et al.* Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Med Mycol.* 2015; 53: 15-21.

Guarro J, Gene J, Stchigel AM. Developments in fungal taxonomy. *Clin. Microbiol.* 1999; *Rev.* 12:454-500.

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

Gutierrez-Galhardo MC, do Valle AC, Fraga BL, Schubach AO, Hoagland BRS, *et al.* Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Mycoses.* 2010; 53:78-80.

Gutierrez-Galhardo MC, Freitas DF, do Valle AC, Almeida-Paes R, Oliveira MME, *et al.* Epidemiological aspects of sporotrichosis epidemic in Brazil. *Curr Fungal Infect Rep.* 2015; 9:238-45.

Gutierrez-Galhardo MC, Schubach AO, Barros MB, Blanco TC, Maya TC, *et al.* Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J Dermatol.* 2002; 41:114-16.

Hektoen L, Perkins CF. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*: a new pathogenic fungus. *The Journal of Experimental Medicine.* 1900; 5: 77-90.

IBGE. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD). 2016.

Johnson MD, Pharm D, Perfect JR. Fungal Infections of the Bones and Joints. *Curr Infect Dis Rep.* 2001; 3: 450-60.

Kano R, Nakamura Y, Watanabe S, Tsujimoto H, Hasegawa A. Identification of *Sporothrix schenckii* based on sequences of the chitin synthase 1 gene. *Mycoses* 2001; 44: 261-5.

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

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

Lacaz CS. Esporotricose e outras micoses gomosas. In: Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-vaccari EM, Melo NT. *Tratado de Micologia Médica Lacaz.* 9. ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 479-97.

Lederer HT, Sullivan E, Cianflone NC. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Med Mycol Case Reports.* 2016; 11: 31-5.

Lipsky BA, Berendt AR: XVI Osteomyelitis. Am Coll of Phys Medicine. 2010; 7 Inf Dis, XVI: 1-20.

Londero AT, Ramos CD. Esporotricose no Rio Grande do Sul. Três décadas de observação. An Bras Dermatol. 1989; 64: 307-10.

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

Lurie HI. Five unusual cases of sporotrichosis from South Africa showing lesions in muscles, bones, and viscera. Br J Surg. 1963; 50:585-91.

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

Lyra MR, Nascimento ML, Varon AG, Pimentel MI, Antônio LF, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV and sporotrichosis coinfection: report of two cases and review of the literature. Rev Soc Br Med Trop. 2014; 47(6):806-09.

Macedo PM, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015; 29:719-24.

Madrid IM, Mattei A, Martins A, Nobre M, Meireles M. Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. Zoonoses Public Health. 2010; 57:151-4.

Mahajan VK. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. Dermatol Res Pract. 2014; 2014:272376.

Marimon R, Cano J, Gene 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: 3198-206.

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

Mesa-Arango AC, Reyes-Montes MR, Pérez-Mejía A, Navarro-Barranco H, Souza V, *et al.* Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of sporotrichosis. J Clin Microbiol. 2002; 40: 3004-11.

Micromedex [homepage da internet]. Medication, disease and toxicology management. [acesso em 20 jan 2018]. Disponível na internet: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico-Situação epidemiológica da hanseníase no Brasil – análise de indicadores

selecionados na última década e desafios para eliminação. Brasília: Ministério da Saúde; 2013; volume 44, número 11.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2017a; ano V, número 1.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Indicadores prioritários para o monitoramento do Plano Nacional pelo Fim da Tuberculose como Problema de Saúde Pública no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde 2017b; Vol 48, número 8.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano nacional pelo fim da tuberculose como problema de saúde pública. Brasília: Ministério da Saúde; 2017c, 1ª edição.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico – Hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2017d; ano V, número 1.

Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília; 2017e. Disponível na internet em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PCDT_ManejoInfeccaoHIVadultos_CP.pdf

Moreira JAS, Freitas DFS, Lamas CC. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. *Infection*. 2015; 43(3): 267–76.

Nunes Mario D, Guarro J, Santurio JM, Alves SH, Capilla J. *In Vitro* and *In Vivo* efficacy of amphotericin B combined with posaconazole against experimental disseminated sporotrichosis. 2015; 59:8, 5018-21.

Oliveira MM, Maifrede SB, Ribeiro MA, Zancoppe-Oliveira RM. Molecular identification of *Sporothrix* species involved in the first familial outbreak of sporotrichosis in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013;108(7):936-8.

Oliveira MM, Sampaio P, Almeida-Paes R, Pais C, Gutierrez-Galhardo MC, *et al*. Rapid Identification of *Sporothrix* Species by T3B Fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 2012; 50: 2159-62.

Oliveira-Esteves IC, Silva GA, Eyer-Silva WA, Oliveira PB, Araújo LF, *et al*. Rapidly progressive disseminated sporotrichosis as the first presentation of HIV infection in a patient with a very low CD4 Cell Count. *Case Rep Infec Dis*. 2017; 2017:4713140.

Orofino-Costa R, Bóia MN, Magalhães GA, Damasco PS, Bernardes-Engemann AR, Benvenuto F, *et al*. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months. *Mycoses*. 2010; 53(1): 81-3.

Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):606-20.

Paixão AG, Gutierrez-Gualhardo MC, Almeida-Paes R, Nunes EP, Gonçalves ML, *et al*. The difficult management of disseminated *Sporothrix brasiliensis* in a patient with advanced AIDS. *AIDS Research and Therapy*. 2015; 12:16.

Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, *et al*. Neglected endemic mycoses. *Lancet Infect Dis*. 2017; 1473-3099 (17) 30306-7.

Quintella LP, Passos SR, do Vale AC, Galhardo MC, Barros MB, *et al*. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol*. 2011; 38(1):25-32.

Ramírez Soto MC. Sporotrichosis in the ocular adnexa: 21 cases in an endemic area in Peru and review of the literature. *Am J Ophthalmol*. 2016; 162:173-9.

Ramos-e-Silva J. Sporotrichosis in Brazil. In: Marshall J. *Essays on tropical dermatology*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1972. p.370-86.

Ramos-e-Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. *Clin Dermatol*. 2007; 25:181-7.

Rippon JW. *Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988. p. 325-52

Rodrigues AM, Choappa RC, Fernandes GF, de Hoog S, Camargo ZP. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biology*. 2016; 120: 246-64.

Rodrigues AM, de Melo Teixeira M, de Hoog GS, Schubach TM, Pereira SA, *et al*. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013; 7:e2281.

Sampaio SAP, Lacaz CS, Almeida F. Aspectos clínicos da esporotricose em São Paulo. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 1954; 9(6): 391-402.

Sampaio SAP, Rivitti EA. Micoses profundas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. 3ª edição. São Paulo: Artes médicas. 2007. 738-42.

Sapienza MT, Hironaka F, Lima AL, Yamaga LY, Hamada E, *et al*. Avaliação de atividade inflamatória na osteomielite crônica. Contribuição da cintilografia com anticorpos policlonais. *Rev Ass Med Brasil*. 2000; 46(2): 106-12.

Schauwecker DS. The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. *A J R*. 1992; 158: 9-18.

Schneider MC, Aguilera XP, Barbosa da Silva Junior J, Ault SK, Najera P, *et al.* Elimination of neglected diseases in Latin America and the Caribbean: a mapping of selected diseases. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011; 5(2): e964.

Schubach TM, Schubach AO, Reis RS, Cuzzi-Maya T, Blanco TC, *et al.* *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia.* 2002; 153: 83-6.

Silva MB, Costa MM, Torres CC, Gutierrez-Galhardo MC, Valle ACF, *et al.* Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2012; 28: 1867–80.

St-Germain G, Summerbell R. Identifying filamentous fungi. In: *A clinical laboratory handbook.* California: Star Publishing Company; 1996.

Tehraneh J, Wong E, MD, Wang F, Sadighpour M. Imaging of osteomyelitis in the mature skeleton. *Rad Clin of North Am.* 2001; 39(2):223-50.

Thibaut M, Ansel M. Discovery of Ascomycete characteristics in *Sporothrix schenckii*. *Rev Soc Bras Med Trop* 1973; 7: 341-4.

Torrado JJ, Espada R, Ballesteros MP, Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 2405–25.

Transvaal mine medical officers' association. Sporotrichosis infection in mines of the Witwatersrand: a symposium. Johannesburg, South Africa: Transvaal Chamber of Mines, 1947.

Travassos C, Laguardia J, Marques PM, Mota JC, Szwarcwald CL. Comparison between two race/skin color classifications in relation to health-related outcomes in Brazil. *Int J Equity Health.* 2011; 10: 35.

Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, *et al.* Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origin to determine their different virulence. *Int Immunol.* 2006; 18:1637-46.

Wilson DE, Mann JJ, Bennet JE, Utz JP. Clinical features of extra cutaneous sporotrichosis. *Medicine.* 1967; 46: 265-79.

Zancopé-Oliveira RM, Almeida-Paes R, Oliveira MM, Freitas DF, Gutierrez-Galhardo MC. New diagnostic applications in sporotrichosis. In: Khopkar U, editor. *Skin biopsy perspectives.* Rijeka: In Tech; 2011. p. 53-72.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esporotricose óssea: Casuística histórica de um centro de referência em uma região hiperendêmica

Pesquisador: Dayvison Francis Saraiva Freitas

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64068717.4.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

Patrocinador Principal: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS - INI/FIOCRUZ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.921.801

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo dos casos de esporotricose óssea atendidos no INI/Fiocruz entre 1999 e 2016. Serão utilizados o banco hospitalar de registros de pacientes e o banco de cepas do laboratório de micologia do INI. Serão incluídos os pacientes portadores de esporotricose com evidências de lesões ósseas e que tenham tido *Sporothrix* sp. isolado de algum espécime clínico. As alterações radiológicas serão avaliadas com os médicos especialistas em imagem e serão consideradas critérios de inclusão as alterações que sugiram processo infeccioso fúngico, tais como erosões, cistos, sequestros ósseos e abscessos. Serão excluídos da casuística os casos cuja avaliação do prontuário não forneçam os dados suficientes para as análises. Serão coletados os seguintes dados: local de procedência, idade, sexo, forma de contágio, forma de apresentação clínica, comorbidades, alterações radiológicas, tratamento utilizado e desfecho clínico. Os pesquisadores esperam caracterizar o perfil clínico, demográfico, micológico, as nuances radiológicas e o desfecho dos pacientes com esporotricose óssea atendidos no INI/Fiocruz no período proposto. De posse das análises dessas características, pretende-se propor protocolo de diagnóstico e tratamento de esporotricose óssea, para difusão nos serviços de saúde participantes do atendimento de casos semelhantes.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3505-9595

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

Continuação do Parecer: 1.521.801

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo primário avaliar os casos de esporotricose com acometimento ósseo atendidos no INI/Fiocruz entre 1999 e 2016. Os objetivos secundários são: caracterizar o perfil demográfico e epidemiológico dos pacientes com esporotricose óssea quanto aos seguintes fatores: local de procedência, idade, sexo e forma de contágio; descrever o perfil clínico dos pacientes com esporotricose óssea, com a forma de apresentação da esporotricose e comorbidades; caracterizar e avaliar as alterações radiológicas encontradas, tanto as alterações diagnósticas como o padrão evolutivo das mesmas; realizar a caracterização molecular das cepas de *Sporothrix* spp. envolvidas nos casos; descrever o tratamento realizado e o desfecho dos casos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Por se tratar de um estudo retrospectivo, os pesquisadores informam que o risco envolve a confidencialidade dos dados dos participantes da pesquisa. Para isto, um termo de compromisso e responsabilidade foi assinado pelo coordenador do projeto.

Os pacientes envolvidos não terão benefício direto com a pesquisa. Entretanto, os conhecimentos adquiridos irão possibilitar uma melhor compreensão dos aspectos clínicos e epidemiológicos da esporotricose óssea, contribuindo para o manejo de futuros pacientes com condições semelhantes. Adicionalmente, devido a situação hiperendêmica da doença, espera-se que muitos outros pacientes sejam beneficiados, com reconhecimento mais precoce do acometimento ósseo e tratamentos mais assertivos e eficientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante sobre o tratamento de uma doença negligenciada importante no Brasil, e que já se tornou hiperendêmica no Rio de Janeiro. Será executado por equipe experiente no acompanhamento de casos de esporotricose.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de Apresentação Obrigatória estão adequados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.921.801

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_852179.pdf	26/01/2017 00:28:27		Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoPB.pdf	26/01/2017 00:26:13	Dayvison Francis Saraiva Freitas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Esporo_Ossea_Plataforma_26_01.docx	26/01/2017 00:25:26	Dayvison Francis Saraiva Freitas	Aceito
Outros	esporo_Ossea_ANEXO2.pdf	11/01/2017 16:18:45	Dayvison Francis Saraiva Freitas	Aceito
Outros	Anexo1_Termo_de_Compromisso_e_Responsabilidade.pdf	11/01/2017 16:18:09	Dayvison Francis Saraiva Freitas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	DispensaTCLE.pdf	11/01/2017 16:17:07	Dayvison Francis Saraiva Freitas	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 13 de Fevereiro de 2017

Assinado por:

Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Dr. Léa Ferreira Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
Mat. SIAPE 003709620
IPEC / FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

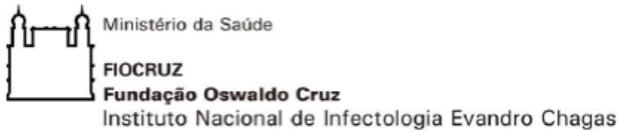
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

ANEXO B – PEDIDO DE DISPENSA DE TCLE



PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPENSA DE APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

À Dra. Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do INI

Venho por meio deste, solicitar à V. Sa. a dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao projeto de pesquisa intitulado **Esporotricose óssea: Casuística histórica de um centro de referência em uma região hiperendêmica.**

Trata-se de pesquisa retrospectiva com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros, amostras ou diagnósticos de pacientes atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (FIOCRUZ) no período de 1999 a 2016. Em muitos dos casos: (1) os pacientes já vieram a óbito e há difícil localização de seus familiares; (2) os pacientes estão vivos, mas não mais frequentam regularmente o hospital e/ou o ambulatório; ou ainda, (3) os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são mais os mesmos.

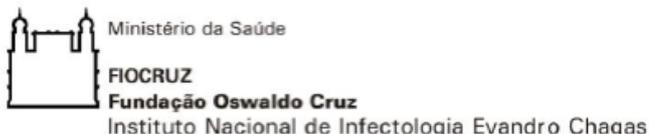
Não obstante, anexo ao presente o **Termo de Compromisso e Responsabilidade** devidamente assinado, assumindo o compromisso com o sigilo das informações obtidas.

Atenciosamente,

Rio de Janeiro, 09 de janeiro de 2017.

Dayvison Francis Saraiva Freitas
Pesquisador responsável

ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE



ANEXO 1 - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Dayvison Francis Saraiva Freitas, coordenador do projeto de pesquisa intitulado **“Esporotricose óssea: Casuística histórica de um centro de referência em uma região hiperendêmica.”**, comprometo-me em manter a confidencialidade e a privacidade dos participantes do projeto.

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

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

Rio de Janeiro, 09 / 01 / 2017.

Dayvison Francis Saraiva Freitas

APÊNDICE A - FICHA CLÍNICA

Instituto Oswaldo Cruz Curso de Pós-Graduação em Medicina Tropical

PROJETO: Esporotricose óssea: Casuística histórica de um centro de referência em uma região hiperendêmica

Ficha número:

Nome:

1-Sexo: mas () fem ()

2-Data de nascimento: idade (no diagnóstico):

3-Endereço:

Cep:

1 - Região metropolitana () 2 – Baixada () 3- Centro fluminense ()

4- Norte fluminense () 5- Noroeste fluminense () 6- Sul fluminense ()

4 – Profissão:

Contágio

5-Mordedura por gato: sim () não () 6- Arranhadura por gato: sim () não ()

7- Contato com gato: sim () não () 8- Trauma inespecífico: sim () não ()

9- Desconhecido: sim () não ()

Comorbidades

10- HAS: sim () não () 11- Aids: sim () não () - CD4 menor que 200: sim () não ()

12- Diabetes Mellitus: sim () não () 13- Alcoolismo: sim () não ()

14- Neoplasia: sim () não ()

Outras:

15-Apresentação clínica inicial:

() cutânea fixa () cutâneo-linfática () cutânea disseminada () extracutânea

16- Caracterização molecular: () *S. brasiliensis* () *S. schenckii* () outros

17- Forma de apresentação óssea: () Unifocal () Multifocal

Disseminação

18- hematogênica: sim () não () 19- contiguidade: sim () não ()

20- inoculação direta: sim () não ()

Acometimento ósseo

21- ossos da mão: sim () não () 22- ossos do pé: sim () não ()

23- tíbia: sim () não () 24 - punho: sim () não ()

25- tornozelo: sim () não () 26- rádio: sim () não ()

27-clavícula: sim () não () 28 - outros:

Tempo de evolução para esporotricose óssea:

29- no diagnóstico: sim () não () 30 - entre 1 e 6 meses: sim () não ()

31- entre 6 meses e 1 ano: sim () não () 32- mais de um ano: sim () não ()

Alterações ósseas:

33- lesão osteolítica: sim () não () 34- reação periosteal: sim () não ()

35- alterações císticas: sim () não () 36-osteopenia: sim () não ()

37: erosões: sim () não () 38 - abscesso: sim () não ()

39- fístula: sim () não () 40 - outras:

Alterações laboratoriais

41-VHS elevado: sim () não () 42- PCR elevada: sim () não ()

43- Biópsia óssea: sim () não ()

Tratamento

44-Itraconazol: sim () não () 45-Anfotericina B: sim () não ()

46- Combinação de fármacos: sim () não ()

Quais:

47 - Outras:

Tempo de tratamento (meses):

48-Internação hospitalar: sim () não ()

49-Necessidade de intervenção cirúrgica: sim () não ()

50-Alteração funcional: sim () não ()

51-fístula: sim () não () 52- amputação: sim () não ()

53-cura clínica: sim () não ()

54- Óbito pela esporotricose: sim () não ()

55- Óbito por outras causas: sim () não ()