



Ministério da Saúde

Fundação Oswaldo Cruz
Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu*
Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

EFETIVIDADE DA TERBINAFINA NA DOSAGEM DE 250 MG POR DIA NO
TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE CUTÂNEA

Glaucia Francesconi do Valle

RIO DE JANEIRO
2009

EFETIVIDADE DA TERBINAFINA NA DOSAGEM DE 250 MG POR DIA NO
TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE CUTÂNEA

Glaucia Francesconi do Valle

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas para obtenção do grau de mestre em Ciências Tropical.

Orientadores: Dra Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dra Sônia Lambert Passos

RIO DE JANEIRO
2009

EFETIVIDADE DA TERBINAFINA NA DOSAGEM DE 250 MG POR DIA NO
TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE CUTÂNEA

Glaucia Francesconi do Valle

Orientador (es): Prof^ª Dra Maria Clara Gutierrez Galhardo
Prof^ª Dra Sônia Lambert Passos

Aprovada em 27/03/2009
N^oCEP: 0044000900007

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Maria José de Andrada Serpa

Prof^a Lusiele Guaraldo

Prof^a Rosely Maria Zancopé Oliveira

Prof^a Regina Casz Schechtman

AGRADECIMENTOS

1. À Dra Maria Clara Gutierrez Galhardo, pela competência e orientação dedicada a mim nesse trabalho, essenciais para a sua conclusão.
2. À coordenação do Curso de Pós-Graduação pela oportunidade dada aos alunos.
3. Ao Dr. Antônio Carlos Francesconi do Valle, meu pai, por toda colaboração e sugestões sempre pertinentes.
4. À Dra Sônia Lambert Passos pelas sugestões, análise estatística e ajuda prestada durante o trabalho.
5. À Dra Mônica Bastos de Lima Barros pelo auxílio e sugestões na fase de estruturação do manuscrito e atendimento dos pacientes.
6. Ao Dr. Cássio Porto Ferreira, Patrícia Ormiga e Fabiana de Azevedo Souto Maior por todo o apoio no atendimento dos pacientes.
7. Ao Dr. André Luis Land Curi, pela boa vontade em atender os pacientes do estudo prospectivo.
8. À equipe do setor de Diagnóstico Micológico pelo trabalho excelente que vem realizando.
9. À Fundação Oswaldo Cruz, pelo apoio financeiro concedido.
10. Aos meus pais e familiares que sempre me apoiaram e sem os quais não teria conseguido chegar nesse estágio da minha formação.
11. Ao meu companheiro, por todo o apoio, carinho e compreensão.

12. Para realização desse trabalho, muitas pessoas estiveram envolvidas, por isso peço desculpas se, por um lapso, não citei o nome de alguém. Gostaria de agradecer a todos.

LISTA DE ABREVIATURAS

BHI - Brain Heart Infusion

CIM - Concentrações Inibitórias Mínimas

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST - European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing

IC - Intervalo de Confiança

IPEC - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

OMS - Organização Mundial da Saúde

RR - Risco Relativo

SPSS - Statistical Package for the Social Science

S. schenckii - *Sporothrix schenckii*

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

RESUMO

O tratamento de eleição para a esporotricose na sua forma cutânea é o itraconazol. Este é um fármaco eficaz e com boa tolerância pelos pacientes, mas apresenta uma série de interações medicamentosas que dificultam o seu uso. A terbinafina, um derivado alilamina com atividade fungicida, tem seu uso descrito no tratamento da esporotricose cutânea com dosagens variáveis (250 mg a 1 g/dia). Entretanto, a posologia ideal não está estabelecida. Este estudo teve como objetivo avaliar a efetividade e segurança da terbinafina na dosagem de 250 mg no tratamento da esporotricose cutânea. Foram realizados dois estudos complementares em pacientes com esporotricose cutânea com terbinafina 250 mg/dia no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008: 1) um estudo descritivo em pacientes com contra-indicação ao uso do itraconazol ou interação medicamentosa de moderada a grave, 2) um estudo analítico de coorte bidirecional, comparando com o itraconazol 100 mg/dia. O grupo itraconazol foi selecionado randomicamente do banco de dados do serviço, após pareamento por idade e forma clínica. O *Sporothrix schenckii* foi isolado em cultivo de todos os pacientes, com idade entre 18 a 70 anos e que foram submetidos ao protocolo de atendimento que incluiu avaliação clínica, hemograma e bioquímica e consultas com periodicidade determinada. No estudo descritivo, foram selecionados 50 pacientes que apresentavam comorbidades e utilizaram medicamentos em que não era possível o uso de itraconazol (36% psicodélicos; 28% hipoglicemiantes; 18% hipolipêmicos; 16% bloqueadores do canal de cálcio; 8% anticonvulsivantes; 6,3% cardioprotetores; 6,3% antiácidos e anti-parkinsonianos 2,1%). A maioria (96%) curou em 14 semanas, variando de 2 a 42. A terbinafina foi suspensa em um caso por reação de hipersensibilidade (erupção cutânea) e não houve recidiva da micose. No estudo analítico de coorte bidirecional, foram incluídos 55 pacientes no grupo da terbinafina e 249 do itraconazol. A cura ocorreu respectivamente em 51 (92,7%) e 229 (92%) em média de 11 e 10,5 semanas. Em dois

pacientes foi necessário o aumento da dose da terbinafina para 500 mg por não resposta e uma paciente apresentou recidiva. No grupo do itraconazol dois necessitaram aumento da dose e três apresentaram recidiva. Os efeitos adversos foram quatro (7,3%) sem necessidade de suspensão do medicamento no grupo terbinafina e 19 (7,6%) com sua suspensão em dois pacientes no grupo itraconazol.

A terbinafina na dose de 250 mg/dia é uma opção para o tratamento da esporotricose cutânea sendo efetiva e bem tolerada.

Palavras-chave: 1. Esporotricose cutânea 2. tratamento 3. terbinafina 4. itraconazol 5. co-morbidades

ABSTRACT

The standard drug for the treatment of cutaneous sporotrichosis is itraconazole. This is an efficacious and tolerable drug, however its use is complicated by the risk of pharmacological interactions. Terbinafine is an allylamine class and fungicidal drug and its using is describing in few studies of cutaneous sporotrichosis treatment with ranging doses (125 mg to 1 g/day). There is no consensus regarding the optimal regimen and duration of terbinafine treatment in sporotrichosis. Two complementaries studies .were performed treating cutaneous sporotrichosis wih 250 mg/day terbinafine: between January 2005 to December 2008: 1) a descriptive study of cutaneous sporotrichosis for which 100mg/day itraconazole was contraindicated or resulted in severe or moderate pharmacological interactions 2) an analytic coorte bidirectional study comparing with itraconazole group. This group was randomized selected after age and clinical form from the data bank of the service. Every patient had definitive diagnosis made by isolation of *Sporothrix schenckii*, aged between 18 to 70 years and followed by a protocol that included clinical exam, complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, glucose, aminotransferases, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase and schedules visites. In a descriptive study, 50 patients were included (psycholeptics 36.0%, antidiabetic drugs 28.0%, hypolipemiant agents 18.0%, calcium-channel blockers 16.0%, anticonvulsants including carbamazepine, phenytoin and phenobarbital 8.0%, digoxin as cardiotropic agent 6.3%, antacids 6.3%, and antiparkinsonian agent 2.1%). The most of them were cured (94%) within a mean period of 14 weeks (2 to 42). Terbinafine was discontinued in one case due to hypersensitivity (skin rash) and there were no cases of clinical or mycological relapse. In an analytic coorte bidirectional study, 55 patients were included in a terbinafine group and 249 in itraconazole group. The most of them were cured in both groups 51 (92,7%) terbinafine and 229 (92%) itraconazole within a mean period of 11 e 10,5 weeks. Two patients had terbinafine and itraconazole dose increased to 500 mg and 200 mg a day. There were one case of clinical and/or mycological relapse in terbinafine group and three cases in itraconazole group. Adverse effects occurred in four (7,3%) and was not necessary discontinue the drug in terbinafine group, however, in

itraconazole group, it occurred in 19 (7,6%) and the drug was discontinued in two patients. The 250 mg/day terbinafine is an effective and well-tolerated alternative to drug therapy of cutaneous sporotrichosis.

Key words: 1- cutaneous sporotrichosis, 2 – treatment, 3-terbinafine, 4- itraconazole, 5 comorbidities

SUMÁRIO**CAPÍTULO 1****1**

INTRODUÇÃO

CAPÍTULO 2

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico	2
2.2 Etiologia	3
2.3 Epidemiologia	4
2.4 Patogênese	5
2.5 Aspectos imunológicos	6
2.6 Manifestações clínicas	6
2.7 Diagnóstico	7
2.8 Tratamento	9
2.9 Itraconazol	10
2.10 Terbinafina	12
2.11 Terbinafina e estudos relacionados ao <i>S. shenckii</i>	15
2.12 Estudos clínicos da terbinafina no tratamento da esporotricose	

cutânea 16

CAPÍTULO 3

17

RELEVÂNCIA DO TRABALHO

CAPÍTULO 4

OBJETIVO GERAL

19

CAPÍTULO 5

20

PACIENTES E MÉTODOS

20

CAPÍTULO 6

27

Terbinafine 250mg/day: An Effective and Safe Treatment of Cutaneous Sporotrichosis in Patients in whom Itraconazole use is not possible

CAPÍTULO 7

Esporotricose cutânea: estudo comparativo do tratamento com terbinafina 250mg/dia e Itraconazol 100mg/dia.

44

CONCLUSÕES GERAIS

60

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

61

ANEXOS

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

Existem poucos estudos sobre o tratamento da esporotricose. Atualmente, o itraconazol é o medicamento de eleição para o tratamento da esporotricose cutânea por ser eficaz e bem tolerado. Entretanto, por este fármaco ser metabolizado no fígado, pela isoenzima 3A4 do citocromo P450, que é uma via metabólica comum de muitos medicamentos, apresenta inúmeras interações medicamentosas. Contra-indicações absoluta ao seu uso, interações graves, moderadas e leves são descritas e vários destes medicamentos implicados são de uso rotineiro na prática clínica.

A terbinafina é um fármaco fungicida, consagrado na dermatologia pela sua excelente concentração em tecido adiposo, estrato córneo, derme, epiderme e unhas. Sua ligação com as enzimas microsossomais do citocromo P-450 é pequena (em torno de 5% da capacidade total), por isso acredita-se que não altere a disponibilidade de outros fármacos metabolizados por este sistema enzimático. As interações medicamentosas, entre a terbinafina e outros fármacos, ocorrem mas são em número restrito. Desde a década de 90, existem alguns estudos descrevendo a boa resposta do uso da terbinafina no tratamento da esporotricose, com doses que variam de 125 mg a 1 g/dia. Recentemente, vários estudos de sensibilidade *in vitro* destacam a potente atividade antifúngica da terbinafina em relação ao *S. schenckii*. Na epidemia de esporotricose sob a forma de zoonose que está ocorrendo no RJ, há um predomínio de pessoas na faixa etária da 4-5ª década (Barros *et al.*, 2004), década esta propensa a doenças cardiológicas e metabólicas, ao uso de medicamentos, possíveis interações medicamentosas e respostas diferentes a estes fármacos.

Na experiência do Serviço de Dermatologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, a terbinafina na dose de 250 mg por dia mostrou-se eficaz e bem tolerada pelos pacientes com esporotricose cutânea que apresentavam contra-indicação ao uso de itraconazol, motivando o grupo a realização de um estudo para uma melhor observação destes parâmetros. Com

isso, este trabalho tem como objetivo avaliar a efetividade e segurança da terbinafina 250 mg por dia no tratamento da esporotricose cutânea.

CAPÍTULO 2

REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Histórico

Em 1898, o fungo *Sporothrix schenckii* foi isolado pela primeira vez de um paciente de 36 anos apresentando abscesso em dedo e linfangite nodular em antebraço, pelo estudante de medicina Benjamin Schenck, do Hospital Johns Hopkins em Baltimore, Estados Unidos. Este fungo foi estudado pelo micologista Erwin F. Smith, que concluiu que o mesmo fungo pertencia ao gênero *Sporotrichum* (Schenck 1898). O segundo caso de esporotricose publicado, também foi nos Estados Unidos, Chicago, por Hektoen e Perkins em 1900, que descreveram o desenvolvimento de uma lesão no dedo de um menino após ser ferido com martelo. Esta regrediu espontaneamente. Tais autores isolaram o fungo e deram sua denominação atual, *S. schenckii* (Hekton & Perkins 1900).

A partir de 1903 a doença foi descrita na França por De Beurmann e Ramond. O fungo isolado foi chamado *Sporotrichum beurmanni* por Matruchot e Ramond, em 1905. Em 1910, Matruchot renomeia o fungo como *Sporothrichum schenckii*, nomenclatura que passou a ser utilizada pelos 50 anos subseqüentes (Rippon, 1988).

Ainda em 1903, Sabouraud sugeriu para De Beurmann e Ramond, a utilização do iodeto de potássio no tratamento da doença, o qual se mostrou terapia satisfatória até os dias de hoje (Kwon-Chung e Bennet, 1992).

Em 1907, Lutz e Splendore descreveram, no Brasil, a primeira infecção natural em ratos e os primeiros casos brasileiros.

Em 1912, foi descrito por Terra e Rabelo o primeiro caso de esporotricose no Rio de Janeiro e, desde então, casos isolados vêm sendo descritos em várias regiões do país (Donadel *et al.*, 1993).

Em 1956, Freitas e colaboradores descreveram o primeiro caso brasileiro de esporotricose transmitida por gato.

2.2 Etiologia

S. schenckii é um fungo dimórfico, patogênico tanto para os homens quanto animais. Pertence ao Reino Fungi, é organismo eucarioto, heterotrófico, sem mobilidade própria, apresentando parede celular rígida e quitinosa. Pertence à Divisão Ascomycota e à classe Pyrenomycetes, ordem Ophiostomatales e família Ophiostomataceae (Guarro *et al.*, 1999).

Em vida saprofítica ou em cultivo a 25°C, o *S. schenckii* se apresenta na forma filamentosa, como hifas hialinas, septadas, com conídios unicelulares de dois tipos: hialinos a marrons, pequenos, ovóides surgindo de dentículos distintos na porção apical de conidióforos e conídios demáceos grandes, ovóides, de parede grossa sendo observados ao longo da hifa, o que o distingue de outras espécies não patogênicas (St-Germain *et al.*, 1996). Macroscopicamente, se apresenta por uma cor branca inicialmente e assume gradativamente, ao formar conídios escuros, uma coloração marrom a preta (Kwon-Chung e Bennett, 1992).

Em parasitismo a 37°C, o *S. schenckii* se apresenta microscopicamente sob a forma de levedura unicelular ovalada, globosa e em forma de “charuto”, podendo ter um ou mais brotamentos (Chandler *et al.*, 1980). Macroscopicamente, sua colônia apresenta coloração bege amarelada e aspecto cremoso (Morris-Jones, 2002).

Os fatores de virulência do fungo parecem estar associados à composição da parede celular dos conídios e influenciados pelas condições ambientais (Lopes *et al.*, 1999). O *S. schenckii* sobrevive a mecanismos de fagocitose graças a produção de proteínas extracelulares e melanina. Além disso, sua parede celular contém uma substância exclusiva, a L-ramnose, que junto com glicopeptídeos formam as rhamnomananas, as quais também estão ligadas a patogenicidade do fungo (Kauffman, 1999).

Recentemente Marimon e colaboradores, 2007 sugeriram através de estudos fenotípicos e moleculares três novas espécies do complexo *S. schenckii*: *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana*.

2.3 Epidemiologia

A esporotricose é uma micose subcutânea de distribuição universal, predominando nas zonas tropicais e temperadas. Atualmente, as principais áreas endêmicas estão localizadas no Uruguai, México, Peru, África do Sul, Índia, Japão e Brasil (Conti-Diaz, 1980; Itoh *et al.*, 1986; Chakrabart *et al.*, 1994; Vismer e Hull, 1997; Pappas *et al.*, 2000; Barros *et al.*, 2004; Barros *et al.*, 2004). Nos Estados Unidos foram descritos relatos de casos provenientes da Bacia do Mississippi e do Missouri (Know-Chung e Bennet, 1992).

O solo é um dos principais reservatórios do *S. schenckii*, podendo ser isolado em estado de saprofitismo no solo, plantas, restos de vegetais, madeira, matéria orgânica em decomposição, boca e pêlo de animais (Saravanakumar *et al.*, 1996; Schell, 1998).

A infecção ocorre, mais comumente, por inoculação direta do fungo por traumatismo com espinhos, gravetos, arranhões e pequenos traumas. Entretanto, nem sempre a história de trauma está presente (Pappas *et al.*, 2000; Barros *et al.*, 2004). Em raros casos, particularmente em indivíduos imunossuprimidos, pode ocorrer infecção por inalação de conídios, causando infecção pulmonar e conseqüente disseminação do fungo para outros órgãos (Jaffar *et al.*, 1998).

A esporotricose não tem predileção por sexo, raça ou idade e não são necessários fatores predisponentes para o desenvolvimento das formas cutânea e subcutânea (Conti-Diaz, 1989). Em algumas regiões, a diferença na distribuição por idade e sexo está relacionada à ocupação e exposição ao fungo.

Atividades relacionadas a manipulação do solo ou vegetais e conseqüente traumatismo na pele são mais freqüentemente associadas a infecção pelo fungo (Conti-Diaz, 1989; Londero e Ramos, 1989; Rippon, 1988; Kauffman, 1999; Hajjeh, 1997; Lyon *et al.*, 2003). Habitualmente, os sítios de infecção são os membros inferiores e superiores (Rippon, 1988). Entretanto, no Peru e Japão há uma grande incidência de lesão na face (Kusuhara *et al.*, 1988; Pappas *et al.*, 2000). A transmissão de esporotricose de animais infectados, como gatos, cavalos, ratos, tatus, etc. tem sido descrita na literatura

(Marques *et al.*, 1993). No Uruguai, a caça a tatus representa uma das mais freqüentes formas de transmissão da doença (Conti-Diaz, 1989).

Alguns autores afirmam que a esporotricose seria uma doença de risco profissional ocorrendo, deste modo, em maior escala em países com grande expressividade no setor agrário e acometendo principalmente os habitantes da zona rural (Conti-Diaz, 1989).

Diversos surtos de esporotricose foram documentados em vários países sendo a maior epidemia descrita na África do Sul entre 1941 e 1944 onde cerca de 3300 mineradores foram infectados por farpas das vigas de madeira das minas contaminadas pelo fungo (Helm e Berman, 1947; Rippon, 1988; Arenas, 1994). Em 1988, nos Estados Unidos, especialmente no vale do Mississipi foram descritos surtos relacionados ao trabalho em florestas, com mudas de pinheiro e manipulação de musgo do estagno (MMWR). Entre 1992 e 1993, ocorreu nos Estados Unidos, uma microepidemia de esporotricose através da contaminação de pessoas pelo feno estocado numa casa abandonada, onde se realizavam festas de *Halloween* (Dooley *et al.*, 1997). Recentemente, entre 2000 e 2003, foi descrita no sudoeste da Austrália uma epidemia de esporotricose relacionado à exposição ao fungo presente no feno (Feeney *et al.*, 2007).

Surtos zoonóticos têm sido descritos relacionados à caça ao tatu no Uruguai e ao contacto com o gato. Os tatus não apresentam a infecção, mas podem inocular o fungo através de arranhadura. Possivelmente as condições da toca é que favorecem o crescimento do *S.schenckii*. Os gatos apresentam grande potencial zoonótico e podem veicular o fungos através de arranhadura, mordedura e secreções de feridas. Desde 1998 até os dias de hoje está ocorrendo a maior e mais duradoura epidemia de esporotricose sob forma de zoonose transmitida pelo gato no estado do Rio de Janeiro, ainda sem vias de controle (Schubach *et al.*, 2005).

2.4 Patogênese

Geralmente a infecção por *S. schenckii* segue-se após pequenos traumatismos, com rompimento da integridade da epiderme. Após inoculação, o fungo alcança as camadas mais profundas, onde o esporo sofre conversão para a forma parasitária (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Bennett, 1992). O fungo

pode permanecer no tecido subcutâneo, pode extender-se para os linfáticos subjacentes ou disseminar-se à distância por via hematogênica (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Bennett, 1992). Essa disseminação hematogênica é possível, porque o *S. schenckii* é capaz de interagir com células endoteliais *in vitro* e atravessá-las (Figueiredo *et al.*, 2004)

Outras vias de infecção, como inalação, são muito raras e determinam uma forma pulmonar primária, semelhante à tuberculose em sua apresentação clínica, pois a área apical do pulmão parece ser o sítio de infecção mais freqüente (Rippon, 1988).

A resposta imunológica do hospedeiro, assim como a carga parasitária e a profundidade da inoculação traumática e a tolerância térmica da cepa vão determinar a apresentação clínica da doença (Lopes *et al.*, 1999). Outro fator determinante é a virulência do parasito (produção de melanina, termotolerância e composição da parede celular).

2.5 Aspectos Imunológicos

Os mecanismos imunológicos envolvidos na prevenção e controle da esporotricose não estão completamente elucidados. Aparentemente tanto a resposta imune humoral quanto a celular estão envolvidos (Carlos *et al.*, 1992; Maia *et al.*, 2006). Os antígenos da parede celular ativam a resposta celular e os exoantígenos ativam a resposta humoral (Carlos *et al.*, 2003).

A resposta imune celular (Th1) parece estar implicada em todo o processo infeccioso. Na patogênese da esporotricose a resposta Th1 é de fundamental importância e é responsável por manifestações clínicas variadas (Uenotsuchi *et al.*, 2006). Entretanto, níveis de IL4 encontram-se muito elevados após a 5ª semana sugerindo a participação da resposta imune humoral (Th2) em estágios mais avançados (Maia *et al.*, 2006).

2.6 Manifestações Clínicas

A esporotricose é uma micose de evolução subaguda ou crônica e clinicamente pode ocorrer com uma variedade de expressões clínicas.

Na classificação clínica proposta por Sampaio e colaboradores, 1954, a esporotricose está agrupada nas formas cutâneo-linfática (mais frequente), cutâneo-localizada, cutâneo-disseminada e extracutânea.

A forma cutâneo-linfática é a mais freqüente. A lesão inicial (cancro de inoculação) caracteriza-se por lesão pápulo-nodular, eritematosa que evolui com aumento de tamanho e ulceração; surgem então novas lesões semelhantes ao longo do trajeto linfático até cadeia ganglionar regional. Esta forma localiza-se preferencialmente em membros superiores e face, correspondendo aos locais mais expostos ao trauma. O período de incubação varia de 3 a 30 dias (média 14 dias). As manifestações clínicas são poucas ou nulas, sendo caracterizadas por dor local e pequenas adenomegalias regionais e, mais raramente, com a presença de sintomatologia sistêmica (Azulay e Azulay, 1992).

A forma cutâneo-localizada (forma fixa) é menos comum e se caracteriza por lesão única, sem comprometimento linfático. As lesões são muito polimórficas e inespecíficas, podendo se apresentar como lesão papulosa ou pápulo-nodular que pode evoluir para formas verrucosas com ou sem ulceração (Azulay e Azulay, 1992)

A forma cutâneo-disseminada é relativamente rara e se caracteriza por várias lesões disseminadas pelo tegumento. Pode resultar da disseminação hematogênica, observada em pacientes imunossuprimidos; primariamente a partir da inalação ou ingestão do *S. schenckii*; e após inoculação cutânea do fungo, com disseminação secundária (Azulay e Azulay, 1992). Clinicamente pode se apresentar como pápulas, nódulos subcutâneos, lesões gomosas, úlcero-vegetantes e verrucosas. Pode também, haver freqüente sintomatologia sistêmica (Rippon, 1988; Know-Chung e Bennet, 1992). Essa forma ocorre especialmente em pacientes com comprometimento do sistema imunológico.

As formas extracutâneas são muito raras e de difícil diagnóstico, pois caracterizam-se por afetar um ou mais órgãos internos. Freqüentemente apresentam caráter oportunista e resultam, geralmente, de disseminação hematogênica após inalação ou ingestão de esporos, com febre e comprometimento do estado geral (Rippon, 1988). Pode haver acometimento de pulmões, ossos, articulações, fígado, olhos, sistema nervoso central, pele e trato genito-urinário (Know-Chung e Bennet, 1992). Alguns estudos sugerem

que esta forma está relacionada ao comprometimento de imunidade celular do hospedeiro, principalmente nos casos de AIDS e uso de drogas imunossupressoras (Jaffar *et al.*, 1998; Blair, 1999).

2.7 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da esporotricose se dá pelo isolamento do *S. schenckii* a partir de diferentes espécimes clínicos (biológicos) de lesões (Kauffman *et al.*, 2007).

A semeadura do fungo a 25° C em ágar Sabouraud com antibióticos resulta no aparecimento de colônias em três a cinco dias, caracterizando a fase filamentosa do fungo (Rippon, 1988). Deve-se esperar até quatro semanas para considerar a amostra negativa (Belknap, 1989). Como *S. schenckii*, apresenta dimorfismo térmico reversível, torna-se leveduriforme quando cultivado na estufa a 37°C em meio BHI (*agar brain heart infusion*). A conversão do fungo da forma filamentosa para a forma leveduriforme confirma definitivamente a etiologia do fungo. Em temperatura ambiente (25 a 30°C), as colônias apresentam aspecto membranoso e sulcado com pequeno micélio aéreo, com coloração que varia do bege claro ao negro. Quando incubadas a 37°C, as colônias são brancas e cremosas (Rippon, 1988).

O exame histopatológico costuma ser utilizado como diagnóstico sugestivo, pois geralmente mostra processo inflamatório com formação de granulomas e raramente revela elementos fúngicos. Esse granuloma pode exibir 3 regiões distintas: a central com infiltrado inflamatório com predomínio de polimorfonucleares e necrose; a intermediária compostas por células gigantes e epitelióides e a externa mostra vasos com proliferação endotelial e infiltrado linfocitário, plasmócitos, fibroblastos e alguns eosinófilos (Ramos e Silva, 1972). A visualização dos parasitos são raros (Morris-Jones, 2002), exceto nas formas disseminadas, vistos em formas de navetas (ou “charutos”) e/ou arredondadas. De acordo com a literatura, em 40% dos casos onde *S. schenckii* é visualizado em histopatológico, observa-se a presença de Corpo Asteróide, substância eosinofílica de forma radiada composta pelo complexo Ag-Ac, que se deposita na parede de alguns fungos.

O teste cutâneo (intradermoreação) com esporotriquina detecta reação de hipersensibilidade do tipo tardia (resposta imune celular). Não é utilizada

como rotina diagnóstica, uma vez que pode ser positiva em pacientes sem doença ativa e negativa nas formas extracutâneas e disseminadas (Ramos e Silva, 1972). A sua principal utilização é em inquéritos epidemiológicos para estudos de prevalência em determinadas áreas geográficas, já que é usualmente positiva em mais de 90% dos casos comprovados de esporotricose (Itoh *et al.*, 1986; Alchorne *et al.*, 1990).

Testes sorológicos têm sido utilizados para diagnóstico, sendo descritas várias técnicas, reações de imunodifusão dupla, imunoeletroforese e os testes de aglutinação em tubo e em partículas de látex. No entanto, técnicas imunológicas mais sensíveis começaram a ser padronizadas, como a detecção de anticorpos contra uma peptido-ramnomanana capaz de se ligar à concanavalina-A da parede celular do *S. schenckii* através de um teste formato ELISA demonstrando 100% de sensibilidade e baixo grau de reação cruzada com soro de pacientes com leishmaniose cutânea (Loureiro y Penha e Lopes-Bezerra, 2000). Esse método diagnóstico ainda não está estabelecido como rotina, uma vez que ainda não se obteve um teste de alta especificidade, devido às diversas infecções fúngicas.

Desde 1999, técnicas imunoenzimáticas vêm sendo utilizadas para diagnóstico da esporotricose. Foram descritas duas reações de Elisa com alta especificidade e sensibilidade, a primeira utilizando um antígeno purificado de parede celular da forma leveduriforme mostrando alto valor diagnóstico e controle de cura em todas as formas clínicas de esporotricose (Bernardes-Engemann *et al.*, 2005). A outra utiliza extrato bruto de cultivo da forma filamentosa do *S. schenckii* (Almeida-Paes *et al.*, 2007).

2.8 Tratamento

Para alguns autores, a esporotricose está esquecida da agenda da pesquisa de novas drogas (Bustamante e Campos 2004). O iodeto de potássio foi descoberto no século 19 e ainda hoje continua um dos medicamentos mais prescritos para o tratamento da esporotricose nas formas cutâneas por ser eficaz e de baixo custo. O seu mecanismo de ação é desconhecido. Tem sido sugerido que este sal atua na resolução dos granulomas através do aumento da proteólise. Outros sugerem que ele promova o aumento da fagocitose. É um fármaco de difícil utilização porque deve-se aumentar gradualmente a dose (de

5 até 30 – 40 gotas) para ser bem tolerada e ser administrada três vezes ao dia com água ou, preferencialmente, com suco ou leite.

Os efeitos adversos mais freqüentemente relatados são gosto metálico, náusea, vômitos, anorexia, epigastralgia e diarreia. Esses efeitos podem ser reduzidos pela diminuição da dose ou suspensão temporária do medicamento. Outros efeitos adversos menos freqüentes são: edema, mialgia, urticária, linfadenopatia, febre prolongada, periarterite nodosa, aumento das glândulas salivares, psoríase, entre outros. Com uso prolongado alguns pacientes podem apresentar sintomas de iodismo (acentuado gosto metálico e queimação na boca, sialorréia, sensibilidade nos dentes e gengivas e cefaléia) ou toxicidade pelo potássio (arritmias, fraqueza, confusão mental, parestesia em mãos). São contra-indicações ao uso de iodeto as doenças da tireóide, diminuição da função renal, hepatopatias graves, gestação e alergia conhecida ao iodo. O uso de diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina aumenta o risco de toxicidade (Schubach *et al.*, 2006). Outras reações adversas são: alterações tireoidianas, coriza e expectoração. Das manifestações cutâneas, se destacam o iododerma, erupção acneiforme, pústulas, eritemas, urticária e petéquias (Valle e Galhardo, 2004).

A anfotericina B é bastante efetiva nas formas disseminadas ou extracutâneas da esporotricose. Apresenta inúmeros efeitos adversos, além de toxicidade renal e cardíaca, usada em infusão endovenosa na dose de 0,25 a 1mg/kg/dia com dose total de 2 a 4 gramas, conforme a resposta clínica.

O fluconazol tem se mostrado menos eficaz sendo considerado uma droga de 2ª linha para o tratamento da esporotricose.

A aplicação diária de calor local (42 - 43°C) através de bolsa de água quente, fonte de infra vermelho ou método similar, por cerca de 15 minutos, 3 vezes ao dia, durante várias semanas estará indicada nas gestantes, que não deverão receber tratamento até o término da gestação. Caso o tratamento seja imperativo, deverá ser indicada a anfotericina B.

2.9 Itraconazol

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

No tratamento da esporotricose cutânea, a dose recomendada varia de 100 a 200 mg por dia. Em alguns trabalhos, demonstraram sucesso na dose de 100 mg num total de 222 pacientes (Barros *et al.*, 2004; Restrepo *et al.*, 1986; Meneses *et al.*, 1992; Noguchi *et al.*, 1999) e outro com 200 mg por dia em 18 pessoas (Conti-Diaz *et al.*, 1992). Recentemente foi publicado um estudo com cinco pacientes com esporotricose cutânea tratados em pulsoterapia de itraconazol (400mg/dia por 1 semana). A maioria (4/5) evoluiu para cura após uma média de 3 pulsos e meio (Bonifaz *et al.*, 2008).

O itraconazol é um derivado triazólico cujo mecanismo de ação é a inibição de enzimas dependentes do citocromo P450 levando a uma falha na síntese do ergosterol na membrana celular do fungo. Esta droga é metabolizada no fígado principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Por isso interage com medicamentos que são metabolizados por esta via (Katz, 1999). Estão descritas 132 interações medicamentosas de intensidades decrescentes: 19 delas implicam em contra-indicação absoluta ao seu uso, 38 em interação grave e 75 moderadas (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

As contra-indicações absolutas ao seu uso são com alfuzosina, alprazolam, astemizol, cisaprida, conivatam, derivados do ergot, dofetilide, eplerenone, levometadil, lovastatina, metisergida, midazolam, pimozine, quinidina, ranolazina, silodosina, sinvastatina, terfenadina e triazolam. O itraconazol aumenta os níveis séricos desses medicamentos, potencializando seus efeitos (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

O uso concomitante de medicamentos pode ser contra-indicado e classificado de acordo com os danos para os pacientes em leve, moderada e grave. Entende-se por interações graves, quando há risco de vida para o paciente e necessidade de intervenção médica para minimizar ou prevenir o dano. As interações moderadas podem provocar exacerbação da condição do paciente e/ou necessitar a troca do medicamento. As interações leves podem provocar manifestações clínicas limitadas, como aumento na frequência ou gravidade dos efeitos adversos, sem necessitar a troca do medicamento (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

Os medicamentos que apresentam interações graves com o itraconazol são amiodarona, aprepitante, atorvastatina, bretilium, cerivastatina,

ciclosporina, dasatinibe, diazepam, digoxina, disopiramida, efavirenz, eritromicina, etravirina, fentanil, fluticasona, halofrantrina, ibutilida, isoniazida, ixabepilona, lapatinibe, nevirapina, nilotinibe, repaglinida, rifabutina, rifampicina, salmeterol, sirolimus, sotalol, sunitinibe, tacrolimus, tensirolimus, venlafaxine, vinblastina, vincamine, vincristine, vincristine lipossomal, vindesine e vinorelbine (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

Os medicamentos que apresentam interações moderadas são acenocumarol, alfentanil, amlodipina, amprenavir, aninsidiona, aripiprazol, betametasona, bexaroteno, bicarbonato de sódio, budesonida, buspirona, busulfam, carbamazepina, cimetidina, cinacalcet, citrato bismuto de ranitidina claritromicina, corticotropim, cosintropim, deflazacorte, dexametasona, didanosina, docetaxel, dicumarol, esomeprazol, estrogênios, famotidina, felodipina, fenindiona, fenprocomom, fenitoína, fenobarbital, fesoterodine, fludrocortisona, fluocortolone, gefitinib, hidrocortisona, indinavir, isradipina, lansoprazol, loperamida, lopinavir, magaldrate, metilprednisolona, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nizatidina, omeprazol, pantoprazol, parametasona, prednisolona, prednisona, produtos que contenham alumínio, cálcio ou magnésio, rabeprazol, ranitidina, rifapentine, risperidone, ritonavir, rosuvastatina, roxatidina, saquinavir, sildenafil, telitromicin, tolterodina, trazodone, tipronavir, triamcinolona, triamcinolona, trimetrexato, vardenafil, verapamil e varfarina (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

Os medicamentos que apresentam interações leves com o itraconazol são cilostazol, fosamprenavir, mifepristone e modafinil (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

A alimentação também pode interferir nos níveis de itraconazol. Sabe-se, por exemplo, que o *grape-fruit* pode diminuir os níveis de absorção deste medicamento (Micromedex DrugDex. Itraconazole 2008).

Há relato que os hipoglicemiantes orais podem ter seus níveis alterados, mas não está especificada a intensidade desta interação (Martindale, 2007).

2.10 Terbinafina

A terbinafina é um derivado alilamina que atua interferindo na síntese do ergosterol através da inibição do epoxidase esqualeno da membrana celular

do fungo. Vem sendo utilizada desde a década passada e suas apresentações são oral e tópica. A biodisponibilidade da terbinafina é de 40% sendo bem absorvida por via oral. Sua ligação a proteínas plasmáticas é de 99% . A sua distribuição em tecidos é maciça e por ser um fármaco altamente lipofílico, atinge altas concentrações em tecido adiposo, estrato córneo, derme, epiderme e unhas. O seu metabolismo é hepático, principalmente, gerando dois metabólitos. Apresenta, também, ligação com as enzimas microssomais do citocromo P-450. Esta ligação é pequena (em torno de 5% da capacidade total), por isso acredita-se que não altere a disponibilidade de outras drogas metabolizadas por este sistema enzimático. Sua excreção é renal (80%) e em paciente com insuficiência renal e hepática o *clearance* da terbinafina diminui em 50%. A excreção nas fezes é de aproximadamente 20%. A meia vida do fármaco varia de 22 a 26 horas podendo chegar a 30 horas com doses elevadas (500 a 700 mg). A pele e tecido adiposo são os responsáveis pela meia vida de eliminação que é de 200 a 400 horas (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

As contra-indicações absolutas ao uso da terbinafina são hipersensibilidade aos produtos do fármaco e o medicamento deve ser usado com cautela em pacientes com doença hepática, imunodeficiência e insuficiência renal (*clearance* de creatinina <50 mL/min) (Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1996).

Embora estudos reprodutivos em animais não terem demonstrado efeitos teratogênicos, o seu uso não está liberado para grávidas. A terbinafina passa para o leite materno, não sendo indicada para mulheres que estejam amamentando (Sandoz Pharmaceuticals Corporation, 1996).

Estudos de sensibilidade *in vitro* revelaram atividade contra fungos filamentosos, alguns fungos dimórficos e demáceos. Atualmente, sua principal indicação é para infecções por dermatófitos. Respostas favoráveis também têm se observado na candidíase oral, aspergilose, cromoblastomicose, paracoccidioidomicose e esporotricose. Há um relato de uma surpreendente resposta favorável para o tratamento de leishmaniose cutânea em paciente HIV, que estava recebendo tratamento para *tinha corporis* e onicomicose (Balfour *et al.*, 1992). Boa resposta à dermatite seborréica também tem sido observada (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

A farmacovigilância de cerca de 10 000 pacientes aponta para a incidência baixa de efeitos adversos da terbinafina, entre eles sintomas gastrointestinais (4,7%); cutâneos (3,3%); neurológicos (mais comum cefaléia), (1,8%); distúrbio do paladar (0,6%) e alterações transitórias da função hepática com elevação de enzimas (0,1%) (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008). Entre as alterações gastrointestinais são relatados diarreia, alteração do paladar, epigastralgia, flatulência, dor abdominal e constipação (Balfour *et al.*, 1992). As manifestações cutâneas foram eritema multiforme, eritrodermia, urticária, pitíriase rósea, piora da psoríase, penfigóide bolhoso, pustulose exantemática generalizada aguda e lupus eritematoso (Gupta *et al.*, 1998). Aumento de parótida bilateral foi relatada com o uso do fármaco que regrediu após a sua suspensão (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

A discrasia sanguínea foi o efeito adverso considerado o mais grave relacionado à terbinafina e relatados em 14 pacientes (0.046%), incluindo agranulocitose, neutropenia e pancitopenia. As reações ocorreram em 4 a 10 semanas após o início do tratamento com um óbito (Kovacs *et al.*, 1994)

As alterações hepáticas com aumento de enzimas (transaminases, fosfatase alcalina, gama glutamiltransferase) foram observadas em até 4% de pacientes em uso oral do medicamento sendo que alguns necessitaram suspensão do medicamento. A função hepática retornou ao normal na maioria dos casos. Colestase e icterícia colestática foram observados em um paciente. Um caso de insuficiência hepática foi correlacionado ao fármaco. Por isso pacientes com doença hepática apresentam maior risco de desenvolver quadros de hepatotoxicidade (van't Wout *et al.*, 1994).

Outros para-efeitos relacionado à terbinafina foram anafilaxia, artralgia, mal estar, vertigem, tonteados, cefaléia, alterações nas lentes e retina, discromatopsia (visão verde), uveíte, aumento da creatinina, possível hematúria, disfunção erétil, febre, hiperglicemia e fadiga (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

Em relação às interações medicamentosas, a terbinafina não apresenta relatada contra-indicação ao uso com outro medicamento. Ela interage moderadamente com a varfarina, metoprolol, noritriptilina, ciclosporina e rifampicina e fracamente com a cimetidina. A cimetidina tem os seus níveis

plasmáticos aumentados (por provável diminuição do seu *clearance*). Desta forma, os pacientes que tiverem fazendo uso desta associação deverão ser avaliados quanto aos sinais de toxicidade do fármaco (diarréia, sintomas gastrointestinais, cefaléia e alterações de enzimas hepáticas). Por outro lado, a terbinafina aumenta o metabolismo da ciclosporina diminuindo os seus níveis séricos, devendo estes pacientes serem monitorizados quanto às concentrações plasmáticas. A terbinafina, ainda por mecanismo desconhecido, aumenta os sinais de toxicidade a noritriptilina. A rifampicina aumenta a metabolização da terbinafina e os pacientes em uso destes fármacos deverão ter seus níveis ajustados. Pacientes em uso de varfarina poderão ter sangramento ou necessidades maiores para atingir resposta terapêutica quando em uso de terbinafina por competição com proteínas plasmáticas. A terbinafina aumenta os níveis séricos do metoprolol, pois é um potente inibidor da enzima CYP2P6, que metaboliza este fármaco (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

Em relação à interação da terbinafina com alimentos, a terbinafina aumenta os níveis plasmáticos da cafeína por diminuição do seu *clearance* levando ao aparecimento de seus para-efeitos, como agitação, cefaléia e insônia (Micromedex DrugDex. Terbinafine 2008).

2.11 Estudos de *sensibilidade in vitro* do *S. schenckii* com a terbinafina

Estudos *in vitro* e clínicos apontam a terbinafina como um fármaco promissor no tratamento da esporotricose.

Koher e colaboradores (2004) ao estudarem a sensibilidade *in vitro* pelo teste de susceptibilidade a antifúngicos recomendado pelo Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI) de 34 isolados de *S. schenckii* na forma leveduriforme, observaram concentrações inibitórias mínimas (CIM) mais baixas de terbinafina (0.007 e 0.50 microg/ml) quando comparado ao itraconazol (0.062 e 4.0 microg/ml). Trilles e colaboradores, (2005) na avaliação de suscetibilidade de 34 isolados clínicos de *S. schenckii* e Meinerz e colaboradores (2007) ao estudar 12 isolados encontraram resultados semelhantes com essa mesma técnica (CLSI). Recentemente, Galhardo e colaboradores (2008), realizaram um estudo de sensibilidade *in vitro* de 64

isolados clínicos de *S. schenckii* frente a seis antifúngicos pelo método descrito pelo European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST), onde foi observado que a terbinafina, conjuntamente com a anfotericina B apresentaram a atividade *in vitro* mais potente ao *S. schenckii*, sendo superior ao itraconazol. Estes mesmos autores separaram os isolados clínicos por diferentes regiões geográficas e observaram que, embora existam diferenças de sensibilidade entre cepas de *S. schenckii* por local, a terbinafina demonstrou um perfil homogêneo entre estes isolados. Estes resultados foram confirmados por Marimon e colaboradores (2008) ao estudarem 92 isolados de *S. schenckii*.

2.12 Estudos clínicos da terbinafina no tratamento da esporotricose cutânea

O primeiro estudo clínico com a terbinafina no tratamento da esporotricose cutânea foi realizado em cinco pacientes tratados com 250 mg, duas vezes ao dia. A resposta clínica foi obtida numa média de 18 semanas em todos os pacientes. O tempo médio de negatização de cultivo do *S. schenckii* foi de 12 semanas (Hull e Vismer, 1992).

No Japão, em um estudo de fase III em 12 pacientes com esporotricose nas formas linfocutânea e fixa utilizando a terbinafina na dose de 125 e de 250 mg em pacientes, demonstrou que a mesma foi considerada bastante efetiva em sete casos, moderadamente efetiva em quatro e em um paciente levemente efetiva (Terbinafine Study Group, 1994).

Hay e colaboradores (1999) trataram com sucesso 13 pacientes com esporotricose cutânea em doses que variaram de 125 a 500 mg por dia.

Em 2001, Tanuma e colaboradores publicaram um relato de caso de um paciente masculino, 57 anos com esporotricose linfocutânea em antebraço esquerdo tratado com terbinafina 125 mg por 14 semanas, apresentando cura clínica e cultura negativa no momento da suspensão do tratamento.

Chapman e colaboradores (2003) realizaram um estudo multicêntrico (Brasil, Estados Unidos, Peru e Colômbia) para estudo da segurança e eficácia da terbinafina na dosagem de 500 mg a 1000 mg diários envolvendo 63 pacientes com esporotricose cutânea ou linfocutânea. No grupo tratado com doses maiores, a frequência de cura após o término de tratamento foi maior (87% versus 52% $p=0.004$), sendo que a recaída ocorreu somente no grupo de 500 mg/dia. Entretanto a incidência de efeitos adversos foi maior no grupo com

dose de 1000 mg de terbinafina, com a suspensão do medicamento em dois pacientes (por hemorragia gastrointestinal e dor abdominal progressiva). Sete pacientes não retornaram para o acompanhamento e um paciente quis se retirar do estudo. Recentemente, Bezerra e colaboradores (2006) relataram sua excelente experiência com terbinafina 250 até 500 mg/dia no tratamento da esporotricose cutânea.

CAPÍTULO 3

RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Desde 1998, está ocorrendo a maior e mais duradoura epidemia de esporotricose por transmissão zoonótica já registrada no mundo (Barros *et al.* 2001, Barros *et al.* 2004, Schubach *et al.* 2004, Schubach *et al.* 2005). No IPEC, no período de 1998 a 2001, Barros e colaboradores (2004) avaliaram 178 casos de esporotricose e, posteriormente, mais 572 pacientes foram avaliados no período subsequente de 2002 a 2004 (Martins, 2006), sendo que, apesar do aumento progressivo dos casos no decorrer dos anos, as medidas de frequência mantiveram os mesmos padrões do período anterior. Estes números contrastam-se com os anos anteriores (1987 a 1997) onde foram descritos apenas 13 casos de esporotricose, sendo apenas dois associados à arranhadura por um gato doente.

A epidemia está concentrada em áreas mais pobres do Rio de Janeiro: foco central nos municípios da região metropolitana e, no município do Rio de Janeiro, nos bairros do subúrbio. A doença é mais comumente observada em

mulheres que desenvolvem atividades no domicílio, proporcionando contato direto seus animais domésticos, principalmente os gatos.

Dos 178 pacientes avaliados por Barros e colaboradores (2004), 156 (90,7%) tiveram contato com gato doente e 97 (87,4%) foram mordidos ou arranhados por esses gatos. Os gatos com esporotricose muitas vezes desenvolvem a forma disseminada da doença e constituem um potencial zoonótico devido à riqueza parasitária que exibem. Desta forma, por serem animais domésticos, convivem com os humanos. Entretanto pela sua natureza, têm hábitos de circular pela vizinhança, podendo entrar em contato com outros gatos doentes, com o solo e vegetação contaminados (Barros *et al.*, 2004), mantendo a dinâmica da infecção. Os cães provavelmente não estão envolvidos na transmissão da esporotricose, tendo em vista a escassez de elementos fúngicos nas lesões e a ausência do patógeno na cavidade oral desses animais. Também não há relatos de casos humanos associados à transmissão canina (Schubach *et al.*, 2006)

A forma cutâneo-linfática da doença tem sido a mais freqüente, seguida das formas cutânea localizada e cutânea disseminada. O itraconazol na dose de 100 mg tem sido eficiente para cura da esporotricose cutânea em 90% dos pacientes tratados, com boa tolerabilidade e sem alterações laboratoriais importantes. Vem sendo também salientado, em ambos os períodos estudados, formas clínicas pouco comuns como envolvimento de mucosas nasal e conjuntival, isoladas ou associadas a formas cutâneas clássicas. Um outro aspecto interessante são as manifestações de hipersensibilidade, descritas pela primeira vez relacionadas a esporotricose, como eritema nodoso e eritema multiforme (Galhardo *et al.* 2002, 2005).

No decorrer dos anos seguintes, a partir do ano 2005, com a consolidação da epidemia, temos observado além do crescente número de casos, mudanças em alguns perfis da micose. Neste período foi observado um aumento crescente de casos nos extremos etários (<5 anos e >80 anos), aumento da faixa etária média dos pacientes e de co-morbidades. Isto nos motivou a buscar alternativas para o tratamento da esporotricose cutânea.

CAPÍTULO 4

OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade e segurança da terbinafina 250 mg/dia no tratamento da esporotricose cutânea.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a efetividade da terbinafina 250 mg/dia em pacientes com contra-indicação ao uso do itraconazol ou naqueles que apresentem interação medicamentosa moderada a grave, avaliando efeitos adversos.
2. Comparar a efetividade da terbinafina 250 mg/dia com o itraconazol 100mg/dia no tratamento da esporotricose cutânea em pacientes que não apresentem co-morbidade ou uso de outros medicamentos.
3. Descrever a frequência, tipo e gravidade dos eventos adversos ocorridos durante o tratamento.

CAPÍTULO 5

PACIENTES E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo - compõe-se de duas abordagens:

5.1.1 Estudo descritivo dos casos tratados com terbinafina 250 mg no IPEC, no período de julho de 2005 a setembro de 2007. Estes pacientes utilizaram este medicamento por fazer uso de outra droga que contra-indicava o emprego de itraconazol ou implicasse em interação classificada como acentuada ou moderada com itraconazol.

5.1.2 Estudo de coorte bidirecional, comparando a efetividade da terbinafina 250mg/dia com o itraconazol 100 mg. Foram incluídos pacientes tratados com terbinafina em 2007 e 2008, e itraconazol entre janeiro de 2005 e dezembro de 2008. Estimou-se um total amostral de 55 pacientes. Os pacientes de itraconazol 100 mg foram selecionados aleatoriamente entre os disponíveis no banco de dados institucional pareado por idade e forma clínica com o grupo que recebeu terbinafina. Os pacientes do grupo itraconazol foram procedentes

da mesma epidemia, com igual forma de transmissão da esporotricose e cumpriram o mesmo protocolo para diagnóstico e acompanhamento do tratamento.

5.2 Casuística

5.2.1 Estudo descritivo: Foram incluídos todos os pacientes tratados com a terbinafina no período de julho de 2005 a setembro de 2007.

5.2.2 Estudo de coorte: Foram incluídos 55 pacientes até julho de 2008 com esporotricose cutânea (linfática ou fixa) na faixa etária de 18 a 70 anos, que receberam terbinafina 250 mg/dia, e também selecionados 249 que receberam itraconazol 100 mg/dia.

5.3 Tamanho Amostral

Foram considerados os aspectos abaixo:

Exeqüibilidade, tanto pela velocidade de captação do ambulatório, quanto os limites de tempo para execução da tese;

Limitação ética, pela impossibilidade de compor um grupo de comparação concorrente em pacientes idosos com co-morbidades e uso de medicamentos que contra-indiquem o uso de itraconazol;

- ✓ Custo, tendo em vista o montante já investido no tratamento da coorte de itraconazol 100 mg desde 2005.

5.4 Critérios de elegibilidade:

O protocolo de atendimento no ambulatório de referência seguiu os critérios, procedimentos e parâmetros abaixo descritos. Os que preencheram critérios de inclusão e concordaram em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

5.4.1 Inclusão

- ✓ Quadro clínico de esporotricose cutânea (linfocutânea e fixa) com comprovação micológica em cultivo de *S.schenckii*.

- ✓ Fazer uso de medicamentos que apresentaram contra-indicação ao uso concomitante com itraconazol ou interação classificada como grave ou moderada, para inclusão no estudo descritivo.
- ✓ Pacientes hígidos que não estavam utilizando medicamentos, nem apresentavam co-morbidades para o estudo analítico de coorte

5.4.2 Exclusão

- ✓ Qualquer elevação de enzimas hepáticas e de escórias nitrogenadas acima do valor da normalidade na coleta do exame inicial
- ✓ Gravidez e lactação.
- ✓ Tratamento prévio para esporotricose.
- ✓ História de hepatopatia.
- ✓ Uso concomitante de medicamentos que interagissem com a terbinafina (cimetidina, ciclosporina, noritriptilina, rifampicina e varfarina).
- ✓ História de hipersensibilidade à terbinafina.

5.5 Diagnóstico da esporotricose:

Foi estabelecido pelo isolamento do *S. schenckii* nos espécimes clínicos (exsudatos e fragmentos de pele) coletados através de *swab*, aspirados e biopsias de pele. O exame micológico seguiu a seguinte rotina: microscopia direta com hidróxido de sódio 10% e semeadura em meio Sabouraud-dextrose-água, água-Mycobiotic (Difco) com cloranfenicol (400 mg/L) e micosel (Mycobiotic Agar – DIFCO) a 25 °C. Os isolados foram estudados quanto à sua morfologia macroscópica e microscópica a 25°C. Os isolados com morfologia miceliana compatível com *S. schenckii* foram semeados em Agar BHI sólido adicionado de extrato de levedura (3g/L), incubados a 37° por sete dias, para observação do dimorfismo.

5.6 Procedimentos de evolução (tabela 1):

- ✓ Avaliação clínica que incluiu exame físico completo. Na avaliação dermatológica: número de lesões, tamanho e linfadenomegalia.
- ✓ Fotografia das lesões.
- ✓ Exame micológico.
- ✓ Exames de sangue: hemograma, uréia, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, bilirrubinas totais, glicose, sódio e potássio.

5.7 Acompanhamento dos pacientes:

- ✓ As visitas ambulatoriais foram a cada 15 dias após o início do tratamento e a partir do 2º mês, mensalmente até o 12º mês. As amostras foram coletadas durante o tratamento em intervalos de 4 semanas até o término do tratamento.
- ✓ A presença da efetividade e efeitos adversos foram avaliados.
- ✓ Em caso de falta à consulta, contato telefônico foi realizado, agendando-o para uma próxima consulta.

Tabela 1: Procedimentos de evolução habitualmente realizados

Procedimentos	Pré-inclusão	inclusão 0	15º dia	1º mês	2º mês	3º mês	4º mês	5º mês	6º mês	7º mês	8º mês	9º mês	10º mês	11º mês	12º mês
Avaliação clínica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Micológica	X														
Hemograma*	X					X		X*							X
Bioquímica*	X	X				X		X*							X
Fotografia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

*Estes exames serão repetidos caso o paciente esteja ainda em uso do medicamento.

5.8 Parâmetros de interesse – Desfechos primários e secundários:

5.8.1 Cura clínica: definida como cicatrização das lesões (epitelização, ausência de crostas, de infiltração e eritema).

5.8.2 Recidiva: retorno da lesão após cicatrização com isolamento do fungo.

5.8.3 Tempo de tratamento: tempo decorrido entre o início do tratamento até a cura clínica.

5.8.4 Falha terapêutica: piora das lesões após decorridos três meses de tratamento ou manutenção do tamanho inicial das lesões no 6º mês de tratamento sempre associado ao isolamento de *S.schenckii* das lesões.

5.8.5 Avaliação de efeitos adversos: foi realizada de acordo com tabela de graus de toxicidade clínica e laboratorial. Sua relação com o medicamento, consultou-se o guia farmacêutico segundo as categorias de causalidade definida como provável, possível, improvável, condicional/não classificado e não acessível/não classificável (OMS).

5.8.6 Perdas de acompanhamento: ausência à consulta por 35 dias ou interrupção do tratamento por 15 dias seguidos.

5.9 Monitoramento dos pacientes:

Seguem abaixo critérios utilizados para a suspensão do tratamento com terbinafina:

- ✓ Necessidade do uso de medicamentos que podem interagir com a terbinafina durante o acompanhamento que são: cimetidina, rifampicina, varfarina e ciclosporina.
- ✓ Desejo do paciente em encerrar a sua participação na pesquisa.
- ✓ Falha terapêutica
- ✓ Presença de efeito adverso: grau 1 de toxicidade laboratorial e toxicidade clínica grau 2 descritas nas Tabelas 2 e 3, adaptadas “Aids Table for Grading Severity of Adult Adverses Experiences” (Aactg, 1992).
- ✓ Evento provável segundo as categorias de causalidade da OMS.

Estes casos foram avaliados pelo médico dermatologista quanto a melhor conduta clínica e opção de tratamento.

Tabela 2: Graus de toxicidade laboratorial

Toxicidade Laboratorial	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 diálise
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

Tabela 3: Graus de toxicidade clínica

Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma 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; provavelmente 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	vesiculação,	Dermatite

máculo-papular	descamação	exfoliativa,
difuso ou	úmida, ulceração	lesões mucosas,
descamação		Stevens
seca		Johnson, eritema
		multiforme,
		necrose
		necessitando
		desbridamento

5.10 Local da pesquisa:

O recrutamento e acompanhamento clínico dos pacientes foi realizado no ambulatório de Micologia, a realização dos exames micológicos no Laboratório de Micologia/Setor de Diagnóstico Micológico e a dispensação dos medicamentos pelo Serviço de Farmácia Clínica do IPEC.

5.11 Plano de Análise de Dados:

5.11.1 Desfechos primários:

- ✓ Cura clínica
- ✓ Tempo de tratamento.

5.11.2 Desfechos secundários:

- ✓ Avaliação de efeitos adversos
- ✓ Presença de recidiva

5.12 Avaliação dos Dados:

Os dados clínicos e laboratoriais foram incluídos no programa estatístico SPSS V 14.0. Foram descritas as frequências relativas das variáveis independentes categóricas e nominais sócio-demográficas, clínicas e dos desfechos primários e secundários. Foram descritas as médias, medianas e desvios padrões das variáveis contínuas (idade, tempos até a cura, de tratamento, de doença, até recidiva). Foram apresentados IC de 95%.

CAPÍTULO 6

O tratamento de eleição da esporotricose cutânea é o itraconazol. Entretanto, apresenta inúmeras interações medicamentosas, a maioria de uso rotineiro na prática clínica, que dificultam o seu uso. A terbinafina tem sido utilizada com êxito no tratamento da esporotricose cutânea com doses variáveis (125mg a 1g/dia). Diferente do itraconazol possui um número restrito de interações medicamentosas. Isto nos motivou a realizar um estudo com a terbinafina na dose de 250 mg/dia em pacientes com esporotricose cutânea que não poderiam utilizar o itraconazol.

Terbinafine (250 mg/day): An Effective and Safe Treatment of Cutaneous Sporotrichosis in Patients in Whom Itraconazole Use is not Possible

Manuscrito submetido à revista Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology em 01 de Janeiro de 2009. JEA VD 2009-0001

Resubmetido em 16 de março de 2009 após correção sugerida pelos revisores.
JEAVD 2009-0001R1

Glaucia Francesconi do Valle¹, Antonio Carlos Francesconi do Valle¹, Sonia Lambert Passos², Rosani Santos Reis³, Maria Clara Gutierrez Galhardo¹

¹Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa, ²Laboratório de Epidemiologia Clínica, and ³Laboratório de Micologia, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil

Background There are few studies on the treatment of sporotrichosis. The standard drug used is itraconazole. However, the use of itraconazole is limited by its interaction with other drugs. **Objective** To evaluate the effectiveness and safety of 250 mg terbinafine for the treatment of cutaneous sporotrichosis in patients in whom itraconazole use is not possible. **Methods** We performed a descriptive study of cutaneous sporotrichosis cases treated with 250 mg terbinafine for which itraconazole was contraindicated or resulted in severe or moderate pharmacological interactions. Sporotrichosis was diagnosed based on the isolation of *S. schenckii*. **Results** Fifty patients seen between July 2005 and September 2007 were included. Forty-five (92%) patients reported contact with a sick cat and 47 (94%) presented comorbidities (high blood pressure: 64.0%; diabetes mellitus: 30.0%; dyslipidemia: 16.7%; depression: 10.0%; migraine: 2.1%; Parkinson's disease: 2.1%; peptic ulcer disease: 2.1%; heart failure: 2.1%, and arrhythmia: 2.1%). All patients used some medication interacting with itraconazole (psycholeptics: 36.0%; antidiabetic agents: 28.0%; hypolipemiant agents: 18.0%; calcium-channel blockers: 16.0%; anticonvulsants: 8.0%; cardiotropic drugs: 6.3%; antacids: 6.3%, and antiparkinsonian agent: 2.1%).

Most patients (96%) were cured within a mean period of 14 weeks. The drug was discontinued due to a skin rash in one patient. There were no cases of recurrence of the mycosis within a mean follow-up period of 37 weeks.

Conclusions This study suggests that 250 mg/day terbinafine is an effective and well-tolerated alternative to drug therapy of cutaneous sporotrichosis in a population in which itraconazole use is not possible.

INTRODUCTION

Sporotrichosis is a subacute or chronic mycosis caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*, which is acquired by traumatic inoculation of contaminated soil, plants and organic matter. The lesions are usually limited to the skin, subcutaneous tissue and surrounding lymph vessels. The disease rarely spreads to other organ systems or is primarily systemic. Sporotrichosis predominates in tropical and temperate zones, and the main endemic areas are found in Japan, India, South Africa, Mexico, Brazil, Uruguay, and Peru^{6,17,18,24}.

Itraconazole is currently the treatment of choice for cutaneous sporotrichosis¹⁵, although its use is complicated by the risk of pharmacological interactions. Itraconazole is metabolized by the liver through the cytochrome P450 isozyme 3A4 pathway, a metabolic pathway shared by many drugs routinely used in primary care.

Potassium iodine treatment is an effective and low-cost option for cutaneous sporotrichosis. However, the administration schedule of the drug is complicated, the frequency of adverse events is high, and its mechanism of action is unknown. Fluconazole is considered to be a second-line drug due to its lower efficacy compared to itraconazole. Amphotericin B is effective but is reserved for the disseminated forms of the disease.

Terbinafine is a fungicidal drug used in dermatology because of its excellent concentration in fat tissue, corneal extract, dermis, epidermis, and nails. Binding of the drug to microsomal cytochrome P450 enzymes is low (approximately 5% of total capacity), thus not affecting the bioavailability of other drugs metabolized by this enzyme system²². Clinical trials and case reports^{5,11,13,32,33} investigating the use of terbinafine for sporotrichosis treatment, with doses ranging from 125 mg to 1 g/day, suggested that the drug is safe and

effective in the treatment of cutaneous sporotrichosis. However, there is no consensus regarding the optimal regimen and duration of terbinafine treatment in sporotrichosis.

The cat-transmitted sporotrichosis epidemic occurring in Rio de Janeiro since 1998 is characterized by a predominance of patients ≥ 50 years^{1,2}. An association with comorbidities and the consequent use of drugs that may interact with itraconazole are commonly observed in this age group.

The objective of the present study was to evaluate the effectiveness and safety of 250 mg/day terbinafine for the treatment of cutaneous sporotrichosis in patients in whom itraconazole use is not possible.

MATERIAL AND METHODS

A descriptive study was conducted involving cutaneous sporotrichosis cases, fixed or lymphocutaneous form, seen between July 2005 and September 2007. The patients were followed up at the mycology outpatient clinic of Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), a research institution affiliated to Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), and a national referral center for the treatment of subcutaneous and systemic mycoses. The study was approved by the Ethics Committee of IPEC/Fiocruz.

Patients with cutaneous sporotrichosis using other drugs contraindicating the use of itraconazole or implicated in severe or moderate pharmacological interactions were included²¹. These drugs were classified according to the 2nd level of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification of the World Health Organization (WHO). Excluded were patients with abnormal liver enzymes, blood urea nitrogen or creatinine upon initial blood collection, pregnant and breastfeeding women, patients previously undergoing sporotrichosis treatment, patients with a history of liver disease, patients taking drugs that interact with terbinafine (cimetidine, cyclosporine, nortriptyline, rifampicin, and warfarin), and patients with a history of hypersensitivity to terbinafine.

In the case of a clinical suspicion of cutaneous sporotrichosis, skin specimens were obtained (exudate, scrapping and skin biopsy) and cultured, and the definitive diagnosis was made by isolation of *S. schenckii* as described previously¹.

The following laboratory tests were performed at baseline, at 12 weeks, and at the end of the study: complete blood count, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, glucose, aminotransferases, alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase. In the case of clinical complications, the patient was submitted to the appropriate exams.

The duration of treatment was about 12 weeks when clinical cure was obtained. Criteria of cure were the healing of the lesions, epithelization, and absence of crusts, infiltrates and erythema. Treatment failure was defined as the persistence or worsening of the size of the initial lesion after 12 weeks of treatment. In this case, the terbinafine dose was increased to 500 mg/day. In the case of the lymphocutaneous form, patients were classified as responders to treatment when almost all lesions involuted and only one or two active lesions persisted after 12 weeks. Adjuvant therapy consisted of cryotherapy (2 cycles of 15 s) at intervals of 4 weeks and/or lesion curettage (one episode).

Effectiveness was evaluated based on the proportion of cured patients. Recurrence, defined as the relapse of lesion(s) with isolation of *S. schenckii* after clinical cure, was used as secondary endpoint.

Outpatient visits were scheduled on days 15 and 30 after the beginning of treatment, and then once a month thereafter until 12 months. If the patient did not attend the visit, he/she was contacted by telephone to attend the next scheduled visit.

All clinical and laboratory adverse events were evaluated regarding their severity and relationship with the study drug, through pharmaceutical guide consulting according to the categories of causality of WHO: probable, possible, not probable, conditional/not classified, and not accessible/not classifiable.

Simple frequency measures using means and medians were calculated.

RESULTS (Table 1)

Clinical and Epidemiological Characteristics of Sporotrichosis

Fifty patients were included in this study: 41 (82%) women and 9 (18%) men, with a median age of 57, mean of 56 (95% CI: 52.0 to 60.0), range: 26 to 81 years. Forty-nine (98%) patients presented an epidemiological history of

sporotrichosis, including contact with a sick cat in 45 (92%), traumatic inoculation of contaminated plants in 2 (4%), and contact with a rat in 1 (2%). Among patients with an epidemiological history of contact with a cat, 30 (61%) reported scratches, 5 (10%) reported bites, 2 (4%) reported scratches and bites, and 8 (16.3%) only had contact without trauma. Thirty-nine (78%) patients had the lymphocutaneous form of sporotrichosis and 11 (22%) had the fixed form.

Associated Diseases and Drugs Used

Comorbidities were observed in 47 (94%) patients, including high blood pressure in 32 (64.0%), diabetes mellitus in 15 (30.0%), dyslipidemia in 8 (16.7%), depression in 5 (10.0%), and migraine, Parkinson's disease, peptic ulcer disease, heart failure, and arrhythmia in 1 patient each (2.1%). The remaining 6% of patients did not present any comorbidity. However, these patients reported sleep disorders and used drugs contraindicating the use of itraconazole.

All patients were taking some medication that interacts with itraconazole: 36 (72.0%) only used one drug, 12 (24.0%) used two drugs, one patient (2.1%) used three drugs, and one (2.1%) used four drugs. The most frequently used groups of drugs were: psycholeptics (36.0%, 18/50), antidiabetic drugs (28.0%, 14/50), hypolipemiant agents (18.0%, 9/50), calcium-channel blockers (16.0%, 8/50), anticonvulsants including carbamazepine, phenytoin and phenobarbital (8.0%, 4/50), digoxin as cardiotropic agent (6.3%, 3/50), antacids (6.3%, 3/50), and antiparkinsonian agent (2.1%, 1/50).

Clinical Response to Terbinafine and Medication Tolerability

Forty-eight (96%) patients were cured within a period of 2 to 42 weeks (mean of 14 weeks). Two patients did not conclude the treatment, one was lost to follow-up and one due to adverse effects. An increase of the terbinafine dose due to persistence or worsening of the size of the initial lesion after 12 weeks of treatment was not necessary in any case.

Six (12%) patients presented adverse effects related to terbinafine, including one classified as probably related. In this case, the drug was discontinued due to a skin rash on treatment day 14 (Table 1, case 6). The remaining adverse effects were classified as possible (5 patients) and did not

require the discontinuation of terbinafine treatment. Gastric pain was observed in 2 (4.2%) patients and nausea in 1 (2.1%) within the first two weeks of treatment. Two patients (4.2%) presented a two-fold increase of baseline gamma-glutamyltransferase levels within the first 4 weeks of treatment.

Follow-up

There were no cases of clinical or mycological relapse within a mean post-treatment follow-up period of 37 weeks (range: 20-60 weeks).

Adjuvant Therapy

Five (10.0%) patients received adjuvant therapy: 2 (4.3%) underwent curettage, 2 (4.3%) received cryotherapy, and 1 (2.1%) was submitted to both curettage and cryotherapy.

DISCUSSION

The present series corresponded to approximately 16% of the patients followed up at the mycology outpatient clinic of IPEC/Fiocruz within the study period (2005-2007). Most patients were women (84%) of advanced mean age treated for high blood pressure (64%) or diabetes (30%). In the cat-transmitted zoonotic sporotrichosis epidemic occurring for more than 10 years in Rio de Janeiro, women are more exposed to the disease because transmission occurs near and inside home and women are usually involved in domestic activities and in the care of sick animals^{1,2}.

The population studied did not receive itraconazole because the patients were taking drugs contraindicating its use or presented severe to moderate interactions. Terbinafine 250 mg/day was chosen in these cases, due to the impossibility of serum monitoring of the drugs.

Administration of terbinafine at a dose of 250 mg was chosen based on *in vitro* studies demonstrating an excellent sensitivity profile of *S. schenckii*, as well as on clinical reports showing successful treatment of cutaneous sporotrichosis with this dose^{11,13,32,33}. Terbinafine has shown low minimum inhibitory concentrations (0.007-0.5 µg/mL) against the fungus in *in vitro* studies, and some investigators reported terbinafine to be the most active drugs among other antifungal agents tested, including itraconazole and amphotericin

B^{8,16}. Although differences in sensitivity among *S. schenckii* strains from distinct geographic regions have been reported, terbinafine showed a homogeneous profile among these strains^{7,16}.

Open label studies investigating the treatment of cutaneous sporotrichosis with 50-250 mg/day itraconazole have shown 84-100% efficacy within a mean period until cure of 44 to 130 days^{4,15}. In the present study, the incidence of sporotrichosis cure was 86% when considering exclusive treatment with terbinafine, and 94% when adjuvant therapy (cryotherapy, curettage or both) was administered. These results are excellent considering that the study population presented comorbidities, especially diabetes, which are associated with macro and microangiopathies, delaying the healing process, as well as altered mechanisms of response to infections³.

Some patients with lymphocutaneous sporotrichosis, who presented involution of almost all lesions after 12 weeks but persistence of one or two active lesions, were submitted to cryotherapy and curettage. These lesions were considered to be “encysted”, with consequent difficulty of antifungal penetration. In the present study, adjuvant therapy was necessary in 5 patients (Table 1) who showed a good response. Cryotherapy is often used as single treatment for other types of subcutaneous mycosis such as chromoblastomycosis. We consider it to be an alternative to adjuvant therapy of sporotrichosis.

Chapman *et al.*⁵ advocated higher terbinafine doses of 500 to 1000 mg for the treatment of cutaneous sporotrichosis. These authors conducted a multicenter randomized trial in four countries (United States, Brazil, Colombia and Peru) involving 63 patients, most of them males. The frequency of cure was higher in the group treated with 1000 mg (87% versus 52%, $p=0.004$). However, the incidence of adverse effects was also higher, with two patients requiring discontinuation of the drug due to gastrointestinal bleeding and progressive abdominal pain. Recurrence was only observed in the group receiving 500 mg/day.

One explanation for the present finding that patients with cutaneous sporotrichosis were successfully treated with a lower dose of terbinafine might be related to the fact that the study was conducted at a single center involving a homogenous population originating from the same epidemic. According to a

previous study⁸, the strains of this epidemic have shown excellent *in vitro* sensitivity to terbinafine.

In the present study, 250 mg terbinafine was well tolerated and, although the overall incidence of adverse events was relevant (12%), most effects were of mild or moderate intensity. It should be emphasized that definitive drug discontinuation was required in only one case because of hypersensitivity the most frequently reported cutaneous adverse affect (6%) in cases treated with terbinafine²⁹.

The present results suggest that 250 mg/day terbinafine is an effective and well-tolerated alternative to drug therapy of cutaneous sporotrichosis in a population in which itraconazole use is not possible. Further controlled and randomized trials are necessary to test the hypothesis related to this daily dose.

REFERENCES

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

1. Barros MB, Schubach AO, Galhardo MCG *et al.* Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 2003; **42**:677-681.
2. Bub JL, Olerud JE. Diabetes Mellitus. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz I), sixth edn. McGrawHill: 2003;1651.
3. Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; **2**(1):85-94.
4. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, *et al.* Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses* 2004; **47**(1-2):62-68.
5. Conti Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathologia* 1989; **108**:113-116.
6. Coskun B, Saral Y, *et al.* Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodine: Case report and review of literatura. *Mycopathologia* 2004; **158**: 53-56.
7. Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle ACF, *et al.* Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from

- a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Medical Mycology* 2008; **46**(2):141-151.
8. Gupta AK, Lynde CW, Lauzin GJ, *et al.* Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 cases reports and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1998; **138**:529-532.
 9. Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**:S37-S41.
 10. Hay RJ. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. *Br J Dermatol* 1999; **141** Suppl 56:36-40.
 11. Hiratani T, Asagi Y, Yamaguchi H. Evaluation of in vitro antimycotic activity of terbinafine, a new allylamine agent. *Med Mycol* 1991; **37**:323-332.
 12. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992; **126** Suppl 39:51-55.
 13. Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cien* 2006; **78**(2):293-308.
 14. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:1255-1265.
 15. Kohler LM, Monteiro PC, Hahn RC, *et al.* In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to ITC and terbinafine. *J Clin Microbiol.* 2004; **42**(9):4319-4320.
 16. Kusahara M, Hachisuka H, Sasai Y. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia* 1988; **102**:129-133.

17. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Sporotrichosis. In: *Medical mycology* (Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds), Philadelphia: Lea & Febiger, 1992; 707.
18. Marimon R, Serena C, Gené J, *et al.* In vitro antifungal susceptibilities of five species of sporothrix. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; **52**(2):732-734.
19. Meinerz ARM, Nascente PS, Schuch LFD, *et al.* Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *Sporothrix schenckii* frente à terbinafina e itraconazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; **40**(1):60-62.
20. Micromedex DrugDex. E MARTINDALE Itraconazole-The Complete Drug Reference
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/Itracozazole/SearchOption/BeginWithReference (last accessed 12 december 2008).
21. Micromedex DrugDex E MARTINDALE Terbinafine - The Complete Drug Reference
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/terbinafine/SearchOption/BeginWithReference (last accessed 12 december 2008).
22. Naranjo CA, Sellers EM, Sander P, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; **30**: 239-245.

23. Pappas PG, Tellez I, Deep AE, *et al.* Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000; **30**: 65-70.
24. Perez A. Terbinafine: a broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic mycoses and parasitic diseases. *Mycoses* 1999; **42**: 150-151.
25. Ryder NS, Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; **8**:275-287.
26. Ryder NS, Leitner I. In vitro activity of terbinafine (Lamisil): an update. *J Dermatol Treat* 1998; **9**:S23-S28.
27. Sampaio S, Lacaz C, Almeida F. Clinical aspects on sporotrichosis in São Paulo. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1954; **9**:391-402.
28. Sandoz Pharmaceuticals Corporation. US product monograph on terbinafine (Lamisil). East Hanover, NJ. Sandoz Pharmaceuticals Corporation, April 1996.
29. Schubach TM, Schubach AO, Okamoto T *et al.* Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2004; **224**:1623-1629.
30. Schell W. Agents of chromoblastomycoses and sporotrichosis. In: *Microbiology and Microbial Infections* (Collier L, Balows A, Sussman M. Topley`s & Wilson`s, Arnold). London: 1998; 315-322.
31. Tanuma H, Asai, Abe M. Case Report. Lymphatic vessel-type sporotrichosis immunohistochemical evaluation and cytokine expression pattern. *Mycoses* 2001; **44**:316-320.

32. Terbinafine Study Group. Clinical evaluation of terbinafine, an orally active antifungal agent for rare types of dermatomycosis with terbinafine. *Nishihon J Dermatol* 1994; **56**:584-594.

33. Trilles L, Fernandez-Torres B, Lazera MS, *et al.* In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two growth phases. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49**(9):3952-3954.

Table 1: Clinical characteristics and treatment period of sporotrichosis patients included in the study with terbinafine 250 mg/day.

Case	Sex	Age	Clinical form	Length of treatment *(weeks)	Adjuvant Therapy (number of session)	Follow up (weeks)
1	F	50	LC	12		60
2	F	75	LC	12	Curettage (1)	48
3	M	52	LC	14		40
4	F	62	LC	13		48
5	F	60	LC	12		40
6*	F	69	LC	4		Discontinued**
7	M	81	LC	9		40
8	M	57	LC	6		44
9	F	57	LC	11		36
10	F	71	LC	12		40
11	M	36	LC	12		36
12	M	45	LC	12		36
13	F	46	LC	8		40
14	F	46	LC	12		40
15	F	56	Fix	34		32
16	F	45	LC	16		32
17	F	49	LC	16		32
18	F	49	LC	7		40
19	F	71	LC	13		32
20	F	61	Fix	9		40
21	F	54	LC	12		52
22	F	63	LC	4		44
23	F	67	Fix	27	Curettage (1)	40
24	F	63	LC	42	curettage and cryotherapy (1 and 4)	36
25	F	38	LC	13		36
26	F	69	LC	30	Cryotherapy (6)	36
27	F	38	LC	6		40
28	M	45	Fix	14		36
29	F	68	Fix	18		28
30	M	51	Fix	12		36
31	F	59	LC	8		40
32	F	43	Fix	2		36
33**	F	62	LC	12		48
34	M	60	LC			LOST
35	F	79	LC	14		44
36	M	71	Fix	11		40
37	F	71	LC	12		40
38	F	77	LC	28		28
39	F	26	LC	14		36
40	F	43	LC	15		36
41	F	65	LC	8		40
42	F	43	Fix	16		40
43	F	46	LC	16	Cryotherapy (1)	28
44	F	29	Fix	10		32
45	F	79	LC	18		32
46	F	56	LC	14		28
47	F	57	LC	12		28
48	F	60	LC	11		28
49	F	67	LC	19		24
50	F	54	LC	18		36

**Discontinuation due to cutaneous rash
LC=Lymphocutaneous; Fix=Fixed form.

CAPÍTULO 7

Não existem estudos controlados no tratamento da esporotricose e as recomendações atuais se baseiam em resultados de estudos abertos envolvendo um pequeno número de pacientes. A terbinafina tem sido utilizada com êxito no tratamento da esporotricose cutânea na dose de 250 mg dia. Isto nos motivou a realizar um estudo com a terbinafina nesta posologia em pacientes com esporotricose cutânea comparando com o tratamento atual de eleição, o itraconazol na dose de 100 mg por dia.

Manuscrito em preparação a ser submetido no *British Journal of Dermatology*

Esporotricose cutânea: estudo comparativo do tratamento com terbinafina 250mg/dia e Itraconazol 100mg/dia.

Glaucia Francesconi do Valle¹, Antonio Carlos Francesconi do Valle¹, Sonia Lambert Passos², Mônica Bastos de Lima Barros³, Rodrigo de Almeida Paes⁴, André Luiz Land Curi⁵, José Liporage³, Cássio Ferreira Porto¹, Maria Clara Gutierrez Galhardo¹

¹Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatologia Infecciosa, ²Laboratório de Epidemiologia Clínica, ³Laboratório de Infectologia, ⁴Laboratório de Micologia, ⁵Laboratório de Oftalmologia, ⁶Serviço de Farmácia, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil.

Resumo:

O tratamento atual para a esporotricose cutânea é o itraconazol. A terbinafina tem sido utilizada com êxito no tratamento da esporotricose cutânea na dosagem de 250 mg por dia. **Objetivo:** Avaliar a efetividade da terbinafina 250 mg/dia comparando com o itraconazol 100 mg/dia em pacientes sem comorbidades e/ou uso de medicamentos. **Materiais e Métodos:** Estudo de coorte bidirecional, comparando a efetividade da terbinafina 250mg/dia com o itraconazol 100 mg em pacientes com esporotricose cutânea forma fixa ou linfocutânea. O grupo itraconazol foi selecionado randomicamente do banco de dados do serviço de Dermatologia, após pareamento por idade e forma clínica. O *Sporothrix schenckii* foi isolado em cultivo de todos os pacientes com idade entre 18 a 70 anos que foram submetidos ao protocolo de atendimento que incluiu avaliação clínica, laboratorial e consultas com periodicidade determinada. **Resultados:** Foram incluídos 55 pacientes no grupo da terbinafina e 249 do itraconazol. A cura ocorreu respectivamente em 51 (92,7%) e 229 (92%) em média de 11 e 10,5 semanas. Em dois pacientes foi necessário aumento da dosagem da terbinafina para 500 mg por não resposta e uma paciente apresentou recidiva. No grupo do itraconazol dois pacientes necessitaram aumento na dose e três apresentaram recidiva. Os para-efeitos foram quatro (7,3%) sem necessidade de suspensão do medicamento no grupo terbinafina e 19 (7,6%) com sua suspensão em dois pacientes no grupo itraconazol. **Conclusão:** A terbinafina na dosagem de 250 mg/dia é uma opção para o tratamento da esporotricose cutânea sendo efetiva e bem tolerada.

INTRODUÇÃO:

A esporotricose é uma infecção subaguda ou crônica causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii*. É especialmente freqüente nos países da América Latina. A infecção clássica está associada à inoculação traumática

subcutânea de matérias orgânicas e plantas contaminadas com o fungo, e casos raros estão relacionados à transmissão de animais infectados^{2 e 3}.

É uma doença benigna sendo em 95% restrita a pele se manifestando com as formas linfocutânea e fixa. Entre as formas extra-cutâneas, a osteoarticular e pulmonar são as mais freqüentes. Raramente dissemina-se para outros órgãos e, quando ocorre, geralmente existe uma imunodepressão subjacente. Recentemente, a infecção pelo HIV tem sido relacionada a formas graves e fatais da esporotricose³².

O itraconazol é o medicamento de eleição para o tratamento da esporotricose cutânea¹⁸. É eficaz e bem tolerado. Entretanto por ser metabolizado pela isoenzima 3A4 do citocromo P450 no fígado, via esta metabólica comum de vários medicamentos usados na prática clínica, apresenta contra-indicações por interações medicamentosas que limitam o seu uso¹⁷. O iodeto de potássio, embora de mecanismo desconhecido, é eficaz e de baixo custo. Seu uso é dificultado pelo esquema de posologia diária, que implicam em dosagens graduais e três tomadas, e efeitos adversos que podem levar a sua suspensão⁵. O fluconazol é considerado como uma 2ª opção terapêutica por sua eficácia inferior e a anfotericina B é efetiva sendo reservada para as formas disseminadas da doença.

Desde a década de 90, existem alguns estudos^{6,14,16,39,40}, na maioria relato de casos, que vem descrevendo a boa resposta do uso da terbinafina no tratamento da esporotricose cutânea, com doses que variam de 125mg a 1g/dia. Recentemente, vários estudos de sensibilidade *in vitro* vem destacando a potente atividade antifúngica da terbinafina em relação ao *S. schenckii*^{9,17,22}. A terbinafina, por ser metabolizada principalmente por outras enzimas que não o citocromo P450 no fígado (este é somente 5%), apresenta potencial de interação com outras drogas insignificante^{17,42}.

Na epidemia de esporotricose sob a forma de zoonose que está ocorrendo desde 1998 no Rio de Janeiro, Brasil, realizamos um estudo aberto não controlado em que a terbinafina na dosagem de 250 mg por dia mostrou-se eficaz e bem tolerada em pacientes com esporotricose cutânea que apresentavam co-morbidades e estavam utilizando medicamentos que contra-indicavam ou interagiam de forma grave ou moderada com o itraconazol.

Desta forma, o objetivo deste estudo foi comparar a efetividade da terbinafina 250 mg com o itraconazol 100mg diários no tratamento da esporotricose cutânea.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foi realizado um estudo de coorte bidirecional, comparando a efetividade da terbinafina 250 mg/dia com o itraconazol 100 mg/dia em pacientes com esporotricose cutânea forma fixa ou linfocutânea. Esses pacientes, durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2008, foram atendidos no ambulatório de micologia do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), que é um centro de pesquisa afiliada à Fundação Oswaldo Cruz e referência nacional no tratamento de micoses subcutâneas e profundas. Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética do IPEC/Fiocruz.

O grupo da terbinafina foi selecionado aleatoriamente conforme comparecimento no ambulatório de Micologia e os pacientes foram convidados a participar do estudo, quando então assinavam o termo de consentimento. Os dados relativos aos pacientes que receberam Itraconazol 100 mg por dia foram coletados aleatoriamente no banco de dados do ambulatório de Micologia do IPEC com pareamento por idade e forma clínica com o grupo que recebeu terbinafina. Ambos os grupos de pacientes apresentavam as mesmas características epidemiológicas, foram atendidos pela mesma equipe e cumpriram o mesmo protocolo para diagnóstico e acompanhamento do tratamento da esporotricose.

Pacientes que apresentavam qualquer co-morbidade, alteração de enzimas hepáticas, alteração de escória nitrogenadas na coleta do exame inicial, gestação, amamentação, tratamento prévio para esporotricose, uso de medicamentos e história de hipersensibilidade às drogas em estudo não foram incluídos.

Em caso de suspeita clínica de esporotricose, espécimes cutâneas eram coletadas (exsudato, escamas e biópsia cutânea), enviados para o Laboratório de Micologia e o diagnóstico definitivo era estabelecido com o isolamento do *S. schenckii* como já descrito previamente².

Estudos laboratoriais, tais como hemograma, uréia creatinina, glicemia, transaminases, fosfatase alcalina e gama-GT foram realizados na consulta

inicial, na avaliação clínica com 12 semanas e no término do tratamento. Nos casos de intercorrência clínica, exames apropriados foram realizados. Nos pacientes em uso de terbinafina, a avaliação do oftalmologista com exame de fundo de olho foi realizada antes e no término do tratamento.

O tempo de tratamento foi determinado de acordo com a cura clínica, que geralmente se dava em torno de 12 semanas. Foi definido como critério de cura a cicatrização das lesões (epitelização, ausência de crostas, de infiltração e eritema). Considerou-se como falha de tratamento quando ocorria manutenção ou piora do tamanho da lesão inicial na 12^a semana de tratamento. Nesse caso, a dose do itraconazol ou terbinafina foram reajustadas para 200 mg/dia e 500 mg/dia, respectivamente. A avaliação de efetividade foi verificada pela proporção de pacientes curados e efetividade secundária foi baseada na recidiva, definida como retorno da lesão com isolamento do *S. schenckii* após cura clínica

As consultas ambulatoriais foram realizadas quinzenalmente até o primeiro 1^o mês e mensais até o 12^o mês. Os pacientes que não se apresentavam às consultas agendadas, foram contactados por telefone para que comparecessem às próximas consultas.

Todos os eventos adversos clínicos ou laboratoriais foram avaliados quanto a gravidade e sua relação com o medicamento consultando-se o guia farmacêutico segundo as categorias de causalidade: provável, possível, improvável, condicional/não classificado e não acessível/não classificável de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Os dados clínicos e laboratoriais foram incluídos no programa estatístico Statistical Package for the Social Science (SPSS) V 14.0. Foram descritas as frequências relativas das variáveis independentes categóricas e nominais sócio-demográficas, clínicas e dos desfechos primários e secundários. Foram descritas as médias, medianas e desvios padrões das variáveis contínuas (idade, tempos até a cura, de tratamento, de doença, até recidiva). Foram apresentados intervalos de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS: (Tabela1)

As características clínicas, epidemiológicas e resposta terapêutica da esporotricose de ambos os grupos estão descritos na Tabela 1: No grupo terbinafina foram incluídos 55 pacientes sendo 41 (74,5%) mulheres e 14 (25,5%) homens com média de 39 anos de idade, variando de 18 a 70 anos. Cinquenta e um (92,8%) pacientes apresentavam história epidemiológica para esporotricose, onde 48 (87%) reportaram contato com gato doente (mordedura e/ou arranhadura ou contato sem trauma) e dois relacionavam a infecção (4%) à trauma por planta. Na história epidemiológica de contato com gato, 25 (45,5%) relatavam arranhadura, seis (11%) mordedura, dois pacientes arranhadura e mordedura (3,6%) e 15 (27%) somente contato sem trauma. A forma clínica linfocutânea foi encontrada em 41 (74,5%) pacientes e a forma fixa em 14 (25,5%).

O grupo itraconazol, no qual foram incluídos 249 pacientes, 169 (67,9%) eram mulheres e 80 (32,1%) homens com média de 41 anos de idade. Duzentos e quarenta (96,4%) pacientes apresentavam história epidemiológica para esporotricose, 225 (90,4%) pacientes referiam contato com gato com esporotricose (mordedura e/ou arranhadura ou contato sem trauma) e sete (2,8%) relacionavam a infecção à trauma por plantas. As formas clínicas de esporotricose foram a linfocutânea em 176 (70,7%) pacientes e a forma fixa em 73 (29,3%).

Em ambos grupos, a maioria dos pacientes eram procedentes do Rio de Janeiro (Bairros Bangu, Realengo, Campo Grande e Centro), seguido de Duque de Caxias, São João de Meriti e Nova Iguaçu (dados não demonstrados).

Os resultados relacionados à resposta terapêutica a ambas as drogas e a tolerância estão apresentados nas Tabelas 1 e 2: Cinquenta (90,0%) pacientes do grupo terbinafina evoluíram para a cura em um tempo de tratamento que variou de 2 a 24 semanas, com tempo médio de 11,5 semanas. Três (5,5%) não completaram o tratamento por abandono; em dois (3,6%) a dose de terbinafina foi aumentada para 500 mg/dia e um (1,8%) paciente apresentou recidiva 12 semanas após o término de 11 semanas de tratamento. Nesse

caso, a terbinafina foi reintroduzida na mesma posologia e a duração do tratamento foi de 4 semanas com cura.

Quatro pacientes (7,3%) apresentaram efeitos adversos à terbinafina, dois (3,6%) apresentaram epigastralgia, um (1,8%) respectivamente náuseas e outro (1,8%) taquicardia que surgiram nas duas primeiras semanas de tratamento. A taquicardia ocorria quando o paciente ingeria café, ocorrendo melhora com a sua suspensão. Nenhum paciente apresentou alteração laboratorial. Todos efeitos adversos clínicos foram considerados em relação a sua gravidade como leves e classificados como possíveis (OMS), não necessitando a sua suspensão.

Já no grupo de itraconazol, 229 (92,0%) pacientes evoluíram para a cura em um tempo de tratamento que variou de 2 a 44 semanas, com tempo médio de 11,8 semanas. Dezenove (7,6%) não completaram o tratamento por abandono; em dois (0,8%) a dose do itraconazol foi aumentada para 200 mg/dia e três (1,2%) pacientes apresentaram recidiva. Nesses casos, o itraconazol foi reintroduzido na mesma posologia, evoluindo para a cura.

Dezenove (7,6%) pacientes apresentaram efeitos adversos ao itraconazol, dois dos quais foram classificados como prováveis. Nesses casos, o medicamento foi suspenso, em um (0,4%) por erupção urticariana e no outro por aumento de três vezes o valor basal de transaminases e duas vezes o valor basal de gama-GT no terceiro mês de tratamento. Os demais efeitos adversos foram classificados como possíveis, em 17 (6,8%) pacientes, não necessitando sua suspensão. Sete pacientes (2,8%) apresentaram epigastralgia e dez (4,0%) náuseas que surgiram nas das duas primeiras semanas de tratamento. Os efeitos adversos clínicos foram considerados em relação a sua gravidade de leves a moderados e os laboratoriais grau 2.

As freqüências de cura foram semelhante nos dois grupos de tratamento 51/55 (92,7%) terbinafina e 229/249 (92,0%) itraconazol com o Risco Relativo (RR) 1,01 (0,93; 1,09). O mesmo ocorreu segundo a forma clínica, a fixa 81/87 (93,1%) e linfocutânea 199/217 (91,7%) ($p=0,68\%$); ou segundo a localização da lesão em membros (superior/inferior) 251/271 (92,3%), cabeça / tronco 25/28 (89,3%) $p = 0,58$ RR 1,03 (0,91 – 1,18).

Os tempos médios em semanas até atingir a cura clínica não diferiram entre os dois grupos e foram de 11,5 semanas com desvio padrão (DP = 4,7) para a terbinafina e de 11,8 semanas (DP= 6,1) para itraconazol.

Em relação aos efeitos adversos, também não houve diferença estatística entre os grupos, sendo a terbinafina 4/55 (7,3%) e o itraconazol 19/249 (7,6%) itraconazol, RR = 0,91 (0,39 – 2,07).

DISCUSSÃO:

A população aqui apresentada foi proveniente da epidemia de esporotricose que há mais de 10 anos está ocorrendo no Rio de Janeiro. Temos utilizado com sucesso o itraconazol 100 mg por dia no tratamento das formas cutâneas da esporotricose². Entretanto a crescente demanda de pacientes com esporotricose, muitos com co-morbidades e utilizando medicamentos que interagem com itraconazol, vem nos motivando à busca de esquemas terapêuticos com eficácia e segurança semelhante ao itraconazol.

Não existem estudos controlados no tratamento da esporotricose e as recomendações atuais se baseiam em resultados de estudos abertos e envolvendo um pequeno número de pacientes^{14,16,39}. O nosso estudo avalia a eficácia da terbinafina comparada ao itraconazol, totalizando 304 pacientes, constitui a maior casuística envolvendo tratamento da esporotricose cutânea já descrita.

Optamos por realizar o estudo de coorte bidirecional e não duplo cego randomizado por existir uma coorte de pacientes utilizando o itraconazol que vinha sendo acompanhada paralelamente ao grupo da terbinafina, pela mesma equipe e protocolo de atendimento. Neste sentido, pudemos observar que os grupos estudados foram extremamente homogêneos no que tange aos aspectos demográficos, epidemiológicos e clínicos da esporotricose (Tabela 1). Conforme descrito anteriormente, e aqui também demonstrado, as mulheres na idade adulta e a transmissão da esporotricose pelo gato são características desta epidemia por serem elas as mais expostas a este tipo de contato pelas suas atividades domésticas^{1,2}. A forma linfocutânea e a localização nos membros superiores foram predominantes em ambos grupos confirmando que

esta é a forma clínica mais comum da esporotricose, sendo esta localização provavelmente decorrente do manuseio com o animal doente^{1,2}.

A incidência de cura da terbinafina com uma dosagem de 250 mg foi alta (92,7%) se mostrando tão eficaz quanto, quando comparada ao itraconazol 100 mg/dia (92%). A dose de terbinafina 125 a 250 mg foi utilizada por alguns autores com sucesso^{14,16,39}. Recentemente a terbinafina 250 mg/dia foi por nós utilizada em pacientes com co-morbidades, a maioria com diabetes e hipertensão arterial com uma incidência de cura de 94%. Estudos abertos com itraconazol na dose de 100 mg mostram uma incidência de cura de 90 a 100% num período de 2 a 9 meses^{28,31} e por nós utilizada assim como desde o início da epidemia com uma taxa de cura alta². O tempo de tratamento foi semelhante nos dois grupos.

No nosso estudo, o sucesso do tratamento de pacientes com esporotricose cutânea numa dose menor do que para alguns autores^{6,8,18}, pode estar relacionado ao fato de tratar-se de ser um estudo envolvendo um centro somente, ser uma população homogênea, proveniente da mesma epidemia e que, conforme estudos prévios¹¹, as cepas envolvidas apresentaram uma excelente sensibilidade *in vitro* aos antifúngicos, destacando-se a terbinafina e o itraconazol.

Geralmente, no tratamento da esporotricose cutânea, um número pequeno de pacientes necessita do aumento da dosagem do antifúngico^{2,5} (dois pacientes em cada grupo). Ao avaliarmos a recidiva da micose, esta ocorreu em um (2,0%) paciente do grupo terbinafina e três (1,2 %) do grupo itraconazol. Ambos os fármacos são lipofílicos e possuem uma excelente concentração no tecido cutâneo, mesmo após a sua suspensão. Entretanto, a terbinafina, por ser fungicida, não se mostrou superior ao itraconazol, que é um medicamento fungistático¹⁰.

Ao avaliarmos individualmente, independente do grupo, os pacientes que necessitaram aumentar a dose do antifúngico ou apresentaram recidiva da micose, constatamos que todas as lesões eram localizadas nas mãos, ocorrendo em metade dos pacientes, devido a suas atividades profissionais (cozinheira e tratadora de animais no grupo da terbinafina e garçom no grupo itraconazol), a constante lavagem das mãos.

Em relação à tolerância da terbinafina, esta se mostrou segura e os efeitos adversos apresentados não necessitaram a sua suspensão. Foi necessária a interrupção do itraconazol em dois pacientes, um por idiossincrasia (hipersensibilidade cutânea) e outro por toxicidade hepática. Em ambos os grupos predominaram as queixas gastrointestinais, que podem ocorrer em menos de 5% dos pacientes^{25,26}.

Concluimos que a terbinafina na dosagem de 250 mg/dia foi tão efetiva, assim como tolerada (quando comparada ao itraconazol), no tratamento dos pacientes com esporotricose cutânea, podendo ser uma alternativa de tratamento da micose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barros MB, Schubach AO, Schubach TM, *et al.* An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a serie of cases. *Epidemiol Infect* 2008; 136(9):1192-1196.

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

1. Barros MB, Schubach AO, Galhardo MCG *et al.* Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 2003; **42**:677-681.
2. Bub JL, Olerud JE. Diabetes Mellitus. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Sixth edition McGrawHill; 2003. p. 1651.
3. Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004 ; **2**(1):85-94.

4. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, Restrepo A, Bustamante AB, Opper C, Emady-Azar S, Bakshi R. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day⁻¹) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses* 2004; **47(1-2)**:62-8.
5. Conti-Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathologia* 1989; **108**:113-116.
6. Conti-Diaz IA, Civita E, Gezuele E, *et al.* Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 1992; **35**: 153-156.
7. Coskun B, Saral Y, *et al.* Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodine: Case report and review of literatura. *Mycopathologia* 2004; **158**:53-56.
8. Faergemann J, Zehender H, Jones T, Maibach I. Terbinafine levels in serum, stratum corneum, dermis-epidermis (without stratum corneum), hair, sebum and eccrine sweat. *Acta Derm Venereol* 1991;**71(4)**:322-6.
9. Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle ACF, *et al.* Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Medical Mycology* 2008; **46(2)**:141-51.
10. Gupta AK, Lynde CW, Lauzin GJ, *et al.* Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 cases reports and a review of the literature. *Br J Dermatol.* 1998; **138**:529-532.
11. Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**:S37-S41.

12. Hay RJ. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. *Br J Dermatol* 1999 Nov; 141 Suppl **56**:36-40
13. Hiratani T, Asagi Y, Yamaguchi H. Evaluation of in vitro antimycotic activity of terbinafine, a new allylamine agent. *J Med Mycol* 1991; **37**:323-332.
14. Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl **39**:51-5.
15. Katz HI. Drug interactions of the newer oral antifungal agents. *Br J Dermatol* 1999;141 Suppl **56**:26-32.
16. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:1255-1265.
17. Kohler LM, Monteiro PC, Hahn RC, Hamdan JS. In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to ITC and terbinafine. *J Clin Microbiol*. 2004; **42(9)**:4319-4320
18. Kusuhara M, Hachisuka H, Sasai Y. Statistical survey of 150 cases with sporotrichosis. *Mycopathologia* 1988; **102**:129-133.
19. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung KJ, Bennett JE, eds. *Medical mycology* Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.707.
20. Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cien* 2006; **78(2)**:293-308.
21. Marimon R, Serena C, Gené J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of sporothrix. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; **52(2)**:732-4.

22. Meinerz ARM, Nascente PS, Schuch LFD, Cleff MB, Santin R, Brum CS, Nobre MO, Meireles MCA, Mello JRB. Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *Sporothrix schenckii* frente à terbinafina e itraconazol. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Jan-fev 2007; **40(1)**:60-62.
23. Micromedex DrugDex. E MARTINDALE Itraconazole. - The Complete Drug Reference
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/Itraconazole/SearchOption/BeginWithReference (last accessed 12 december 2008).
24. Micromedex DrugDex E MARTINDALE Terbinafine - The Complete Drug Reference
http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/terbinafine/SearchOption/BeginWithReference(last accessed 12 december 2008).
25. Naranjo CA, Sellers EM, Sander P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245.
26. Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case Report. Sporotrichosis succesfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses* 1999; **42**:571-576.
27. Pappas PG, Tellez I, Deep AE, et al. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000; **30**:65-70.

28. Perez A. Terbinafine: a broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic mycoses and parasitic diseases. *Mycoses* 1999; **42**:150-151.
29. Restrepo A, Robledo J, Gomez I, *et al.* Itraconazole therapy in lymphangitis and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 1986; **122**: 413-417.
30. Rocha MM, Dassin T, Lira R. Sporotrichosis in patient with AIDS: report of a case and review. *Rev Iberoam Micol* 2001; **18(3)**: 133-136.
31. Ryder NS, Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8:275-287.
32. Ryder NS, Leitner I. In vitro activity of terbinafine (Lamisil): na update. *J Dermatol Treat* 1998; **9**:S23-S28.
33. Sampaio S, Lacaz C, Almeida F. Clinical aspects on sporotrichosis in São Paulo. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1954; **9**:391-402.
34. Sandoz Pharmaceuticals Corporation. US product monograph on terbinafine (Lamisil). East Hanover, NJ. Sandoz Pharmaceuticals Corporation, April 1996.
35. Schubach TM, Schubach AO, Okamoto T *et al.* Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc* 2004; **224**:1623-1629.
36. Schell W. Agents of chromoblastomycoses and sporotrichosis. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Topley's & Wilson's – Microbiology and Microbial Infections. Arnold, London; 1998. p.315-322.

37. Tanuma H, Asai, Abe M. Case Report. Lymphatic vessel-type sporotrichosis immunohistochemical evaluation and cytokine expression pattern. *Mycoses* 2001; **44**:316-320.
38. Terbinafine Study Group. Clinical evaluation of terbinafine, an orally active antifungal agent for rare types of dermatomycosis with terbinafine. *Nishihon J dermatol* 1994; **56**:584-594.
39. Trilles L, Fernandez-Torres B, Lazera MS, Wanke B, Schubach AO, Paes RA, Inza I, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two growth phases. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; **49(9)**:3952-3954.
40. Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M, *et al.* Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999; **27(9)**:1029-1038.

Tabela 1: Características clínicas, epidemiológicas, tempo de tratamento e resposta de ambos grupos

	ITRACONAZOL	TERBINAFINA
Gênero		
Feminino	169 (67,9%)	41 (74,5%)
Masculino	80 (32,1%)	14 (25,5%)
Idade		
Média	41	39
História epidemiológica		
gato com esporotricose	225 (90,4%)	48 (87%)
Forma Clínica		
Linfocutânea	176 (70,7%)	41 (74,5%)
Fixa	73 (29,3%)	14 (25,5%)
Cura	229 (92%)	50 (90,0%)
Tempo de tratamento	11,8 (2-44)	11,5 (2 a 24)
Média (semanas)		
Aumento na dose	2 (0,8%)	2 (3,6%)
Recidiva	3 (1,2%)	1 (1,8%)
Abandono	19 (7,6%)	3 (5,5%)
TOTAL	249	55

Tabela 2: Efeitos adversos aos medicamentos

EFEITOS ADVERSOS	ITRACONAZOL	TERBINAFINA
Epigastralgia	7 (2,8%)	2 (3,6%)
Náuseas	10 (4%)	1 (1,8%)
Taquicardia	-	1 (1,8%)
Urticária*	1 (0,4%)	-
Alterações laboratoriais*	1 (0,4%)	-
TOTAL	19 (7,6%)	4(7,3%)

* Tratamento suspenso

CONCLUSÕES GERAIS

A terbinafina na posologia de 250 mg/dia foi efetiva nos pacientes com esporotricose cutânea e que estavam utilizando medicamentos que contraindicavam a utilização do itraconazol ou interações de moderada a grave.

A terbinafina foi bem tolerada neste grupo de pacientes, sendo necessária sua suspensão em apenas um por hipersensibilidade cutânea.

- ✓ A terbinafina na dosagem de 250 mg/dia foi tão efetiva quanto o itraconazol no tratamento da esporotricose cutânea.

Quando comparamos seus efeitos colaterais em relação ao itraconazol, a terbinafina se mostrou tão tolerada quanto o itraconazol.

A terbinafina na dosagem de 250 mg/dia deve ser incorporada nos protocolos de atendimento dos pacientes com esporotricose cutânea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aactg. Aids Table for Grading Severity of Adult. Adverses Experiences: Adult Aids Control Trial Group, 1992

Alchorne M, Paschoalick R, Carrete C Fernandes K, Jacinto R. Inquérito epidemiológico com esporotriquina em Mogi das Cruzes – SP. *Na Brás Dermatol* 1990; 65: 45S-48S.

Azulay RB, Azualy. Esporotricose. In: Azulay RB, Azualy (ed). *Dermatologia*. 2^a ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1996. p.213-214.

Balfour JA, Faulds D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic potential in superficial mycoses. *Drugs* 1992; 43(2): 259-284.

Barros MB, Schubach AO, Schubach TM, *et al*. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a serie of cases. *Epidemiol Infect* 2008; 136(9):1192-1196.

Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, *et al*. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38:529-535.

Barros MB, Schubach AO, Galhardo MCG, *et al*. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 2003; 42:677-681.

Belknap BS. Sporotrichosis. *Dermatol Clin* 1989; 7(2):193-202.

Bernardes-Engermann AR, Costa RC, Miguens BR, *et al*. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. *Med Mycol* 2005. 43(6): 487-493.

Blair JE, Woo-Ming MA, McGuire PK. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an AIDS patient receiving maintenance therapy with fluconazole for previous cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1337-38.

Bonifaz A, Fierro L, Saúl A, *et al.* Cutaneous sporotrichosis. Intermittent treatment (pulses) with itraconazole. *Eur J Dermatol* 2008; 18(1): 61-64.

Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004; 2(1):85-94.

Carlos IZ, Sgarbi DB, Angluster J, Alviano CS, Silva CL. Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. *Mycopathol* 1992; 117:139-144.

Carlos IZ, Sgarbi DB, Santos GC, Placeres MCP. *Sporothrix schenckii* lipid inhibits macrophage phagocytosis: involvement of nitric oxide and tumour necrosis factor- α . *Scand J Immunol* 2003; 57:214-220

Chakrabarti A, Roy SK, Dhar S, Kumar B. Sporotrichosis in north-west India. *Indian J Med Res* 1994; 100:62-65

Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, Restrepo A, Bustamante AB, Opper C, Emady-Azar S, Bakshi R. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day⁻¹) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses* 2004; 47(1-2):62-68.

Conti-Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. *Mycopathol* 1989; 108:113-116.

Conti-Diaz IA, Civita E, Gezuele E, *et al.* Treatment of human cutaneous sporotrichosis with itraconazole. *Mycoses* 1992; 35: 153-156.

Coskun B, Saral Y, *et al.* Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodine: Case report and review of literatura. *Mycopathol* 2004; 158:53-56.

Dooley DP, Bostic PS, Beckius ML. Spook house sporotrichosis. A point-source outbreak of sporotrichosis associated with hay bale props in a Halloween haunted-house. *Arch Intern Med* 1997; 157:1885-1887.

Feeney KT, Arthur IH, Whittle AJ, *et al.* Outbreak of Sporotrichosis, Western Australia. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(8):1228-1231

Figueiredo CC, Lima OC, Carvalho L, Lopes-Bezerra LM, Morandi V. The in vitro interaction of *Sporothrix schenckii* with human endothelial cells is modulated by cytokines and involves endothelial surface molecules. *Microb Path* 2004; 36:177-188.

Galhardo MC, Schubach AO, Barros MBL, Blanco TCM, *et al.* Erythema nodosum associated with sporotrichosis. *Int J Dermatol* 2002; 41:114-116.

Galhardo MC, Barros MBL, Schubach AO, *et al.* Erythema multiforme associated with sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19:507-509.

Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle ACF, *et al.* Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol* 2008; 46(2):141-151.

Gupta AK, Lynde CW, Lauzin GJ, *et al.* Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 cases reports and a review of the literature. *Br J Dermatol* 1998; 138:529-532.

Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:S37-S41.

Hay RJ. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. *Br J Dermatol* 1999; 141 Suppl 56:36-40.

Hekton L, Perkins CF. Refractory subcutaneous Abscess caused by *Sporothrix schenckii*: a new pathogenic fungus. *J Exp Med* 1900; 5:77-91.

Hiratani T, Asagi Y, Yamaguchi H. Evaluation of in vitro antimycotic activity of terbinafine, a new allylamine agent. *J Med Mycol* 1991; 37:323-332.

Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol* 1992; 126 Suppl 39:51-55.

Itoh M, Okamoto S, Kariya H. Survey of 200 cases of sporotrichosis. *Dermatologica* 1986; 172:209-213.

Itraconazole package insert (Sporanox, Janssen-US), Rev 2/93, Rec 6/93.

Jaffar A, Tawif AI, Wools KK. Disseminated sporotrichosis and *Sporothrix schenckii* fungemia as the initial presentation of human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1403-1406.

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

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1255-1265.

Kohler LM, Monteiro PC, Hahn RC, Hamdan JS. In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to ITC and terbinafine. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(9):4319-4320.

Kovacs MJ, Alshammari S, Guenther L, et al. Neutropenia and pancytopenia associated with oral terbinafine. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(5): 806.

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

Kwon-Chung KJ, Benett JE. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung KJ, Benett JE, eds. *Medical mycology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992:707.

Londero A, Ramos C. Esporotricose no Rio Grande do Sul: três décadas de observação. *An Bras Dermatol* 1989; 64(6):307-310.

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

Lopes JO, Alves SH, Mari CR, Brun LM, *et al.* Epidemiology of Sporotrichosis in the central regions of Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32(5): 541-545.

Maia DC, Sassa MF, Placeres MC, Carlos IZ. Influence of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in murine systemic infection induced by *Sporothrix schenckii*. *Mycopathol* 2006; 161(1):11-19.

Marimon R, Cano J, Gené J, *et al.* *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa* and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3198-3206.

Marimon R, Serena C, Gené J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of sporothrix. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(2):732-734.

Marques AS, Franco SRVS, Camargo RMP, Dias LDF, *et al.* Esporotricose do gato doméstico (*Felis catus*): transmissão humana. *Ver Inst Méd Trop São Paulo* 1993; 35:327-330.

Martindale – The Complete Drug Reference on MedicinesComplete: User Guide,2007

<http://www.medicinescomplete.com/publications/martindale/guide.pdf>

Martins, EB. Perfil Epidemiológico, Clínico e Terapêutico da Esporotricose no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, no período de 2002 a 2004. Rio de Janeiro 2006

Meinerz ARM, Nascente PS, Schuch LFD, Cleff MB, Santin R, Brum CS, Nobre MO, Meireles MCA, Mello JRB. Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *Sporothrix schenckii* frente à terbinafina e itraconazol. *Rev Soc Bras Med Trop* 2007; 40(1):60-62.

Micromedex DrugDex. E MARTINDALE Itraconazole. - The Complete Drug Reference

http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELD SYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentComm on/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/Itraconazole/SearchOption/Begin WithReference (last accessed 12 december 2008).

Micromedex DrugDex E MARTINDALE Terbinafine - The Complete Drug Reference

http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/2/PFPUI/BpY1SQ1yTn4wf/ND_PG/PRIH/CS/97A06F/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELD SYNC/5B2E6F/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentComm on/DocId/2679p/ContentSetId/30/SearchTerm/terbinafine/SearchOption/Begin WithReference (last accessed 12 december 2008).

Naranjo CA, Sellers EM, Sander P, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.

Noguchi H, Hiruma M, Kawada A. Case Report. Sporotrichosis successfully treated with itraconazole in Japan. *Mycoses* 1999; 42:571-576.

O'Reilly LC, Altman AS. Macrorestriction analysis of clinical and environmental isolates of *Sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2547-52.

Paes RA, Pimenta MA, Pizzini CV, *et al.* Use of mycelial-phase *Sporothrix schenckii* exoantigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporotrichosis by antibody detection. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14(3): 244-249.

Pappas PG, Tellez I, Deep AE, *et al.* Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 65-70.

Perez A. Terbinafine: a broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic mycoses and parasitic diseases. *Mycoses* 1999; 42; 150-151.

Ramos e Silva J. Sporotrichosis in Brazil. In Marshall J 1972. *Essays on Tropical Dermatology*. Excerpta Medica, Amsterdam p. 370-386.

Restrepo A, Robledo J, Gomez I, *et al.* Itraconazole therapy in lymphangitis and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 1986; 122: 413-417

Rippon J. – Sporotrichosis. In: Rippon, ed. – *Medical Mycology – The pathogenic fungi and pathogenic actinomycetes*, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1988; 325-52.

Ryder NS, Favre B. Antifungal activity and mechanism of action of terbinafine. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 275-287.

Ryder NS, Leitner I. In vitro activity of terbinafine (Lamisil): na update. *J Dermatol Treat* 1998; 9: S23-S28.

Sampaio S, Lacaz C, Almeida F. Clinical aspects on sporotrichosis in São Paulo. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 1954; 9: 391-402.

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

Saravanakumar OS, Eslani P, Zar FA. Lymphocutaneous sporotrichosis associated with a squirrel bite: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996; 23:647-8

Schenk B. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to *Sporotricha*. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1898; 240: 286-290.

Schubach AO, Schubach TM, Barros MBL *et al.* Coura JR. Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias. 2. ed. [Rio de Janeiro]. Editora Guanabara, vol 2, 2006.

Schubach TM, Schubach AO, Okamoto T *et al.* Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). *Med Mycol* 2006; 44(1):87-92.

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

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

Schell W. Agents of chromoblastomycoses and sporotrichosis. In: Collier L, Balows A, Sussman M. Topley`s & Wilson`s – Microbiology and Microbial Infections. Arnold, London; 1998. p.315-322.

Tanuma H, Asai, Abe M. Case Report. Lymphatic vessel-type sporotrichosis immunohistochemical evaluation and cytokine expression pattern. *Mycoses* 2001; 44: 316-320.

Terbinafine Study Group. Clinical evaluation of terbinafine, an orally active antifungal agent for rare types of dermatomycosis with terbinafine. *Nishihon J. dermatol.* 1994; 56: 584-594.

Trilles L, Fernandez-Torres B, Dos Santos Lazera M, Wanke B, de Oliveira Schubach A, de Almeida Paes R, Inza I, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two growth phases. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005 Sep;49(9):3952-4.

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

USP DI Drug Information for the Health Care Professional ANTIFUNGALS, AZOLE (SYSTEMIC).

Valle ACF, Gallardo MCG. Esporotricose. In: Walter Tavares; Luíz Alberto Marinho. Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed. São Paulo: Atheneu Editora; 2004. p. 365-370.

Van't Wout JÁ, Herrmann WA, de Vries RA, *et al.* Terbinafine associated hepatic injury. *J Hepatol* 1994; 21: 115-117.

Vickers AE, Sinclair JR, Zollinger M, *et al.* Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(9):1029-1038.