

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

Pós-Graduação em Medicina Tropical

EZEQUIAS BATISTA MARTINS

**“PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DA
ESPOROTRICOSE NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, NO PERÍODO DE 2002 A 2004”**

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

Orientador: Armando Oliveira Schubach

Rio de Janeiro

2006

Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Oswaldo Cruz

Pós-Graduação em Medicina Tropical

EZEQUIAS BATISTA MARTINS

**“PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, CLÍNICO E TERAPÊUTICO DA
ESPOROTRICOSE NO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS -
FIOCRUZ, RIO DE JANEIRO, NO PERÍODO DE 2002 A 2004”**

Orientador: Armando Oliveira Schubach

Aprovada em 17/03/2006.

Examinadores:

Prof. Dr. Bodo Wanke – Presidente

Prof. Dr^a Maria Clara Gutierrez Galhardo

Prof. Dr. Rivaldo Venâncio da Cunha

Rio de Janeiro, 29 de março de 2006

“...Mesmo que o tempo e a distância digam não...”

**A meu pai,
Manoel Pereira Martins.**

AGRADECIMENTOS

Para realização deste trabalho, diversas foram as pessoas que participaram, seja direta ou indiretamente, demonstrando amizade, consideração e compreensão, com palavras de incentivo e atos de cooperação. Gostaria de homenagear a todos, mesmo que por lapso não conste o nome nestas linhas.

Primeiramente a Deus, por nos conceder a dádiva grandiosa da vida e por permitir que possamos desenvolver atividades de aprimoramento na "arte de viver".

Ao Dr. Armando de Oliveira Schubach, brilhante infectologista, com quem tive a honra de conviver e me espelhar nesta especialidade. Hoje, um amigo e principal responsável pela idéia deste trabalho.

Ao Dr. Márcio Neves Bóia, coordenador da Pós-graduação em Medicina Tropical, meu exemplo de "Mestre", pessoa com quem aprendi que mais importante que ensinar, é ter a capacidade de aprender algo novo a cada dia.

Ao Roberto Rodrigues da Costa, grande amigo, por todos os gestos de relevada estima e incentivo na realização deste trabalho.

À Dra. Jacqueline Anita de Menezes pela ajuda prestada em todas as fases deste manuscrito.

A toda equipe do Serviço de Zoonose do IPEC, pela presteza e auxílio na fase de levantamento de dados deste trabalho.

À Dra. Tânia Maria Pacheco Schubach e Dra. Mônica Bastos de Lima Barros, pelo auxílio e sugestões na fase de estruturação do manuscrito.

A toda equipe do Departamento de Medicina Tropical do IOC, pela cordial acolhida e principalmente contribuição durante todas as etapas do curso. Especialmente à secretária Micheli Freitas de Abreu, pela atenção e disponibilidade na resolução de todos os assuntos burocráticos.

Aos colegas do curso de Pós-graduação, pelo apoio e sugestões gratuitamente dedicados. Em especial a amiga Julise B. Gross, grande incentivadora para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Bodo Wanke, do Serviço de Micologia do IPEC, pelo incentivo e esclarecimentos.

Ao Dr. José Rodrigues Coura, grande infectologista, pela paciência e contribuição no esclarecimento de dúvidas durante o decorrer de todo o curso.

À Dra. Sônia Regina Lambert Passos, pelo auxílio na avaliação estatística dos dados do estudo.

A meus pais e familiares, pessoas que me orientaram sobre a vida, me deram uma formação de caráter e proporcionaram os meios para chegar até o ponto onde hoje estou.

À minha querida irmã Ruth Martins da Silva e cunhado Plínio Ivan Pessoa da Silva, que mesmo à distância demonstraram grande auxílio e incentivo para minha formação.

Aos pacientes, que diante sua enfermidade, permitiram, gentilmente, contribuir com a estruturação do banco de dados deste manuscrito.

Ao Governo Brasileiro, por auxiliar em minha formação profissional e à CAPES pela viabilização deste projeto de dissertação, minha inestimável gratidão.

RESUMO

A esporotricose assumiu, a partir de 1998, uma importância sem precedentes no estado do Rio de Janeiro onde atingiu proporções epidêmicas. A casuística apresentada neste manuscrito é a maior já documentada no país e a maior epidemia da doença por transmissão zoonótica do mundo. O presente estudo relata as características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas de 572 casos de esporotricose humana com diagnóstico laboratorial confirmado pelo isolamento de *Sporothrix schenckii* em cultura. Todos os pacientes foram atendidos no ambulatório de esporotricose do Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro) no período de 2002 a 2004. A infecção esteve relacionada à transmissão por gatos domésticos, que também desenvolveram a doença. A forma clínica mais freqüente foi a cutâneo-linfática, seguida das formas cutânea localizada e cutânea disseminada. A doença foi mais freqüente em adultos do sexo feminino. O itraconazol na dose de 100mg, em dose única diária foi eficiente na maioria dos casos tratados (96,5%), por um período médio de 12 semanas, sem reações adversas graves.

ABSTRAT

Since 1998, an increasing number of cases of sporotrichosis has been observed in the city of Rio de Janeiro and surrounding municipalities reaching epidemic proportions. We present the largest series of cases ever described in Brazil and the largest epidemic by zoonotic transmission worldwide.

The epidemiological, clinical and therapeutic features of 572 cases of culture-proven human sporotrichosis are described. All patients were seen at the sporotrichosis outpatient clinic from Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas (Fundação Oswaldo Cruz – Rio de Janeiro) from 2002 through 2004. The cases were related to exposure to cats that also developed the disease. The most frequent clinical presentation was lymphocutaneous disease followed by localized cutaneous and disseminated cutaneous disease. Adult female patients predominated. Itraconazole capsules, 100 mg/day for a mean of 12 weeks, cured 96,5% of the cases, without serious adverse events.

ÍNDICE

1 – INTRODUÇÃO	76
2 – REVISÃO DE LITERATURA.....	77
2.1 - CONCEITO	77
2.2 - HISTÓRICO	78
2.3 – ETIOLOGIA	80
2.4 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	81
2.5 – PATOGENIA	84
2.6 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	85
2.7 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	89
2.8 – DIAGNÓSTICO	90
2.9 – TRATAMENTO.....	92
3 – OBJETIVOS	96
3.1- OBJETIVO GERAL:	96
3.2 -OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	96
4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	97
4.1 DESENHO DE ESTUDO.....	97
4.2 ASPECTOS ÉTICOS	97
4.3 CASUÍSTICA E LOCAL DO ESTUDO	98
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	98
4.5 DIAGNÓSTICO.....	98
4.6 ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E TERAPÊUTICO.....	99
4.7 SEGUIMENTO DOS PACIENTES	101
4.8 ANÁLISE DE DADOS	101
5 - RESULTADOS.....	102
6 - DISCUSSÃO	114
7 – CONCLUSÕES.....	121
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123
9 - ANEXOS	133

1 – INTRODUÇÃO

Desde a primeira descrição da esporotricose em 1898, por Schenck, nos Estados Unidos, a doença vem sendo relatada em todos os continentes, sendo considerada endêmica em regiões de zonas tropicais e temperadas do mundo (Schenck, 1898; Kauffman, 1999). Países como Japão, África do Sul, Índia, México, Brasil, Uruguai e Peru apresentam as maiores casuísticas na atualidade, sendo consideradas áreas endêmicas para esta micose (Itoh e cols, 1986; Conti-Diaz, 1980; Chakrabarti e cols, 1994; Barros e cols, 2004).

A doença vem sendo relatada através de surtos e pequenas epidemias por todo o mundo e, geralmente, essas epidemias estão relacionadas a uma única fonte de infecção. A transmissão zoonótica foi relatada por alguns autores, principalmente através de surtos domiciliares (Dunstan e cols, 1986; Marques e cols, 1993; Reed e cols, 1993; Schubach e cols, 2002). O gato doméstico foi o principal veículo de transmissão da epidemia detectada a partir de 1998 na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro (Barros e cols, 2004).

Barros e cols. descreveram 178 casos da doença no período de 1998 a 2001 no Rio de Janeiro, sendo considerada a maior epidemia por transmissão zoonótica do mundo (Barros e cols, 2004). A casuística, ainda maior, com 572 casos da doença no período de 2002 a 2004 no estado do Rio de Janeiro, é um seguimento do estudo anteriormente descrito, sendo a transmissão zoonótica por gatos domésticos ratificadora da epidemia iniciada em 1998.

Os aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos da esporotricose foram avaliados em suas principais freqüências, o que servirá de auxílio na maior elucidação no diagnóstico e manuseio clínico e terapêutico desta micose no Brasil e no Mundo.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 - CONCEITO

A esporotricose é uma infecção, de caráter agudo ou crônico, causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*; geralmente localizada em tecidos cutâneo e subcutâneo, podendo ter comprometimento linfático adjacente e assumir, em alguns casos, uma forma disseminada (Know-

Chung e Benett, 1992). Apresenta-se mais freqüentemente como uma infecção linfocutânea localizada após inoculação traumática de solo, substratos vegetais ou orgânicos contaminados pelo fungo (Know-Chung e Benett, 1992; Rippon, 1988; Kauffman, 1999). A doença é mais freqüente na América do Norte, América do Sul e Japão (Kauffman, 1999).

2.2 - HISTÓRICO

O primeiro caso de esporotricose foi descrito por Benjamin R. Schenck em 1898, no Johns Hopkins Hospital em Baltimore (Estados Unidos da América), onde um homem de 36 anos, trabalhando em comércio de ferro, desenvolveu uma lesão no segundo quirodáctilo direito após trauma local. O paciente apresentou comprometimento linfático que se estendia até a axila, evoluindo com formação de várias lesões no trajeto linfático do membro, caracterizadas por ulceração com drenagem de secreção. Amostras de tecidos e secreção foram coletadas e enviadas para o patologista botânico Erwin F. Smith, que após cultivos em diferentes meios e inoculação em animais, sugeriu que o microrganismo encontrado poderia ser uma nova espécie do gênero *Sporotrichum* (Schenck, 1898).

Em 1900, Hektoen e Perkins descreveram um segundo caso, em Chicago, em uma criança após traumatismo no dedo com um martelo, tendo a lesão as mesmas características clínicas do caso relatado por Schenck anteriormente; eles isolaram o fungo e o identificaram como *Sporothrix schenckii* (Carmichael, 1962; Hektoen e Perkins, 1900).

De Beurmann e Ramond, em 1903, descreveram os primeiros casos da doença na França. A partir desta época, De Beurmann, Ramond e Gourgerot descreveram as características clínicas de muitos casos da doença até 1912. Uma importante monografia, intitulada por “*Les Sporotrichosis*”, publicada por De Beurmann e Gourgerot, baseada na revisão de quase 250 casos da infecção na França, foi fundamental no maior conhecimento da doença, pois além de descrever a forma cutânea clássica da infecção, foram realizados os primeiros relatos das formas pulmonar, óssea, mucosa e disseminada desta enfermidade (De Beurmann e Gougerot, 1912; Rippon 1988). Ainda em 1903,

Sabouraud sugeriu para De Beurmann e Gourgerot o uso do iodeto de potássio no tratamento da doença, o qual se mostrou como uma alternativa satisfatória, com grande sucesso terapêutico na maioria dos casos até os dias de hoje (Know-Chung e Benett, 1992).

Matruchot e Ramond isolaram em 1905 um fungo que parecia ser uma espécie distinta da encontrada originalmente por Schenck, pelo fato de ter perdido seu pigmento com o tempo, e por esse motivo o denominaram de *Sporotrichum beurmanni*. No entanto, em 1910, Matruchot fez uma nova análise e renomeou o fungo como *Sporotrichum schencki*, nomenclatura que passou a ser utilizada mundialmente pelos 50 anos subseqüentes (Rippon, 1988).

A primeira citação da infecção em animais ocorreu em 1907, quando Lutz e Splendore descreveram, no Brasil, a doença acometendo ratos (Lutz e Splendore, 1907; Madeira e Cerruti, 1945; Ramos e Silva, 1945; Sampaio e cols, 1954). Dois anos depois, Carougeau, em Madagascar, isolou um fungo muito semelhante em cavalos e o denominou de *Sporotrichum equi* (Rippon, 1988).

Em 1908, no Brasil, Splendore descreveu a presença de corpos asteróides ao redor do *S.schenckii*, o que passou a ser utilizado usualmente para diagnóstico histológico da esporotricose (apud Know-Chung e Benett, 1992).

A partir dos estudos franceses, muitos casos da doença em humanos e animais foram publicados isoladamente em todo o mundo, sem uma real situação de incidência e prevalência da infecção no mundo. Depois das duas primeiras décadas do século XX a esporotricose passou a ser rara na França e em toda Europa (Rippon, 1988).

A primeira grande epidemia de esporotricose iniciou na década de 40, na África do Sul, em Witwatersrand, onde aproximadamente 3000 casos foram registrados em nativos Batu, trabalhadores de minas de ouro de Transval. O fungo foi demonstrado crescendo como saprófita na madeira de sustentação dos túneis das minas. A epidemia estendeu-se por toda a década de 40 e foi erradicada pelo tratamento dos pacientes com iodeto de potássio e a aplicação de fungicida no interior das minas (Helm e Berman, 1947; Rippon, 1988; Campos e cols, 1994). Há relatos de

epidemias menores entre trabalhadores de plantações em estufa, de fabricação de colchões de capim entre várias pessoas que manusearam palha, feno e tijolos (Rippon 1988, Belknap, 1989).

No Brasil, em 1917, Aguiar Puppo relatou 20 casos da doença em São Paulo, seguido por vários novos relatos da micose em vários estados brasileiros (apud Sampaio e cols, 1954). Sampaio, Lacaz e Almeida, em 1954, relataram as características clínicas de 235 casos de esporotricose diagnosticados no Hospital das Clínicas de São Paulo. No Japão, foram descritos aproximadamente 200 casos da doença desde 1962 e mais de 2500 casos da doença foram diagnosticados até 1984 (Fukushiro, 1984; Itoh, Okamoto e cols, 1986; Kusuhara, Hashisuka e cols, 1988).

No estado do Rio de Janeiro, o primeiro caso foi descrito em 1912 por Terra e Rabelo e, desde então, casos isolados vêm sendo descritos em várias regiões do país (apud Donadel e cols, 1993). Desde 1998, no Rio de Janeiro, vem sendo observado crescente número de casos humanos da doença relacionada com a transmissão por gatos domiciliares. No período de 1998 a 2001, 178 casos da doença foram diagnosticados, comprovados por cultura de secreções e fragmentos histológicos das lesões, configurando uma epidemia na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro (Schubach e cols, 2002; Schubach e cols, 2003; Barros e cols, 2004).

2.3 – ETIOLOGIA

Sporothrix schenckii é um fungo dimórfico, classificado no Reino Fungi, divisão Eumycota, subdivisão Deuteromycotina, classe Hyphomycetes, ordem Moniliales, família Moniliaceae, gênero *Sporothrix*, espécie *schenckii*. Apenas *Sporothrix schenckii* é patogênico para homens e animais dentre as várias espécies, morfologicamente semelhantes, do gênero *Sporothrix* (Lacaz e cols, 1998).

Sporothrix schenckii apresenta-se em parasitismo e em cultivo a 37°C, sob a forma de levedura, com forma alongada em “charuto” e em brotamentos, medindo em média de 4 a 6 µm de diâmetro. O tubo germinativo alongado sugere fortemente a presença do fungo. Em cultivo, em

meio Agar-sabouraud-glicose, entre 25 a 30°C e em vida saprofítaria na natureza, o fungo cresce sob forma filamentosa apresentando hifas hialinas delicadas, septadas, com formação simpodial de conídios piriformes isolados ou agrupados, na extremidade de conidióforos, assumindo um formato de “margarida” ou com produção de conídio diretamente das hifas (Know-Chung e Benett, 1992). O fungo é cosmopolita, porém é mais comumente encontrado em regiões de climas tropicais e subtropicais, uma vez que não cresce em temperaturas inferiores a 13°C, sendo mais adaptado a alta umidade (Conti-Diaz, 1989).

As colônias do fungo, inicialmente, apresentam-se com coloração branca acinzentada e aspecto liso, que ao amadurecer apresentam superfície membranosa com saliências em forma de filamentos, com um escurecimento central (Rippon, 1988; Lacaz e cols, 1991; Kwon-Chung e Benett 1992).

O fungo sobrevive a mecanismos de fagocitose graças a proteínas extracelulares e melanina que produz. Além disso, sua parede celular contém na sua estrutura uma substância especial, a L-rhamnose, que associada a glicopeptídeos formam as rhamnomananas, as quais conferem, por mecanismos ainda não esclarecidos, influência na patogenicidade do microorganismo (Kwon-Chung e Benett, 1992; Kauffman, 1999). Acredita-se que conídios formados em culturas com crescimento de 10 a 12 dias apresentam maior virulência que os produzidos em cultura com tempo de crescimento de 4 a 7 dias (Kwon-Chung e Benett, 1992).

2.4 – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A esporotricose é uma doença de distribuição universal, porém mais prevalente em regiões tropicais e temperadas. Atualmente, regiões como México, Índia, África do Sul, Japão, Uruguai, Peru e Brasil são consideradas endêmicas para a doença (Conti-Diaz, 1980; Itoh e cols, 1986; Schubach e cols, 2004; Barros e cols, 2004). Nos Estados Unidos, há relato de casos na Bacia do Mississippi e do Missouri (Powell e col, 1978; Belknaps, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Existem relatos de casos da doença em quase todos os países da Europa, predominantemente na França (Kwon-Chung e Benett, 1992). No Brasil, é a micose subcutânea mais freqüente (Costa, Diniz e cols, 1994).

Na natureza *S.schenkii* é encontrado, geralmente, em estado de saprofitismo em substratos vegetais, em condições favoráveis de temperatura e humidade. (Rippon 1988). O solo é um dos mais importantes reservatórios deste microorganismo e, quando enriquecido com matéria vegetal, é um componente importante no ciclo vital do fungo (Conti-Diaz, 1989). É mais frequentemente isolado do solo, plantas, restos de vegetais, madeira, matéria orgânica em decomposição, boca e pêlo de animais (Saravanakumar e cols, 1996; Schell, 1998).

A ocorrência da doença vai depender do desequilíbrio da relação hospedeiro-solo e das modificações ambientais provocadas pelo homem, produzindo fatores que determinam variação na epidemiologia (Belknaps, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992; Londero e Ramos, 1998). Os principais habitats de *S.schenkii* são gravetos vegetais, musgo, ninhos e tocas de animais (Conti-Diaz, 1989).

Através de alguns estudos ecológicos observacionais (González-Ochoa, 1965; Mackinnon e cols, 1969), foi demonstrada a importância de temperatura e umidade para o desenvolvimento do fungo, demonstrando diferenças de distribuição da doença relacionada com sazonalidade. Na África do Sul foi observada que a incidência dos casos não apresenta relação de sazonalidade (Vismer e Hull, 1997). No Uruguai (Mackinnon e cols, 1969) foi tentado estabelecer uma relação meteorológica, onde afirmava-se que a maioria dos casos da doença ocorriam entre o outono e o início do inverno; já no México (Gonzalez-Ochoa, 1965) foi observada uma maior freqüência em épocas mais secas e frias, o que contrasta com o que ocorreu no Uruguai. No Peru a doença foi descrita em áreas de baixa temperatura e alta altitude (Cuadros e cols, 1990). No Brasil, onde a epidemia foi relacionada com transmissão zoonótica, nenhuma relação de sazonalidade pode ser observada em trabalhos recentes (Barros e cols, 2004).

A infecção pode ocorrer por inoculação direta do fungo, através da pele por traumatismo com vegetais ou objetos contaminados; ou indiretamente, após traumatismo, por contato da pele lesada com solo ou matéria orgânica contaminados com o fungo. Acredita-se que ambos os mecanismos possam estar implicados nos acidentes com animais como roedores, peixes, pássaros, cobras, insetos e répteis, que funcionariam como "vetores" ou como simples "porta de entrada" (Conti-Diaz, 1989). Em raros casos, particularmente em indivíduos imunossuprimidos, a infecção pode acontecer por inalação de conídios, causando infecção pulmonar, podendo ocorrer disseminação do fungo, por via hemática, para outros órgãos (Jaffar e cols, 1998). Há relato também de suspeita de transmissão por auto-inoculação (Takase e Uyeno, 1990).

Não existe uma população suscetível para a infecção. Variáveis como sexo, idade ou raça não apresentam relevância na transmissão da doença (Kwon-Chung e Benett, 1992, Vismer e Hull, 1997). Rippon, em 1988, fez relato de que a doença seria mais freqüente no sexo feminino, com uma relação de 3:1, porém outros autores observaram relação inversa ao publicado (Muir e Pritchard, 1984; Itoh e cols, 1986; Barros e cols, 2004). Crianças parecem ser tão suscetíveis quanto adultos, apresentando o mesmo padrão de transmissão e apresentações clínicas (Dahl e cols, 1971).

Atividades relacionadas à manipulação de solo ou vegetais, bem como aquelas dirigidas para o lazer em campos ou florestas são freqüentemente mais associadas a infecção pelo fungo, após traumatismos de pele (Conti-Diaz, 1989; Londero e Ramos, 1989; Rippon, 1988; Kauffman, 1999; Hajjeh e cols, 1997; Lyon e cols, 2003). No Uruguai a caça a tatus representa uma das mais freqüentes formas de transmissão da doença, uma vez que as tocas desses animais podem ser contaminadas com *S. schenckii* (Conti-Diaz, 1989). Existem relatos de infecção em laboratório, onde profissionais que manipulam culturas do fungo foram infectados (Thompson e Kaplan, 1977; Cooper e cols, 1992).

Uma grande variedade de animais podem desenvolver a infecção, como gatos, cães, esquilos, cavalos, cabras, mulas, porcos, ratos, chimpanzés e pássaros (Larsson e cols, 1989; Costa e cols, 1994; Nakamura e cols, 1996; Nobre e cols, 2001; Schubach e cols, 2001). Alguns autores

sugerem que o contato direto de humanos com animais seja um importante fator de risco para aquisição da doença (Read e Sperling, 1982; Freaan, Isaacson e cols, 1991; Reed e cols, 1993; Schubach e cols, 2002). Alguns insetos, como formigas, moscas e baratas podem atuar como vetores na transmissão da infecção, uma vez que *S. schenckii* já foi isolado destes animais (Benham e Kesten, 1932).

Na cidade do Rio de Janeiro, (Barros e cols, 2001; Barros e cols, 2004), vem sendo relatada uma epidemia de esporotricose com transmissão zoonótica relacionada a gatos domésticos. Em alguns casos, um único gato infectou várias pessoas de uma mesma família (Schubach e cols, 2001 ; Schubach e cols, 2003; Barros e cols, 2004). O isolamento do fungo das lesões cutâneas, das unhas, e das cavidades orais e nasais de gatos domésticos envolvidos nessa epidemia favorecem a hipótese que os gatos estejam implicados na transmissão da doença (Schubach e cols, 2001; Schubach e cols, 2002).

2.5 – PATOGENIA

O mecanismo principal de inoculação do fungo ocorre através de pequenos traumatismos, com rompimento da integridade da epiderme. O microorganismo não é capaz de penetrar na pele íntegra. Entretanto, pequenos traumatismos com solução de continuidade na pele podem permitir a inoculação do fungo às camadas mais profundas, onde poderá o esporo passar para a forma parasitária. (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992). Uma vez na pele, pode permanecer localizado no tecido subcutâneo, extender-se localmente aos linfáticos adjacentes ou, mais raramente, disseminar-se por via hemática (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992). Outras vias de infecção como inalação ou ingestão do fungo também são implicadas. A mucosa orofaríngea íntegra pode funcionar como via de penetração do fungo, o que pode explicar as formas mucosas ou disseminadas onde não foi possível identificar o cancro de inoculação (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Acredita-se que, dependendo da resposta imunológica do hospedeiro, a doença pode assumir diferentes formas de apresentação clínica (Kwon-Chung e Benett, 1992; Lopes e cols, 1999; Kauffman, 1999). A forma clínica sob a qual se manifesta a infecção está na dependência de diversos fatores como o tamanho do inóculo, a profundidade da inoculação traumática, a tolerância térmica da cepa e o estado imunológico do hospedeiro (Lopes e cols, 1999). A infecção por via inalatória leva à infecção pulmonar, que pode disseminar por via hemática para pele e outros órgãos em indivíduos susceptíveis (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Quando o fungo causa infecção cutânea observa-se o cancro esporotricótico no local de inoculação. A infecção pode se manter localizada devido equilíbrio entre a resistência do hospedeiro e a virulência do parasito. Caso este equilíbrio seja quebrado haverá invasão das vias linfáticas, determinando linfangite, em virtude da adaptação do fungo. A forma disseminada por via hemática ocorre, mais freqüentemente, a partir do foco pulmonar primário, sendo rara a disseminação a partir da lesão cutânea (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

2.6 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A esporotricose clássica é uma micose de caráter subagudo ou crônico, caracterizada por apresentar lesões polimórficas da pele e tecido subcutâneo, com comprometimento de tecido linfático adjacente (Rippon, 1988).

Os locais mais freqüentes de acometimento das lesões são áreas corporais expostas, como membro superior, face e membros inferiores. Lesões localizadas no tronco e outras localizações são mais raras (Sampaio e cols, 1954; Itoh e cols, 1986; Londero e Ramos, 1989; Kusuhara e Hachisuka, 1988; Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992; Barros e cols, 2004).

O período de incubação da doença é variável, podendo estender-se de três dias a seis meses, com uma média de três semanas da data da inoculação (Belknap, 1989).

A doença pode ter várias apresentações clínicas, sendo incluída entre as micoses subcutâneas. Usualmente manifesta-se por lesões cutâneas ou subcutâneas restritas, mas pode acometer órgãos internos (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

A apresentação clínica mais freqüente é a cutâneo-linfática, seguida das formas cutânea localizada, cutânea disseminada e sistêmica (Kusuhara e Hashisuka, 1988; Itoh e cols, 1986; Kauffman, 1999; Barros e cols, 2004).

Muitas classificações foram utilizadas por diferentes autores, devido diferentes formas de apresentação clínica desta enfermidade. De Beurmann e Gougerot (1912) classificaram segundo aspectos topográfico e morfológico em formas gomosas disseminadas (gomosas não ulceradas, ulcerosas, abscedadas e mistas), formas localizadas e formas extra-tegumentares. Conant e cols (1944), descreveram-na com 6 tipos diferentes: linfática, disseminada, epidêmica, mucosa, esquelética e visceral. Sampaio, Lacaz e Almeida classificaram a doença, em 1954, em quatro formas diferentes: cutâneo-linfática, cutânea localizada, disseminada e esporotricose extracutânea; usando critérios morfológicos e topográficos e considerando a freqüência das diferentes formas clínicas em suas observações.

Uma classificação proposta por Belknap em 1989, propõe uma divisão simplificada, com a seguinte divisão: Esporotricose Cutânea (com as formas cutânea localizada, cutâneo-linfática e cutânea disseminada) e Esporotricose Extracutânea (com as formas pulmonar primária, mucosa e sistêmica), conforme a descrição abaixo:

Forma Cutâneo-linfática: nesta apresentação observamos inicialmente no local de inoculação da pele uma pápula, pústula, pequena úlcera ou nódulo subcutâneo. O nódulo subcutâneo, geralmente, é pequeno, fixo e indolor (Azulay e Azulay, 1992). Com a evolução ocorre comprometimento da epiderme e a lesão torna-se fixa, crescendo rapidamente. Pode haver uma transformação purpúrica ou violácea da pele, com necrose e ulceração central (Rippon, 1988; Azulay e Azulay, 1992; Kwon-Chung e Benett, 1992; Belknap, 1989). Quando ulcerada, a lesão tem fundo vermelho vivo, com forma irregular e pode ter microabscessos em pontos de pus, que

surgem no fundo da ulceração quando a base é comprimida. Um cordão de nódulos subcutâneos surgem após semanas ou meses, em extensão da lesão inicial em contiguidade dos linfáticos que drenam a área próxima desta lesão. Esses nódulos têm trajeto ascendente, assumindo o formato de um "rosário" (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Azulay e Azulay, 1992; Kwon-Chung e Benett, 1992). Podem flutuar e até ulcerar, ocorrendo transformação gomosa, drenando secreção purulenta. Após fistulizar, algumas lesões recobrem-se de crostas, podendo assumir aspecto vegetante ou permanecer como úlceras ou abscessos. Os canais linfáticos interconectando os nódulos tornam-se duros e semelhantes a um cordão; geralmente único, podendo ser duplo ou com ramificações, conforme propagação para vias colaterais (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992). As manifestações clínicas são poucas ou nulas, geralmente caracterizadas por dor local, principalmente no cordão linfático e pequenas adenomegalias regionais; porém, na maioria das vezes não compromete o estado geral do paciente (Tomimori-Yamashita, Takahashi e cols, 1998; Kauffman, 1999; Barros e cols, 2004).

Forma Cutânea Localizada: caracterizada por lesão única, na qual o fungo permanece confinado no local de inoculação, sem nenhum comprometimento linfático. Inicialmente observamos uma pequena lesão pápulo-nodular, eritematosa, que pode evoluir para formas verrucosas ou ulceradas. Porém, não existe um padrão definido da lesão, que pode assumir as mais variadas formas. Nesta fase o paciente pode queixar-se de dor local moderada e os sintomas sistêmicos não são comuns (Azulay e Azulay, 1992; Kauffman, 1999; Schubach e cols, 2004). Alguns autores acreditam que o fato da lesão permanecer restrita pode ter alguma relação com o alto grau de imunidade do hospedeiro (Belknap, 1989).

Forma Cutânea Disseminada: é pouco freqüente e apresenta-se com várias lesões disseminadas pelo tegumento (Smith e cols, 1981; Schamroth e cols, 1988). É também chamada de esporotricose gomosa ou abscedante (Rippon, 1988; Belknap, 1989). Pode resultar da disseminação por via hemática ou auto-inoculação, a partir da inalação, ou mais raramente, da típica inoculação cutânea do fungo (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992). Apresenta-se com

múltiplas lesões, que podem acometer todo o tegumento, com pápulas, nódulos subcutâneos, lesões gomosas, úlcero-vegetantes e verrucosas (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992). Pode haver sério comprometimento do estado geral, com curso subagudo e indolente, com freqüente sintomatologia sistêmica, porém pode também ser totalmente assintomática (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Alguns autores apontam que a forma disseminada da doença é mais freqüente em pacientes imunossuprimidos, tanto pela coinfeção com o HIV (Jaffar e cols, 1998) quanto em pacientes que fazem uso de drogas imunossupressoras (Severo e cols, 1999; Gottlieb e cols, 2003).

Esporotricose Extracutânea: na forma sistêmica da doença pode haver o comprometimento de um ou mais órgãos. Frequentemente apresenta caráter oportunista e resulta, geralmente, de disseminação hemática após inalação ou ingestão de esporos, com febre e comprometimento do estado geral (Rippon, 1988). O envolvimento mucoso da boca, conjuntiva, faringe ou nariz, são raros e costumam ser secundários à disseminação (Barros e cols, 2004; Schubach e cols, 2005). Alguns estudos sugerem que esta forma sistêmica de apresentação clínica está relacionada ao comprometimento de imunidade celular do hospedeiro, principalmente nos casos relacionados a Aids e uso de drogas imunossupressoras (Jaffar e cols, 1998; Blair 1999).

A apresentação óssea da doença é a mais comum depois da forma cutânea e em quase todos os casos há relato de lesões cutâneas anteriores às ósseas. Porém, é possível a inoculação direta na articulação ou disseminação por via hemática a partir da lesão pulmonar primária inaparente (Rippon, 1988). Pode ser manifestada na forma de artrite destrutiva com lesões osteolíticas uni ou multifocais, tenossinovite, periostite, gomas intra-ósseas, infecções de bainhas tendinosas e fraturas patológicas (Rippon, 1988; Belknap, 1989).

Olhos e anexos podem ser envolvidos, primariamente com lesões ulcerativas e gomosas (Viera-Dias e cols, 1997; Cartwright e cols, 1993; Witherspoon e cols, 1990; Belknap, 1989). O sistema nervoso raramente é comprometido, mas são descritos casos de meningite, encefalites, abscessos cerebrais, microabscessos granulomatosos, com sintomatologia caracteristicamente

neurológica (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992). Raramente, há relato de comprometimento de testículos, epidídimo, mama, fígado, pâncreas, tireóide, miocárdio, baço, tubo digestivo, rins e seios da face (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Esporotricose Pulmonar: uma outra importante forma extracutânea é a pulmonar primária, que ocorre pela inalação de esporos do fungo por um indivíduo suscetível. Parece haver alguma relação com situações em que há baixa da imunidade, sendo mais prevalente em alcoolistas crônicos e associações com outras doenças, como: tuberculose pulmonar, sarcoidose, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença cardíaca valvular e infecção pulmonar concomitante por *Actinomyces israelii* (Pluss e Opal, 1986; Breeling e Weinstein, 1993). Manifesta-se de forma cavitária em ápices pulmonares com massas nodulares e desenvolvimento de cavidades que podem ficar latentes ou evoluir para necrose caseosa, podendo progredir rapidamente para óbito (Rippon, 1988). Uma outra forma pulmonar pode evoluir com adenomegalia hilar, causando obstrução brônquica. Formas assintomáticas da infecção pulmonar podem ocorrer. Pode haver disseminação para um quadro sistêmico a partir desta infecção pulmonar primária (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992). Existe um relato, na Índia, de forma pulmonar fatal da doença, em uma mulher de 43 anos que evoluiu para insuficiência respiratória grave após um quadro pulmonar infeccioso obscuro. Achados de necrópsia identificaram *Sporothrix schenckii* variedade *lurei* como agente causal (Padhye e cols, 1992).

Eritema nodoso causado pela esporotricose foi um importante achado relatado por Gutierrez Galhardo em 2002, onde há a descrição de três casos; este achado clínico é observado também em outras infecções fúngicas, como histoplasmose e coccidioidomicose. Eritema multiforme é outro achado importante observado associado a doença (Gutierrez-Galhardo e cols, 2005).

2.7 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Devido ao polimorfismo das lesões cutâneas e pela variedade de formas extracutâneas da esporotricose, existe uma diversidade de doenças que podem causar confusão diagnóstica em todas as fases evolutivas. Na sua forma cutânea pode mimetizar muitas infecções, com destaque para tuberculose cutânea, sífilis, leishmaniose tegumentar americana, micobacterioses atípicas, haseníase, tularemia, sarcoidose, paracoccidiodomicose, psoríase, criptococose, histoplasmose, tricofitose, impetigo, foliculite, ectima, piodermite vegetante, entre outras (Rippon, 1988; Belknap, 1989; Kwon-Chung e Benett, 1992).

A doença pulmonar deve também ser diferenciada de muitas outras infecções pulmonares, como: infecções fúngicas, abscesso pulmonar anaeróbio, carcinoma e doenças micobacterianas, principalmente, tuberculose (Pluss e Opal, 1986; Kauffman 1999). A forma meníngea da infecção deve ser distinguida das outras meningites causadas por outros fungos e por vírus, que apresentam o mesmo padrão liquórico (Scott e cols, 2000).

2.8 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo da esporotricose é baseado no isolamento em cultivo e identificação de *Sporothrix schenckii*. Outros métodos laboratoriais, como: exame microscópico direto, exames histopatológicos e inoculação em animais podem ser úteis no diagnóstico presuntivo. Na grande maioria das vezes, o quadro clínico associado ao isolamento do fungo em cultura é suficiente para a elucidação diagnóstica (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

O exame direto de microscopia é obtido através da pesquisa de secreções, escamas ou cortes histológicos de pele. As amostras de pele são examinadas à fresco com clarificação potássica ou após colorações como Gram, Giemsa, Gomori ou PAS. O isolamento do fungo em cultura é mais difícil nas apresentações cutâneas, em virtude de escassez de parasitas nesta forma clínica da doença. Nas formas disseminadas o número de unidades parasitárias é maior, sendo possível o isolamento com mais facilidade (Rippon, 1988). Anticorpos fluorescentes podem ser usados para a

identificação destes microorganismos na imunohistoquímica, sendo considerado um método rápido, mais sensível e específico (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

O isolamento em cultivo é o método de escolha para o diagnóstico de esporotricose, porém pode ser negativa nas formas localizadas da doença. Para o cultivo podem ser utilizados pus, exsudato, material de curetagem, swuab de lesões abertas e aspirados de nódulos subcutâneos. Escarro, líquido sinovial e sangue também podem ser utilizados para cultura, dependendo da apresentação clínica da doença (Kauffman, 1999). O fungo cresce bem em quase todos os meios de cultura, devendo-se utilizar meios com antibiótico quando se cultivar material de lesões abertas (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992). As colônias crescem em média de três a sete dias, devendo-se esperar até quatro semanas para considerar a amostra negativa (Belknap, 1989).

Em Agar-Sabourand-glicose, na temperatura ambiente, o fungo cresce com superfície rugosa ou pregueada e membranosa, de coloração que varia de branco a creme, tornando-se com o tempo amarela, marrom ou negra. Apresenta ainda uma cobertura de micélio, e torna-se escura em algumas áreas, com aspecto listrado; colônias mais antigas, sucessivamente repicadas, perdem as características fenotípicas de se expressar com esse pigmento (Rippon, 1988). Em Agar sangue, a 37°C, apresenta-se como uma colônia cremosa, úmida, branca, amarela ou amarelo-acinzentado, semelhante a colônia de bactérias (Rippon, 1988).

O exame histopatológico é, geralmente, utilizado para sugerir o diagnóstico, através de achados não específicos, que variam com a fase evolutiva da doença, associados ou não ao encontro de leveduras. Temos forte sugestão do diagnóstico quando encontramos *S. schenckii* nos cortes histológicos. Nos nódulos linfáticos encontramos pequenos granulomas dispersos no infiltrado inflamatório dérmico. Com a cronicidade, as lesões apresentam três zonas características: uma zona central ou “supurativa”, composta por neutrófilos; uma zona intermediária ou “tuberculóide”, composta de células epitelióides; e uma zona periférica ou “de células redondas”, composta de células linfóides e plasmáticas (Ramos e Silva, 1972; Gadelha e Talharis, 1982).

A inoculação em animais, embora raramente necessária, pode ser útil para o diagnóstico em casos especiais. A técnica pode ser realizada em ratos, hamsters e camundongos. A inoculação por via peritoneal ou intratesticular pode provocar, respectivamente, peritonite ou orquite grave, dentro de uma semana a cinco meses (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Benett, 1992).

Testes sorológicos têm sido utilizados para diagnóstico, com resultados ainda pouco definidos. Os testes de aglutinação em látex são considerados mais sensíveis. Os títulos sorológicos são positivos após três a quatro semanas de doença (Belknap, 1989; Kauffman, 1999).

Testes imunológicos cutâneos com esporotriquina têm utilidade limitada pela sua baixa especificidade, servindo para inquérito epidemiológico e, algumas vezes, como auxílio para diagnóstico e tratamento. O teste negativo é útil para excluir o diagnóstico de esporotricose, porém, o teste pode ser positivo por reação cruzada com outras micoses (Rippon, 1988; Alchorne e cols, 1990).

A forma sistêmica com envolvimento de órgãos internos, particularmente, pulmões, fígado e miocárdio, é ainda mais rara e de difícil diagnóstico, por necessitar de procedimentos invasivos para sua confirmação (Schamroth, Grieve e cols, 1988).

2.9 – TRATAMENTO

A abordagem terapêutica da esporotricose sofreu algumas alterações nos últimos anos. Inicialmente eram usadas a solução de iodeto de potássio e a anfotericina B para o tratamento de todas as formas clínicas da doença (Kauffman 1995). Hoje, com a introdução dos imidazólicos na terapêutica desta micose, o itraconazol passou a ser a droga de primeira escolha para tratamento, mostrando resultados bastante satisfatórios (Kauffman, Hajjeh e cols, 2000).

O iodeto de potássio foi usado inicialmente por De Beurmann desde 1900, com bons resultados na forma cutânea da doença. Atualmente, continua sendo muito empregado, principalmente pelo baixo custo da droga, apesar de muitos efeitos adversos (Rippon, 1988;

Kauffman, 1995). O exato mecanismo de ação desta droga continua desconhecido (Rex e Bennett, 1990). A solução supersaturada de iodeto de potássio tem uma eficácia razoável na forma cutâneo-linfática da doença, se usada diariamente, de 8 em 8 horas, na dose inicial de 3 gotas diluídas em água ou suco de laranja. A dose pode ser aumentada 5 gotas a cada semana até atingir um máximo de 40 a 50 gotas três vezes ao dia, por um período de 3 a 6 meses (Kauffman e cols, 1996). Seus efeitos adversos mais frequentes são anorexia, náuseas, gosto metálico, edema de glândulas salivares, epigastralgia, diarreia, exantema e febre (Kauffman, 1996; Sterling e Heymann, 2000). É necessário um rigoroso auxílio na adesão deste tratamento, pois em virtude do mal-estar desenvolvido pela droga, muitos pacientes não conseguem manter o tratamento até o final (Kauffman, 1995). Esta droga não deve ser aplicada no tratamento das formas pulmonar, osteoarticular e disseminada da esporotricose (Kauffman, 1995; Kauffman e cols, 2000).

A anfotericina B foi utilizada para tratamentos das formas sistêmicas da doença por muitos anos (Pluss e Opal, 1986; Kauffman, 1995). Atualmente é considerada droga de segunda linha nesta abordagem. Porém, continua sendo a primeira opção no tratamento da forma meníngea da infecção (Penn e cols, 1992), sendo recomendada dose de ataque de 1 a 2 gramas, seguida por dose de manutenção durante 1 a 2 anos. Uma das principais limitações ao uso desta droga está na variedade de efeitos adversos que apresenta, além da necessidade de ser aplicada por infusão endovenosa, em ambiente hospitalar (Penn e cols, 1992; Kauffman, 1995).

A introdução de agentes antifúngicos imidazólicos facilitou os esquemas terapêuticos e proporcionou uma melhor adesão do pacientes. Entretanto, apenas alguns imidazólicos mostraram eficácia no tratamento da esporotricose (Kauffman, 1995).

O itraconazol mostrou excelentes resultados no tratamento da esporotricose em muitos estudos (Diaz e cols, 1992; Sharkey-Mathiis, Kauffman e cols, 1993; Nogushi, Hiruma e cols, 1999). A recomendação atual é que o itraconazol seja utilizado como droga de eleição para a doença, em dose única diária e com poucos efeitos adversos (Takase e Ueyno, 1990; Kauffman e cols, 2000). Doses maiores da droga, que variam de 200 a 600mg diariamente, são necessárias nas

formas disseminadas, pulmonar e osteoarticular (Pluss e Opal, 1986; Kauffman, 1995). Restrepo e cols, obtiveram 100% de cura em um estudo com 17 pacientes com doença cutâneo-linfática, usando doses de 100mg/dia, por um período de 3 a 6 meses (Restrepo e cols, 1986). Segundo Barros e cols, a dose de 100 mg/dia durante 3 a 6 meses foi eficiente e bem tolerada pela maioria dos pacientes com as formas cutânea e cutâneo-linfática da infecção (Barros e cols, 2004). Nas formas osteoarticular, pulmonar e disseminada é necessário prolongar o tratamento por 1 a 2 anos (Pluss e Opal, 1986; Kauffman, 1995; Badley e Van Scoy, 1996). Na forma meníngea da doença, a anfotericina B é a droga de escolha para a fase aguda, podendo ser substituída posteriormente para itraconazol durante 1 a 2 anos (Kauffman, 1995).

No Brasil, como em todos os países em desenvolvimento, o alto custo do itraconazol tem sido uma barreira para o eficaz tratamento da doença, muitas vezes sendo necessário optar pelo uso do iodeto de potássio, cujos variados efeitos adversos são um empecilho na adesão e continuidade do tratamento.

O fluconazol foi usado em alguns casos de esporotricose cutâneo-linfática, osteoarticular e visceral (Diaz e cols, 1992; Kauffman, 1995). Em um estudo norte americano a droga foi utilizada na dose de 200 a 800mg em 30 pacientes com diferentes formas clínicas de esporotricose, sendo demonstrada uma eficácia de 71% para a forma cutâneo-linfática. Entretanto, seus resultados foram desfavoráveis para as formas osteoarticular e visceral da enfermidade (Kauffman, 1995; Pappas e cols, 2000). Atualmente, o fluconazol é considerado droga de segunda linha no tratamento da esporotricose, sendo menos eficaz que o itraconazol, e recomendado na dosagem de 400mg diariamente (Diaz e cols, 1992; Pappas e cols, 2000; Kauffman e cols, 2000).

Novas drogas vêm sendo testadas no tratamento da esporotricose, como o saperconazol e a terbinafina. A terbinafina vem sendo usada com bons resultados, mas seu alto custo tem dificultado a sua padronização na terapêutica (Hull e Vismer, 1992).

Crianças podem ser tratadas com itraconazol na dose de 5 mg/Kg/dia (máximo de 100mg/dia) ou iodeto de potássio na dosagem de 50mg ou 1 gota, três vezes ao dia (máximo de

500mg ou 10 gotas, três vezes ao dia), pelo mesmo período de tempo preconizado para adultos (Dahl e cols, 1971).

Tratamento com hipertermia para a doença cutânea foi realizado pela primeira vez por Thomas e cols, em 1951. Diferentes métodos, como indução de febre, compressas quentes no local e banhos quentes foram empregados com alguns resultados positivos (Hiruma e Kagawa, 1986; Himura e cols, 1992; Kauffman, 1995). Himura e cols, em 1992 usaram bolsas de água quente diariamente, de 40 a 60 minutos sobre as lesões e obtiveram cura em torno de 85% em 21 pacientes tratados durante aproximadamente 8 semanas. *Sporothrix schenckii* não cresce *in vitro* em temperaturas superiores a 36°C, sendo esta a justificativa para o uso de calor no tratamento da esporotricose cutânea (Belknap, 1989). Atualmente, a aplicação de calor local está indicada como primeira opção terapêutica em grávidas com a forma cutânea ou cutâneo-linfática da doença, ou como alternativa nos pacientes com intolerância às drogas disponíveis (Kauffman, 1995).

Para grávidas não estão indicados os imidazólicos, pelos seus potenciais riscos de teratogenicidade para o conceito; nem o iodeto de potássio, por toxicidade para a tireóide fetal (Pursley e cols, 1996; Kauffman e cols, 2000; Sterling e Heymann, 2000). A Anfotericina B pode ser usada com segurança durante a segunda metade da gestação. Porém, seu uso está indicado apenas nos casos de esporotricose disseminada ou pulmonar (Kauffman e cols, 2000).

3 – OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral:

Descrever o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes de esporotricose atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, no período de 2002 a 2004.

3.2 -Objetivos Específicos:

1. Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes, abordando: local de residência, sexo, idade, atividade ocupacional e modo de transmissão provável.
2. Descrever a apresentação clínica da doença: tempo de evolução, forma clínica, localização das lesões e sintomas associados.
3. Avaliar a resposta terapêutica, incluindo: eventuais tratamentos anteriores, drogas, dosagem, tempo de tratamento, regularidade do tratamento, efeitos adversos, cicatrização das lesões e reativação das lesões durante o seguimento pós-tratamento e desfecho final.

4. Comparar resultados deste estudo com os dos pacientes com esporotricose atendidos no período anterior, de 1998 a 2001, descritos por Barros e cols. em 2004.

4 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Desenho de Estudo

O presente trabalho é um estudo descritivo de série de casos acompanhados longitudinalmente.

4.2 Aspectos Éticos

A rotina de atendimento e avaliação dos pacientes, incluindo a obtenção de espécimes clínicos para o estudo, constituiu o projeto: “Avaliação Clínico-epidemiológica, Laboratorial e Terapêutica da Esporotricose em Seres Humanos e Animais Domésticos no Rio de Janeiro”, aprovado pelo CEP/FIOCRUZ em 27/10/00 sob o número de protocolo 123/00 e pelo CEUA/FIOCRUZ em 04/06/01 sob o número de protocolo P0060-00.

O projeto desta dissertação foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Pesquisas Clínicas da Fiocruz, através do Parecer 017/2005 do dia 21 de fevereiro de 2005. Parecer: *“Após análise da viabilidade e dos aspectos éticos do estudo e de acordo com a Resolução 196/96 do CNS-MS, a deliberação deste comitê foi pela aprovação do protocolo de pesquisa apresentado”* (anexo 1).

Os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para realização da rotina clínica e entrada no Programa de Esporotricose do IPEC (anexo 2).

4.3 Casuística e Local do Estudo

Foi realizada uma revisão do banco de dados informatizado, após atualização e conferência, através de consulta aos prontuários dos pacientes com diagnóstico de esporotricose, atendidos entre 01 janeiro de 2002 e 31 dezembro de 2004, no Ambulatório de Esporotricose do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) - Fiocruz, conforme o protocolo (anexo 3) do projeto "Avaliação Clínico-epidemiológica, laboratorial e terapêutica da Esporotricose em seres humanos e animais domésticos no Rio de Janeiro".

O banco de dados é composto por dados obtidos de um questionário elaborado em 2002, para servir de roteiro de anamnese dos pacientes atendidos, numa tentativa de abordar todas as variáveis necessárias para a elaboração do estudo.

4.4 Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes com diagnóstico de esporotricose que preencheram os seguintes critérios:

- Acompanhado no ambulatório de esporotricose do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) - Fiocruz.
- Primeiro atendimento entre 1º de janeiro de 2002 e 31 de dezembro de 2004.
- Diagnóstico através do isolamento de *Sporothrix schenckii* em cultura de exsudato ou de fragmento tecidual obtido de lesão.

4.5 Diagnóstico

Após suspeita da doença através da história clínica e epidemiológica, pelas características das lesões foi realizado o diagnóstico micológico da doença. O material foi obtido através de amostras de secreção da lesão cutânea aberta, aspiração de nódulos subcutâneos, swab de mucosas

ou fragmentos de lesões retirados por biópsia. As biópsias eram limitadas a casos cujo cultivo de secreção ou de aspirado da lesão eram negativos.

Inicialmente as amostras eram submetidas à microscopia direta com hidróxido de sódio a 4% e semeados em meio Saubouraud-dextrose-agar ou Agar-Mycobiotic a 25°C. O estudo morfológico microscópico e macroscópico dos isolados foram realizados em meios batata-dextrose-agar a 25°C e a conversão a forma leveduriforme do fungo se deu no meio Agar-infusão-cérebro-coração (BHI) a 37°C.

Os exames histopatológicos das lesões foram preparados de forma rotineira, conservados em formol a 10%, preparados em parafina e os cortes corados por Hematoxilina-Eosina, Wade, PAS ou Grogott. Realizados no Serviço de Anatomia Patológica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz.

O isolamento de *S. schenckii* foi utilizado para o diagnóstico conclusivo de esporotricose. Todos os exames micológicos do estudo foram realizados no Serviço de Micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz e encontram-se protocolados e registrados naquele serviço.

4.6 Acompanhamento Clínico e Terapêutico

A consulta inicial dos pacientes era dirigida, com detalhada história epidemiológica e clínica, abordando prováveis meios de transmissão, fonte de infecção, atividade ocupacional, local de residência, sexo, idade, tempo de evolução da doença, forma clínica, local das lesões, sintomas associados, presença de co-morbidades e uso de medicamentos. Após essa anamnese um minucioso exame físico foi realizado com o objetivo de fazer uma fidedigna descrição e localização das lesões.

Para classificação das diferentes formas clínicas eram observados o número de lesões, localização das lesões, comprometimento linfático e presença de lesões fora da pele. Consideram-se

cutâneas localizadas as formas com lesão única na pele, sem comprometimento linfático; forma cutâneo-linfática era aquela com lesões cutâneas e comprometimento linfático adjacente; cutânea disseminada era aquela apresentação com lesões disseminadas em múltiplos sítios, restritas a pele e tecido subcutâneo; Forma extra-cutânea era aquela com lesões em qualquer localização fora da pele.

Exames laboratoriais de bioquímica básica (TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, uréia, creatinina, amilase, lipase, colesterol total, triglicerídeos, e glicose) e hemograma completo foram solicitados na consulta inicial e ao final do tratamento com o objetivo de identificar possíveis comorbidades associadas e principalmente possíveis alterações, efeitos adversos produzidos pelo uso continuado de drogas durante o tratamento. Para classificação de reações adversas foi utilizada uma tabela de graduação de intensidade (anexo 4). Exames radiológicos foram solicitados para pacientes que apresentaram alguma sintomatologia respiratória ou articular. Os exames laboratoriais e os exames radiológicos foram realizados, respectivamente, no Serviço de Patologia Clínica e no Serviço de Imagens do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz.

O tratamento padronizado para a maioria dos pacientes com as formas cutâneas foi instituído com itraconazol na dose de 100mg (crianças: 5mg/Kg/dia), em dose única diária, após as refeições. O medicamento foi fornecido gratuitamente pelo Serviço de Farmácia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz.

Aumento da dosagem do itraconazol fez-se necessária em alguns pacientes, devido a má resposta terapêutica na presença de co-morbidades, como diabetes melitus, onde o tratamento foi iniciado com 200mg, em dose única diária. A utilização de outras drogas, como: anfotericina B e iodeto de potássio ocorreram esporadicamente.

Mulheres grávidas não utilizaram tratamento medicamentoso, sendo orientadas a aplicação de calor local, através de compressas quentes por 15 minutos, quatro vezes ao dia, totalizando no mínimo de uma hora por dia, até a cicatrização da lesão.

4.7 Seguimento dos Pacientes

A rotina de acompanhamento dos pacientes era mensal, com descrição minuciosa da evolução das lesões, adesão ao tratamento, possíveis efeitos adversos e avaliação de exames laboratoriais de rotina. O tempo de tratamento foi variável, em média 12 semanas, sendo necessária a postergação caso não houvesse cicatrização total das lesões, com epitelização e ausência de crostas, de descamação e de infiltração. Terminado o tratamento e evidenciada a cura clínica, os pacientes eram reavaliados no primeiro, terceiro e sexto mês pós-tratamento.

Cura Clínica era constatada através da avaliação da lesão, onde era avaliada a epitelização total da pele ou mucosa, com ausência de crostas, descamação ou de infiltração.

Exames laboratoriais de bioquímica e hematológicos foram pedidos ao término de tratamento para todos os pacientes. Estas reavaliações foram realizadas com o objetivo de identificar eventuais efeitos adversos ao tratamento e possíveis recidivas das lesões.

4.8 Análise de Dados

Os dados encontram-se armazenados em banco de dados Access 2003, que foi atualizado e conferido, através de consulta aos prontuários. Posteriormente foram analisados com o auxílio do programa SPSS 12.0.

Foram descritas as freqüências das seguintes variáveis: sexo, localização das lesões, comorbidade, tratamento prévio para esporotricose, efeitos adversos, conclusão ou não do tratamento, ocorrência de recidiva, tempo de tratamento em dias, tempo até a cicatrização das lesões, forma clínica (cutânea localizada, cutâneo-linfática, cutâneo disseminada ou extra-cutânea) e a dose de itraconazol utilizada. Adicionalmente, compararam-se os casos em relação à faixa etária e sexo, através do teste de χ^2 com o objetivo de verificar a existência de diferença entre as proporções.

Não foram comparados o desfecho final segundo o esquema terapêutico preconizado quando os grupos foram selecionados para cada esquema a partir de critérios de co-morbidade como Diabetes Mellitus ou co-infecção pelo HIV.

5 - RESULTADOS

Durante o período de 1 janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2004 foram atendidos 572 pacientes no ambulatório de esporotricose do Instituto de Pesquisas Clínicas da Fiocruz, todos com diagnóstico confirmado por isolamento de *S. schenckii* em cultura. Observou-se um aumento progressivo no número de atendimentos pelos três anos: em 2004 o número de atendimentos foi mais que o dobro em relação ao ano de 2002. A figura abaixo mostra o número de pacientes assistidos nos últimos 7 anos, o que nos permite verificar o crescimento do atendimento de pacientes com esta doença no IPEC (Figura 5.1).

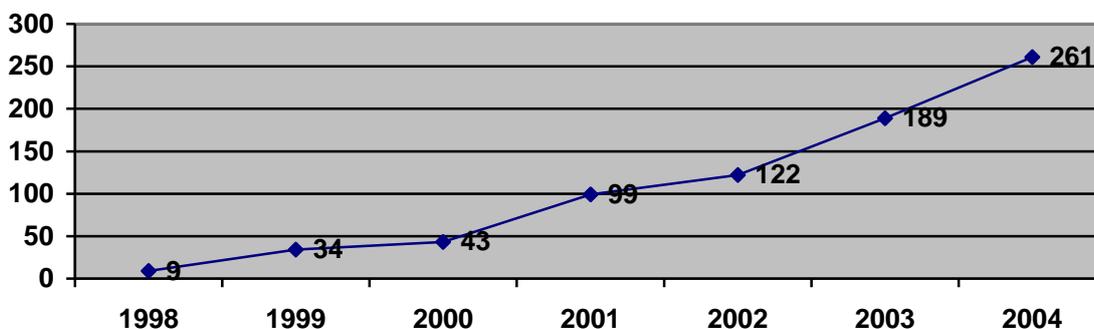
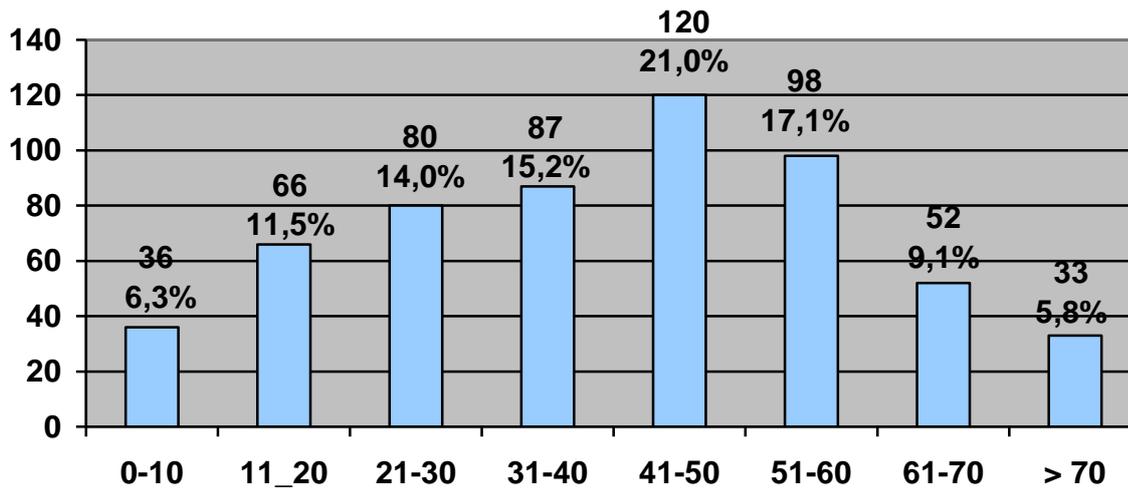


Figura 5.1: Número de Casos de Esporotricose Humana Diagnosticados Anualmente (IPEC/Fiocruz - 1998 a 2004).

Em relação a faixa etária, observamos que a maior frequência concentrou-se entre 21 e 50 anos (50,2%). A idade variou de 2 a 84 anos, com uma média de 40 anos e uma mediana de 42 anos, conforme figura 5.2.



Figura

5.2 : Distribuição dos casos de Esporotricose quanto Faixa Etária em anos (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

O sexo feminino representou a grande maioria dos casos, sendo computado com número maior que o dobro (69,2%) do sexo masculino, como pode ser visto no figura 5.3.

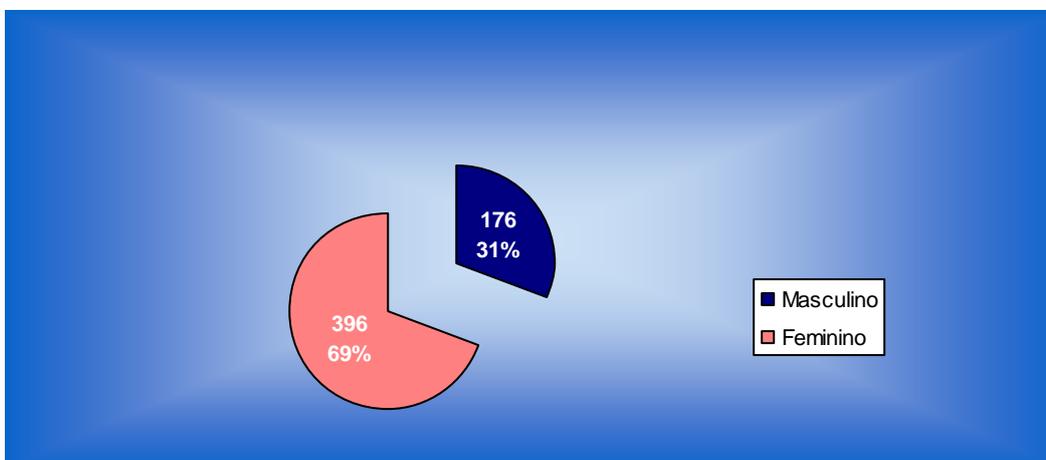


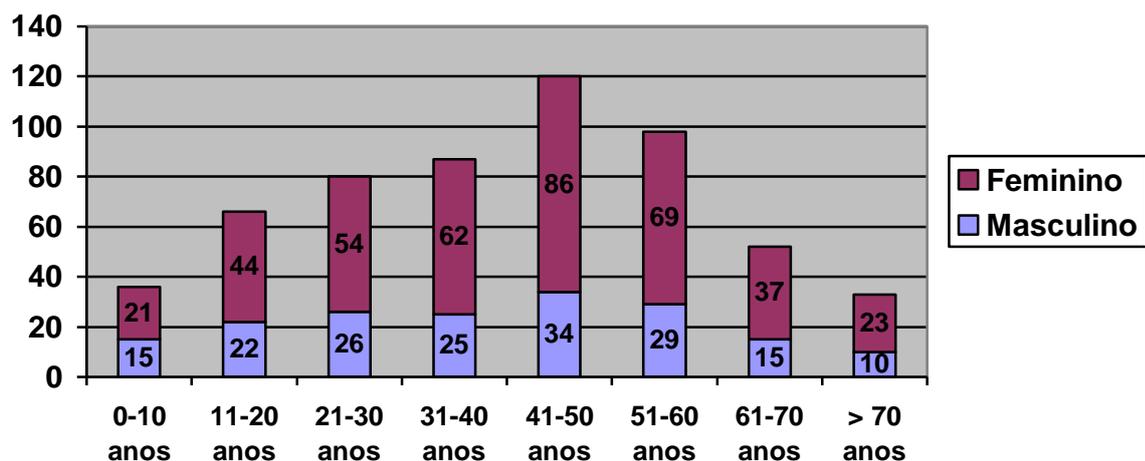
Figura 5.3: Distribuição dos pacientes Diagnosticados com Esporotricose por Sexo (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004).

Quando estabelecemos uma relação entre faixa etária e sexo, observamos que o sexo feminino foi mais prevalente em todas as faixas etárias, porém não encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre as percentagens de sexo masculino e feminino nos grupos de faixa etária (Tabela5.1, Figura5.4).

Tabela 5.1 : Distribuição dos Pacientes com Esporotricose por Faixa Etária segundo Sexo (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

Faixa etária	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino			
	N	%	N	%	N	%
01-10	15	8,5	21	5,3	36	6,3
11-20	22	12,5	44	11,1	66	11,5
21-30	26	14,8	54	13,6	80	14,0
31-40	25	14,2	62	15,7	87	15,2
41-50	34	19,3	86	21,7	120	21,0
51-60	29	16,5	69	17,4	98	17,1
61-70	15	8,5	37	9,3	52	9,1
71-80	10	5,7	23	5,8	33	5,8
Total	176	100,0	396	100,0	572	100,0

P-valor = 0,887 pelo teste χ^2 de diferença de proporções



Figura

5.4: Distribuição dos Pacientes com Esporotricose por Faixa Etária segundo Sexo (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

A maioria dos pacientes atendidos durante este período era proveniente do município do Rio de Janeiro, seguido pelos municípios de Duque de Caxias, São João do Meriti, Nova Iguaçu, Nilópolis e Belford Roxo (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 : Distribuição dos Casos de Esporotricose por Municípios

(IPEC/Fiocruz -2002 a 2004)

Município	N	Percentagem
Rio de Janeiro	305	53,32
Duque de Caxias	128	22,37
São João do Meriti	39	6,82
Nova Iguaçu	34	5,94
Nilópolis	28	4,90
Belford Roxo	17	2,97
Mesquita	9	1,57
Teresópolis	5	0,74
Niterói	2	0,35
Itaguaí	2	0,35
Itaboraí	1	0,17
Petrópolis	1	0,17
Barra do Pirai	1	0,17
Total	572	100,00

A distribuição dos 305 casos atendidos provenientes do município do Rio de Janeiro, quando vistos pela classificação por bairros (Tabela 5.3), evidencia a predominância dos casos nos bairros limítrofes com os municípios da baixada fluminense, tendo destaque os bairros de Campo Grande, Pavuna, Bangu, Realengo, Ramos, Anchieta, Irajá, Inhaúma e Guadalupe. Apenas 3 casos foram provenientes da zona sul do município (Botafogo e Glória).

Tabela 5.3 : Distribuição dos Casos de Esporotricose pelos Bairros no Município de Rio de Janeiro (IPEC/Fiocruz – 2002 a 2004).

Bairro	N	Percentagem	Bairro	N	Percentagem
Abolição	1	0,32	Nova Jessei	2	0,66
Acari	5	1,64	Olaria	5	1,64
Anchieta	16	5,25	Oswaldo Cruz	3	0,98
Bangu	24	7,87	Paciência	5	1,64
Barros Filho	5	1,64	Padre Miguel	9	2,95
Benfica	4	1,31	Parada de Lucas	3	0,98
Bento Ribeiro	1	0,32	Padre Anchieta	6	1,96
Bonsucesso	1	0,32	Parque B. Mar	1	0,32
Botafogo	1	0,32	Parque Equitativa	1	0,32
Brás de Pina	1	0,32	Pavuna	26	8,52
Cachambi	2	0,66	Pechincha	1	0,32
Campo Grande	28	9,18	Penha	2	0,66
Catumbi	1	0,32	Penha Circular	2	0,66
Centro	3	0,98	Pilares	1	0,32
Coelho da Rocha	1	0,32	Quintino	1	0,32
Cordovil	1	0,32	Ramos	17	5,57
Cosmos	1	0,32	Realengo	19	6,22

Costa Barros	6	1,96	R.de Albuquerque	3	0,98
Deodoro	3	0,98	Santa Cruz	7	2,30
Engenho de Dentro	2	0,66	Santa Tereza	2	0,66
Engenho Novo	1	0,32	Santíssimo	1	0,32
Gardênia Azul	1	0,32	Tijuca	3	0,98
Glória	2	0,66	Todos os Santos	1	0,32
Gramacho	1	0,32	Tomás Coelho	1	0,32
Guadalupe	12	3,93	Vaz Lobo	3	0,98
Guaratiba	1	0,32	V. de Carvalho	1	0,32
Higienópolis	1	0,32	Vigário Geral	3	0,98
Honório Gurgel	2	0,66	Vila da Penha	2	0,66
Ilha do Governador	1	0,32	Vila Juarisa	1	0,32
Inhaúma	12	3,93	Vila Kenedy	1	0,32
Irajá	12	3,93	Vila Operária	1	0,32
Jacarepaguá	3	0,98	Vila Rosali	1	0,32
Jardim América	1	0,32	Vila São Luís	2	0,66
Madureira	2	0,66	Vila Valqueire	2	0,66
Magalhães Bastos	2	0,66			
Manguinhos	2	0,66			
Maracanã	1	0,32			
Marechal Hermes	1	0,32			
Méier	1	0,32			
Total				305	100,00

As atividades ocupacionais dos pacientes atendidos durante o período de estudo foram agrupadas segundo a “Classificação de Ocupações do IBGE” (Anexo 5). Observamos que a prevalência foi maior entre donas de casa e estudantes (Tabela 5.4). Dentro da classificação Técnico-científica-artística temos incluídos o grupo de profissionais que trabalham na área de veterinária, que somaram um total de 9 pacientes (1,6 %).

Tabela 5.4: Distribuição dos Pacientes com Esporotricose quanto Atividade Ocupacional (IPEC/Fiocruz – 2002 a 2004).

Atividade Ocupacional	N	Porcentagem
Técnica, Científica, Artística e Assemelhada	65	11,4
Administrativa	23	4,0
Comércio e Atividades Auxiliares	31	5,4
Prestação de Serviços	56	9,8
Agropecuária e Produção Extrativa Vegetal e animal	2	0,4
Indústria de transformação e Construção Civil	13	2,3
Transporte e Comunicação	22	3,9
Ocupação Mal Definida ou Não Declarada.	98	17,1
Donas de Casa	124	21,7
Aposentados	31	5,4
Estudantes	101	17,7
Menores	6	1,1

Total	572	100,00
-------	-----	--------

Em relação ao provável mecanismo de transmissão da infecção, observamos que 344 pacientes (60,4%) relatavam história de contato íntimo com gatos domésticos doentes. Em 208 (36,4%) desses casos, o gato envolvido havia recebido o diagnóstico confirmado de esporotricose e 136 (23,8%) apresentavam quadro clínico sugestivo da infecção. História de traumatismos com material vegetal (plantas com espinhos etc.) esteve presente em 1,1% dos casos (Figura 5.5). Pacientes sem história de trauma que antecederesse a lesão representaram 34,6% (198 casos). As situações registradas como “outros” na figura 5.5 estão relacionadas a situações onde houve referência de traumas com materiais diversos, como: tijolo, ferro, madeira, objetos cortantes, picada de insetos, entre outras situações.

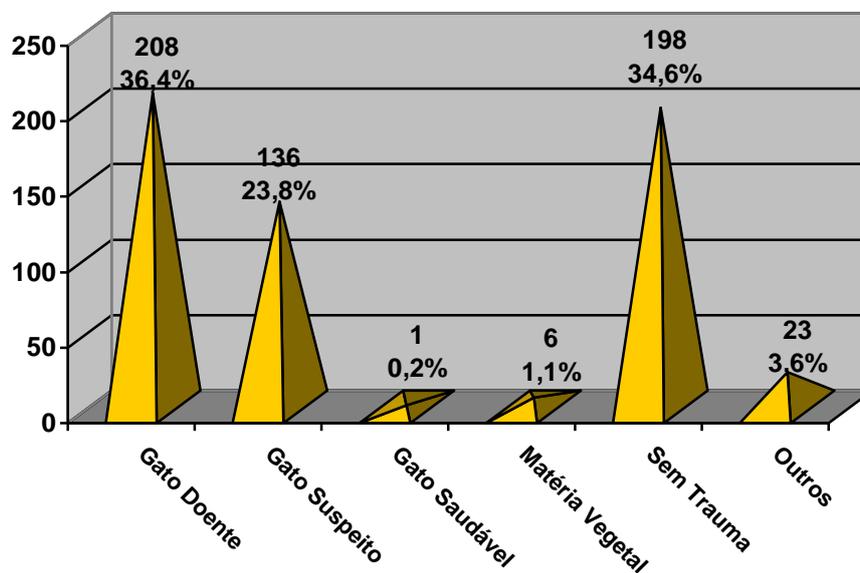


Figura 5.5: Provável Agente de Inoculação na Transmissão dos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

É interessante o fato de que dos 198 pacientes (Figura 5.5) sem história de trauma anterior ao surgimento da lesão, 155 pacientes (78,3%) relatavam contato com gatos em suas atividades

habituais. A figura 5.6 confirma que os traumatismos relacionados com gatos somam 56,0% dos casos relatados.

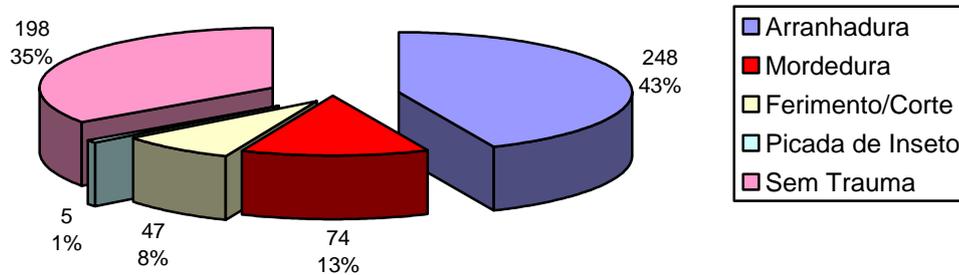


Figura 5.6 : Classificação quanto o Tipo de Traumatismo que antecede a Lesão Inicial nos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004).

Quanto à classificação da forma clínica da doença, a forma cutâneo-linfática foi predominante, representando 62 % dos casos. A forma localizada foi a segunda mais prevalente com 25 % dos casos. Os dez casos de forma extra-cutânea apresentavam lesões exclusivamente nas mucosas, sendo 4 casos na mucosa nasal e 6 casos na mucosa conjuntival (Figura 5.7). A forma cutâneo disseminada foi observada em 11% dos casos, tendo um caso com comprometimento ósseo e co-infecção por *Actinomiceto*.

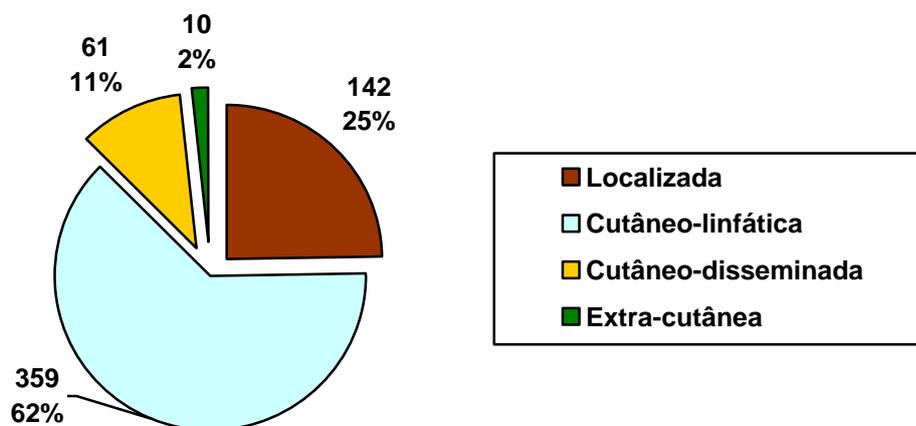


Figura 5.7 : Formas Clínicas de Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004).

Avaliando-se o local agrupado das lesões dos pacientes foi possível constatar que o maior número de lesões eram localizadas nos membros superiores (63,1%) e que a forma cutânea disseminada da doença esteve presente em 10% dos casos (Figura 5.8).

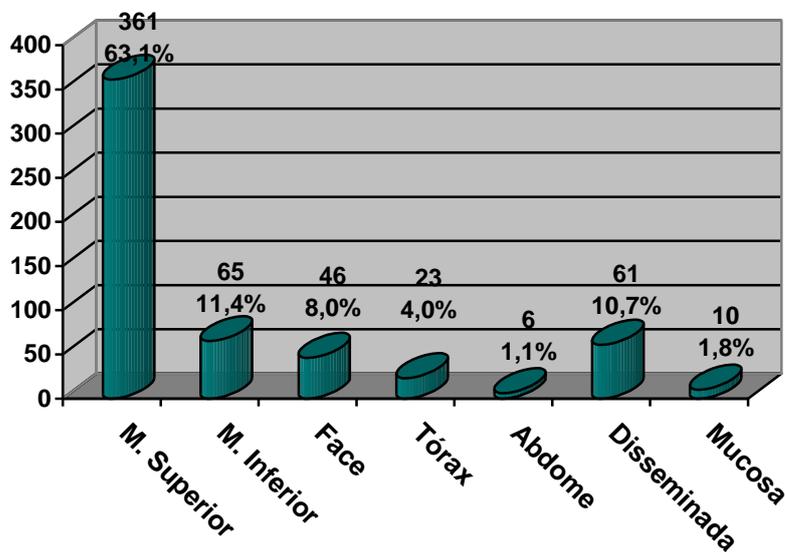
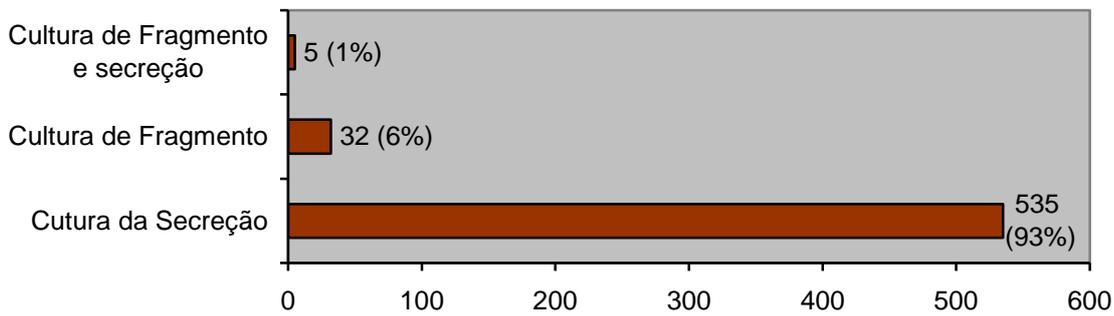


Figura 5.8 : Distribuição quanto Local agrupado das Lesões nos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

Em praticamente metade dos pacientes atendidos (291 pacientes – 50,9%) foram observados sinais ou sintomas associados às lesões, dentre os quais podemos destacar a artralgia (106 casos – 18,5%), adenopatia regional (114 casos – 19,9%), eritema nodoso (42 casos – 7,3%) e eritema multiforme (23 casos – 4%). Outros sintomas isolados como febre, dor local, infecção secundária, cefaléia, astenia, fadiga e anorexia foram observados em menos de 5% da casuística.

O diagnóstico por cultura de secreção foi realizado em 93% dos pacientes e a cultura de fragmento da lesão em 6 % dos casos, conforme figura 5.9.



Figura

5.9: Espécimes Utilizados para Diagnóstico dos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

O período de evolução da lesão inicial no momento diagnóstico foi outro dado importante, pois observamos que a medida que os anos passavam, cada vez mais precoce era feito o diagnóstico da lesão, de forma que em 2004 mais de 70% dos casos atendidos foram diagnosticados nas primeiras 4 semanas de evolução (Figura 5.10).

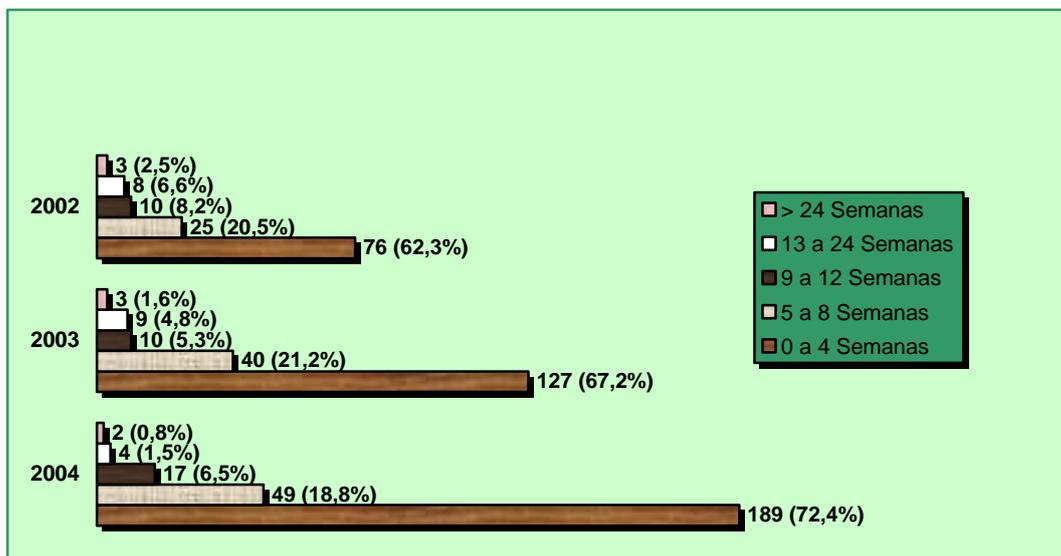
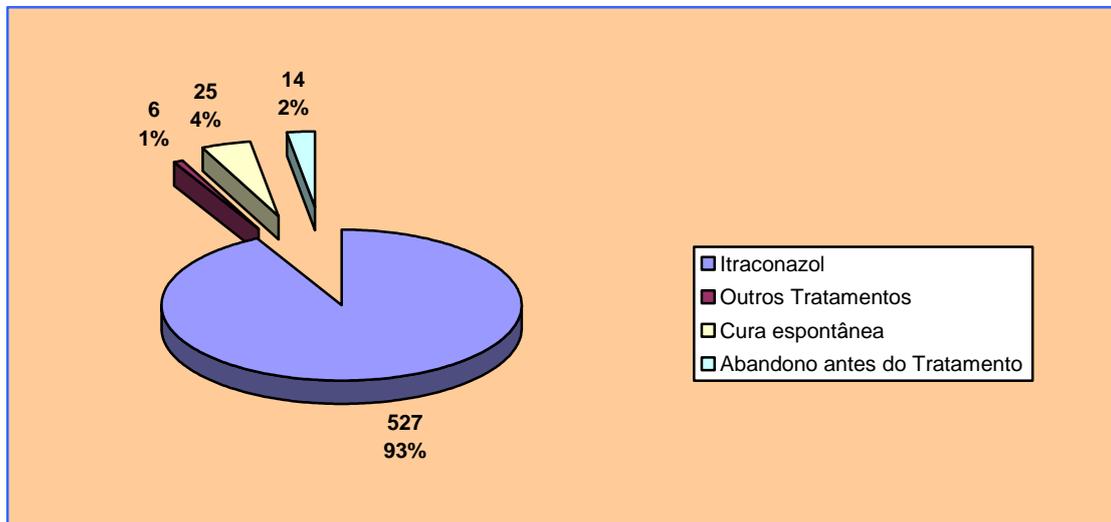


Figura 5.10: Tempo de Evolução da Doença no Momento do Diagnóstico de Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

A maioria dos pacientes (93%) foi tratada com itraconazol. Em 1% dos casos utilizou-se iodeto de potássio ou anfotericina B. Mulheres grávidas não receberam nenhum tipo de medicamento, sendo utilizado calor local, estando agrupadas no grupo de outros tratamentos. Em 25 pacientes (4%), a lesão regrediu para cura espontaneamente, sem a utilização de nenhuma droga

(Figura 5.11) e 14 pacientes com diagnóstico confirmado abandonaram, antes do início do tratamento.



Figura

5.11: Drogas Utilizadas no Tratamento dos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

A cicatrização das lesões (cura clínica) foi constatada em 443 pacientes (77,4%). Em virtude de abandono durante o tratamento alguns casos ficaram sem uma definição do desfecho (19,9%). Em 15 pacientes não foi possível avaliar o desfecho do acompanhamento, uma vez que mantiveram o tratamento além do prazo previsto para estudo, e continuaram em tratamento (Figura 5.12).

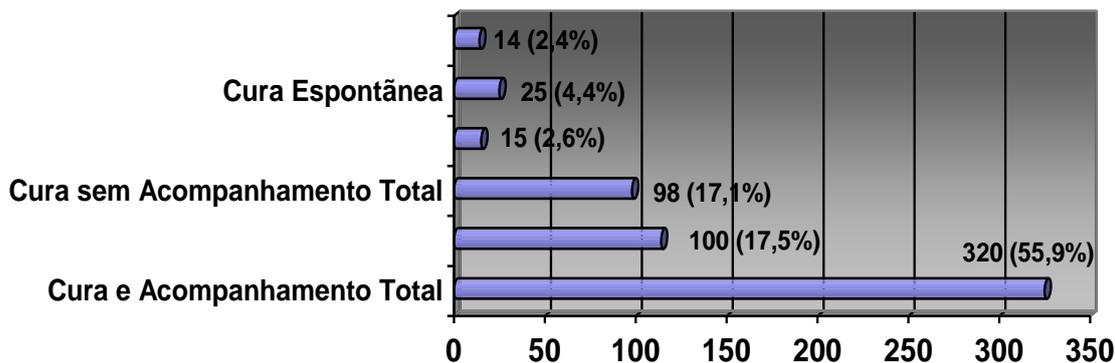


Figura 5.12: Desfecho Final do Acompanhamento dos Pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

Dos 527 pacientes tratados com itraconazol, 412 alcançaram cura clínica, 100 pacientes abandonaram o tratamento e 15 necessitaram postergar o tratamento além do prazo estipulado pelo estudo (Figura 5.13). Excluindo-se os 100 pacientes que abandonaram o acompanhamento durante o tratamento com Itraconazol, constatamos que a droga teve uma eficácia de 96,5%.

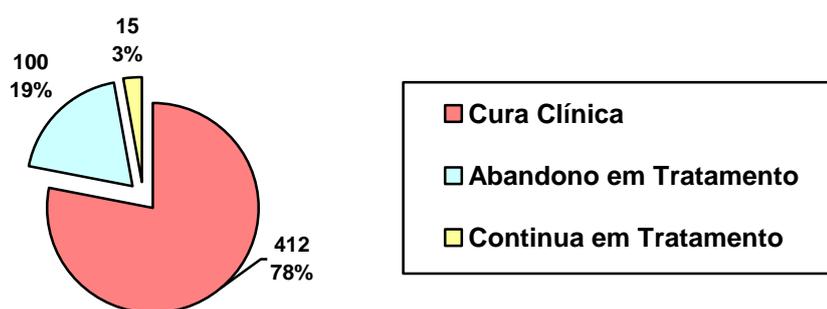
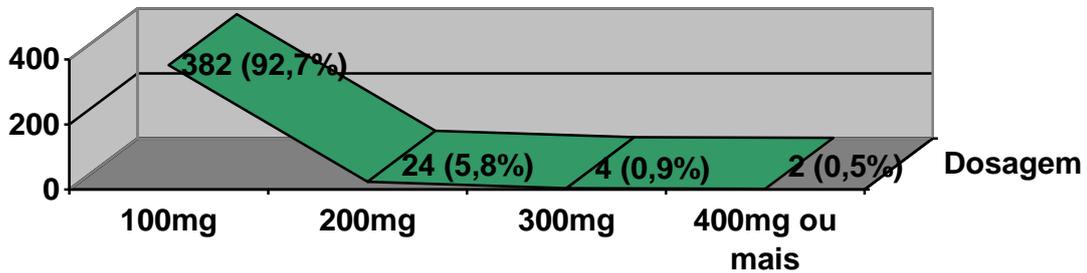


Figura 5.13: Desfecho dos Pacientes com Esporotricose Tratados com Itraconazol (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

Dos 412 pacientes curados com Itraconazol, 382 (92,7%) utilizaram uma dosagem diária de 100mg durante todo o tratamento. O restante dos pacientes precisou aumento de doses em situações especiais (dibetes, HIV), conforme a figura 5.14.



Fi

Figura 5.14 : Dose de Itraconazol necessária para Cura Clínica dos 412 pacientes com Esporotricose (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

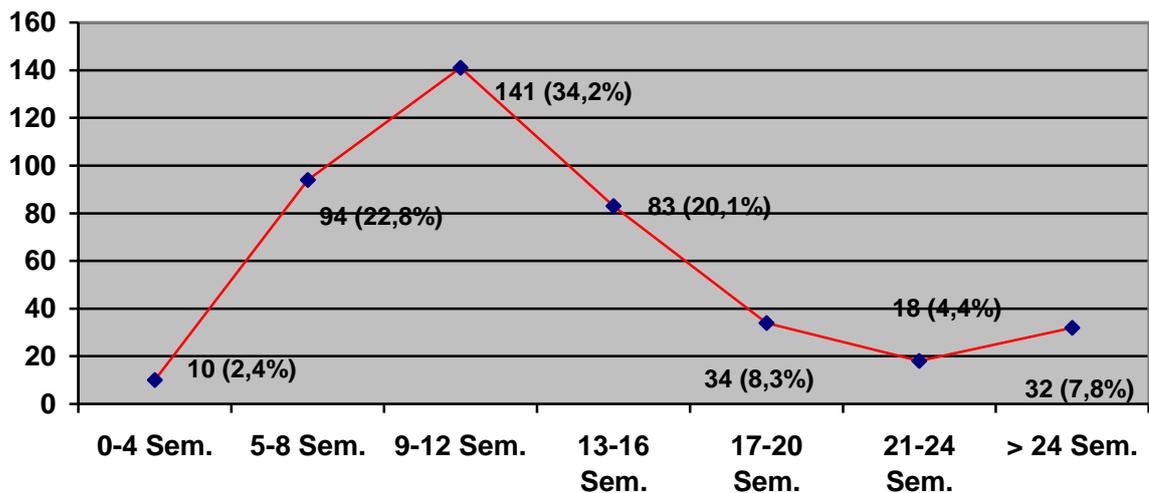


Figura 5.15 : Tempo de Tratamento até a Cura para Pacientes Tratados com Itraconazol (IPEC/Fiocruz - 2002 a 2004)

Com relação ao tempo de tratamento dos 412 pacientes curados com itraconazol, observamos que 59,4% deles necessitaram menos que 12 semanas para cura das lesões. Apenas 32 pacientes (7,8%) necessitaram postergar o tratamento por mais de 24 semanas (Figura 5.15).

Sobre reações adversas, observamos que 93 pacientes (16,3%) apresentaram queixas referentes ao uso do itraconazol durante o tratamento. As principais intercorrências foram referentes a sintomas gastrointestinais, como: epigastralgia, náuseas e vômitos. Todos os sintomas foram de

grau leve a moderado, sem necessidade de interrupção da droga. Reações adversas laboratoriais não tiveram relevância entre os pacientes tratados.

O itraconazol foi bem tolerado e tomado com regularidade por 421 pacientes em tratamento (79,9%).

De toda amostra estudada, apenas 33 pacientes (5,8%) apresentaram lesão residual após cura clínica da lesão inicial, dos quais permaneceram em observação, porém em nenhum caso houve necessidade de retratamento.

Ao registrar pacientes que apresentavam co-morbidades relevantes como diagnóstico paralelo à esporotricose, observamos 3 pacientes com diagnóstico de SIDA (0,5%) e 26 pacientes com Diabetes Mellitus (4,5%). Dos três pacientes com SIDA, observamos cura clínica em 2 e em 1 foi necessário postergar o tratamento por tempo superior ao estipulado pelo estudo. Os pacientes com Diabetes Mellitus necessitaram de doses superiores de itraconazol desde o início de tratamento, uma vez que esta conduta já estava preconizada pelo protocolo do estudo; Destes, 23 pacientes (88,5%) foram curados com o tratamento.

6 - DISCUSSÃO

A esporotricose é uma micose descrita através de casos isolados, surtos e epidemias pelo mundo. As epidemias são esporádicas e geralmente estão relacionadas a uma fonte de infecção comum (Dixon e cols, 1991; Kauffman, 1999). A epidemia da África do Sul, na década de 40, foi a que apresentou o maior número de casos em uma mesma área geográfica, com quase 3000 casos diagnosticados (Helm e Berman, 1947).

O aumento progressivo de casos de esporotricose diagnosticados no Instituto de Pesquisa Clínicas Evandro Chagas (Fiocruz/RJ) nos últimos anos caracteriza uma epidemia da doença no estado do Rio de Janeiro. Barros e cols (2004), no mesmo Instituto, descreveram 178 casos da doença relacionados a gatos domésticos no período de 1998 a 2001. Naquela ocasião os autores

sugeriram ser essa a maior epidemia de transmissão zoonótica registrada no mundo (Barros e cols, 2004). O seguimento desta epidemia é constatado pela casuística deste estudo, demonstrando o caráter epidêmico crescente da doença no estado do Rio de Janeiro.

A esporotricose felina foi descrita inicialmente por Singer em 1952. Até a década de 80 a transmissão para humanos era considerada rara, sendo descrita através de relato de casos ou pequenos surtos (Dustan e cols, 1986; Reed e cols, 1993; Schubach e cols, 2000). A partir de 1998 o número de casos de esporotricose humana relacionada a gatos cresceu progressivamente na região metropolitana do Rio de Janeiro, de forma que de 2002 a 2004 (período deste estudo) foram registrados 572 casos, ou seja, triplicaram-se os casos em relação ao período de 1998 a 2001, confirmando o caráter epidêmico desta micose na região.

Acredita-se que a doença, de fato, aumentou de forma epidêmica nos últimos anos, pois nos doze anos anteriores a 1998 eram registrados menos de 2 casos anuais desta micose no mesmo ambulatório de referência na Fiocruz. Como esta enfermidade não é de notificação compulsória, torna-se difícil avaliar a sua real frequência no estado do Rio de Janeiro. Barros e cols, em 2004, observaram que o exame micológico fazia parte da rotina de investigação de lesões cutâneas granulomatosas no IPEC desde 1986. Tais autores também observaram que o primeiro caso de esporotricose humana relacionada à transmissão por gatos no IPEC ocorreu em 1991, sugerindo que a doença vinha ocorrendo de forma insidiosa, tendo assumido a proporção de epidemia somente nos últimos anos (Barros e cols, 2004). Paralelamente a epidemia em humanos, o Serviço de Zoonoses da Fiocruz vem registrando uma epizootia em gatos domésticos na mesma região geográfica (Schubach e cols, 2002, Schubach e col, 2004).

Mais da metade dos casos tiveram origem no município de Rio de Janeiro, sendo o restante proveniente de municípios da baixada fluminense, tendo destaque Duque de Caxias, São João do Meriti, Nova Iguaçu, Nilópolis e Belford Roxo.

No município do Rio de Janeiro os casos estavam concentrados na região suburbana, principalmente nos bairros limítrofes aos municípios da baixada fluminense: Campo Grande,

Bangu, Anchieta, Ramos, Realengo, Guadalupe, Inhaúma e Irajá. Na região sul do município apenas dois casos da doença foram diagnosticados, o que leva a suspeitar que as melhores condições de moradia e infra-estrutura da região não favoreceram a dispersão da doença nesta área.

Os bairros limítrofes da baixada fluminense, onde houve maior número de casos da doença, além de apresentarem piores condições de infra-estrutura e saneamento, contam com uma grande população de “gatos de rua” e gatos domésticos livres, que vivem em aglomerados, o que possibilitou a rápida disseminação da doença entre estes animais; e principalmente pela falta de controle e tratamento dos animais doentes. Isso explica porque esta epidemia iniciada em 1998 ainda se mantém em proporção múltiplas até os dias de hoje, já passados 9 anos do início da epidemia..

O sexo feminino foi mais prevalente em todas as faixas etárias, porém sem diferença estatística significativa em relação ao sexo masculino. Quando comparado de forma geral o sexo feminino esteve numa proporção de 2,3 : 1 em relação ao masculino. A faixa etária de adultos jovens foi a mais prevalente e extremos de idade representaram uma pequena parcela da amostra.

Relatos de literatura mostram que a doença acomete todas as faixas etárias, podendo haver diferença na distribuição dos casos quanto sexo e idade quando relacionada à ocupação e exposição ao fungo. Enquanto alguns estudos apontam para uma predominância no sexo feminino (Gonzalez-Ochoa, 1965; Itoh e cols, 1986; Barros e cols, 2004) outros fazem referência a situação inversa (Rippon, 1988; Muir e Pritchard, 1984), o que favorece a hipótese de que não existe uma predileção específica por sexo e idade (Conti-Diaz, 1989).

Neste estudo observou-se que indivíduos com atividades domiciliares (donas de casa, profissão mal definida) e estudantes foram os mais acometidos, provavelmente, pelo fato destas atividades proporcionarem maior permanência no domicílio com os gatos domésticos. Um fato interessante é que atividades veterinárias representaram apenas 1,5% dos casos na população estudada.

Ao avaliar os mecanismos e meios de transmissão da epidemia, observamos que em mais de 60% dos casos havia uma história prévia de traumatismo causado por gatos domésticos com esporotricose suspeita ou comprovada. Em 35% sem relato de traumatismo prévio, havia contato com estes felinos. Isso nos leva a crer que estes animais representaram a principal fonte de infecção nesta casuística. Em mais de um terço dos casos havia a referência de gatos com esporotricose confirmada no ambiente domiciliar.

Os gatos doentes têm grande potencial de transmissão para o homem, uma vez que apresentam lesões extensas e ricas em parasitas (Dunstan e cols, 1986; Reed e cols, 1993; Fleury e cols, 2001; Schubach e cols, 2002). Schubach e cols, em 2002, demonstraram o potencial de transmissibilidade dos gatos ao isolarem o fungo em 100% das lesões cutâneas, 66,2% das cavidades nasais, 41,8% das cavidades orais e 39,5% das unhas de gatos com diagnóstico de esporotricose (Schubach e cols, 2002).

O traumatismo com vegetais, relatado como fonte mais comum da infecção (Itoh e cols, 1986; Kusuhara e cols, 1988; England e cols, 1989; Dixon e cols, 1991), representou apenas 1,1% dos casos.

A apresentação cutânea da doença foi a mais freqüente, totalizando mais de 98% dos casos, seguida da forma mucosa (2%). A forma cutâneo-linfática foi a mais comum (62%), conforme a maioria das publicações (Itoh e cols, 1986; Vismer e Hull, 1997; Lopes e cols, 1999; Pappas e cols, 2000; Barros e cols, 2004); seguida das formas cutânea localizada (25%) e cutâneo-disseminada (11%). Os poucos casos de forma extra-cutânea foram representados por infecção na mucosa nasal ou conjuntival; assim como já relatado por Barros e cols em 2004. Nenhum caso de doença sistêmica foi diagnosticado neste estudo.

A forma cutânea disseminada da doença, caracterizada por lesões cutâneas em várias localizações, demonstrou um percentual além do esperado, uma vez que na maioria das publicações, não excedia a 9% (Sampaio e cols, 1954; Itoh e cols, 1986; Kusuhara e cols, 1988; Vismer e Hull, 1997; Pappas e cols, 2000; Bustamante e Campos, 2001). Barros e cols, (2003) descreveram a

maior frequência (18,5%) de forma cutânea disseminada numa mesma casuística. No presente estudo, a forma cutânea disseminada foi observada em 11% dos casos, também acima de outras epidemias.

Cerca de metade dos pacientes apresentavam outros sinais ou sintomas associados, principalmente: adenopatia regional, infecção secundária, eritema nodoso e eritema multiforme. Sintomas gerais como febre, artralgia, dor local, cefaléia, mal estar geral, astenia e anorexia foram pouco relatados.

Eritema nodoso foi constatado em 42 pacientes (7,3%). Segundo Gutierrez-Galhardo e cols, isto pode ser devido à exposição constante às lesões dos felinos, ricas em fungos, o que poderia levar a re-infecções subclínicas, levando a hipersensibilidade tipo eritema nodoso (Gutierrez-Galhardo e cols, 2002).

As localizações mais frequentes das lesões foram os membros superiores e inferiores, mais expostos a traumatismos durante o contato com os gatos. Estas localizações também foram as mais frequentes (acima de 70%) na maioria das publicações (Itoh e cols, 1986; Kusuhara e cols, 1988; Barros e cols, 2004).

O diagnóstico clínico da doença é difícil, uma vez que as lesões podem simular outras infecções cutâneas, principalmente na forma cutânea localizada. O diagnóstico definitivo, com isolamento de *S. schenckii* em cultura foi obtido em todos os casos. Em 93% dos casos o isolamento ocorreu em amostras de secreção das lesões. O diagnóstico obtido através de fragmento de tecido cutâneo não foi uma rotina, sendo realizado apenas em alguns casos (7%) com apresentação atípica ou cuja cultura da secreção foi inicialmente negativa.

Em mais de 70% dos casos o tempo de evolução da doença no momento do diagnóstico era inferior a quatro semanas, o que deve ter influenciado favoravelmente a resposta terapêutica.

O itraconazol na dose diária de 100 a 200mg é a droga de escolha para tratamento da esporotricose cutânea, com uma expectativa de eficácia em torno de 90 a 100% , obtida por ensaios clínicos padronizados (Kauffman, 1995; Sharkey-Mathis e cols, 1993; Restrepo e cols, 1986; Conti-

Diaz e cols, 1992). No presente estudo, o itraconazol foi a droga de escolha para tratamento da infecção em 93% dos pacientes, com uma resposta de cura de 96,5% entre os tratados, excluindo-se aqueles que abandonaram o tratamento (17,5%). Estes resultados preenchem as expectativas dos estudos relatados anteriormente. Apesar da droga ter sido fornecida gratuitamente, o abandono é algo previsível em virtude do tempo de tratamento prolongado, entre 12 a 24 semanas, dificultando a adesão ao tratamento.

A recomendação atual é que o itraconazol seja utilizado como droga de eleição para a doença, em dose única diária e com poucos efeitos adversos (Takase e Ueyno, 1990; Kauffman e cols, 2000). A dose de itraconazol utilizada em nossa casuística foi de 100mg diariamente em 93% dos tratados e mais da metade dos pacientes curados não necessitaram postergar o tratamento por mais de 12 semanas. Isso nos permite admitir que o itraconazol na dose de 100mg diariamente por 12 semanas foi eficiente para tratamento da esporotricose cutânea na maioria dos casos. Resultados semelhantes com doses de 100mg/dia de itraconazol foram observados em outros estudos (Restrepo e cols, 1986; Barros e cols, 2004).

Situações especiais, como no caso dos pacientes diabéticos, observamos que houve a necessidade de doses maiores da droga desde o início do tratamento, muitas vezes sendo necessário o uso de 400mg diariamente.

Em relação a reações adversas durante o tratamento com itraconazol, observamos que em nenhuma situação ocorreram reações que impossibilitassem a continuidade do tratamento. Sintomas gastrointestinais foram os mais comuns, porém todos com grau leve de intensidade. Não ocorreram alterações laboratoriais hematológicas ou bioquímicas importantes durante o uso continuado da droga.

Cura espontânea foi observada em 25 casos (4%), nos quais a lesão regrediu sem nenhum tipo de intervenção terapêutica. Talvez o número de casos curados espontaneamente fosse ainda maior se houvesse uma rotina de retardar o início de tratamento. Como regra, os pacientes iniciavam a medicação assim que o diagnóstico era confirmado. O casos tidos como "cura

espontânea" ocorreram naqueles pacientes que, no momento do diagnóstico, apresentavam sinais de regressão da lesão, optando-se, em comum acordo, observar a evolução sem tratamento. A regressão espontânea é raramente descrita na literatura (Bargman, 1983; Iwatsu e cols, 1985).

Mulheres grávidas (2 casos – 0,03%) não receberam nenhum tipo de medicação, sendo recomendado o calor local diariamente com água morna, com regressão das lesões em tempo não superior a três meses. Alguns autores tem mostrado bons resultados com o uso do calor local no tratamento da esporotricose cutânea localizada. O calor foi utilizado como terapia coadjuvante em diversos casos, embora o seu uso não tenha sido controlado adequadamente (Hiruma e Kagawa, 1986; Himura e cols, 1992; Kauffman, 1995).

Diante a epidemia zoonótica de esporotricose no estado do Rio de Janeiro, continua o questionamento levantado por Barros e cols. em 2004, de como esses gatos passaram a desenvolver e transmitir a doença na região metropolitana do Estado? Isso continua sem resposta, havendo a necessidade de investigação epidemiológica para elucidar a origem do aumento progressivo de casos nesta região.

Não podemos deixar de observar que nenhuma medida eficaz fez-se até o momento para controle desta epidemia, que cresce progressivamente nos últimos 9 anos. O controle dos gatos doentes e medidas preventivas primárias para os animais sadios são fundamentais para o fim da epidemia no estado do rio de Janeiro.

Esperamos que este trabalho possa servir de auxílio na investigação clínica e principalmente na abordagem diagnóstica e terapêutica da esporotricose no Brasil e no mundo, pois esta casuística é bastante representativa. Porém, mais importante que um simples estudo descritivo, que sirva de base para estratégias de controle da doença no Brasil.

7 – CONCLUSÕES

1. A atual epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro está localizada em um foco central dos municípios da região metropolitana e no município do Rio de Janeiro, concentrada nos bairros do subúrbio da baixada fluminense.
2. É evidente a transmissão zoonótica por gatos domésticos, que também desenvolveram a enfermidade. Há a necessidade urgente de medidas preventivas através do controle e tratamento de gatos doentes.
3. A doença foi mais comumente observadas em mulheres adultas que desenvolviam atividades no domicílio, proporcionando contato direto com estes animais.

4. A forma cutâneo-linfática da doença foi a mais freqüente, seguida das formas cutânea localizada e cutânea disseminada. As lesões eram localizadas, na sua maioria, em membros superiores e inferiores, locais mais expostos ao contato com os animais.
5. A maioria dos pacientes chegou durante o primeiro mês de evolução da doença, com pouca ou nenhuma sintomatologia.
6. O itraconazol foi eficiente para cura da esporotricose cutânea em 96,5% dos pacientes tratados, com boa tolerabilidade e sem alterações laboratoriais importantes.
7. A dose de 100mg de Itraconazol foi suficiente em 92,7% dos pacientes tratados. E o tempo de tratamento de 12 semanas foi eficiente em 59,4% dos casos.
8. Apesar do aumento progressivo dos casos no decorrer dos anos, os resultados no período de 2002 a 2004 mantiveram os mesmos padrões do período anterior (1998 a 2001) descritos por Barros e cols em 2004.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alchorne, M. M. A.; Paschoalick, R. C.; Fernandes, K.; Jacintho, R. M. 1990. Inquérito epidemiológico com esporotriquina em Mogi das Cruzes-SP. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 65(5a):45S-48S.
- Azulay, R. D.; Azulay, D. R. *Dermatologia*. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, pp. 152-153.
- Badley, A. D.; Van Scoy, R. E. 1996. Long-term follow-up of multifocal osteoarticular sporotrichosis treated with itraconazole. *Clin Infect Dis* 23: 394-395.
- Bargman, H. 1983. Sporotrichosis of the skin with spontaneous cure-report of a second case. *J Am Acad Dermatol* 8(2): 261-262.
- Barile, F.; Mastrolonardo, M.; Loconsole, F.; Rantuccio, F. 1993. Cutaneous sporotrichosis in the period 1978-1992 in the province of Bari, Apulia, southern Italy. *Mycoses* 36: 181-185.
- Barros, M. B. L.; Schubach, A. O.; Francisconi Do Valle, A.C.; Gutierrez Galhardo, M. C.; Conceição-Silva, F.; Schubach, T. M.; Reis, R. S.; Wanke, B.; Marzochi, K. B.; Conceição, M. J. 2004. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis* 38(4): 529-535.
- Barros, M. B. L.; Schubach, A. O.; Gutierrez-Galhardo, M. C.; Schubach, T. M. P.; Reis, R. S.; Conceição, M. J.; Francisconi- valle, A. C. 2003. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions – a report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 42(9): 677-681.

- Barros, M. B.; Schubach, T. M.; Gutierrez galhardo, M. C.; Schubach, A. O.; Monteiro, P. C.; Reis, R. S.; Zancope-Oliveira, R. M.; Lazera, M.; Cuzzi-Maya, T.; Blanco, T. C.; Marzochi, K. B.; Wanke, B.; Valle, A. C. 2001. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 96(6): 777-779.
- Belknap, B. S. 1989. Sporotrichosis. *Dermatol Clin* 7(2): 193-202.
- Benham, R.; Kesten, B. 1932. Sporotrichosis – Its transmission to plants and animals. *Journal Infectious Diseases* 50: 437-458.
- Blair, J. E.; Woo-Ming, M. A.; McGuire, P.K. 1999. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an AIDS patient receiving maintenance therapy with fluconazole for previous cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 28: 1337-1338.
- Breeling, J. L.; Weinstein, L. 1993. Pulmonary sporotrichosis treated with itraconazole. *Chest* 103(1): 313-314.
- Bustamante, B.; Campos, P. E. 2001. Endemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 14(2): 145-149.
- Campos, P.; Arenas, R.; Coronado, H. 1994. Epidemic cutaneous sporotrichosis. *Int J Dermatol* 33(1): 38-41.
- Carmichael, J. W. 1962. *Chrysosporium* and some other aleuriosporic hyphomycetes. *Can J Bot* 40: 1137-1151.
- Cartwright, M. J.; Promersberg, M.; Stevens, G. A. 1993. *Sporothrix schenckii* endophthalmitis presenting as granulomatous uveitis. *Br J Ophthalmol* 77: 61-62.
- Chakrabarti, A.; Roy, S. K.; Dhar, S.; Kumar, B. 1994. Sporotrichosis in north-west India. *Indian J Med Res* 100: 62-65.
- Conant, N. F.; Martin, O.S.; Smith, D. T.; Bakes, R. D.; Calaway, J. L. 1944. *Manual of clinical mycology*, W. B. Saunders Co., Philadelphia.
- Conti-Diaz, I. A. 1989. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathologia* 108(2): 113-116.

- Conti-Diaz, I. A. 1980. Sporotrichosis in Uruguay: epidemiologic and clinical aspects. Pan American Health Organization Scientific Publication. Washington DC: 312-321.
- Conti-Diaz, I. A.; Civila, E.; Gezuele, E. 1992. Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 35: 153-156.
- Cooper, C. R.; Dixon, D. M.; Salkin, I. F. 1992. Laboratory-acquired sporotrichosis. *J Med Vet Mycol* 30(2): 169-171.
- Costa, E. O.; Diniz, L. S.; Netto, C. F.; Arruda, C; Dagli, M. L. 1994. Epidemiological study of sporotrichosis and histoplasmosis in captive Latin American wild mammals, Sao Paulo, Brazil. *Mycopathologia* 125(1): 19-22.
- Cuadros, R. G.; Vidotto, V.; Bruatto, M. 1990. Sporotrichosis in the metropolitan área of Cusco, Peru, and in its region. *Mycoses* 35(5): 231-240.
- Dahl, B. A.; Silberfarb, P. M.; Sarosi, G. A.; Weeks, Tosh, F. E. 1971. Sporotrichosis in children. *JAMA* 215(12): 1980-1982.
- De Beurmann, L.; Gourgerot, H. 1912. Les sporotrichosis. Libr. Felix Alvan, Paris.
- Diaz, M.; Negroni, R.; Montero-Gei, F.; Castro, L. G. M.; Sampaio, A. P.; Borelli, D.; Restrepo, A.; Franco, L.; Bran, J. L.; Arathoon, E. G.; Stevens, D. A.. 1992. A Pan-american 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in the immunocompetent host. *Clin Infect Dis* 14(suppl 1): S68-76.
- Dixon, D. M.; Salkin, I.F.; Duncan, R. A.; Hurd, N.J.; Haines, J.H.; Kemna, M.E.; Coles, F.B. 1991. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U. S. epidemic of sporotrichosis. *J Clin Microbiol* 29(6): 1106-1113.
- Donadel, K.; Reinoso, Y.; Oliveira, J.; Azulay, R. D. 1993. Esporotricose: Revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 68(1): 45-52.
- Dunstan, R. W.; Langham, R. F.; Reimann, K. A.; Wakenell, P. S. 1986. Feline sporotrichosis. *J Am Acad Dermatol* 15(1): 37-45.

- England, T.; Kasten, M.J.; Martin, R.; Cote, T; Morse, D.L.; David, R.; Davis, J.P. 1989. Multistate outbreak of sporotrichosis in seedling handlers, 1988. *Arch Dermatol* 125(2): 170.
- Fleury, R. N.; Taborda, P. R.; Gupta, A.K.; Fujita, M. S.; Rosa, P. S.; Weckwerth, A.C.; Negrao, M. S.; Bastazini, I. 2001. Zoonotic sporotrichosis. Transmission to humans by infected domestic cat scratching: report of four cases in Sao Paulo, Brazil. *Int J Dermatol* 40(5): 318-322.
- Frean, J. A.; Isaacson, M.; Millar, G. B.; Heney, M. C. 1991. Sporotrichosis following a rodent bite. *Mycopathologia* 116: 5-8.
- Fukushiro, R. 1984. Epidemiology and ecology of sporotrichosis in Japan. *Zentralbi Bakteriol Mikrobiol Hyg [A]* 257(2): 228-233.
- Gadelha, A. R.; Talharis, A. 1982. Demonstração do *Sporothrix schenckii* em cortes histológicos. *Méd Cut ILA* 10(6): 355-360.
- González-Ochoa, A. 1965. Contribuciones recientes al conocimiento de la esporotrichosis. *Gac Méd Mex* 95: 465-474.
- Gottlieb, G. S.; Lesser, C. F.; Holmes, K. K.; Wald, A. 2003. Disseminated sporotrichosis associated with treatment with immunosuppressants and tumor necrosis factor- α antagonists. *Clin Infect Dis* 37: 838-840.
- Gutierrez-Galhardo. M. A.; Schubach, A. O.; Barros, M. B.; Blanco, T. C. M.; Cuzzi-Maya, T.; Schubach, T. M.; Lazera, M. S.; Franciscone do Valle, A. C. 2002. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J dermatol* 41: 114-116.
- Gutierrez-Galhardo MC, Barros MBL, Schubach A, Cuzzi T, Schubach TMP, Lazera MS, Francesconi-do-Valle ACF 2005. Erythema multiforme associated with sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 19: 507-509.
- Hajjeh, R.; McDonnell, S.; Reef, S.; Licitra, C.; Hankins, M.; Toth, B.; Padhye, A.; Kaufman, L.; Pasarell, L.; Cooper, C.; Hutwagner, R.; Hopkins, R.; McNeil, M. 1997. Outbreak of sporotrichosis among tree nursery workers. *The J Infect Dis* 176: 499-504.

- Hektoen, L.; Perkins, C. F. 1900. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*: a new pathogenic fungus. J Exp Med 5: 77.
- Helm, M.; Berman, C. 1947. The clinical, therapeutic and epidemiological features of sporotrichosis infection of the mines. Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand, Johannesburg, the Transvaal Chamber of Mines.
- Hiruma, M.; Kawada, S. 1986. Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. Mycopathologia 95(2): 93-100.
- Himura, M.; Kawada, A.; Yamamoto, I.; Kagawa, S. 1987. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. Mycoses 30: 315-321.
- Himura, M.; Kawada, A.; Noguchi, H.; Ishibashi, A.; Conti-Diaz, I. A. 1992. Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays. Mycoses 35: 293-299.
- Hull, P.R.; Vismar, H.F. 1992. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. Br J Dermatol 126 Suppl 39: 51-55.
- Itoh, M.; Okamoto, S.; Kariya, H. 1986. Survey of 200 cases of sporotrichosis. Dermatologica 172(4): 209-213.
- Iwatsu, T.; Nishimura, K.; Miyaji, M. 1985. Spontaneous disappearance of cutaneous sporotrichosis. Report of two cases. Int j Dermatol 24(8): 524-525.
- Jaffar, A.; Tawfiq, A. I.; Wools, K. K. 1998. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. Clin Infect dis 26: 1403-1406.
- Kauffman, C. A. 1995. Old and new therapies for sporotrichosis. Clin Infect Dis 21: 981-985.
- Kauffman, C. A.; Pappas, P. G.; McKinsey, D. S.; Greenfiel, R. A.; Perfect, J. R.; Cloud, G. A.; Thomas, C. J.; Dismukes, W. E. 1996. Treatment of lymphocutaneous and visceral sporotrichosis with fluconazole. Clin Infect Dis 22: 46-50.

- Kauffman, C. A. 1999. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 29(2): 231-236; quiz 237.
- Kauffman, C. A.; Hajjeh, R.; Chapman, S. W. 2000. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 30(4): 684-687.
- Kusuhara, M.; Hachisuka, H.; Sasai, Y. 1988. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia* 102(2): 129-133.
- Knorr-Chung, K. J.; Bennett, J. E., 1992. Sporotrichosis. *Medical Mycology*. C. Cann. Philadelphia, Lea & Febiger: 707-729.
- Lacaz, C.; Porto, E.; Martins, J. 1991. Fungos, actinomicetos e algas em patologia veterinária. In C Lacaz, E. Porto, J. Martins (eds), *Micologia Médica – fungos, actinomicetos e algas de interesse médico*, Sarvier, São Paulo, p. 469-482.
- Larsson, C. E.; Gonçalves, M. A.; Araújo, V. C.; Dagli, M. L.; Correa, B.; Fava Neto, C. 1989. Esporotricose felina: aspectos clínicos e zoonóticos. *Ver Inst Méd Trop São Paulo* 31(5): 351-358.
- Lacaz, C. S.; Porto, E.; Heins-Vaccari, Melo, N. T. 1998. Guia para identificação: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. Sarvier, São Paulo.
- Londero, A.; Ramos, C. 1980. Esporotricose. Estudo de 195 casos observados no interior do estado do rio Grande do Sul. *Ver Assoc Med Rio Grande do Sul* 24: 104-106.
- Londero, A.; Ramos, C. 1989. esporotricose no Rio Grande do Sul: três décadas de observação. *Na Brás Dermatol* 64(6): 307-310.
- Lopes, J. O.; Alves, S. H.; Mari, C. R.; Brun, L. M.; Westphalen, J. B.; Altermann, M. J.; Prates, F. B. 1999, [Epidemiology of sporotrichosis in the central regions of Rio Grande do Sul]. *Rev Soc Bras Med Trop* 32(5): 541-545.
- Lutz, A.; Splendore, A. 1907. Sobre uma mycose observada em homens e ratos. *revista Médica de São Paulo* 21: 433-450.

- Lyon, G. M.; Zurita, S.; Casqueiro, J.; Holgado, J.; Grandt, M. E.; Douglas, S.; Shutt, K.; Warnock, D. W.; Hajjeh, R. A. 2003. Population-based surveillance and a case-control study of risk factors for endemic lymphocutaneous sporotrichosis in Peru. *Clin Infect Dis* 36: 34-39.
- Mackinnon, J.; Conti-Diaz, I.; Geruele, E.; Civilia, E; da Luz, S. 1969. Isolation of *Sporothrix schenckii* from nature and considerations on its pathogenicity and ecology. *Sabouraudia* 7: 38-45.
- Madeira, J. A.; Cerruti, H. 1945. [Sobre um caso de esporotricose cutânea verrucosa generalizada]. I Reunião Anual dos dermato-Sifilógrafos Brasileiros. Sociedade Brasileira de Dermatologia e Sifilografia.
- Marques, S. A.; Franco, S. R.; de Camargo, R. M.; Dias, L. D.; Haddad Junior, V.; Fabris, V. E. 1993. [Sporotrichosis of the domestic cat (*Felis catus*): human transmission]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 35(4): 327-330.
- Muir, D. B.; Pritchard, R. C. 1984. *Sporothrix schenckii* – incidence in the Sydney region. *Australas J Dermatol* 25(1): 27-28.
- Nakamura, Y.; Sato, H.; Watanabe, H.; Koide, K.; Hasegawa, A. 1996. *Sporothrix schenckii* von einer Katze in Japan isoliert. *Mycoses* 39: 125-128.
- Nobre, M. O.; Castro, A. P.; Caetano, D.; Souza, L. L.; Meireles, M. C.; Ferreira, L. 2001. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. *Ver Iberoam Micol* 18: 137-140.
- Noguchi, H.; Hiruma, M.; Kawada, A. 1999. Case reported. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses* 42: 571-576.
- Padye, A. A.; Kaufman, L.; Durry, E.; Banerjee, C. K.; Jindal, S. K.; Talwar, P.; Chakrabarti, A. 1992. Fatal pulmonary sporotrichosis caused by *Sporothrix schenckii* var. *lurei* in India. *J Clin Microbiol* 30(9): 2492-2494.
- Pappas, P. G.; Tellez, I.; Deep, A. E.; Nolasco, D.; Holgado, W.; Bustamante, B. 2000. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 30(1): 65-70.

- Penn, C. C.; Goldstein, E.; Bartholomew W. R. 1992. *Sporothrix schenckii* meningitis in a patient with AIDS. Clin Infect Dis 18: 741-743.
- Pluss, J. L.; Opal, S. M. 1986. Pulmonary sporotrichosis: review of treatment and outcome. Medicine (Baltimore) 65(3): 143-153.
- Powell, K. E.; Taylor, A.; Phillips, B. J.; Blakey, D. L.; Campbell, G. D.; Kaufman, L.; Kaplan, W. 1978. Cutaneous sporotrichosis in forestry workers. JAMA 240(3): 232-235.
- Pursley, T. J.; Blomquist, I. K.; Abraham, J.; Andersen H. F.; Bartley, J. A. 1996. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. Clin Infect Dis 22: 336-340.
- Ramos e Silva, J. 1945. Formas minimais de esporotricose: seu interesse clínico. O Hospital 28: 99-109.
- Ramos e Silva, J.; 1972. sporotrichosis in Brazil. Essays on Tropical Dermatology. J. Marshall. Amsterdã, Excerpta Medica 2: 370-386.
- Read, S. I.; Sperling, L. C. 1982. Feline sporotrichosis: transmission to man. Arch Dermatol 118: 429-431.
- Reed, K. D.; Moore, F. M.; Geiger, G. E.; Stemper, M. E. 1993. Zoonotic transmission of sporotrichosis: case report and review. Clin Infect Dis 16: 384-387.
- Restrepo, A.; Robledo J.; Gomez, I.; Tabares, A. M.; Gutierrez, R. 1986. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. Arch Dermatol 122: 413-417.
- Rex, J. H.; Bennett, J. E. 1990. Administration of potassium iodide to normal volunteers does not increase killing of *Sporothrix schenckii* by their neutrophils or monocytes. J Med Vet Mycol 28(3): 185-189.
- Rippon, J. 1988. sporotrichosis. Medical Mycology – The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. J. Rippon. Philadelphia, W. B. Saunders Company: 325-352.
- Sampaio, S. A. P.; Lacaz, C. S.; Almeida, F. 1954. aspectos clínicos da esporotricose em São Paulo – análise de 235 casos. Revista do Hospital das Clínicas 9: 391-402.

- Saravanakumar, P. S.; Eslani, P.; Zar, F. A. 1996. Lymphocutaneous sporotrichosis associated with a squirrel bite: case report and review. *Clin Infect Dis* 23: 647-648.
- Schamroth, J. M.; Grieve, T. P.; Kellen, P. 1988. Disseminated sporotrichosis. *Int J Dermatol* 27(1): 28-30.
- Schell, W. A. 19998. Agents of chromoblastomycosis and sporotrichosis. *Microbiology and Microbial Infections*. L. Collier, Balows, A. e Sussman, M. London, Arnold 4: 315-336.
- Schenck, B. 1898. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the *Sporotricha*. *Johns Hopkins Hosp Bull*: 286-290.
- Schubach, T.; Melo, M.; Valle, A.; Gutierrez-Galhardo, M.; Barros, M.; Monteiro, P; Reis, R; Cuzzi-Maya, T.; Blanco, T.; Lourenço, M.; Silva, N.; Zancopé-Oliveira, R.; Marzochi, K.; Schubach, A. 2000. Clinical evolution of feline and canine sporotrichosis in Rio de Janeiro. *Braz J Vet Sci* 7(suppl): 38.
- Schubach, T. M.; Schubach, A. O.; Reis, R. S.; Cuzzi-Maya, T.; Blanco, T. C.; Monteiro, D. F.; Barros, M. B. L.; Brustein, R.; Zancopé-Oliveira, R. M.; Fialho Monteiro, P. C.; Wanke, B. 2002. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia* 153(2): 83-86.
- Schubach, T. M.; Schubach, A.O.; Okamoto, T.; Barros, M. B. L.; Figueiredo, F. B.; Cuzzi-Maya, T.; Fialho Monteiro, P. C.; Reis, R. S.; Perez, M. A.; Wanke, B. 2004b. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *JAVMA* 224(10): 1623-1629.
- Schubach, T. M.; Schubach, A. O.; Maya-Cuzzi, T.; Okamoto, T.; Reis, R. S.; Monteiro, P. C.; Gutierrez-Galhardo, M. C.; Wanke, B. 2003. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. *The Veterinary Record* (February 8, 2003) p. 172-175.
- Schubach, T.; Valle, A. C.; Gutierrez-Galhardo, M. C.; Monteiro, P. C.; Reis, R. S.; Zancopé-Oliveira, R. M.; Marzochi, K. B.; Schubach, A. 2001. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). *Med Mycol* 39(10): 147-149.

- Schubach, T. M. P.; Schubach, A. O.; Okamoto, T.; Pellon, I. V.; Monteiro, P. C. F.; Reis, R. S.; Barros, M. B. L.; Perez, M. A.; Wanke, B. 2003. Hematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. *J Small Anim Pract* 44: 395-398.
- Schubach, A. O.; Schubach, T. M.; Barros, M. B.; Wanke, B. 2005. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerg Infect Dis* 11(12): 1952-1954.
- Scott, E. N.; Kaufman, L. Brown, A. C.; Muchmore, H. G. 2000. Serologic studies in the diagnosis and management of meningitis due to *Sporothrix schenckii*. *The New Eng J Med* 317(15): 935-939.
- Severo, L. C.; Festugato, M.; Bernardi, C.; Londero, A. T. 1999. Widespread cutaneous lesions due to *Sporothrix schenckii* in a patient under a long term steroids therapy. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 41(1): 59-62.
- Sharkey-Mathis, P. K.; Kauffman, C. A.; Graybill, J. R.; Stevens, D. A.; Hostetler, J. S.; Cloud, G.; Dismukes, W. E. 1993. Treatment of sporotrichosis with itraconazole. *Am J Med* 95: 279-285.
- Smith, P. W.; Loomis, G. W.; Luckasen, J. L.; Osterholm, R. K. 1981. Disseminated cutaneous sporotrichosis. *Arch dermatol* 117: 143-144.
- Sterling, B. S.; Heymann, W. R. 2000. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century - uses, pharmacology, adverse effects and contraindications. *J Am Acad Dermatol* 43(4): 691-697.
- Takase, T.; Uyeno, K. 1990. Sporotrichosis with bilateral lesions. A case report. *Mycoses* 33(7/8): 325-334.
- Thomas, C. C.; Pierce, H. E.; Labiner, G. W. 1951. Sporotrichosis responding to fever therapy. *JAMA* 147: 1342-1343.
- Thompson, D. W.; Kaplan, W. 1977. Laboratory-acquired sporotrichosis. *Sabouraudia* 15(2): 167-170.

- Tomimari-Yamashita, J.; Takahashi, C. H.; Fishman, O.; Costa, E. B.; Michalany, N. S.; Alchorne, M. M. 1998. Lymphangitic sporotrichosis: an uncommon bilateral localization. *Mycopathologia* 141(2): 69-71.
- Vieira-Dias, D.; Sena, C. M.; Orefice, F.; Tanure, M. A. G.; Hadman J. S. 1997. Ocular and concomitant cutaneous sporotrichosis. *Mycoses* 40: 197-201.
- Vismer, H. F.; Hull, P. R.; 1997. Prevalence, epidemiology and geographical distribution of *Sporothrix schenckii* infectious in Gauteng, South Africa. *Mycopathologia* 137(3): 137-143.
- Wilson, D. E.; Mann, J. J.; Bennett, J. E. 1967. Clinical features of extracutaneous sporotrichosis. *Medicine* 46: 265-279.
- Witherspoon, C. D.; Kuhn, F.; Owens, S. D.; White, M. F.; Kimble, J. A. 1990. Endophthalmitis due to *Sporothrix schenckii* after penetrating ocular injury. *Ann Ophthalmol* 22: 385-388.

9 - ANEXOS

ANEXO 1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido¹

INSTITUIÇÃO: CENTRO DE PESQUISA HOSPITAL EVANDRO CHAGAS - FIOCRUZ

COORDENADOR DA PESQUISA: ARMANDO DE OLIVEIRA SCHUBACH

ENDEREÇO: Av. Brasil 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21045-900
TELEFONE (0xx21) 598-4260 / 598-4263 / 598-4266 / 290-1943 **FAX** (0xx21) 590-9988

NOME DO PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA, LABORATORIAL E TERAPÊUTICA DA ESPOROTRICOSE EM SERES HUMANOS E ANIMAIS DOMÉSTICOS NO RIO DE JANEIRO.

NOME DO VOLUNTÁRIO: _____

A esporotricose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *Sporothrix schenckii* e que atinge homens e animais. A doença apresenta evolução arrastada, geralmente limitada à pele e tecido subcutâneo, a partir do local onde o fungo foi introduzido por trauma ou sobre a pele previamente irritada. Eventualmente, a doença pode se tornar mais grave, envolvendo a pele a distância, articulações, ossos, sistema nervoso, pulmões e outros órgãos internos.

Na natureza o fungo pode ser encontrado em plantas e no solo rico em matéria em decomposição, e a doença costuma ocorrer principalmente em jardineiros, floricultores, agricultores, trabalhadores de florestas, madeireiros e mineiros, em contato direto com o solo e vegetais.

A partir de 1998 tem sido observada a ocorrência de um crescente número de casos humanos, felinos e caninos sob a forma de surtos domiciliares localizados na cidade do Rio de Janeiro e arredores. Esta forma de apresentação da doença, envolvendo um grande número de casos em ampla área geográfica urbana, não encontra precedentes na literatura.

Outras doenças como leishmaniose, tuberculose, sífilis, outras micoses, tumores e doenças inflamatórias da pele podem se manifestar de forma parecida com a esporotricose e precisam ser diferenciadas para que se possa iniciar o tratamento correto.

No momento, várias questões precisam ser respondidas: qual a extensão e importância do problema; que outras doenças parecidas estão sendo confundidas com a esporotricose; quais os fatores determinantes dessa aparente epidemia atingindo seres humanos e animais; qual o papel dos animais na transmissão da doença; quais as manifestações clínicas e laboratoriais da doença nos humanos e nos animais; quais os tratamentos mais adequados; e que medidas devem ser tomadas para controlar o problema.

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

- ✓ Descrever aspectos da esporotricose em seres humanos, gatos e cães: sua transmissão, manifestações clínicas e nos exames de laboratório, tentando estabelecer padrões de apresentação da doença e seu modo de evolução.
- ✓ Avaliar o uso do itraconazol no tratamento da esporotricose humana e qual o melhor tratamento para a esporotricose em gatos e cães, levando em consideração o tempo de tratamento, toxicidade, tolerabilidade, custo e sua contribuição para a interrupção da transmissão.

¹ 1ª via: Paciente

2ª via: Prontuário do Paciente

- ✓ Isolar, identificar e comparar os fungos causadores da doença humana e animal provenientes de diversas localidades.

Este documento procura esclarecê-lo sobre o problema de saúde em estudo e sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, detalhando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você poderá recusar-se a participar da pesquisa ou, mesmo, se retirar dela a qualquer momento, sem que este fato lhe venha causar qualquer constrangimento ou penalidade por parte da Instituição. O seu atendimento médico não será prejudicado caso você decida não participar ou caso decida sair do estudo já iniciado. O seu médico poderá também interromper a sua participação a qualquer momento, se julgar conveniente para a sua saúde.

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

Os exames e procedimentos aplicados lhe serão gratuitos. Você receberá todos os cuidados médicos adequados para a sua doença.

Participando deste estudo você terá algumas responsabilidades: seguir rigorosamente as instruções do seu médico; comparecer à unidade de saúde nas datas marcadas; relatar a seu médico todas as reações que você apresentar durante o tratamento, tanto positivas quanto negativas. Caso existam animais doentes na sua residência ou ambiente de trabalho, suas responsabilidades também se aplicam a esses animais.

Caso você necessite de atendimento médico, durante o período em que estiver participando do estudo, procure o Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas - Fiocruz, mesmo fora do seu agendamento. Em caso de necessidade ligue para os Drs. Antônio Carlos Francesconi do Valle, Armando de Oliveira Schubach, Maria Clara Gutierrez Galhardo ou Mônica Bastos de Lima Barros nos telefones acima. Caso você apresente qualquer quadro clínico que necessite de internação, a equipe médica providenciará seu leito no Centro de Pesquisa Hospital Evandro Chagas - Fiocruz. Seus animais serão atendidos gratuitamente pela médica veterinária Dra. Tânia Maria Pacheco Schubach no Serviço de Zoonoses do CPqHEC.

Os resultados deste estudo poderão ou não beneficiá-lo diretamente, mas no futuro, poderão beneficiar outras pessoas e animais com a mesma doença.

Sua identidade será mantida como informação confidencial. Os resultados do estudo serão publicados sem revelar a sua identidade. Entretanto, se necessário, os seus registros médicos estarão disponíveis para consulta para a equipe envolvida no estudo, para o Comitê de Ética em Pesquisa, para as Autoridades Sanitárias e para você.

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

Procedimentos, exames e testes que serão utilizados:

Antes do tratamento haverá coleta de informações sobre a doença; exame clínico geral e exame dermatológico. Retirada, com anestesia local, de um pequeno fragmento da lesão para realização de exames tanto para diagnóstico (aspecto microscópico do tecido doente e culturas para tentativa de isolamento de possíveis agentes de doença como fungos, bactérias e parasitos) quanto para pesquisa (identificação de células e outros componentes da resposta inflamatória, assim como novos métodos de identificação dos possíveis agentes da doença). Outros materiais também serão coletados na tentativa de isolamento do fungo: aspiração com seringa e agulha de secreções em lesões de pele fechadas; coleta com cotonete de pus de feridas e de cavidades naturais como boca e nariz; fragmentos de unhas; 3 amostras de escarro coletadas naturalmente ou com ajuda de expectorantes e nebulização (em caso de sintomas respiratórios ou quando a

radiografia dos pulmões for anormal); e 3 amostras de aproximadamente uma colher de chá de sangue (em caso de sintomas gerais como febre, dores nas juntas e queda do estado geral).

Outros exames também serão realizados para diagnosticar outras doenças possíveis de serem confundidas com a esporotricose, para classificar a gravidade da doença e avaliar os efeitos dos medicamentos a serem utilizados durante o seu tratamento: um a três testes cutâneos (injeção da décima parte de um mililitro de um reativo para determinada doença na pele da região anterior do antebraço, a qual deverá ser revista entre 2 a 3 dias após a injeção); exames de sangue (quantidade equivalente a duas ou três colheres de sopa) e radiografia dos pulmões, se necessário complementada por tomografia computadorizada do tórax.

O tratamento da esporotricose em pacientes humanos costuma ser com o medicamento itraconazol por via oral, um a quatro comprimidos ao dia após refeição, geralmente, durante um período de 90 dias. O tempo do tratamento poderá ser diminuído ou aumentado conforme a necessidade. Outras opções de tratamento são o iodeto de potássio ou o fluconazol por via oral, além da aplicação local de calor (42-43°C) e da anfotericina B injetada na veia.

Após o início do tratamento, você deverá comparecer a aproximadamente três consultas dentro de 15, 45 e 90 dias. Caso as lesões não cicatrizem totalmente, poderá ser coletado material do local (escamas, crostas ou secreção) e o tratamento poderá ser continuado pelo período de tempo necessário. Ao se atingir a cura clínica, você deverá retornar para consulta de reavaliação em 1, 3, 6, 9 e 12 meses após o término do tratamento.

A cada retorno deverão ser realizados exames de sangue (na quantidade aproximada de uma ou duas colheres de sopa) para avaliar os efeitos dos medicamentos utilizados no seu tratamento e/ou para avaliar a evolução da doença. Outros exames poderão ser realizados quando indicados.

Inconvenientes e riscos principais conhecidos até os dias atuais:

A coleta de sangue poderá causar alguma dor no momento da punção venosa e, eventualmente, poderá haver a formação de uma área arroxeadada no local, que voltará ao normal dentro de alguns dias.

Ocasionalmente, os testes na pele poderão, apresentar uma reação forte com inflamação do local, formação de bolhas e, mais raramente, formação de ferida. Todo o processo costuma regredir dentro de alguns dias a poucas semanas.

Tanto os testes na pele quanto o anestésico injetado no momento da biópsia (retirada de um pequeno fragmento de pele para exame) poderão causar alergia, geralmente limitada ao aparecimento de áreas vermelhas, empoladas e com coceira na pele e que respondem bem a medicamentos anti-alérgicos. Mais raramente poderá haver uma reação mais severa com dificuldade de respirar e necessidade de cuidados mais intensos, existentes no CPqHEC.

No local da biópsia poderá ocorrer inflamação e dor, acompanhados ou não de infecção por bactérias. Caso isso ocorra, poderá ser necessário o uso de medicamentos para dor e antibióticos.

O medicamento itraconazol costuma ser bem tolerado por adultos e crianças, porém, não deve ser utilizado na gravidez e seu uso em mulheres em idade reprodutiva deve ser acompanhado de uso de método anticoncepcional eficaz como preservativo de látex masculino ou feminino, diafragma feminino ou "pílula". Os exames com raios-x também não devem ser realizados em grávidas.

Benefícios esperados:

Espera-se que, ao final do tratamento, você esteja curado da esporotricose.

Também é esperado que ao final deste estudo exista uma quantidade de informação disponível capaz de contribuir para o planejamento e execução de possíveis ações de controle da doença.

Declaro que li e entendi todas as informações referentes a este estudo e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica, a qual estará à disposição para responder minhas perguntas sempre que eu tiver dúvidas.

Recebi uma cópia deste termo de consentimento e pelo presente consinto, voluntariamente, em participar deste estudo de pesquisa.

Nome paciente:

Data

Nome médico:

Data

Nome testemunha²:

Data

Nome testemunha²:

Data

² Apenas no caso de pacientes impossibilitados de manifestar o seu consentimento por escrito. No caso de menores de 18 anos, deverá ser assinado pelo pai, mãe ou responsável legal.

Protocolo de Atendimento Pacientes Esporotricose³ no IPEC

1) Diagnóstico

Assinar termo de consentimento livre e esclarecido

História:

HDA:

- ✓ Quem fez a referência? (anotar nome do serviço / profissional, forma de contato)
- ✓ História de inoculação (mordedura, arranhadura, vegetais etc.)

HPP/H.Social:

- ✓ Alcoolismo
- ✓ Diabetes
- ✓ Doença pulmonar obstrutiva crônica
- ✓ HIV
- ✓ Outras doenças ou uso de drogas que causem imunossupressão

H Epidemiológica:

- ✓ Contato com plantas ou animais (profissão ou lazer)
- ✓ Presença de gatos, doentes ou não, no domicílio ou na vizinhança (anotar os nomes dos gatos acompanhados no Serv. de Zoonoses)
- ✓ Presença de outros animais com lesões suspeitas no domicílio ou na vizinhança

História dirigida:

- ✓ Artralgias, mialgias e outras queixas osteoarticulares
- ✓ febre (calafrio, sudorese noturna)
- ✓ sintomas gerais inespecíficos (anorexia, perda de peso, fadiga)
- ✓ sintomas respiratórios (tosse, expectoração, respiração curta, dispnéia, hemoptise, dor pleurítica)
- ✓ adenomegalia generalizada ou localizada
- ✓ eritema nodoso (cefalexina, amoxicilina, penicilinas, sulfonamidas, salicilatos e outros anti-piréticos, brometos, iodetos, contraceptivos orais, codeína, clorpropamida e sulfoniluréias)
- ✓ eritema multiforme (cefalexina, amoxicilina, sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprim, rifampicina, barbituratos, minoxidil, fnoftaleina, fenazona, fenbrufen, mianserin, sulindac e metaqualona)

³ Modificada da Versão 22 junho 02 aprovada pelo CEP - Fiocruz

Encaminhar animais suspeitos para o Serviço de Zoonoses

Exame físico:

- ✓ Descrever lesões cutâneas: número, localização, tipo e características (tamanho, forma, eritema, base, fundo, secreção etc.)
- ✓ Descrever quando associadas: linfadenite; artrite e outros comprometimentos osteoarticulares; lesões mucosas; eritema polimorfo e eritema nodoso

Diagnóstico micológico inicial:

- ✓ Aspirado de nódulo subcutâneo / goma fechados
- ✓ Secreção de lesão cutânea aberta
 - Enviar também para germes piogênicos, se indicado.
- ✓ Hemoculturas 2 amostras em dias diferentes – pacientes com febre ou lesões cutâneas em 2 ou mais sítios anatômicos não contíguos, exceto eritema nodoso e multiforme.

Biópsia da lesão (sempre que possível ou quando micológico inicial negativo):

- ✓ Histopatológico (formol)
- ✓ Imunopatológico (congelção)
- ✓ Micológico (salina estéril)
 - Se indicado para diagnóstico diferencial:
 - Micobactérias (salina estéril)
 - Germes piogênicos (salina estéril)
 - Leishmanias (salina estéril com antibiótico)
 - Imprint

Sorologia esporotricose

Resposta linfoproliferativa a antígenos de *S. schenckii* e *Leishmania* "in vitro"

Outros exames para classificação clínica da doença e diagnóstico diferencial:

- ✓ Em caso de **sintomatologia respiratória**
 - Radiografia de tórax
 - Se alterado:**
 - Exame micológico de escarro 3 amostras
 - Caso haja dificuldade na obtenção de escarro, poderemos estimular sua produção com a administração de mucolítico + ingestão de líquidos ou, posteriormente, indução de escarro com nebulizador ultra-sônico
 - Tomografia de tórax

- Avaliação pela Pneumologia
- ✓ Em caso de **sintomatologia articular**:
 - Se indicado** para diagnóstico diferencial:
 - Avaliação pela Reumatologia
 - Radiografia das articulações comprometidas
 - VHS, FAN, LE, ASO, Waaler Rose, fator reumatóide, proteína C reativa e ácido úrico, eletroforese de proteínas, mucoproteínas, complemento total e frações
- ✓ **Otorrino: Se indicado**, encaminhar os pacientes com história epidemiológica sugestiva e sintomatologia em VAS.
- ✓ **Oftalmo: Se indicado**, encaminhar os pacientes com história epidemiológica sugestiva ou lesão cutânea acompanhados de queixa ocular.
- ✓ **Se indicado**
 - Testes cutâneos: Esporotriquina, Montenegro, PPD
 - Sorologias: LTA, PCM, VDRL

Exames inespecíficos (basal):

- ✓ Hemograma
- ✓ TGO/AST, TGP/ALT, fosfatase alcalina, amilase, lipase, uréia, creatinina, colesterol, triglicerídios, glicose, Na, K

2) Tratamento

Formas cutâneas, cutâneo-linfáticas e mucosas primárias

Adultos:

- ✓ Iniciar com itraconazol 100mg VO diários ou iodeto de potássio (KI) supersaturado (iniciar com 5 gotas 3 vezes ao dia após as refeições e aumentar gradualmente, conforme tolerância, até 40-50 gotas 3 vezes ao dia durante 6 a 12 semanas)
- ✓ Pacientes diabéticos ou com alguma imunodeficiência, poderão iniciar com itraconazol 200mg VO diários em uma única tomada
- ✓ O itraconazol deverá ser ingerido após refeição principal com suco de frutas ácidas. No caso de desconforto abdominal, deverá ser ingerido com água. Anti-ácidos deverão ser evitados, ou tomados com pelo menos 2 horas de intervalo, assim como leite e bebidas lácteas

- ✓ Em caso de má resposta inicial, a dose poderá ser aumentada gradualmente até 400mg diários. A dosagem plasmática de itraconazol está indicada antes das alterações de esquema terapêutico (dose ou droga) e, em caso de boa resposta, após duas semanas do ajuste da dose
- ✓ Durante o uso do itraconazol, orientar as mulheres em idade fértil para uso de método contraceptivo de barreira
- ✓ Em casos de intolerância utilizar fluconazol 400 mg VO diários durante o mesmo período
- ✓ Os casos confirmados e com regressão espontânea poderão ser acompanhados sem tratamento, inclusive aqueles que apresentem eritema nodoso, eritema multiforme, dores osteoarticulares etc, os quais poderão iniciar tratamento sintomático com analgésicos, anti-inflamatórios não hormonais e anti-histamínicos
- ✓ O calor local, conforme indicado nas gestantes, poderá ser utilizado com terapia coadjuvante sempre que necessário.

Crianças:

- ✓ itraconazol 5 mg/ kg peso/ dia ou 100 mg diários
- ✓ iodeto de potássio (KI) supersaturado (iniciar com 1 gota 3 vezes ao dia e aumentar gradualmente, conforme tolerância, até 10 gotas 3 vezes ao dia)

Gestantes:

- ✓ Se possível, não deverão receber tratamento até término da gestação.
- ✓ Nas formas cutâneas e cutâneo-linfáticas, pode ser tentada a aplicação diária de calor local (42-43°C) através de bolsa de água quente, fonte de infravermelho ou método similar, pelo menos 10 a 15 minutos 4 vezes ao dia, durante várias semanas
- ✓ A anfotericina B poderá ser utilizada com segurança, mas seu uso deverá ser reservado para formas pulmonares e disseminadas cujo tratamento não possa ser adiado.

Formas pulmonares, osteoarticulares, meníngeas, disseminadas ou associadas ao HV

- ✓ Poderão ser tratadas com itraconazol 400mg diários fracionados em duas tomadas e/ou anfotericina B 0,5 mg/ kg peso/ dia.

3) Seguimento

Clinico

- ✓ Durante o tratamento, os pacientes serão reavaliados, inicialmente, dentro duas semanas
- ✓ A critério médico, o paciente será reavaliado a cada 4 semanas aproximadamente, quando espera-se observar a progressiva regressão do quadro: melhora do aspecto geral, diminuição da secreção, do

desconforto, do número e tamanho das lesões, assim como do comprometimento ganglionar e de outras lesões associadas, como eritema nodoso, eritema multiforme e dores osteoarticulares

- ✓ Ao término do tratamento, geralmente com 12 semanas, espera-se que as lesões estejam totalmente epitelizadas (cicatriz rósea) e com um mínimo de infiltração, que deve ser diferenciada de fibrose pela palpação
- ✓ Após 4 semanas de tratamento, caso as lesões não apresentem a evolução esperada sem outro motivo evidente, a dose de itraconazol poderá ser aumentada para 200mg VO diários. Nos pacientes que iniciaram com 200mg, a dose poderá ser aumentada até 400mg diários fracionados em duas tomadas.
- ✓ No caso de cicatrização com persistência de lesões residuais discretas (escamas, crostas, secreção), que representem dúvida terapêutica, o tratamento deverá ser prorrogado enquanto se aguarda o resultado do exame micológico do respectivo material.
- ✓ Após o término do tratamento e cura clínica, os pacientes deverão ser reavaliados no 1º e 3º meses, quando receberão alta com orientação de retornar em caso de suspeita de reativação ou de reinfeção

Laboratorial

- ✓ **Sorologia** para esporotricose durante e no término do tratamento e no 1º e 3º meses após o término do mesmo (anotar tempo em relação ao tratamento)
- ✓ **Outros exames** como hemograma, bioquímica, radiografia de tórax e de articulações, provas de atividade reumática etc., cujas alterações forem relacionadas à esporotricose ou seu tratamento devem ser acompanhados evolutivamente até a sua normalização.

ANEXO 4**Tabela de Graus de Toxicidade Laboratorial Valores Antigos (antes junho 2003)**

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
PLAQUETOPENIA	99000-75000/mm ³	74999-50000/mm ³	49999-20000/mm ³	<20000/mm ³
NEUTROPENIA	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
BIOQUÍMICA				
URÉIA	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
CREATININA	♂ 1,0 - 1,3 mg/dL ♀ 1,2 - 1,6 mg/dL	♂ 1,4 - 2,7 mg/dL ♀ 1,7 - 3,3 mg/dL	♂ 2,8 - 5,4 mg/dL ♀ 3,4 - 6,6 mg/dL	♂ >5,4 mg/dL ♀ >6,6 mg/dL ou necessidade diálise
HIPOGLICEMIA	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
HIPERGLICEMIA	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	53 - 107 U/L	108 - 215 U/L	216 - 430 U/L	>430 U/L
FOSFATASE ALC.	381 - 762 U/L	763 - 1525 U/L	1526 - 3050 U/L	>3050 U/L
AMILASE	196 - 292 U/L	293 - 390 U/L	391 - 975 U/L	>975 U/L
LIPASE	191 - 285 U/L	286 - 380 U/L	381 - 950 U/L	>950 U/L
TRIGLICERÍDIOS	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
COLESTEROL	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL
HIPOPOTASSEMIA	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
ECG				
	QTc > 0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, não tto.	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização

Tabela de Graus de Toxicidade Clínica

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: desconforto passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tto.	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	Risco de vida potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
ALERGIA	prurido sem exantema	urticária /angioedema localizado	urticária /angioedema generalizado	anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	sensibilidade ou eritema	enduração <10cm ou flebite ou inflamação	enduração >10 cm ou ulceração	necrose
FARMACODERMIA	eritema, prurido	exantema máculo-papular difuso ou descamação seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento

Tabela de Graus de Toxicidade Laboratorial Valores Novos (após junho 2003)

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
HEMATOLOGIA				
HEMOGLOBINA	10,5 - 9,6 g/dL	9,5 - 8,0 g/dL	7,9 - 6,5 g/dL	<6,5 g/dL
PLAQUETOPENIA	99000-75000/mm ³	74999-50000/mm ³	49999-20000/mm ³	<20000/mm ³ ou petéquias difusas
NEUTROPENIA	1500 - 1000/mm ³	999 - 750/mm ³	749 - 500/mm ³	<500/mm ³
BIOQUÍMICA				
URÉIA	100 - 50 mg/dL	101 - 200 mg/dL	201 - 400 mg/dL	>400 mg/dL
CREATININA	1,4 - 1,9 mg/dL	2,0 - 3,9 mg/dL	4,0 - 7,8 mg/dL	>7,8 mg/dL ou necessidade diálise
HIPOGLICEMIA	66 - 55 mg/dL	54 - 40 mg/dL	39 - 30 mg/dL	<30mg/dL ou alts. mentais / coma
HIPERGLICEMIA	116 - 160mg/dL	161 - 250mg/dL	251 - 500mg/dL	>500mg/dL ou cetoacidose / convulsões
TGO/AST	56 - 112 U/L	113 - 225 U/L	226 - 450 U/L	>450 U/L
TGP/ALT	81 - 162 U/L	163 - 325 U/L	326 - 650 U/L	>650 U/L
FOSFATASE ALC.	170 - 340 U/L	341 - 680 U/L	681 - 1360 U/L	>1360 U/L
AMILASE	116 - 172 U/L	173 - 230 U/L	231 - 575 U/L	>575 U/L
LIPASE	287 - 429 U/L	430 - 572 U/L	573 - 1430 U/L	>1430 U/L
TRIGLICERÍDIOS	---	400 - 750mg/dL	751 - 1200mg/dL	>1200mg/dL
COLESTEROL	200 - 239mg/dL	240 - 300mg/dL	301 - 400mg/dL	>400mg/dL
HIPOPOTASSEMIA	3,4 - 3,0 mEq/L	2,9 - 2,5 mEq/L	2,4 - 2,0 mEq/L	<2,0 mEq/L
ECG				
	QTc > 0,46s	alts. transitórias, assintomáticas, não tto.	alts. recorrentes / persistentes, não tto.	arritmia instável, necessidade tto./ hospitalização

Tabela de Graus de Toxicidade Clínica

	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: desconforto passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tto.	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento; possível hospitalização	Risco de vida potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento; provável/hospitalização
ALERGIA	prurido sem exantema	urticária /angioedema localizado	urticária /angioedema generalizado	anafilaxia
REAÇÃO LOCAL	sensibilidade ou eritema	enduração <10cm ou flebite ou inflamação	enduração >10 cm ou ulceração	necrose
FARMACODERMIA	eritema, prurido	exantema máculo-papular difuso ou descamação seca	vesiculação, descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, lesões mucosas, Stevens Johnson, eritema multiforme, necrose necessitando desbridamento

ANEXO 5

Grupos E Subgrupos Ocupacionais - IBGE	
1	Técnica, Científica, Artística e Assemelhada.
	Engenheiros, arquitetos e especialistas assemelhados Ocupações auxiliares da Engenharia e Arquitetura. Químicos, Farmacêuticos, Físicos e especialistas assemelhados. Ocupações auxiliares da química, farmácia e física. Agrônomos, biólogos, veterinários e especialistas assemelhados. Médicos, dentista e especialistas assemelhados. Ocupações auxiliares da medicina e odontologia. Matemáticos, estatísticos e analistas de sistemas. Economistas, contadores e técnicos de administração. Ocupações auxiliares da contabilidade, estatística e análise de sistemas. Cientistas sociais. Professores. Ocupações auxiliares do ensino. Magistrados, advogados e especialistas assemelhados. Ocupações auxiliares da justiça. Religiosos. Escritores e jornalistas. Artistas, ocupações afins e auxiliares. Outras ocupações técnicas, científicas e assemelhadas.
2	Administrativa
	Diretores e Chefes na Administração Pública. Administradores e gerentes de Empresas.
3	Administrativa
	Empregados. Chefes e encarregados de serviços administrativos de empresas (pública ou privada). Funções burocráticas ou de escritório.
4	Comércio e Atividades Auxiliares
	Lojistas. Vendedores ambulantes. Vendedores de jornais e revistas. Viajantes, representantes e praticistas. Outras ocupações do comércio.
5	Prestação de Serviços
	Ocupações domésticas remuneradas. Ocupações dos serviços de alojamento e alimento. Ocupações dos serviços de higiene pessoal. Turismo. Proteção e Segurança.

6	Agropecuária e Produção Extrativa Vegetal e animal.
	Trabalhadores da Agropecuária e equicultura. Caçadores e pescadores. Trabalhadores florestais.
7	Indústria de transformação e Construção Civil
	Mestres, contramestres e técnicos de indústria de transformação e construção civil. Ocupações de indústrias mecânicas e metalúrgicas. Ocupação de Indústria Têxtil. Ocupações de indústria de couro. Ocupações de indústria de vestuário. Ocupações de indústrias de madeira e móveis. Eletricistas. Ocupação de Indústria da construção civil. Ocupação de Indústria de alimentos, bebidas e fumo. Trabalhadores de conservação de rodovias. Ocupação de Indústria gráfica. Ocupação de Indústria de cerâmica e vidro. Outras ocupações da indústria de transformação: costura, esfofador, calçados, couro.
8	Transporte e Comunicação
	Ocupações do transporte aéreo. Ocupações dos transportes marítimo, fluvial e lacustre. Ocupações dos serviços portuários. Ocupações dos transportes ferroviários. Ocupações dos transportes rodoviário e animal. Outras ocupações dos transportes. Ocupações das comunicações.
9	Outra Ocupação, Ocupação Mal Definida ou Não Declarada.
	Mineiros. Canteiros e Marroeiros. Operadores de máquinas de extração e beneficiamento de minérios e pedras. Trabalhadores de extração de petróleo e gás. Garimpeiros. Salineiros. Sondadores de poços (exclusive de petróleo e gás). Atletas profissionais e funções afins. Porteiros, ascensoristas, vigias e serventes. Proprietários nos serviços, conta-própria, não classificada anteriormente. Ocupações de defesa nacional e segurança pública. Outras ocupações mal definidas ou não declaradas.