

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

ANDREA CARDOSO ARINELLI

ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa, no período de 2007 a 2017

Rio de Janeiro

2019

ANDREA CARDOSO ARINELLI

ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa, no período de 2007 a 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (INI/Fiocruz), para obtenção do grau de Mestre em Ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadores: Dr.^a Maria Clara Gutierrez Galhardo e Dr. André Luiz Land Curi.

Rio de Janeiro

2019

Cardoso Arinelli, Andrea.

ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa, no período de 2007 a 2017 / Andrea Cardoso Arinelli. - Rio de Janeiro, 2019.
123 f.; il.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2019.

Orientadora: Maria Clara Gutierrez Galhardo.

Co-orientadora: André Luiz Land Curi.

Bibliografia: f. 71-85

1. Esporotricose ocular. 2. Sporothrix. 3. Transmissão zoonótica. 4. Conjuntivite granulomatosa. 5. Parinaud. I. Título.

ANDREA CARDOSO ARINELLI

ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas (INI/Fiocruz) para obtenção do grau de mestre em Ciências, área de concentração doenças infecciosas.

Orientadores: Dr.^a Maria Clara Gutierrez Galhardo e do Dr. André Luiz Land Curi.

Aprovado em 26 de fevereiro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Vítor Vasconcelos dos Santos (Presidente)

Doutor em oftalmologia

Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Carlos Francesconi do Valle

Doutor em dermatologia

Instituto Nacional de Infectologia – FIOCRUZ

Prof. Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas

Doutor em dermatologia

Instituto Nacional de Infectologia - FIOCRUZ

Ao meu pai Antonio Arinelli (in memoriam), e à minha mãe Valda Arinelli, por todo incentivo e amor que sempre me dedicaram; e ao meu filho Raphael, a quem eu retribuo agora todo amor que sempre recebi, e que se tornou minha fonte inspiradora nesta vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Toninho e Valda, e a meus queridos irmãos, Marcos e Chico, pelo incentivo, paciência e cuidado que sempre tiveram comigo, especialmente nestes dois anos de mestrado, em que fiquei sem tempo para mais nada.

Ao meu filho querido, Raphael, pela compreensão nos momentos em que não pude “brincar com você nem te dar muita atenção”.

Ao Dr. André Curi, por ter me dado a oportunidade de fazer parte da equipe do INI, e por ter tornado meu projeto de mestrado possível; e pelas suas atitudes sempre positivas e seguras no dia a dia, tornando simples tarefas a princípio tão complicadas; além da colaboração como meu coorientador, com sua vasta experiência em oftalmologia infecciosa.

À Dra. Maria Clara, minha orientadora, pela oportunidade e confiança, por toda sua incansável dedicação e atenção nos mínimos detalhes, e por ter me ensinado muito, com todo seu conhecimento em dermatologia infecciosa, especialmente em esporotricose.

Ao Dr. Dayvison, sempre presente, extremamente atencioso, discutindo casos, incentivando, incansável revisor, e com quem aprendi e aprendo muito, sempre.

À querida Raquel, pelos ensinamentos com sua competência e didática singulares nas aulas da “tão complicada estatística”, e pela sua atenção e dedicação comigo em meu projeto.

À Dra. Ana Luiza Quintella, sempre me ajudando com suas dicas, discussão de casos, com sua experiência em oftalmologia infecciosa e trabalhos acadêmicos; além de sua preciosa amizade.

À equipe do ambulatório do INI, Rose, Sônia, pelo carinho comigo e com os pacientes, e, em especial, à Rosana, sempre meiga, dedicada e disponível para ajudar.

À querida enfermeira Rosângela, pela organização de nosso ambulatório e orientação aos pacientes.

Aos amigos do mestrado, pela convivência nestes dois anos, pela parceria e pelos momentos alegres que passamos, tornando a jornada mais fácil e divertida.

À Priscilla Sá, que me ajudou muitíssimo com orientações da pós-graduação.

Aos professores do mestrado, mestres e doutores exemplares, pela dedicação e paciência conosco.

À toda equipe do Laboratório de Micologia do INI, em especial ao Rodrigo e ao Manoel.

Aos pacientes que atendi e, de alguma forma, pude contribuir para melhora na qualidade de suas vidas, meu grande agradecimento, pois certamente contribuíram muito mais comigo.

Aos membros da banca, que dedicaram seu tempo para contribuir e tornar possível a concretização deste trabalho.

E a Deus, por ter tornado tudo isso possível, e por ter me dado saúde e disposição para que pudesse concretizar este projeto, apesar da triste perda de meu querido paizinho, que deixa muita saudade...

“A força não provém da capacidade física, mas da vontade férrea”.

Gandhi

ARINELLI, Andrea Cardoso. **ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecçiosa, no período de 2007 a 2017**. 2019. 123 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Clínica em Doenças Infeciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2019.

RESUMO

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*. A região metropolitana do Rio de Janeiro é hiperendêmica para esporotricose zoonótica transmitida por gatos desde 1998. Esporotricose ocular é raramente descrita em pacientes imunocompetentes ou em indivíduos sem trauma ocular. Este estudo teve como objetivo analisar o perfil epidemiológico, clínico, micológico e terapêutico dos pacientes com esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecçiosa do INI-Fiocruz, entre 2007 e 2017. Para isso, foram revisados os registros em prontuário dos pacientes com diagnóstico confirmado por isolamento do fungo em cultivo a partir de espécime ocular. Foram encontrados 120 casos, correspondendo a 3,3% (120/3590) dos casos de esporotricose no período estudado. Mulheres foram as mais acometidas (61,7%) e a idade variou de 3 a 86 anos (mediana de 24 anos). As principais faixas etárias acometidas foram adultos (50,8%) e crianças até 11 anos (25,8%). A forma ocular isolada foi mais frequente (75,8%). Esporotricose cutânea fixa foi a mais comumente associada (48,3%), e reação de hipersensibilidade foi observada em 10% dos pacientes. O acometimento ocular foi unilateral em 98,3% dos casos, e a manifestação mais frequente foi a conjuntivite granulomatosa (86,7%), com 84,6% dos casos afetando a conjuntiva tarsal, e 25% a bulbar. Houve maior frequência de comorbidades nos casos de conjuntivite bulbar (45,5%), que é uma forma mais grave da esporotricose ocular. A lesão palpebral foi a segunda mais frequente (25%), principalmente na pálpebra inferior (66,7%). A dacriocistite representou 7,5% dos casos, predominando em crianças (55,6%). Adenomegalia satélite foi encontrada em 73,4% dos pacientes, principalmente associada com conjuntivite granulomatosa (síndrome oculoglandular de Parinaud) (66%). A maioria dos pacientes recebeu tratamento prévio ao atendimento no INI-Fiocruz, mas em somente 27% dos casos o tratamento específico foi instituído, demonstrando a dificuldade da abordagem da esporotricose ocular no Rio de Janeiro. A maioria dos pacientes foi tratada com itraconazol (95,8%), e todos os pacientes tratados curaram. Sequelas foram observadas em 23 pacientes (22,5%), a maioria com indicação de cirurgia. As principais foram dacriocistite crônica (7,8%); alterações corneanas (4,9%); simbléfaro (2,9%); fibrose conjuntival (2,9%) e fístula (2,9%). A conjuntivite bulbar evoluiu com mais sequelas (34,8%) do que a tarsal (16,4%). Dacriocistite evoluiu para dacriocistite crônica e a formação de fístulas em 88,9 e 33,3% dos casos, respectivamente. Desse estudo pode-se concluir que a esporotricose ocular vem se apresentado como forma característica da transmissão zoonótica, com alta morbidade. Deve ser considerada no diagnóstico diferencial em áreas endêmicas. O retardo do início do tratamento específico provavelmente aumenta o risco de evolução para formas mais graves da doença e do desenvolvimento de sequelas oculares.

Palavras-chaves: 1. Esporotricose ocular; 2. *Sporothrix*; 3. Transmissão zoonótica; 4. Conjuntivite granulomatosa; 5. Parinaud; 6. Dacriocistite; 7. Conjuntivite bulbar.

ARINELLI, Andrea Cardoso. **OCULAR SPOROTRICHOSIS: evaluation of cases treated at the Laboratory of Clinical Research in Infectious Ophthalmology, from 2007 to 2017.** 2019. 123f. Master thesis (Academic Master's degree of Science in Clinical Research in Infectious Diseases) – Oswaldo Cruz Foundation, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Rio de Janeiro, 2019.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*. The metropolitan region of Rio de Janeiro is hyperendemic for zoonotic sporotrichosis transmitted by cats since 1998. Ocular sporotrichosis is rarely described in immunocompetent patients or individuals without prior ocular trauma. The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical, mycological and therapeutic profile of patients with ocular sporotrichosis, treated at the outpatient clinic of the Laboratory of Clinical Research in Infectious Ophthalmology of INI-Fiocruz, from 2007 to 2017. For this, medical records of patients with diagnosis confirmed by isolation of the fungus in culture from ocular specimen were reviewed. There were 120 cases of ocular sporotrichosis, corresponding to 3.3% of cases of sporotrichosis in the period studied. It mainly affected women (61.7%) and age ranged from 3 to 86 years (median 24 years). The main age groups were adults (50.8%) and children up to 11 years (25.8%). The isolated ocular form was more frequent (75.8%). Fixed cutaneous sporotrichosis was the most commonly associated form (48.3%), and hypersensitivity reactions were observed in 10% of the patients. Ocular involvement was unilateral in 98.3% of the cases, and the most frequent clinical presentation was granulomatous conjunctivitis (86.7%), with 84.6% of the cases affecting the tarsal conjunctiva, and 25%, the bulbar one. There was a higher frequency of comorbidities in cases of bulbar conjunctivitis (45.5%), which is a more severe form of ocular sporotrichosis. The eyelid lesion was the second most frequent (25%), affecting mainly the lower eyelid (66.7%). Dacryocystitis represented 7.5% of the cases, predominantly in children (55.6%). Adjacent lymphadenopathy was observed in 73.4% of patients, mainly associated with granulomatous conjunctivitis (Parinaud's oculoglandular syndrome) (66%). Most patients received treatment prior to their first appointment at INI-Fiocruz, but in only 27% of cases the specific treatment was prescribed, demonstrating the difficulty in the approach of ocular sporotrichosis in Rio de Janeiro. The majority of patients were treated with itraconazole (95.8%), and all treated patients were cured. Sequelae were observed in 23 patients (22.5%), and for most of them surgical treatment was required. The main sequelae observed were: chronic dacryocystitis (7.8%); corneal changes (4.9%); symblepharon (2.9%) conjunctival fibrosis (2.9%) and fistula (2.9%). Bulbar conjunctivitis led to more sequelae (34.8%) than the tarsal one (16.4%). Dacryocystitis progressed to chronic dacryocystitis and fistula formation in 88.9 and 33.3% of cases, respectively. From this study we conclude that ocular sporotrichosis can be considered a characteristic form of the zoonotic transmission, with high morbidity. It should be considered in the differential diagnosis in endemic areas. Delay in initiating specific treatment is likely to increase the risk of progression to more severe forms of the disease, and development of ocular sequelae.

Keywords: 1. Ocular sporotrichosis; 2. *Sporothrix*; 3. Zoonotic transmission; 4. Granulomatous conjunctivitis; 5. Parinaud; 6. Dacryocystitis; 7. Bulbar conjunctivitis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Figura 1 - Número de casos de esporotricose ocular confirmados por cultura diagnosticados anualmente no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	42
Tabela 1 - Município de residência dos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	43
Figura 2 - Distribuição por sexo dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	44
Figura 3 - Distribuição por faixa etária dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.	44
Figura 4 - Distribuição da ocupação segundo o critério de permanência em domicílio ou fora dele na maior parte do tempo, nos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	45
Tabela 2 - Distribuição das ocupações observadas nos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	46
Figura 5 - Lesão palpebral em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	49
Figura 6 - Conjuntivite tarsal em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	50
Figura 7 - Conjuntivite bulbar em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	50
Figura 8 - Adenomegalia pré-auricular em caso de esporotricose ocular, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.	51

Figura 9 - Evolução da dacriocistite aguda em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	52
Figura 10 - Dacriocistite aguda associada com conjuntivite granulomatosa em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	53
Figura 11 - Manifestações oculares dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	53
Figura 12 - Tempo de tratamento em semanas, dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	55
Figura 13 - Sequelas em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.....	57
Figura 14 - Sequelas apresentadas por pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	57
Tabela 3 - Relação entre sequela e manifestação ocular nos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.....	58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 HISTÓRICO	13
2.2 O AGENTE	14
2.3 EPIDEMIOLOGIA	15
2.4 FISIOPATOGENIA	18
2.5 FORMAS CLÍNICAS	19
2.5.1 Esporotricose ocular	21
2.6 DIAGNÓSTICO	28
2.6.1 Diagnóstico micológico	28
2.6.2 Diagnóstico histopatológico	29
2.6.3 Diagnóstico sorológico	30
2.6.4 Intradermorreação	31
2.6.5 Diagnóstico molecular	31
2.7 TRATAMENTO	32
2.8 MEDIDAS DE CONTROLE	34
3 OBJETIVOS	36
3.1 OBJETIVO GERAL	36
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4 METODOLOGIA	37
4.1 DESENHO DO ESTUDO	37
4.2 CASUÍSTICA	37
4.2.1 População do estudo	37
4.2.2 Critérios de inclusão	37
4.2.3 Critérios de exclusão	37
4.2.4 Período ou duração do estudo	38
4.2.5 Plano de recrutamento	38
4.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS	38
4.3.1 Avaliação clínica e terapêutica dos participantes com esporotricose	38
4.3.2 Diagnóstico micológico	39

4.4 PLANO DE ANÁLISE.....	40
4.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	40
5 RESULTADOS.....	42
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÕES.....	68
8 PERSPECTIVAS.....	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	86
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES	91
APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE	94
APÊNDICE C - PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPENSA DE APLICAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	95
APÊNDICE D - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS.....	96
APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS ou responsáveis legais.....	101
APÊNDICE F - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	104
APÊNDICE G - AUTORIZAÇÃO DE IMAGEM E AUDIOVISUAIS.....	107
APÊNDICE H - ARTIGO SUBMETIDO	108

1 INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea profunda que apresenta uma distribuição cosmopolita, sendo a principal micose subcutânea na América Latina.

Desde 1998, está ocorrendo a maior epidemia zoonótica de esporotricose já registrada no mundo, transmitida pelo gato doméstico, com níveis hiperendêmicos no município do Rio de Janeiro e arredores (FREITAS et al., 2010). Desde 2013, é doença de notificação compulsória no estado do Rio de Janeiro (RJ) (Resolução SES Nº 674 DE 12/07/2013).

Desde os primeiros casos, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) – Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) tem tido um papel de destaque no atendimento desses pacientes, e na publicação das maiores casuísticas sobre o assunto. De acordo com registro do Serviço de Informações Estatísticas do INI – Fiocruz, de 1986 até dezembro de 2017 foram 4.788 pacientes atendidos com esporotricose na instituição. Entre 2007 e 2017, foram 3.590 casos.

A esporotricose de transmissão zoonótica tem se caracterizado, além das formas clínicas clássicas da micose, pela presença de formas não usuais e síndromes inflamatórias de hipersensibilidade, como eritema nodoso (GUTIERREZ GALHARDO et al., 2002) eritema multiforme (GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2005) síndrome de Sweet (FREITAS et al., 2012) e artrite reativa (OROFINO-COSTA et al., 2010).

Já se sabe, por estudos moleculares, que *Sporothrix brasiliensis* é a principal espécie envolvida e implicada nos casos do Rio de Janeiro (OLIVEIRA et al., 2011), em especial, nas formas atípicas e graves (ALMEIDA-PAES et al., 2014).

A esporotricose ocular é raramente descrita em pacientes imunocompetentes ou em indivíduos sem trauma ocular prévio (IYENGAR et al., 2010; KASHIMA et al., 2010; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992). Schubach et al. (2005) observaram lesões na conjuntiva em 2,3% (13) dos 566 casos de esporotricose atendidos no INI-Fiocruz, de 1998 a maio de 2004, sendo 9 associadas a lesões cutâneas (7 na pálpebra e 2 em membros superiores), e 4 (0,7%) casos de lesão ocular primária. Essa frequência é considerada elevada, se considerada a raridade desta forma de apresentação. Existe um amplo espectro de lesões que compõem essa forma clínica.

O Serviço de Oftalmologia, que é o atual Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa (Lapclin-Oftalmo), tem se estruturado ao longo deste período no atendimento dos pacientes com esporotricose e manifestações oculares. Conjuntivite granulomatosa tem sido observada em uma grande parte dos casos oculares (SCHUBACH et al., 2005). Casos de dacriocistite aguda, evoluindo para crônica, com acometimento principalmente em crianças, com sequelas como fístula e necessidade de cirurgia reparadora, também foram descritos (FREITAS et al., 2014a). De uma forma geral, essas manifestações oculares, muitas vezes isoladas, sem comprometimento cutâneo, tornam o diagnóstico da esporotricose difícil, necessitando de experiência clínica para a sua suspeição diagnóstica. Coroidite multifocal, associada à aids avançada, foi descrita em três casos, tornando a esporotricose mais um diagnóstico diferencial nessa manifestação ocular, como a tuberculose e micobacteriose atípica (BIANCARDI et al., 2016).

Por isso, a casuística do INI de esporotricose com envolvimento ocular é ímpar, e sua análise de uma forma sistemática é de extrema relevância para os avanços no entendimento das nuances clínicas da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

A esporotricose foi reconhecida inicialmente em dezembro de 1896 por Benjamin Robinson Schenk, um estudante de medicina, enquanto trabalhava com Simon Flexner no *Johns Hopkins University and Hospital* em Baltimore, Maryland, Estados Unidos da América (EUA). Ele isolou o fungo de múltiplos nódulos ulcerativos no antebraço e no dedo indicador, que surgiram após um trauma perfurante, em um paciente de 36 anos. A amostra foi enviada para o micologista Erwin Smith para ser identificada, que concluiu que este pertencia ao gênero *Sporotrichum*. Este trabalho foi publicado em 1898 (SCHENCK, 1898). O segundo caso reportado de esporotricose foi em 1900, por Hektoen e Perkins (1900), em Chicago, EUA, em uma criança que sofreu um trauma na mão por um martelo. A lesão regrediu espontaneamente, e neste caso os autores propuseram uma nova nomenclatura para o fungo, *Sporothrix schenckii*, apesar de *Sporotrichum schenckii* ainda ter se mantido em uso por décadas, de forma incorreta, visto que o gênero *Sporotrichum* inclui fungos basidiomicetos, que não são dimórficos nem patogênicos para homens ou animais (SCHELL et al., 1999). Essa nomenclatura se manteve até 1962, quando Carmichael (1962) reconheceu diferença entre os conídios dos fungos do gênero *Sporotrichum* e os isolados nos casos de esporotricose.

No início do século XX, na França, a esporotricose era uma doença comum, e em 1912, De Beurmann e Gougerot publicaram um tratado completo (*Les Sporotrichoses*) sobre a doença, baseado em 250 casos. Em 1903, o dermatologista Raymond Sabouraud sugeriu a Beurmann e Gougerot o uso de iodeto de potássio um tratamento satisfatório até hoje, apesar de nunca ter sido realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego para comprovar seu efeito e sua eficácia. Em 1906, Matruchot e Ramond, devido às extensas pesquisas realizadas por Beurmann, sugeriram o termo *Sporothrix beurmanni* (LEARMONTH, 1915). Por este motivo, *S. schenckii* era algumas vezes chamado de *Sporotrichum beurmanni*, causando

confusão naquela época.

O primeiro caso de infecção natural em animais foi descrito em 1907, por Lutz e Splendore (1907), em ratos do Brasil, tendo sido considerada a possibilidade de infecção humana por mordidas destes animais. Lutz e Splendore também demonstraram, em 1908, no Brasil, a presença de corpúsculos asteroides em volta das células de levedura de *Sporothrix*, o que se tornou uma importante ferramenta no diagnóstico histopatológico da esporotricose (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988).

Em 1912, Terra e Rabelo descreveram o primeiro caso de esporotricose no Rio de Janeiro, e casos isolados têm sido descritos em outras regiões do país (DONADEL et al., 1993).

De Beurmann et al. (1909) demonstraram, experimentalmente, em 1909, a suscetibilidade de gatos para infecção por *Sporothrix schenckii*, mas foi apenas em 1952 que a esporotricose naturalmente adquirida em gatos foi descrita por Singer e Muncie (1952).

Em 2007, após análise fenotípica e genotípica de isolados provenientes de diversos países, foi proposta uma divisão do agente *Sporothrix schenckii* em um complexo composto por 4 diferentes espécies patogênicas: *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix globosa* e *Sporothrix schenckii sensu stricto* (MARIMON et al., 2007). Posteriormente *S. schenckii* var. *luriei* foi considerada uma outra espécie pertencente ao complexo *S. schenckii*, tendo sido então denominada *S. luriei* (MARIMON et al., 2008). Novas espécies têm tido seu potencial patogênico descrito, ainda que em caráter oportunista, como *Sporothrix pallida* e *Sporothrix chilensis* (MORRISON et al., 2013; RODRIGUES et al., 2016), totalizando sete espécies causadoras de doença até o momento, no gênero *Sporothrix*.

2.2 O AGENTE

As espécies do gênero *Sporothrix* pertencem ao Reino Fungi (Divisão Ascomycota, Classe Pyrenomycetes, Ordem Ophiostomatales, Família

Ophiostomataceae), são termodimórficos, eucariotas, heterotróficos, sem mobilidade própria e apresentam quitina em sua parede celular (GUARRO, 2012). Vivem de forma saprófita na natureza, sendo encontrados em restos de vegetais, madeira ou no solo, e são patogênicas para seres humanos e animais. Na natureza, ou quando cultivadas a 25°C, apresentam-se na forma filamentosa; e em parasitismo, ou quando cultivadas a 37°C, na forma leveduriforme (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; MARIMON et al., 2006; 2007; RIPPON, 1988).

Existem diferenças entre membros do gênero *Sporothrix* com relação à virulência. *S. brasiliensis* é emergente e reconhecidamente altamente patogênica para humanos e animais, quando comparada às demais espécies (ALMEIDA-PAES et al., 2014; 2015; ARRILLAGA-MONCRIEFF et al., 2009).

Dentre os possíveis fatores de virulência, pode-se destacar a termotolerância, ou seja, a capacidade do fungo em suportar e crescer na temperatura corpórea dos hospedeiros endotérmicos (HOGAN; KLEIN; LEVITZ, 1996; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992). Os isolados capazes de crescer a 35°C, mas não a 37°C, são menos virulentos. Um outro fator de virulência é a produção de melanina, que aumenta a resistência dos conídios à fagocitose por macrófagos (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988; ROMERO-MARTINEZ et al., 2000). Além desses, a atividade proteolítica, que facilita a adesão e penetração do fungo nas células e tecido do hospedeiro, a produção de ureases e a expressão de integrinas que reconhecem fibronectina, laminina e colágeno humanos (LIMA et al., 1999, 2004) e as peptidomannanas da parede celular são também fatores de virulência (ALMEIDA-PAES et al., 2015; CARLOS; SGARBI; PLACERES, 1999).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A esporotricose apresenta uma distribuição cosmopolita, mais comumente encontrada em regiões tropicais e subtropicais, sendo a micose subcutânea mais prevalente na América Latina (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011).

Dados epidemiológicos demonstram diferença na distribuição geográfica entre

membros do gênero *Sporothrix* e sugerem que são encontrados predominantemente na Ásia, África e Américas; *S. globosa* tem uma distribuição cosmopolita, com alta frequência na Ásia e Europa (LIU; ZHANG; ZHOU, 2014; MADRID et al., 2009); *S. brasiliensis* está aparentemente restrita ao Brasil (MARIMON et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011; RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2013) e *S. mexicana* a certas amostras ambientais do México. Entretanto, *S. mexicana* foi identificada em um caso de esporotricose em Portugal e em três no Brasil (DIAS et al., 2011; MARIMON et al., 2007; RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2013). *S. luriei* é um patógeno muito raro, descrito em apenas quatro casos de esporotricose humana, mas isolado em apenas um caso na África (MARIMON et al., 2008).

O agente é encontrado no meio ambiente na forma filamentosa, tendo como habitat natural vegetação, madeira em decomposição e o solo (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011). Por este motivo, geralmente ocorre em forma de casos isolados ou pequenos surtos envolvendo profissionais ou pessoas expostas, como jardineiros, agricultores, fazendeiros, mineiros.

Vários surtos foram documentados em vários países, tendo a maior epidemia do século XX ocorrido na África do Sul entre 1941-44, afetando cerca de 3.000 mineradores que tiveram contato com farpas de vigas de madeira de sustentação das minas contaminadas pelo fungo (HELM; BERMAN, 1947). Nos Estados Unidos, no vale do Mississippi, foram descritos surtos relacionados ao contato com musgo e pinheiros no trabalho em florestas (COLES et al., 1992) além de uma microepidemia entre 1992-93 em que pessoas adquiriram esporotricose após exposição a feno que albergava *Sporothrix* sp., estocado numa casa abandonada, onde eram realizadas festas de Halloween (DOOLEY; BOSTIC; BECKIUS, 1997). No sudoeste da Austrália, entre os anos de 2000 e 2003, também ocorreu um surto relacionado a feno contaminado (FEENEY et al., 2007). Foram descritos no nordeste da China, no período de 2007 a 2009, 457 casos humanos (SONG et al., 2013), relacionados à manipulação de gravetos para aquecimento domiciliar no inverno, causados por *S. globosa* (LIU; ZHANG; ZHOU, 2014).

No Brasil, as maiores casuísticas relacionadas à transmissão clássica, por exposição à matéria orgânica contaminada, foram descritas principalmente nos estados de São Paulo (SAMPAIO et al., 1954) e Rio Grande do Sul (DA ROSA et al.,

2005; LONDERO; RAMOS, 1989; LOPES et al., 1999). Em 1907, Lutz e Splendore (1907), além de reportarem o primeiro caso de esporotricose no Brasil, descreveram a relação entre esporotricose e animais. O primeiro caso de esporotricose felina naturalmente adquirida no Brasil foi descrita por Freitas et al. (1956), em São Paulo. Epidemias foram relatadas relacionadas à caça de tatus no Uruguai, Argentina e Brasil (ALVES et al., 2010; CONTI-DIAZ, 1980; CONTI-DIAZ, 1989).

A importância do gato na transmissão zoonótica começou a ser discutida na década de 80, quando houve um surto envolvendo cinco pessoas que adquiriram a doença após contato com um gato com esporotricose (DUNSTAN et al., 1986; READ; SPERLING, 1982). O potencial zoonótico do gato foi demonstrado em estudo feito por SCHUBACH et al. (2002), que revelou a presença de *Sporothrix* em diferentes espécimes clínicos coletados tanto de gatos com esporotricose, como de gatos aparentemente saudáveis. De 1998 até 2015, no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (Lapclin-Dermzoo), do INI-Fiocruz, foram registrados 4.703 gatos com esporotricose (GREMIÃO et al., 2017). A carga fúngica nos gatos é muito alta (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011; SCHUBACH et al., 2004) potencializando seu poder de transmissão da doença. Os cães não parecem desempenhar papel importante na transmissão desta micose, provavelmente pela escassez de fungos nas suas lesões e ausência de fungo na cavidade oral (SCHUBACH et al., 2006), e apresentam um número bem menor de casos (244 até 2014) (VIANA; PEREIRA; MUTIS, 2015), não tendo sido comprovada a transmissão de esporotricose destes animais para o ser humano.

A maioria dos casos humanos e animais de esporotricose no RJ é proveniente do município do Rio de Janeiro e da Baixada Fluminense, sendo esta última uma área de baixa condição socioeconômica e com saneamento básico precário, que engloba: Duque de Caxias, São João de Meriti, Nova Iguaçu, Belford Roxo e Nilópolis, dentre outros municípios (BARROS et al., 2004). O perfil epidemiológico é caracterizado principalmente por mulheres que exercem atividades domésticas, crianças e aposentados, caracterizando uma transmissão zoonótica domiciliar, tendo o gato como transmissor (BARROS et al., 2008). Estudos moleculares identificaram *S. brasiliensis* como a principal espécie envolvida nesta região hiperendêmica (ALMEIDA-PAES et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2011; RODRIGUES et al., 2013).

2.4 FISIOPATOGENIA

A forma de transmissão da doença, o tamanho e a profundidade da inoculação, a resposta imunológica do hospedeiro, a carga parasitária e a virulência da cepa vão determinar a apresentação clínica da esporotricose (CARLOS et al., 2009; LOPES et al., 1999).

A infecção, na via de transmissão clássica, ocorre após a inoculação de propágulos infectantes do fungo na pele com solução de continuidade, após trauma por material com o fungo. Ocorre implantação do fungo na forma de micélio, que alcança as camadas mais profundas da pele, onde assumirá a forma parasitária. Na via de transmissão zoonótica, sendo o gato o principal animal, devido à alta carga parasitária, nesta forma de transmissão a infecção humana pode se dar diretamente por leveduras, ou por hifas (BARROS et al., 2004; SCHUBACH et al., 2002).

O fungo pode permanecer no tecido subcutâneo, estender-se para os vasos linfáticos adjacentes, ou disseminar-se por via hematogênica (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988), por interação do fungo com células endoteliais do hospedeiro (FIGUEIREDO et al., 2004). Isolados de *Sporothrix* spp. capazes de crescer a 35°C mas não a 37°C, em geral produzem lesões fixas, enquanto os que crescem a 37°C costumam causar as formas linfáticas, disseminadas ou extra cutâneas (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; MESA-ARANGO et al., 2002).

A infecção por via inalatória é muito rara, ocorrendo principalmente em alcoolistas, ocasionando uma forma pulmonar primária com quadro clínico semelhante à tuberculose, acometendo principalmente o ápice pulmonar (RIPPON, 1988).

Os mecanismos imunológicos da infecção por *Sporothrix* spp. ainda não são muito bem compreendidos, mas tanto a resposta celular quanto a humoral parecem estar envolvidas (CARLOS et al., 1992; 2009; MAIA et al., 2006).

2.5 FORMAS CLÍNICAS

A esporotricose atinge todas as faixas etárias e ambos os sexos. Na maioria das vezes é uma infecção benigna restrita à pele, tecido celular subcutâneo e linfáticos adjacentes (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988; ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2011). As lesões surgem de 3 dias a 12 semanas após a inoculação do fungo, porém a doença pode ter evolução subclínica com cura espontânea em raros casos.

Existem várias classificações clínicas para a doença, mas aqui descreveremos as quatro formas clínicas descritas por (SAMPAIO; LACAZ.; ALMEIDA, 1954): linfocutânea, cutânea fixa, cutânea disseminada e extracutânea.

A **forma linfocutânea** é a apresentação mais comum e mais característica da doença, correspondendo a até 75% dos casos, sendo a de mais fácil diagnóstico. Geralmente se caracteriza por uma lesão primária na área de inoculação, mais comumente nos membros superiores, que aparece após 2 ou 3 semanas, podendo ser ulcerada com base infiltrada, papulosa, nodular, nódulo-ulcerada, úlcero-gomosa ou placa vegetante; a partir desta lesão inicial, seguindo o trajeto dos vasos linfáticos, forma-se uma cadeia de nódulos indolores, que podem amolecer e ulcerar com pouco exsudato, criando o aspecto “esporotricóide”. Geralmente os linfonodos regionais não são acometidos, e não são observadas alterações cutâneas entre os nódulos. Eritema pode estar presente. A dor em geral é leve, porém infecção secundária pode ocorrer, ocasionando aumento da dor, do eritema e da supuração (GUTIERREZ-GALHARDO; FREITAS; VALLE, 2015).

A **forma cutânea fixa** é a segunda mais comum e corresponde a 20% dos casos aproximadamente. A lesão permanece restrita ao local de inoculação, e os vasos linfáticos não são acometidos. Pequenas lesões satélites são comuns e frequentemente observadas em crianças. As lesões se apresentam como úlceras ou placas verrucosas, infiltradas ou úlcero-infiltradas. Esta forma clínica é mais frequente em crianças e indivíduos em bom estado geral, sendo atribuída a uma sensibilização prévia do indivíduo ao fungo, principalmente em áreas endêmicas, o que permite um maior controle da doença pelo sistema imune do hospedeiro, limitando a lesão. Os locais mais comumente afetados são as extremidades superiores e inferiores, mas face, pescoço e tronco também podem ser acometidos. Crianças apresentam uma

alta frequência de lesões na face. Assim como na forma linfocutânea, a forma fixa não apresenta sintomas sistêmicos. Se não tratada adequadamente, entretanto, pode evoluir para a forma crônica. Involução espontânea da lesão também pode ocorrer (GUTIERREZ-GALHARDO; FREITAS; VALLE, 2015).

A **forma cutânea disseminada** caracteriza-se por múltiplas lesões que afetam mais de um segmento corporal, e manifesta-se com pápulas, placas, nódulos infiltrados, lesões verrucosas, gomosas, ulceradas ou úlcero-crostosas disseminadas, muitas vezes coexistindo em um mesmo paciente (lesões pleomórficas). Seguindo uma inoculação na pele, ocorre disseminação hematogênica, que inicialmente se apresenta como lesões subcutâneas amolecidas, que após semanas ou meses podem ulcerar. É menos frequente, e conjuntamente com as formas extracutâneas/disseminadas, correspondem a 5% dos casos de esporotricose. Embora rara, tem sido descrita em pacientes com aids, até mesmo como primeira manifestação desta síndrome, assim como em pacientes em tratamento prolongado com esteroides. Pode haver sério comprometimento do estado geral e tem curso subagudo e indolente (DONADEL et al., 1993). Esta manifestação clínica tem sido mais frequentemente observada (até 16% dos casos) em áreas de esporotricose endêmica de transmissão zoonótica. Nestes casos, o acometimento de pacientes não imunossuprimidos tem sido atribuído a múltiplas inoculações por gatos domésticos (BARROS et al., 2004; FREITAS et al., 2010).

A **forma extracutânea** corresponde a menos de 5% dos casos e é a forma clínica mais difícil de ser diagnosticada. Pode se apresentar de forma unifocal (em um sítio somente) ou multifocal (vários sítios). A forma unifocal geralmente se caracteriza por doença cavitária dos pulmões ou doença articular. Pode acometer qualquer órgão ou tecido e os sintomas são relacionados ao órgão envolvido, podendo ser acompanhada por febre e comprometimento do estado geral em alguns casos (GUTIERREZ-GALHARDO; FREITAS; VALLE, 2015). Ocorre após disseminação hematogênica do fungo, inalação de conídios, contiguidade com lesão cutânea ou inoculação indireta, como ocorre nas lesões mucosas. A grande maioria destes pacientes também apresenta lesão cutânea. Imunodepressão é frequente nesta forma de micose (aids, corticoterapia, neoplasia, diabetes, etilismo, doença pulmonar

obstrutiva crônica, uso de drogas ilícitas) (LACAZ, 2002; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988). Algumas formas de destaque são:

Sistema osteoarticular: é o local mais acometido depois da pele, podendo resultar de trauma direto, disseminação hematogênica ou por lesão cutânea subjacente (OROFINO-COSTA et al., 2017). Osteomielite, isolada ou acompanhada de artrite, pode estar presente, com ou sem lesão cutânea.

Pulmonar: mais frequente como doença primária por inalação de conídios, e não por disseminação do fungo (esta última em imunossuprimidos). Pode ser assintomática. Clinicamente, manifesta-se como doença cavitária crônica pulmonar, semelhante a outras micoses pulmonares, tuberculose e sarcoidose, com febre, tosse e mal-estar geral; ou como adenomegalia hilar maciça que cursa frequentemente com resolução espontânea.

Sistema Nervoso Central: manifesta-se como abscesso cerebral ou meningite crônica. Esta última é indolente, associada a hipoglicorraquia, hiperproteínoorraquia e baixa celularidade mononuclear. Hidrocefalia é descrita como complicação potencialmente grave (FREITAS, 2014; 2014b). Está associada à imunossupressão avançada e à aids.

Mucosas: as mucosas oral, nasal, faríngea, laríngea e ocular podem ser acometidas, tanto por via direta, por contiguidade com lesões cutâneas adjacentes, quanto por disseminação hematogênica (FREITAS, 2014; 2014b) ou inoculação indireta (LACAZ, 2002). Enantema, eritema, ulceração e supuração fazem parte do quadro clínico. Perfuração de septo nasal já foi descrita em pacientes com aids (FREITAS, 2014; 2014b). Adenomegalia satélite pode ocasionar odinofagia, obstrução nasal, coriza e disfagia.

2.5.1 Esporotricose ocular

O acometimento ocular da esporotricose pode ocorrer de duas formas distintas: a forma intraocular, raramente descrita, ocasionada pela disseminação hematogênica, manifestando-se como uveíte, coroidite, granuloma de retina ou endoftalmite; e o

acometimento da região anterior do olho, como doença externa ocular, manifestando-se como conjuntivite, esclerite, episclerite, ulcerações corneanas, e/o ou envolvendo anexos oculares, que englobam pálpebra, sobancelha (lesões cutâneas) e via lacrimal (dacriocistite), sendo geralmente decorrente de (auto) inoculação ou trauma.

A conjuntivite relacionada à esporotricose manifesta-se com formação de granulomas amarelados visíveis, em aspecto de “miolo de pão”, podendo afetar tanto a conjuntiva tarsal como a bulbar, acompanhada em geral de secreção purulenta. Pode vir acompanhada de adenomegalia satélite, caracterizando a síndrome oculoglandular de Parinaud (SOP). Esta é mais frequentemente associada à doença da arranhadura do gato, sendo um diagnóstico diferencial da esporotricose ocular. (FERREIRA et al., 2014; MORAX, 1918; NETO et al., 2015). A conjuntiva bulbar é mais raramente afetada, e o quadro em geral é mais grave, visto que a conjuntiva bulbar recobre a esclera anterior e é contínua com a córnea. Até 2018, havia apenas cinco casos descritos na literatura (FERREIRA et al., 2018; HAMPTON; ADESINA; CHODOSH, 2002; KASHIMA et al., 2010; MEDEIROS et al., 2016; YAMAGATA et al., 2017).

A dacriociste é uma infecção do saco lacrimal que cursa com dor, lacrimejamento (epífora), exsudação e aumento de volume local. Quando se faz pressão no ducto nasolacrimal inflamado, secreção purulenta pode drenar pelo ponto lacrimal (PINAR-SUEIRO et al., 2012). O principal mecanismo de ocorrência da dacriocistite é a obstrução distal do ducto nasolacrimal, levando à retenção de lágrima e detritos no fundo do saco conjuntival, no nível do saco lacrimal. Uma massa crítica de bactéria pode se formar, ultrapassando a resposta anti-inflamatória da mucosa do saco lacrimal, levando a uma infecção aguda ou crônica. Dacriolitos podem estar envolvidos. Fungos estão presentes em 4-7% dos casos de dacriocistite, sendo *Candida* spp. o mais comumente encontrado, seguido por *Aspergillus* spp. e *Mucor* spp. Esses casos geralmente são crônicos (PINAR-SUEIRO et al., 2012). Segundo Gordon (1947), o primeiro caso de dacriocistite relacionada à esporotricose foi descrito por Morax, em 1911.

Os casos de esporotricose em crianças são frequentemente associados à linfadenopatia pré-auricular ou submandibular ipsilateral, principalmente associado à conjuntivite granulomatosa (SOP), um dado importante não apenas pelo auxílio

diagnóstico que fornece, mas também pelo fato de ser, para a maioria dos pacientes, o sinal que leva à procura de atendimento médico.

Em 1907, Danlos e Blanc, publicaram o primeiro caso de esporotricose ocular, neste caso envolvendo as pálpebras. Neste mesmo ano, de Beurmann, Gougerot e Laroche (1907) também citaram um caso com envolvimento das pálpebras e, de Greco, descreveu um na Argentina (DANLOS; BLANC, 1907; DE BEURMANN; GOURGEROT; LAROCHE, 1907; DE GRECO, 1907). Apud GORDON, 1947.

Os primeiros casos com envolvimento dos olhos e anexos no Brasil foram apresentados por Aleixo (1919, 1919b) e Silva (1919,1921); posteriormente novas observações foram descritas (ANDRADE, 1924, 1935; CAMPOS, 1936; CASTRO AMATO, 1939; FONSECA, 1931; ORSINI, 1923; ROCHA, 1940, 1952). Há referências à esporotricose ocular nas publicações de Pupo (1920), Neves (1929), Almeida (1950), Soares et al. (1952), Almeida et al. (1955). Apud FISCHMAN, 1974.

A epidemiologia da esporotricose ocular foi revista por Gordon (1947), que descreveu 48 observações da literatura mundial, incluindo seu próprio caso. Em 34 (70,8%) destes casos, a doença era primária ocular e em 15 havia lesão cutânea associada, sendo a maioria na forma linfocutânea. A pálpebra foi a região mais afetada, descrita em 17 casos; conjuntiva em 10; intraocular em 5; órbita e pálpebras em 5; córnea em três; saco lacrimal em dois; conjuntiva, via lacrimal, sobrelcelha, trato uveal, canal lacrimal, um caso cada. No caso do próprio autor, a paciente apresentou lesão palpebral acompanhada de adenomegalia pré e retroauricular. Em dois outros casos da literatura reportados por ele também foi descrita adenomegalia satélite, sendo um caso associado à conjuntivite e o outro à lesão corneana. A forma de transmissão foi a clássica, com exceção dos casos de Fava (1909) e Chaillous (1911), em que houve contato com material de laboratório contaminado com o fungo. Todos os casos foram tratados com solução saturada de iodeto de potássio (SSKI).

McGrath e Singer (1952), em uma nova revisão da esporotricose mundial, acrescentaram mais seis casos à estatística de Gordon; dentre estes casos, cinco eram na pálpebra e um na conjuntiva; a forma de transmissão foi a clássica em todos eles, e, em três casos a forma linfocutânea estava associada; o tratamento foi feito com SSKI. Além da revisão da literatura, eles descreveram um novo caso, com conjuntivite, adenomegalia pré-auricular e linfangite descendente na face, em um

menino de 11 anos, saudável, após ter tido contato com feno salgado. Inicialmente foi tratado como calázio, sem melhora. Quando o diagnóstico foi confirmado o tratamento foi realizado com SSKI.

Sun e Chu publicaram, em 1966, um caso de esporotricose corneana em um menino de 7 anos, na China, que provavelmente foi adquirida enquanto ele brincava em um depósito de ervas medicinais onde seu pai trabalhava. A doença acometeu a superfície da córnea e foi tratada com iontoforese com SSKI (introdução de radicais químicos no tecido através de um campo elétrico), e sulfonamida oral.

Streeten et al. descreveram, em 1974, em Nova Iorque, EUA, um caso de esporotricose com lesão isolada, erosiva, em osso da margem orbital, com formação de granuloma, em mulher de 58 anos. Não havia adenomegalia satélite. Foi considerada uma infecção oportunista visto que a paciente fazia uso contínuo de prednisona oral para artrite. O tratamento foi realizado com SSKI durante 5 meses, com resolução total da lesão. A forma de transmissão não foi determinada. Postulou-se que a disseminação hematogênica do fungo possa ter se dado via pequeno foco pulmonar.

Em 1992, em Atlanta, EUA, foi descrito um caso de esclerite necrosante relacionada à esporotricose, em um homem de 40 anos, saudável, que relatou trauma ocular com madeira dois meses antes. O tratamento inicialmente foi realizado com miconazol e anfotericina tópicos, em gotas e subconjuntival, com baixa resposta, tendo sido posteriormente, após a confirmação do agente, trocado para SSKI por 40 dias, resultando em cura (BRUNETTE; STULTING, 1992).

Barros et al. (2008) encontraram dois (2,5%) casos de conjuntivite granulomatosa em um total de 81 crianças atendidas no INI-Fiocruz, de 1998 a 2004. Um caso era de lesão ocular isolada, e no outro havia associação com lesão cutânea na face.

Morrison et al. (2013) descreveram um caso, também em Atlanta, EUA, de ceratite infecciosa causada por *S. pallida*, uma espécie ambiental de *Sporothrix* não patogênica, em uma mulher de 75 anos, submetida a transplante de córnea prévio, usuária de lentes de contato rígidas e de colírio de corticoide para profilaxia de rejeição do transplante. A paciente negou contato com plantas ou solo. O tratamento foi instituído com voriconazol tópico durante 6 semanas, com resolução do caso e

deixando uma pequena cicatriz corneana central. O uso de lentes de contato e corticoide tópico foram reiniciados. Três meses depois houve recidiva da ceratite fúngica e a paciente precisou ser submetida a um novo transplante corneano pela baixa resposta ao tratamento.

No caso relatado por Macedo et al. (2015), uma criança de nove anos apresentou dacriocistite, adenomegalia cervical, associados com lesão cutânea na face (forma linfocutânea). Havia relato de contato com gato. A espécie isolada foi *S. brasiliensis*. O tratamento foi realizado com SSKI e houve necessidade de reparo cirúrgico.

Ramirez Soto (2016) fez também uma revisão da literatura, incluindo 44 casos publicados na literatura e 21 casos de seu estudo. Referente aos 65 casos em conjunto, cinquenta e um pacientes (78%) eram menores de 15 anos, a idade média foi de 9 anos, e 27 (54%) eram do sexo masculino. As formas clínicas associadas predominantes foram a linfocutânea (54%) seguida pela a forma fixa (32%). O local mais acometido foi a pálpebra (53; 82%), seguida pelo saco lacrimal (5; 7%), conjuntiva (4; 6%) e sobrancelha (3; 5%). Havia 38 casos de *S. schenckii* (59,4%), e um (1,6%) caso de *S. brasiliensis*; a espécie não foi determinada em 25 casos (39%). O local da lesão variou conforme a idade, sendo as lesões palpebrais e das vias lacrimais mais frequentes em pacientes com idade menor ou igual a 15 anos, e lesões conjuntivais mais frequentes em pacientes acima de 15 anos. Quinze (23%) pacientes tinham relato de contato com gato, mas, dentre estes, apenas 5 relataram que o gato estava com esporotricose. Em somente 2 (3%) pacientes havia relato de inoculação traumática com material de planta. Em um caso foi presumido que a infecção tinha sido transmitida de mãe para filho. No restante, a forma de transmissão era desconhecida (47; 72,5%). O principal tratamento administrado foi SSKI, usado em 31 (62%) dos pacientes, seguido de itraconazol em 16 pacientes (32%). O restante usou terapia combinada.

Fan et al. (2016) publicaram dez casos de esporotricose palpebral na província de Jilin, no Nordeste da China, onde a esporotricose é endêmica, pelo hábito de se queimar espiga de milho e madeira para aquecimento no inverno. Foram tratados com terbinafina oral por 12 semanas.

Zhang et al. (2016) também reportaram, neste mesmo local, 72 casos de esporotricose palpebral, com idade variando de 2 meses a 80 anos, com média de 21 anos, sendo 45 crianças e 29 adultos. Quarenta e três por cento dos pacientes relataram trauma ocular com espiga de milho, madeira ou planta. Dentre estes pacientes, 48 apresentaram cultura positiva para *Sporothrix* spp. Dentre os negativos, sete apresentaram biópsia positiva, e cinco, intradermorreação com esporotriquina positiva. O tratamento não foi especificado. Algumas apresentações atípicas foram relatadas, como formação de *cluster* de pequenas pápulas com pus, cercadas de eritema, tipo herpes (diagnóstico diferencial com herpes simples e herpes zoster), formação de abscessos (indolores, diferente do abscesso bacteriano), granuloma anular e placas verrucosas. A forma clínica mais frequentemente associada foi a fixa (57%), seguida da linfocutânea (35%) e, por último a cutânea disseminada (8%).

Ramirez Soto, Andagua-Castro e Lizárraga-Trujillo (2016) descreveram um caso de esporotricose palpebral em uma criança de 6 anos, na província de Abancay, no Peru, uma área hiperendêmica de esporotricose. Não havia histórico de trauma ocular nem contato com gato. Foi relatada adenomegalia pré-auricular e nódulo na região malar (forma fixa). O tratamento foi feito com SSKI durante 25 dias.

Recentemente, em 2018, foi publicado um caso de conjuntivite granulomatosa com SOP, de transmissão zoonótica por gato, em Kota Bharu, na Malásia, em uma mulher de 18 anos. Esta paciente foi inicialmente tratada com colírio de ciprofloxacino e dexametasona. Apenas após resultado de exame micológico foi iniciado tratamento com itraconazol 400 mg/dia por 6 meses (LING et al., 2018).

Sun et al. (2018) publicaram um caso de dacriocistite com envolvimento secundário de conjuntiva e das lentes de contatos, em uma mulher de 48 anos, na China. A paciente era de zona urbana e negou contato com gato, solo ou plantas. Inicialmente houve formação de nódulo no saco lacrimal, evidenciado em exame de ressonância magnética. Foi realizada remoção cirúrgica do mesmo por terem acreditado se tratar de um dacriocisto. Posteriormente, surgiu o quadro de conjuntivite. Houve crescimento de *S. schenckii* no exame histopatológico do nódulo, no material coletado da conjuntiva e das lentes de contato. O autor acredita que o fungo possa ter migrado, retrogradamente, ao longo do ducto nasolacrimal para a conjuntiva, contaminando as lentes de contato e a solução de conservação das mesmas. O

tratamento administrado foi itraconazol 400 mg/dia por 3 meses, com resolução do quadro.

A forma intraocular de esporotricose está mais frequentemente associada a pacientes com imunossupressão e, na maioria das vezes, está relacionada à forma disseminada da doença. O primeiro caso de endoftalmite causada por *Sporothrix* spp. foi descrito por Morax em 1914, em uma mulher de 66 anos. Posteriormente Levy (1971), Cassady & Foester (1971) e Font & Jakobiek (1976) também descreveram casos semelhantes, tendo todos evoluído para enucleação. Com exceção do último caso, em que a paciente era diabética e alcoólista, os pacientes eram saudáveis. Em 1990, Whitterspoon e colaboradores descreveram o primeiro caso de sucesso no tratamento de esporotricose intraocular, tendo este caso se desenvolvido por trauma ocular com material vegetal. Foi utilizada anfotericina B tópica e intravítrea. A acuidade visual final foi de 20/50. Em 1988, Kurosawa e colaboradores publicaram um caso de endoftalmite em um paciente com aids. Neste caso, as culturas de humor aquoso e vítreo foram negativas, tendo sido feito o diagnóstico posteriormente por exame histopatológico. Vieira-Dias e colaboradores descreveram, em 1997, no Brasil, um caso de uveíte anterior granulomatosa e vitreíte graves (endoftalmite) em uma menina de 12 anos, com lesão cutânea concomitante. *S. schenckii* foi isolado das lesões cutâneas e do humor aquoso. A paciente também era saudável. Infelizmente este caso não evoluiu bem, apesar do tratamento, com acuidade visual final de “percepção de luz”. Outros casos também foram descritos no Brasil, como o de Curi et al. que, em 2003, publicaram o caso de um paciente de 18 anos, imunocompetente, com esporotricose disseminada e granuloma de retina em um dos olhos. A acuidade visual manteve-se 20/20 desde o início, em ambos os olhos, e houve boa resposta clínica ao tratamento com anfotericina B intravenosa por 50 dias. Silva-Vergara e colaboradores, em 2012, descreveram o caso de um paciente de 32 anos, com aids, que apresentou infecção disseminada por *S. brasiliensis*, com envolvimento ocular e do endocárdio. Coroidite multifocal, associada à aids avançada, foi descrita em três casos, tornando a esporotricose mais um diagnóstico diferencial nessa manifestação ocular, como a tuberculose e micobacteriose atípica (BIANCARDI et al., 2017).

Ramirez Soto publicou, em 2017, uma revisão sistemática comparando endoftalmite exógena com endógena, causada por *Sporothrix* spp. Foram incluídos

16 estudos, com total de 21 olhos de 18 pacientes, sendo 8 com a forma exógena e 10 (13 olhos) com a forma endógena. Noventa por cento dos pacientes eram homens. Dez casos eram dos EUA e 8, do Brasil. A forma endógena foi mais frequente em pacientes com HIV e em área hiperendêmica (Brasil). Uveíte anterior foi mais frequente na exógena, e uveíte posterior na endógena. A forma exógena parece ter tido uma evolução pior, porém o número pequeno de casos limitou o resultado.

2.6 DIAGNÓSTICO

A esporotricose é classicamente diagnosticada pela correlação de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2011), porém o diagnóstico definitivo é baseado na detecção do fungo em cultura.

2.6.1 Diagnóstico micológico

2.6.1.1 Exame micológico direto

Neste exame, o espécime colhido das lesões (ou um extrato deste) é colocado sobre lâmina de vidro com adição de hidróxido de potássio (KOH) a 10% ou hidróxido de sódio (NaOH) a 4% para observação, ao microscópio óptico, das estruturas leveduriformes em forma de “charuto”, com brotamentos. O exame micológico direto tem baixa sensibilidade em humanos, visto que estas células são pequenas e muito escassas e, portanto, de difícil visualização (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2011). É um exame com boa sensibilidade em gatos, já que nestes, a carga fúngica é muito alta (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011; SCHUBACH et al., 2004).

2.6.1.2 Cultura para fungos

Este é o padrão-ouro para o diagnóstico da esporotricose. Apesar de ter alta sensibilidade e baixo custo, apresenta algumas limitações, como o tempo para crescimento do fungo. As colônias podem surgir de 3-5 dias após a semeadura, mas esse tempo pode se estender até 4 semanas. Além disso, pode ser difícil obter material para cultura no caso de esporotricose extracutânea.

Os espécimes são semeados em meio de Agar-Sabouraud (DIFCO) com Cloranfenicol (400 mg/L) e Mycosel (Agar-Mycobiotic – DIFCO) sem tratamento prévio, e incubados a 25°C para isolamento e identificação de *Sporothrix* spp. Colônias úmidas de aspecto membranoso podem ser observadas, inicialmente de cor branca ou creme, e que posteriormente se tornam escuras. Essas formas micelianas, ao microscópio, revelam hifas finas, delgadas, hialinas, septadas, com conídios unicelulares ovais ou piriformes, dispostos ao longo das hifas, com aparência de cachos ou buquê, demáceos ou hialinos.

Os isolados com morfologia miceliana compatível com *Sporothrix* spp. são, então, semeados em meio com Agar-infusão de cérebro e coração (BHI), incubados a 37°C por sete dias, para observação do dimorfismo, quando então se tornam leveduriformes, com textura cremosa, de coloração branca a creme, com formato de “charuto”. Nesta forma, o fungo se reproduz por brotamento e não forma conídios (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; LACAZ, C.S., 2002; RIPPON, 1988; ZANCOPE-OLIVEIRA et al., 2011).

2.6.2 Diagnóstico histopatológico

Os achados histopatológicos na pele são, em geral, inespecíficos, podendo se assemelhar a outras doenças infecciosas e/ou inflamatórias. Devido à baixa carga parasitária e ao seu tamanho reduzido, o fungo é raramente visualizado. Coram-se positiva e irregularmente pelo Gram, sendo melhor corados pelo ácido periódico de

Schiff (PAS), ou pelo método de impregnação pela prata (Grocott) (MORRIS-JONES, 2002). Infiltrado inflamatório granulomatoso com necrose caseosa ou de liquefação, e dermatite difusa são comumente encontrados. O granuloma característico pode exibir três zonas distintas: uma central com predomínio de necrose e polimorfonucleares (PMN); uma intermediária formada por células gigantes e epitelioides; e uma externa com infiltrado linfocitário, plasmócitos, fibroblastos, eosinófilos e vasos com proliferação endotelial (QUINTELLA et al., 2011; 2012; RAMOS-E-SILVA, 1972). O corpo asteroide também pode ser visualizado, embora raro. Este é formado pela estrutura fúngica basofílica, cercada por raios eosinofílicos de complexos antígeno-anticorpo, reação denominada fenômeno de Splendore-Hoeppli, em homenagem aos autores que o descreveram. Esta estrutura é típica, porém não patognomônica de esporotricose (KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; LACAZ, 2002; RIPPON, 1988).

2.6.3 Diagnóstico sorológico

Fornecer um diagnóstico presuntivo desta doença. Pode ser útil nos casos de esporotricose extracutânea, quando a coleta de material para cultura pode ser difícil, como no caso de acometimento ósseo ou do sistema nervoso central (BERNARDES-ENGEMANN et al., 2005; LOPES-BEZERRA; SCHUBACH; COSTA, 2006). E dependendo da técnica, podem ajudar no monitoramento da resposta ao tratamento (BERNARDES-ENGEMANN et al., 2015; OROFINO-COSTA et al., 2010; 2013). As moléculas antigênicas de *Sporothrix* spp. mais utilizadas são as peptidoramnomanas, os exoantígenos secretados, e as recentemente descritas gp-70. Técnicas sorológicas por ensaio imunoenzimático (ELISA) que utilizam peptidoramnomana têm alta acurácia, e são úteis no acompanhamento sorológico da infecção; entretanto, podem apresentar reação cruzada com leishmaniose tegumentar e outras infecções fúngicas, que é uma desvantagem dos testes sorológicos para esporotricose.

2.6.4 Intradermorreação

Este teste cutâneo (ST-skin test), que detecta hipersensibilidade do tipo tardia (resposta imune celular tipo IV), é realizado com esporotriquina, e foi amplamente utilizado em todo o mundo, principalmente para inquéritos epidemiológicos para estudos de prevalência em determinadas áreas geográficas, visto ser geralmente positivo em mais de 90% dos casos comprovados de esporotricose (ALCHORNE et al., 1990; BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011; BONIFAZ et al., 2013; 2018; ITOH; OKAMOTO; KARIYA, 1986; LOPES-BEZERRA; SCHUBACH; COSTA, 2006). Entretanto, é um teste em desuso pela falta de padronização da esporotriquina, solução antigênica rica em polissacarídeo, mais utilizada em inquéritos epidemiológicos, assim como da tendência da não utilização de antígenos constituídos por suspensão de elementos leveduriformes de *Sporothrix* spp. vivos em testes em humanos, metodologia utilizada antigamente.

2.6.5 Diagnóstico molecular

Foram desenvolvidos métodos moleculares baseados na técnica de amplificação das sequências gênicas por reação em cadeia da polimerase (PCR), que demonstram boa sensibilidade, especificidade e rapidez no diagnóstico precoce da esporotricose (HU et al., 2003; KANO et al., 2001; 2003; LIU et al., 2013; OLIVEIRA et al., 2014; RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2015; XU et al., 2010).

O padrão-ouro para identificação molecular das espécies de *Sporothrix* é o sequenciamento parcial do gene da calmodulina e, através da combinação de características fenotípicas e genéticas, uma chave de identificação foi desenvolvida (MARIMON et al., 2007). Oliveira et al. (2012) descreveram uma PCR *fingerprinting* utilizando o iniciador T3B, que amplifica uma região do RNA transportador. Cada espécie de *Sporothrix* gera um perfil de bandas específico, em gel de agarose, permitindo a identificação dos isolados clínicos em nível de espécie, confirmados pelo sequenciamento parcial do gene da calmodulina. Essa técnica tem baixo custo, é

simples e acurada, sendo ideal para uso em laboratórios de micologia que não disponham de equipamentos sofisticados para sequenciamento de DNA. Um outro método, baseado no polimorfismo dos fragmentos gerados por endonucleases de restrição (PCR-RFLP) do gene da calmodulina, demonstra também especificidade entre as espécies (RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2014b). Em 2015, Oliveira et al. validaram a técnica de espectrometria de massas por MALDI-TOF (matrix associated laser desorption-ionization - time of flight) na identificação das espécies de *Sporothrix*, tornando-se mais uma ferramenta diagnóstica.

A desvantagem destes testes moleculares é que não estão comercialmente disponíveis e requerem equipamento especializado e caro, portanto não são disponibilizados na maioria dos laboratórios.

2.7 TRATAMENTO

Os principais antifúngicos utilizados no tratamento da esporotricose são os polienos (anfotericina B), triazóis e alilaminas (terbinafina).

Além dos antifúngicos, a SSKI, descoberta no século XIX foi utilizada inicialmente para tratar esporotricose, por sugestão de Sabouraud. O mecanismo de ação do KI permanece desconhecido, mas postula-se que ele promova um aumento na fagocitose (REIS et al., 2012), ou cause um aumento na proteólise que resulta na resolução dos granulomas; e quimiotaxia de neutrófilos. Estudos *in vitro* sugeriram que também possa promover destruição da parede celular das leveduras durante a conversão da forma iodeto para iodo (STERLING; HEYMANN, 2000; TORRES-MENDOZA; VÁZQUEZ-VALLS; GONZÁLEZ-MENDOZA, 1997). Acredita-se possuir um efeito imunomodulador, e é indicada para reações de hipersensibilidade, como eritema nodoso, eritema multiforme e artrite reativa. Apesar de não ser o tratamento de primeira escolha, ainda é muito utilizada nos dias atuais pelo seu baixo custo e boa efetividade, em casos de esporotricose localizada e pacientes imunocompetentes (OROFINO-COSTA et al., 2017). Entretanto, a dosagem que deve ser escalonada, a administração em três tomadas e os efeitos adversos dificultam o seu uso

(STERLING; HEYMANN, 2000). Macedo et al. (2015) sugerem que doses menores, administradas 2 vezes ao dia, podem ser efetivas para a maioria dos casos.

Atualmente, o tratamento de primeira escolha para esporotricose cutânea e osteoarticular é o **itraconazol**, também indicado para crianças (BARROS et al., 2011b; KAUFFMAN et al., 2007). É um triazólico sintético lipossolúvel, que apresenta ação fungistática e atua inibindo enzimas do citocromo P450, inibindo a síntese do ergosterol na membrana celular do fungo. É metabolizado no fígado, principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, por isso interage com medicamentos que também são metabolizados por esta via (KATZ, 1999). Usado por via oral, em geral é bem tolerado. É hepatotóxico e apresenta potencial teratogênico (categoria de risco C). Também deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca por causa do seu efeito inotrópico negativo (BENNET, 2001; FRANCESCONI et al., 2011; OROFINO-COSTA et al., 2017). Cefaleia e distúrbios do trato gastrointestinal são os efeitos adversos mais comuns. A dose varia de 100 a 400 mg ao dia, dependendo da forma clínica e da gravidade da doença, por no mínimo 90 dias, e até 30 dias após o desaparecimento das lesões. Função hepática deve ser monitorada durante o tratamento.

O **posaconazol** é um triazólico de amplo espectro que apresentou boa atividade contra *Sporothrix* spp. em estudos de suscetibilidade *in vitro* (ALMEIDA-PAES et al., 2017a; 2017b; BORBA-SANTOS et al., 2017; RODRIGUES et al., 2014). Em um caso descrito por Paixão et al. (2015), posaconazol foi utilizado para tratar esporotricose disseminada causada por *S. brasiliensis* em uma paciente com aids, apresentando boa resposta terapêutica. O alto custo deste medicamento limita seu uso.

Quando o itraconazol é contraindicado, a **terbinafina** é uma opção no tratamento da esporotricose cutânea, por apresentar menor potencial de interação medicamentosa (CHAPMAN et al., 2004; FRANCESCONI et al., 2009; 2011) com doses variando de 250 a 1.000 mg por dia. É uma alilamina sintética que atua sobre a enzima esqualeno epoxidase, inibindo a síntese de ergosterol da membrana celular do fungo, com atividade fungicida (BENNET, 2001). É metabolizada no fígado, mas com pequena ligação às enzimas microssomais do citocromo P450 (em torno de 5% da capacidade total), por isso não altera tanto a biodisponibilidade de outros fármacos

metabolizados por esta mesma via. Os efeitos adversos mais comuns são cefaleia, desconforto gastrointestinal, neutropenia, alteração do paladar e erupção cutânea.

Nos casos mais graves de esporotricose, nas formas extracutâneas ou cutâneas disseminadas, principalmente em pacientes imunossuprimidos, o tratamento é feito com **anfotericina B**. Pertence à família dos antibióticos macrolídeos poliênicos, com ação fungicida. Ela se liga ao ergosterol, formando poros ou canais na membrana celular, alterando sua permeabilidade e ocasionando morte celular por desequilíbrio osmótico (BENNET, 2001). É a única medicação sistêmica recomendada para gestantes (categoria B) (KAUFFMAN et al., 2007; VALLE; GUTIERREZ-GALHARDO, 2012). A apresentação em dispersão coloidal ou lipossomal apresenta menor potencial de efeitos adversos, permitindo o uso em dosagens maiores, encurtando o tempo de tratamento (BENNET, 2001; KAUFFMAN; HAJJEH; CHAPMAN, 2000).

Alguns tratamentos adjuvantes vêm sendo utilizados, como calor local (42 a 43°C) (COSTA et al., 2011; KAUFFMAN et al., 2007; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; RIPPON, 1988), tratamento tópico com iodo, curetagem, eletrocoagulação (OROFINO-COSTA et al., 2017; VALLE; GUTIERREZ-GALHARDO, 2012), criocirurgia (FERREIRA; GALHARDO; VALLE, 2011; FICHMAN et al., 2018a; 2018b) e aspiração de nódulos flutuantes (VALLE; GUTIERREZ-GALHARDO, 2012). Podem ser a única forma de tratamento para gestantes e pessoas com contraindicação ao uso de antifúngicos.

2.8 MEDIDAS DE CONTROLE

O uso de luvas no manuseio de plantas ou materiais orgânicos que possam albergar o fungo, e calçados em trabalhadores rurais, ou no contato com terra, são medidas simples para a profilaxia da esporotricose (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011).

Em áreas de transmissão zoonótica, a castração dos felinos seria uma solução em áreas endêmicas, na tentativa de manter os gatos no ambiente doméstico. Os animais com esporotricose devem ser adequadamente tratados; luvas de látex devem

ser utilizadas no seu manuseio; devem permanecer isolados até o fechamento das lesões; descontaminação com hipoclorito de sódio das instalações onde o gato doente permanece deve ser realizada; os animais mortos com esporotricose devem ser cremados, para evitar perpetuação do fungo no ambiente; a população deve ser conscientizada contra o abandono dos animais doentes e das carcaças dos animais mortos com esporotricose; deve haver esclarecimento à população sobre a doença, formas de transmissão, tratamento e profilaxia (BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011; SCHUBACH et al., 2001; 2002; SCHUBACH A; SCHUBACH T; BARROS, 2005).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil sociodemográfico, epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com esporotricose ocular.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever os aspectos sociodemográficos e as formas de transmissão implicadas nos casos de esporotricose com envolvimento ocular.
2. Descrever as formas clínicas (caso associadas) dos pacientes com esporotricose ocular, bem como as comorbidades desses pacientes.
3. Descrever as manifestações clínicas de acometimento ocular na esporotricose, os esquemas terapêuticos, sua resposta e sequelas.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal de uma coorte de pacientes com esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Lapclin-Oftalmo.

4.2 CASUÍSTICA

4.2.1 População do estudo

Pacientes com diagnóstico de esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Lapclin-Oftalmo.

4.2.2 Critérios de Inclusão

Pacientes com diagnóstico de esporotricose ocular confirmado por isolamento de *Sporothrix* spp. em espécime clínico de origem ocular e com idade maior de 2 anos.

4.2.3 Critérios de exclusão

Pacientes que não desejaram a participação do estudo, diretamente ou por seu responsável legal, e pacientes em cujos prontuários havia falta de dados essenciais.

4.2.4 Período ou duração do estudo

A duração do estudo foi de 24 meses e realizou-se o levantamento dos casos de pacientes com esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Lapclin-Oftalmo, no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

4.2.5 Plano de recrutamento

Os pacientes com esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Lapclin-Oftalmo do INI-Fiocruz após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), foram convidados a participar do estudo, e, aqueles que aceitaram, assinaram o Termo de Compromisso Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Para aqueles anteriores a esse período, o investigador principal assinou um Termo de Compromisso e Responsabilidade (TCR) garantindo a confidencialidade dos dados (APÊNDICE B), e, pedido de Autorização para Dispensa de Aplicação do TCLE foi consentido pelo CEP do INI-Fiocruz (APÊNDICE C).

4.3 MATERIAIS, PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS

4.3.1 Avaliação clínica e terapêutica dos participantes com esporotricose

Os participantes foram submetidos a protocolo clínico que incluiu anamnese, avaliação clínica e laboratorial (hemograma, bioquímica, hepatograma e micológico) e outros exames quando pertinentes a cada caso. Avaliação oftalmológica completa, incluiu acuidade visual (tabela ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), biomicroscopia e fundoscopia.

O tratamento de rotina foi feito com itraconazol na dose de 100 mg/dia por um período mínimo de 90 dias e, a principal alternativa, caso o participante apresentasse contraindicação ao itraconazol, foi a terbinafina 250 mg/dia. Doses maiores foram utilizadas de acordo com o quadro clínico do participante: itraconazol até 400 mg e terbinafina até 500 mg. Esse tratamento foi monitorado e reavaliado mensalmente, e descontinuado 30 dias após a cura clínica do participante.

A cura clínica foi definida por resolução das lesões oculares. No caso de formas cutâneas associadas, por cicatrização destas lesões cutâneas. Alcançada a cura clínica, foi suspenso o tratamento após 30 dias, com novas consultas médicas após 1 e 3 meses, dependendo do caso, quando os participantes receberam alta definitiva.

4.3.2 Diagnóstico micológico

O espécime clínico foi exsudato ocular, obtido por *swabbing* e/ou curetagem de lesão ocular sem uso de anestésico tópico, que pode ocasionar resultado falso negativo. Estes foram coletados e enviados ao Setor de Diagnóstico Micológico do Laboratório de Micologia do INI, semeados em meio de Ágar-Sabouraud (DIFCO) com Cloranfenicol (400 mg/L) e Mycosel (Agar-Mycobiotic – DIFCO) sem tratamento prévio e incubados a 25°C para isolamento e identificação de *Sporothrix* spp. Os isolados com morfologia miceliana compatível com *Sporothrix* spp. foram semeados em meio com BHI, incubados a 37°C por sete dias, para observação do dimorfismo. O processo de identificação baseou-se em características macro e micromorfológicas observadas em cultivo das amostras. Características fenotípicas como tipo de colônia (filamentosa ou leveduriforme), textura, cor e produção de pigmento foram observadas. Posteriormente, montagem em lâmina utilizando o corante lactofenol-azul de algodão foi utilizada para a observação das características micromorfológicas do fungo nas duas morfologias.

4.4 PLANO DE ANÁLISE

Categorizamos as variáveis a serem analisadas como segue abaixo.

Variáveis de interesse:

Características sociodemográficas e epidemiológicas: idade, sexo, etnia, escolaridade, ocupação, bairro, trauma prévio e/ou contato domiciliar com gato doente.

Características clínicas e terapêuticas: forma clínica de esporotricose associada (cutânea fixa; linfocutânea; cutânea disseminada ou disseminada), acometimento de outros órgãos e sistemas, comorbidades, imunossupressão, forma clínica ocular, tratamentos prévios (quais foram utilizados e por quanto tempo), critérios para início de tratamento (clínico ou laboratorial), tipo e tempo de tratamento, efeitos adversos, desfecho clínico, sequelas e critério de cura.

As variáveis obtidas a partir de revisão de registros dos prontuários médicos eletrônicos foram coletadas em formulário específico (APÊNDICE D), armazenadas em um banco de dados (EpiData®) e analisadas com o auxílio do programa de acesso livre R versão 3.3. Foi realizada a análise descritiva dos dados com cálculo de medidas-resumo e distribuição de frequência das variáveis. O teste de normalidade utilizado foi Shapiro-Wilk. O teste de associação-para variáveis qualitativas foi o teste exato de Fisher. O nível de significância dos testes foi de 5%. Devido ao tamanho amostral pequeno e a críticas ao p-valor, optou-se por fornecer os intervalos de confiança de estimativas, e interpretar diferenças de 10 pontos percentuais (pp) entre os grupos como sugestivo de potencial diferença entre os grupos.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

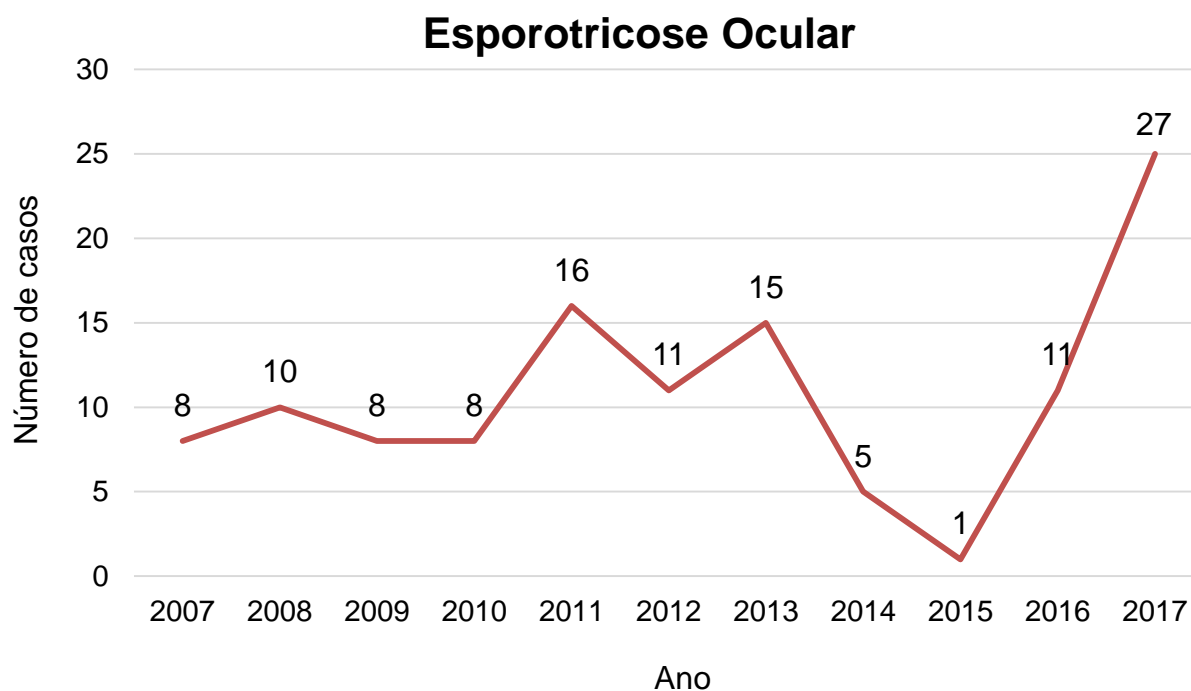
Este projeto foi aprovado pelo CEP do INI - Fiocruz, RJ, sob o número de parecer 2.227.133, em 13/09/2017 e Certificado de Apresentação para Apreciação Ética número 71024417.5.0000.5262.

Todos os preceitos éticos regulamentados na resolução CNS 466/2012 do Ministério da Saúde foram resguardados. As informações e procedimentos deste projeto de pesquisa respeitaram as normas éticas de privacidade e confidencialidade. Nenhuma identificação em relação aos pacientes foi realizada. A proteção legal foi garantida por meio do TCLE (APÊNDICE A) ou pelo TCR (APÊNDICE B). Termo de Assentimento foi fornecido para participantes menores de 18 anos (APÊNDICE E), e o TCLE foi assinado pelo responsável legal (APÊNDICE F). Pedido de autorização ao CEP do INI-Fiocruz para dispensa de aplicação do TCLE para o braço retrospectivo do estudo foi consentido. (APÊNDICE C). Termo de Autorização de Imagem e Audiovisuais foi fornecido (APÊNDICE G).

5 RESULTADOS

No período de 2007 a 2017, foram identificados 284 casos de esporotricose ocular no INI, correspondendo a 7,9% dos casos de esporotricose (284/3590) atendidos na instituição neste mesmo período. Deste total, 120 apresentaram isolamento do fungo em cultivo, a partir de espécime ocular, e foram incluídos no estudo, correspondendo a uma proporção de 3,3% dos casos de esporotricose. A Figura 1 demonstra a distribuição dos casos ao longo dos anos.

Figura 1 - Número de casos de esporotricose ocular confirmados por cultura diagnosticados anualmente no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Nota: 2014-2015 – Laboratório de Micologia do INI-Fiocruz funcionou com capacidade reduzida para processamento de amostras.

Fonte: elaborado pela autora.

Características demográficas:

Setenta e sete (64,2%) pacientes eram provenientes do município do Rio de Janeiro e 33 (27,5%) da Baixada Fluminense (18 de Duque de Caxias) (Tabela 1). No

município do Rio de Janeiro, 46 (59,7%) residiam na zona oeste, 26 (33,8%) na zona norte, quatro (5,2%) no centro e dois (2,6%) na zona sul, sendo um da comunidade do Vidigal. Setenta e quatro (61,7%) pacientes eram do sexo feminino e 46 (38,3%), do sexo masculino (Figura 2). A idade dos pacientes variou de 3 a 86 anos, com a mediana de 24 anos. As principais faixas etárias acometidas foram: adultos (≥ 18 anos), com 61 (50,8%) pacientes, seguida por crianças até 11 anos, com 31 (25,8%) pacientes. Em terceiro lugar vieram os adolescentes (12 a 17 anos), com 21 (17,5%) pacientes, e por último os idosos (> 60 anos), com apenas 7 (5,8%) pacientes (Figura 3). Dentre os 96 pacientes com o dado sobre etnia disponível em prontuário, 56 (58,3%; 56/96) eram brancos e 40 (41,7%; 40/96) eram não brancos. Para os demais 24 (20%) pacientes, este dado não estava disponível.

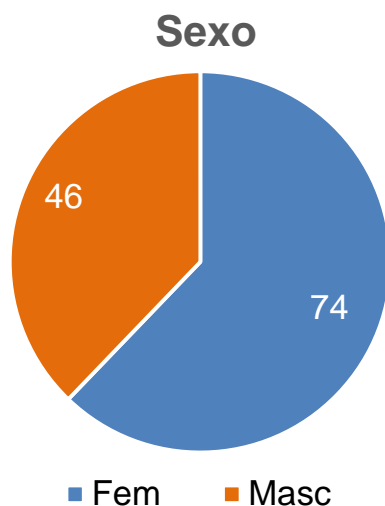
Tabela 1 - Município de residência dos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.

MUNICÍPIO	N (%)
RIO DE JANEIRO	77 (64,2)
DUQUE DE CAXIAS	18 (15,0)
SÃO JOÃO DE MERITI	6 (5,0)
NOVA IGUAÇU	4 (3,3)
BELFORD ROXO	3 (2,5)
SÃO GONÇALO	2 (1,7)
ENG PAULO FRONTIN	1 (0,8)
ITABORAÍ	1 (0,8)
ITAGUAI	1 (0,8)
JAPERI	1 (0,8)
MARICÁ	1 (0,8)
MESQUITA	1 (0,8)
NITERÓI	1 (0,8)
NILÓPOLIS	1 (0,8)
RIO DAS OSTRAS	1 (0,8)
TERESÓPOLIS	1 (0,8)
TOTAL	120 (100)

Nota: a soma pode não resultar em 100% porque os valores foram arredondados

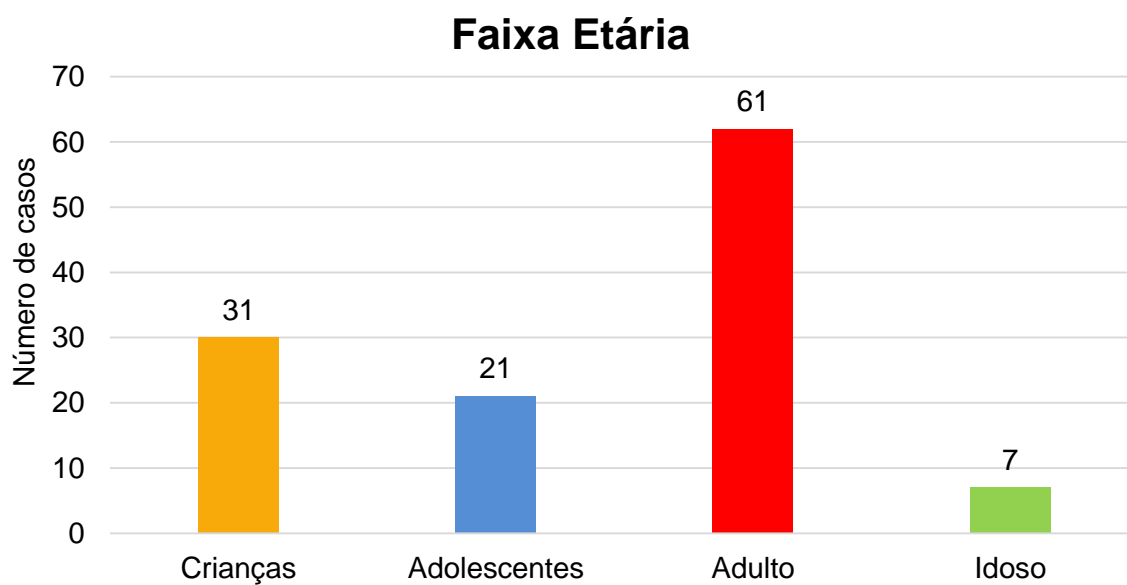
Fonte: elaborado pela autora.

Figura 2 - Distribuição por sexo dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Fonte: elaborado pela autora.

Figura 3 - Distribuição por faixa etária dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.

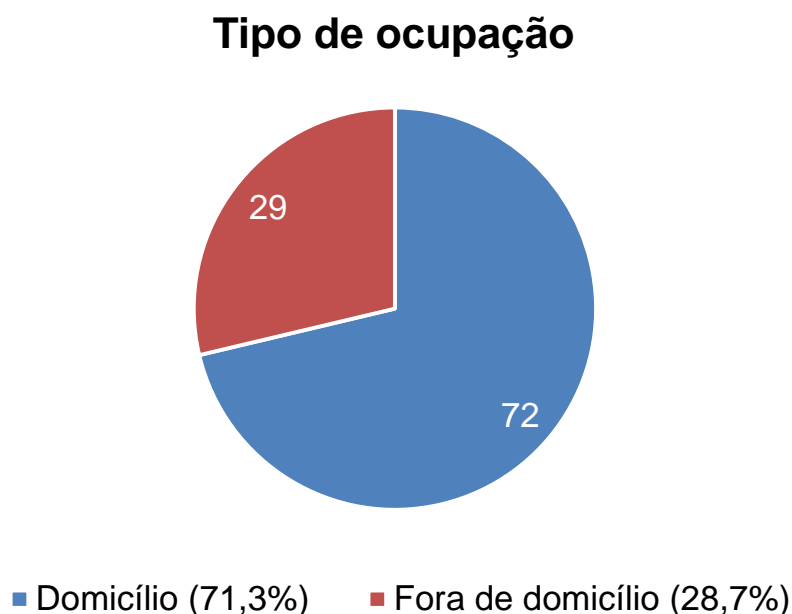


Fonte: elaborado pela autora.

Dentre os 110 pacientes com o dado sobre escolaridade disponível em prontuário, trinta e sete (33,6%) eram analfabetos ou possuíam ensino fundamental I incompleto; 34 (30,9%) ensino médio (EM) incompleto; 31 (28,2%) EM completo e oito (7,3%) superior completo. Para 10 (8,3%) pacientes os dados não estavam disponíveis nos prontuários (n=110).

Somente 101 pacientes tinham dado de ocupação no prontuário. Destes, 72 (71,3%) exerciam atividades em que permaneciam mais tempo no ambiente doméstico: 51 (50,5%) eram estudantes, 10 (9,9%) exerciam atividades do lar, 4 (4%) eram crianças em idade pré-escolar, 3 (3%) aposentados, 2 (2%) cuidadores de idosos, uma costureira e uma doméstica. Os outros pacientes exerciam profissões diversas fora do lar, e dentre elas cabe realçar quatro (4%) veterinários que apresentaram esporotricose ocular após manuseio de gato doente, apesar do relato de uso de equipamentos de proteção como luvas e máscaras (uso de óculos de proteção não foi relatado). Em 19 (15,8%; 19/120) pacientes a atividade profissional não foi informada (Figura 4) (Tabela 2).

Figura 4 - Distribuição da ocupação segundo o critério de permanência em domicílio ou fora dele na maior parte do tempo, nos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Fonte: elaborado pela autora

Tabela 2 - Distribuição das ocupações observadas nos pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.

PROFISSÃO	N (%)
ESTUDANTE	51 (50,5)
DO LAR	10 (9,9)
PRÉ-ESCOLAR	4 (4,0)
VETERINÁRIO (A)	4 (4,0)
APOSENTADO (A)	3 (3,0)
CUIDADOR DE IDOSO	2 (2,0)
ASSIST. SOCIAL	1 (1,0)
ATENDENTE	1 (1,0)
AUX. DE CRECHE	1 (1,0)
BALCONISTA DE FARMÁCIA	1 (1,0)
CABELEIREIRA	1 (1,0)
CAIXA	1 (1,0)
CHAVEIRO	1 (1,0)
COMERCIANTE	1 (1,0)
COSTUREIRA	1 (1,0)
COZINHEIRA	1 (1,0)
DOMÉSTICA	1 (1,0)
ELETRICISTA	1 (1,0)
ENCARREGADO	1 (1,0)
FRENTISTA	1 (1,0)
INSTALADOR	1 (1,0)
MILITAR	1 (1,0)
PEDREIRO	1 (1,0)
PINTOR	1 (1,0)
PODÓLOGA	1 (1,0)
POLICIAL MILITAR	1 (1,0)
PROFESSORA	1 (1,0)
RECEPCIONISTA	1 (1,0)
RECREADORA	1 (1,0)
SERRALHEIRO	1 (1,0)
TAXISTA	1 (1,0)
ATEND. TELEMARKETING	1 (1,0)
VIGILANTE	1 (1,0)
TOTAL	101 (100,0)
NÃO INFORMADO	(19;15,8)

Nota: a soma pode não resultar em 100% porque os valores foram arredondados.

Fonte: elaborado pela autora.

Transmissão:

Dentre os 109 pacientes com este dado disponível em prontuário, 97 (89%; 97/109) relataram contato com gato com esporotricose, e, dentre estes, 78 (80,4%; 78/97) coabitavam com animal, e 81 (83,5%, 81/97) referiam manuseio frequente do gato e/ou eram cuidadores do mesmo.

Somente 83 pacientes tinham dado sobre trauma pelo gato no prontuário, e, dentre estes, 35 (42,2%; 35/83) confirmaram este fato, sendo que 30 (36,1%; 30/83) foram arranhados e sete (8,4%; 7/83) foram mordidos pelo gato doente. Dentre os 35 que sofreram trauma, em seis (17,1%, 6/35) o trauma foi na face.

Dado referente a espirro do gato estava disponível em prontuário para 41 pacientes, e dentre estes, 18 (43,9%, 18/41) relataram que o gato estava espirrando mais do que o usual.

Dois pacientes relataram contato com cachorro doente (dentre os 110 com este dado disponível em prontuário).

Seis (5,4%, 6/111) relataram contato com terra, dentre os 111 pacientes com este dado disponível em prontuário.

Nenhum paciente relatou trauma com plantas.

Oito (7,2%; 8/111) pacientes negavam qualquer possível forma de transmissão para esporotricose, sendo a fonte desconhecida (dentre os 111 com este dado disponível em prontuário).

Dentre os 77 pacientes com dado sobre o destino do gato doente disponível em prontuário, este foi considerado adequado (tratamento ou cremação) em 37 casos (48%; 37/77), e inadequado (enterrado, jogado fora, desaparecido) em 40 (51,9%; 40/77).

Comorbidades:

Dentre os 86 pacientes com dado sobre comorbidade disponível em prontuário, 27 (31,4%; 27/86) apresentavam comorbidades associadas, sendo hipertensão arterial sistêmica a mais frequente, observada em 13 pacientes, vindo a seguir diabetes, em 5 pacientes. As demais foram doença pulmonar obstrutiva crônica, em

três pacientes (sendo uma com asma grave em uso de corticoide oral), doença neurológica em dois pacientes (ambos em uso de neurolépticos) e doença cardiovascular em dois pacientes. Um paciente respectivamente apresentou as seguintes doenças: aids, histórico de neoplasia de útero, hepatite C, anemia crônica, alfa talassemia, arterite de Takayasu em uso de azatioprina, quadro de varicela concomitante com esporotricose. Cinquenta e nove (68,6%; 59/86) não apresentavam comorbidades associadas, e os dados não estavam disponíveis nos prontuários para 34 (28,3%; 34/120) pacientes.

Forma clínica:

O intervalo entre início dos sintomas e o primeiro atendimento no INI variou entre 1 e 122 dias, com mediana de 27 dias. A forma ocular isolada estava presente em 91 (75,8%; 91/120) pacientes. Dentre os 29 (24,2%; 29/120) que apresentaram a forma cutânea associada, 14 (48,3%; 14/29) apresentaram a forma fixa, 11 (38%; 11/29) a forma linfocutânea, 3 (10,3%; 3/29) a forma cutânea disseminada e 1 (3,4%; 1/29) a forma disseminada. Nestes que apresentavam formas associadas, além da forma ocular, os locais mais frequentemente acometidos foram a face em 12 (41,4%; 12/29) e as mãos, em 11 (37,9%; 11/29). Doze pacientes (10%; 12/120) apresentaram reação de hipersensibilidade: nove com eritema nodoso e um, respectivamente, eritema multiforme, artralgia e síndrome de Sweet, sendo que oito (66,7%; 8/12) destes pacientes apresentaram a forma ocular isolada.

A manifestação ocular foi unilateral em 98,3 % (118) dos pacientes.

A lesão cutânea palpebral (Figura 5) estava presente em 30 (25%; 30/120) pacientes, sendo 20 (66,7%; 20/30) na pálpebra inferior, e 13 (43,3%; 13/30) na superior (três nas duas concomitantemente; 10%; 3/30). As principais faixas etárias acometidas nessa apresentação ocular foram os adultos, com 14 (46,7%; 14/30) casos, e as crianças com 10 casos (33,3%; 10/30).

Figura 5 - Lesão palpebral em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.

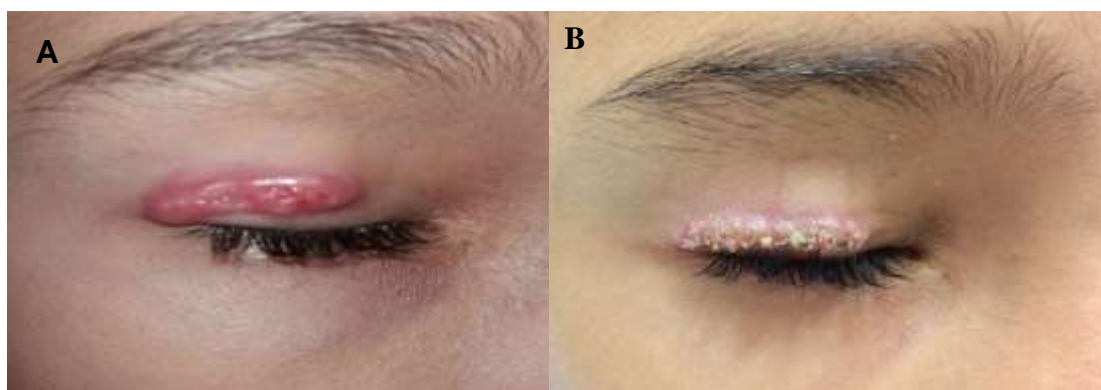


Imagem A: granuloma palpebral. Imagem B: fase cicatricial com crostas
Fonte: acervo da autora.

Conjuntivite granulomatosa manifestou-se em 104 (86,7%; 104/120) pacientes, e, dentre estes, em 88 (84,6%; 88/104) foi acometida a conjuntiva tarsal (Figura 6), e em 26 (25%; 26/104) a conjuntiva bulbar (Figura 7); em 21 (20,2%) casos, as duas conjuntivas foram acometidas simultaneamente. Em 67 (64,4%; 67/104) casos, somente a conjuntiva tarsal foi acometida, e, em cinco (4,8%; 5/104), somente a bulbar.

Dentre os casos acometendo a conjuntiva tarsal, dado sobre localização estava disponível em prontuário para 82 pacientes. Dentre estes, em 73 (89%, 73/82), a inferior foi acometida, em 45 (54,9%; 45/82) a superior, e em 34 (41,5%, 34/82) casos, ambas foram acometidas. Apenas a tarsal inferior foi acometida em 38 (46,3%; 38/82) pacientes; e apenas a superior, em 11 (13,4%; 11/82).

Cinquenta e três (67,9%, 53/78) pacientes apresentaram secreção ocular purulenta, dentre os 78 com este dado disponível em prontuário.

A faixa etária mais acometida por conjuntivite granulomatosa foi a de adultos, com 54 (51,9%; 54/104) casos, seguida pela de crianças e a de adolescentes, com distribuição semelhante, respectivamente 24 (23%; 24/104), e 20 (19,2%; 20/104) casos.

Figura 6 - Conjuntivite tarsal em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.

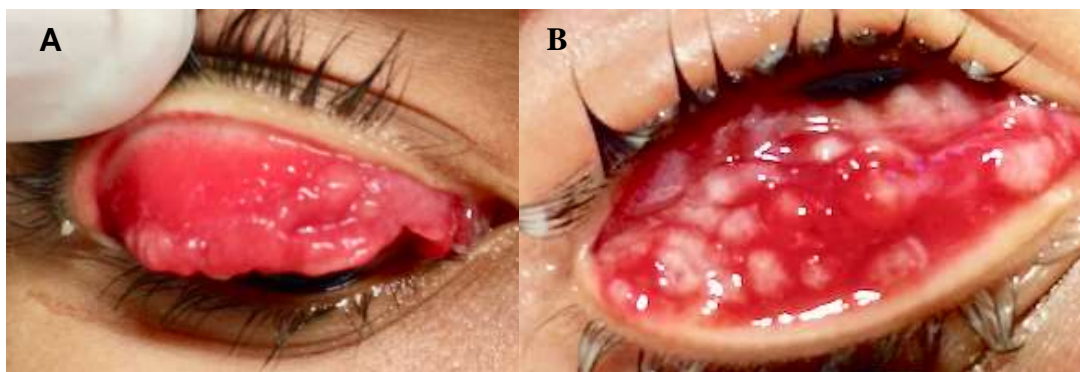


Imagem A: granulomas na conjuntiva tarsal superior. **Imagem B:** granulomas na conjuntiva tarsal inferior.

Fonte: Imagem A: acervo da autora. Imagem B: cedida pelo Dr. André Curi, Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa (Lapclin-Oftalmo).

Figura 7 - Conjuntivite bulbar em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.

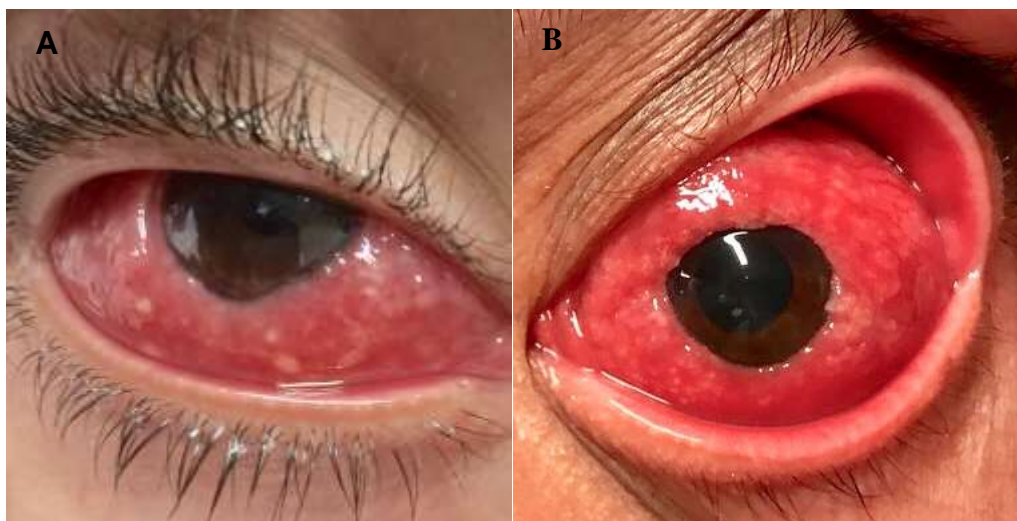


Imagem A: granulomas na conjuntiva bulbar tipo “miolo de pão”. **Imagem B:** granulomas 360° ao redor do limbo.

Fonte: acervo da autora.

Para avaliar fatores predisponentes ao desenvolvimento da conjuntivite bulbar foi realizado teste exato de Fisher, que não evidenciou associação com uso prévio de corticoide tópico ($p=0,3041$), tampouco com presença de comorbidades ($p=0,1131$). Dentre os pacientes com conjuntivite bulbar, cujos dados estavam disponíveis em prontuário, 10 (45,5%; 10/22) apresentaram comorbidades; e dentre aqueles com conjuntivite tarsal foram 18 (28,6%; 18/63).

No teste exato de Fisher, encontramos associação de conjuntivite bulbar com gatos com espirros: $p=0,0107$ e O.R. (odds ratio) de 8,3508, IC 95% = [1,31; 96,25], visto que 80% (8/10) dos pacientes com conjuntivite bulbar, cujos dados estavam disponíveis em prontuário, relataram estar o gato espirrando mais do que o usual.

Adenomegalia na região facial acometeu 69 (73,4%; 69/94) pacientes, dentre os 94 para os quais esta informação estava disponível em prontuário, A cadeia pré-auricular (Figura 8) foi acometida em 44 casos (63,8%; 44/69), e a submandibular e cervical em 23 (33,3%; 23/69) e 18 (26%; 18/69) pacientes, respectivamente. Alguns pacientes tiveram mais de uma cadeia acometida simultaneamente. Em 62 (66%; 62/94), a SOP foi observada. Dentre os sete (10,1%; 7/69) que não apresentaram SOP, cinco (71,4%; 5/7) apresentaram lesão palpebral e um (14,3%; 1/7), respectivamente, dacriocistite isolada e dacriocistite com lesão palpebral simultânea.

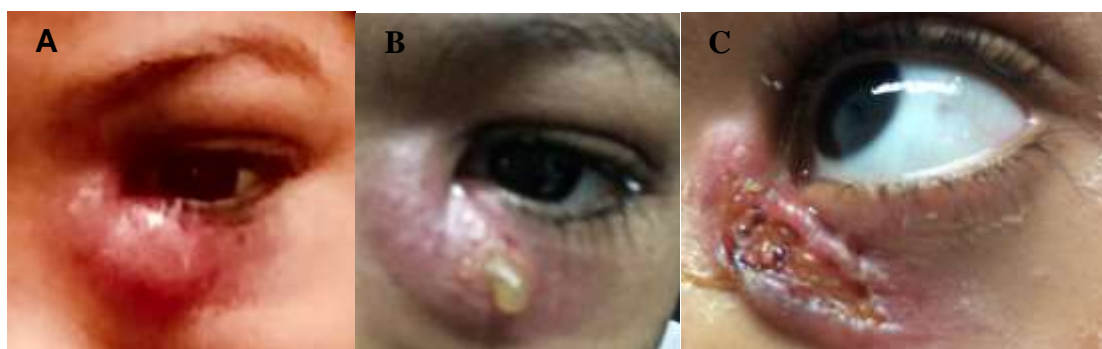
Figura 8 - Adenomegalia pré-auricular em caso de esporotricose ocular, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.



Fonte: Cedida pelo Dr. André Curi, Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecciosa (Lapclin-Oftalmo).

Dacriocistite aguda foi observada em nove (7,5%; 9/120) pacientes e, em oito deles (88,9%; 8/9), o quadro progrediu para dacriocistite crônica. Três (33,3%; 3/9) pacientes com dacriocistite formaram fístula cutânea (Figura 12A). Em quatro pacientes o quadro foi acompanhado de conjuntivite (Figura 10), e em três, de lesão palpebral (um caso foi acompanhado dos dois). Dacriocistite isolada estava presente em três pacientes. A faixa etária mais acometida foi a de crianças até 11 anos com 5 casos (55,6%; 5/9), seguida de adolescentes, com 3 casos (33,3%; 3/9), 1 caso em adulto (11,1%; 1/9), e nenhum em idosos.

Figura 9 - Evolução da dacriocistite aguda em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.



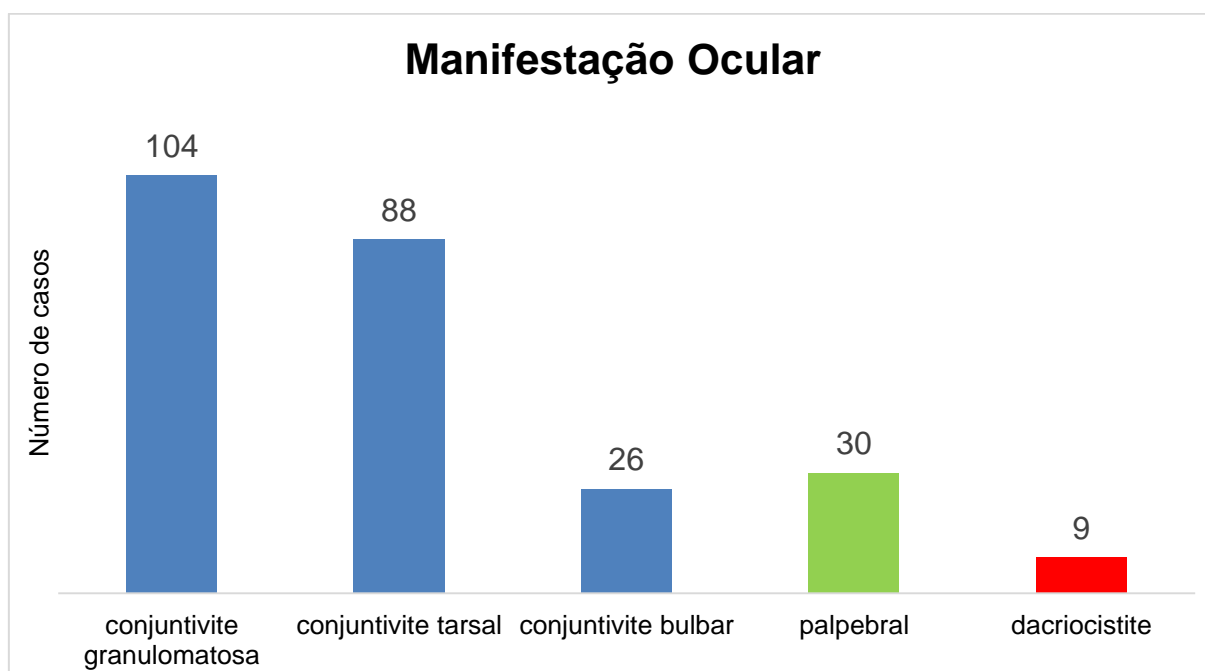
Fonte: Imagens esquerda e central (A e B): cedidas pelo responsável do menor. Imagem direita (C): acervo da autora.

Figura 10 - Dacriocistite aguda associada com conjuntivite granulomatosa em paciente com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.



Fonte: acervo da autora.

Figura 11 - Manifestações oculares dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Fonte: elaborado pela autora

Tratamento:

Dentre os 94 pacientes com dado sobre tratamento anterior à primeira consulta no INI-Fiocruz, 74 (78,7%; 74/94), afirmaram terem feito uso de algum tratamento prévio.

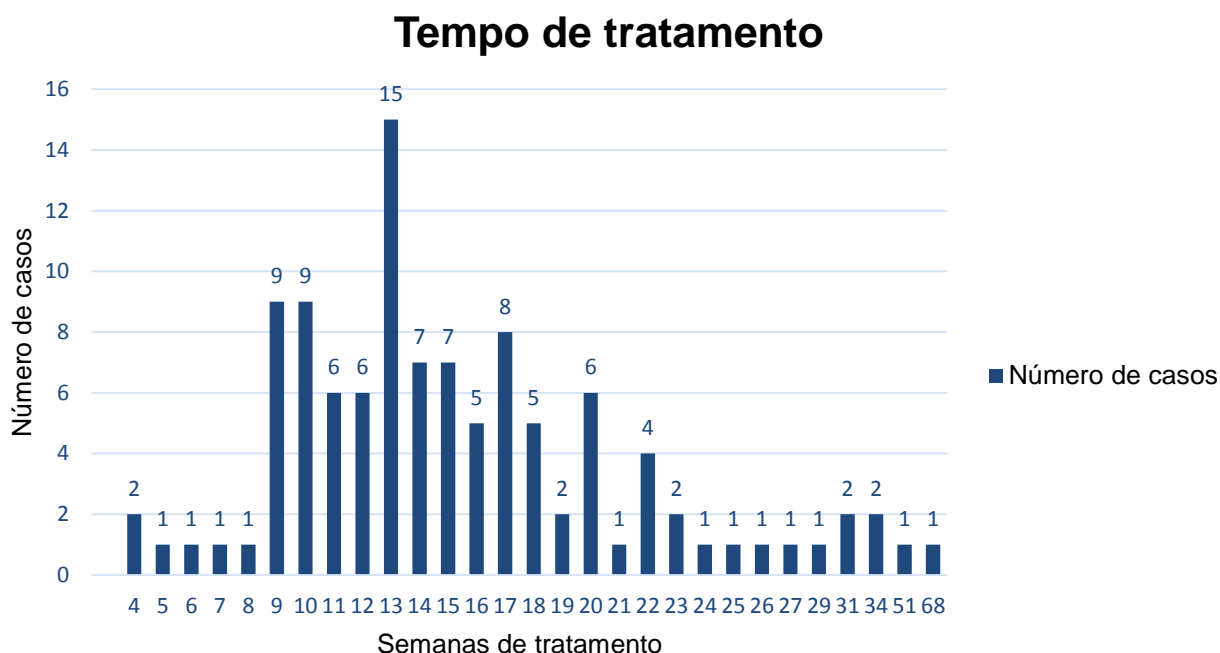
Dentre estes, tratamento tópico havia sido prescrito para 49 (66,2%; 49/74). Dentre os 41 pacientes que relataram o tipo de colírio usado, 36 (87,8%; 36/41) usaram antibiótico colírio/pomada, e 30 (73,2%; 30/41) usaram corticoide colírio/pomada; 25 (61%; 25/41) usaram os dois ao mesmo tempo.

Antibiótico sistêmico havia sido prescrito para 29 (39,2%, 29/74) pacientes, e três relataram terem sido internados para receber antibiótico intravenoso; itraconazol oral havia sido prescrito para 20 (27%, 20/74) pacientes. Um paciente relatou ter tido diagnóstico de “tumor no olho” em outra instituição, com indicação de exérese cirúrgica do mesmo.

O critério para início de tratamento no INI-Fiocruz foi baseado em evidência clínica e epidemiológica de esporotricose em 103 (85,8%; 103/120) pacientes, com posterior confirmação diagnóstica por crescimento de *Sporothrix* spp. em cultura, após 4-6 semanas. Em 16 pacientes (13,3%, 16/120) o tratamento só foi iniciado após resultado positivo de cultura em espécime ocular, e em um paciente o tratamento foi baseado em resultado inicial de cultura positiva em espécime cutâneo, que depois foi confirmado em espécime ocular.

Dois (1,7%, 2/120) pacientes não foram tratados por não terem retornado às consultas. Dentre os tratados, itraconazol oral foi usado em 113 (95,8%;113/118) pacientes, na dosagem de 100 mg/dia (em caso de crianças, 5mg/kg/dia) para 100 (88,5%; 100/113) pacientes; 200 mg/dia para 11 (9,7%; 11/113), e 400 mg/dia para 2 (1,8%; 2/113), dependendo da gravidade do quadro. Terbinafina na dosagem de 250 mg/dia foi prescrita para cinco 5 pacientes (4,2%; 5/118). Calor úmido local foi adicionado ao tratamento de dez pacientes. Prednisona oral foi prescrita para tratar reação de hipersensibilidade em 4 pacientes, com a dose variando de 7,5 a 40 mg/dia, por 5 a 7 dias. O tempo de tratamento antifúngico variou de 4 a 68 semanas, com a mediana de 14 semanas (Figura 12). Uma paciente foi submetida à exérese cirúrgica do granuloma conjuntival em outra unidade, por iniciativa própria.

Figura 12 - Tempo de tratamento em semanas, dos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Fonte: elaborado pela autora.

Em relação à tolerância ao tratamento, os dados estavam disponíveis em prontuário para 114 pacientes e, dentre estes, 17 (14,9%, 17/114) apresentaram reações adversas, consideradas leves, todas atribuídas ao itraconazol. Oito (47%, 8/17) apresentaram intolerância gastrointestinal, sete (41,2%, 7/17) hepatotoxicidade (aumento das enzimas hepáticas) e um paciente, respectivamente, nefrotoxicidade e dor articular. Em nenhum foi necessária a suspensão do mesmo.

Evolução:

Dos 118 pacientes tratados, 102 (86,4%; 102/118) evoluíram para a cura, e 18 (15,2%; 18/118) abandonaram o tratamento. O critério de cura foi clínico, para 96 (94,1%, 96/102) pacientes, e, em seis (5,9%, 6/102), como existia dúvida em relação à cura, o critério foi laboratorial. Cinco destes pacientes apresentavam dacriocistite, e

no outro o controle foi para uma conjuntivite bulbar grave, que afetou a conjuntiva 360° ao redor do limbo (Figura 7B).

Dentre os 102 pacientes curados, 23 (22,5%; 23/102) apresentaram seqüela ocular após a cura clínica, no total de 28 seqüelas. Foram oito (7,8%; 8/102) casos de dacriocistite crônica; cinco (4,9%; 5/102) de alterações corneanas; três (2,9%; 3/102) de simbléfaro; três (2,9%; 3/102) de fibrose conjuntival; três (2,9%; 3/102) de fístula; dois (2%; 2/102) de lagoftalmo; dois (2%; 2/102) de ectrópio, um (1%; 1/102) de entrópio, e um (1%; 1/102) de retração palpebral. Quatro destes pacientes apresentaram mais de uma seqüela: dois apresentaram fístula e dacriocistite crônica; um apresentou lagoftalmo, ectrópio e alterações corneanas; e o outro dacriocistite e entrópio (Figuras 13 e 14). Nenhum paciente apresentou redução da acuidade visual.

Ao associar as manifestações clínicas oculares com as seqüelas, observamos que as lesões palpebrais, principalmente as que afetaram a borda da mesma, cursaram com seqüelas como entrópio, ectrópio, retração palpebral ou lagoftalmo. A conjuntivite bulbar evoluiu formando principalmente fibrose conjuntival ou alterações corneanas, como leucoma ou pannus. Quando associada à conjuntivite tarsal, formação de simbléfaro. Na dacriocistite aguda, a frequência de evolução para dacriocistite crônica e fístula cutânea foi alta (88,9% e 33,3% respectivamente) (Tabela 3).

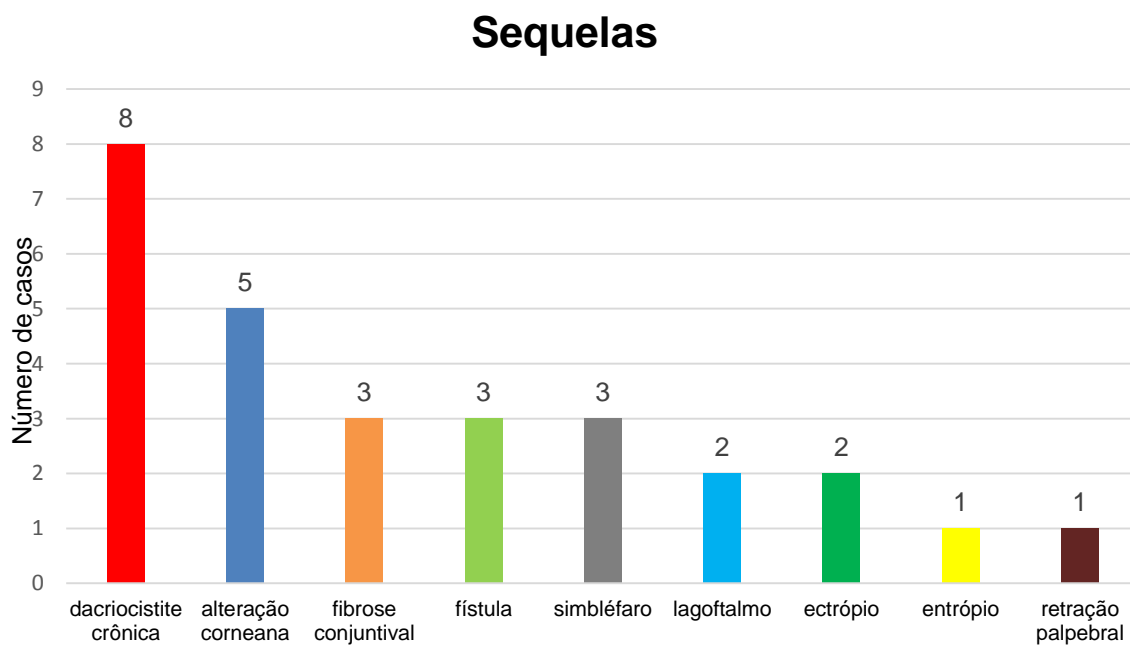
Figura 13 - Sequelas em pacientes com esporotricose, INI-Fiocruz, 2007 a 2017.



Imagem A: fistula cutânea **Imagem B:** ectrópio e retração palpebral.

Fonte: Imagem A: cedida pelo Dr. André Curi, Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia Infecçiosa (Lapclin-Oftalmo). Imagem B: acervo da autora.

Figura 14 - Sequelas apresentadas por pacientes com esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.



Fonte: elaborado pela autora.

Tabela 3 - Relação entre sequela e manifestação ocular nos casos de esporotricose ocular atendidos no INI-Fiocruz de 2007 a 2017.

IDADE	SEXO	MANIFESTAÇÃO OCULAR	SEQUELA
3	F	dacriocistite aguda, pálpebra inferior	dacriocistite crônica
9	F	dacriocistite aguda, conjuntivite tarsal inferior	dacriocistite crônica
13	F	dacriocistite aguda, pálpebra inferior, conj. tarsal inf.	dacriocistite crônica
25	F	dacriocistite aguda	dacriocistite crônica
10	F	dacriocistite aguda, pálpebra inferior	dacriocistite crônica
13	F	dacriocistite aguda, conj. tarsal superior e inferior	dacriocistite crônica, fístula
7	M	dacriocistite aguda	dacriocistite crônica, fístula
7	F	dacriocistite aguda	dacriocistite crônica, entropio
12	F	dacriocistite aguda, conj. tarsal superior e inferior	fístula
9	M	pálpebra superior	retração pálpebra superior
50	M	pálpebra inferior, conjuntivite	lagofalmo, entropio, alter. corneana
11	F	pálpebra inferior	lagofalmo
20	M	conjuntivite tarsal inferior	alteração corneana
25	M	conjuntivite tarsal inferior	alteração corneana
26	M	pálpebra inferior, conj. tarsal sup. e inf., bulbar	alteração corneana
51	F	conjuntivite bulbar	alteração corneana
36	M	pálpebra superior, inferior, conjuntivite bulbar	entropio
24	F	conjuntivite tarsal inferior e bulbar	simbléfaro
85	F	pálpebra inferior, conjuntivite tarsal inferior	simbléfaro
52	F	conjuntivite tarsal superior, tarsal inferior, bulbar 60	simbléfaro
58	F	conjuntivite tarsal inferior, conjuntivite bulbar	fibrose conjuntival
50	F	conjuntivite bulbar	fibrose conjuntival
67	F	pálpebra inferior, conjuntivite tarsal e bulbar	fibrose conjuntival

Nota: conj.: conjuntivite; sup.: superior; inf.: inferior; alter.: alteração.

Fonte: elaborado pela autora.

Dentre os casos de conjuntivite bulbar que não abandonaram o tratamento (23/26), oito (34,8%; 8/23) evoluíram para cura com sequela, e, dentre os casos de conjuntivite tarsal, 12 (16,4%; 12/73). Para avaliar se existia uma maior incidência de sequelas nos pacientes com conjuntivite bulbar foi realizado teste exato de Fisher, que não evidenciou associação ($p=0,1651$). Porém, foi evidenciada associação entre sequelas e conjuntivite tarsal ($p=0,0118$), denotando um caráter protetor ($OR=0,2546$; $IC\ 95\% = [0,08; 0,78]$), ou seja, menor incidência de sequelas na conjuntivite tarsal.

6 DISCUSSÃO

Desde 1998 está ocorrendo, no estado do Rio de Janeiro, a maior epidemia zoonótica de esporotricose já registrada no mundo, transmitida pelo gato doméstico, tendo atingido níveis hiperendêmicos (FREITAS et al., 2010). Além das formas clínicas clássicas, formas não usuais têm se apresentado, provavelmente relacionadas à maior virulência de *S. brasiliensis* (ALMEIDA-PAES et al., 2014; 2015; ARRILLAGA-MONCRIEFF et al., 2009) a principal espécie envolvida e implicada nos casos desta hiperendemia (OLIVEIRA et al., 2011). A pele é o local mais frequentemente afetado, seguida pelas mucosas, e dentre estas, a ocular é o sítio mais comum (BARROS et al., 2004; FREITAS et al., 2010). Conseqüentemente, esta hiperendemia veio acompanhada de um aumento no número de casos de esporotricose ocular, doença considerada rara em indivíduos imunocompetentes e sem trauma ocular prévio (KASHIMA et al., 2010; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992).

Schubach et al. (2005) observaram formas oculares em 2,3% (13) dos 566 casos de esporotricose atendidos no INI-Fiocruz, de 1998 a 2004. Em nosso estudo, de 2007 a 2017, observamos uma frequência de 3,3% de formas oculares (n=120), e de 7,9% se considerarmos os casos de esporotricose ocular presumida, sem comprovação em cultura ocular (n=284), frequências estas bastante elevadas, se considerarmos a raridade desta forma de apresentação. Esse aumento de frequência ao longo dos anos, provavelmente se deu pela consolidação da hiperendemia de esporotricose no Rio de Janeiro com perfil clínico diferenciado e mais grave (FREITAS et al., 2014b) acompanhado da estruturação do Lapclin-Oftalmo do INI-Fiocruz, que é um dos principais centros de referência em doença infecciosa ocular no RJ. O aumento de números de casos em 2017 ocorreu pelo restabelecimento do Laboratório de Micologia do INI-Fiocruz (Figura 1).

Em nosso resultado, observamos que as mulheres foram mais frequentemente afetadas que os homens, similar ao perfil de esporotricose zoonótica previamente descrito para a região, porém acometendo uma faixa etária mais jovem. O hábito de brincar ou dormir com gatos, como relatado por crianças e adultos jovens, poderia ser

umas das razões, devido ao maior contato face a face com o animal doente, aumentando o risco de infecção na área ocular.

A maioria dos pacientes era proveniente do município do Rio de Janeiro, (maior município do Rio e sede do INI-Fiocruz), sendo 93,5% (72) destes provenientes das zonas oeste e norte; ou da Baixada Fluminense. Falcão (2018), ao atualizar a espacialização da hiperendemia no RJ, analisando os anos de 2008 a 2015, observou um espalhamento dos casos de esporotricose, inclusive com um deslocamento de predomínio da zona norte para a zona oeste, no caso da capital. Nestas regiões, concentra-se população de baixa renda e com condições sanitárias precárias, semelhante ao perfil observado na esporotricose cutânea. Este fato também se confirma ao observarmos que o nível de escolaridade da maioria dos pacientes era baixo, com 33,6% destes sendo analfabetos ou não tendo completado o Fundamental I (analfabetos funcionais). Falcão (2018), ao estudar hospitalizações e óbitos ocorridos no INI associados à esporotricose, entre 1999 e 2015, observou o predomínio de não brancos. Há uma percepção de que em casos mais graves e com sobreposição de infecção pelo HIV, parcelas da população ainda mais desprovidas de infraestrutura e acesso aos serviços de saúde são as mais envolvidas, representadas por menor escolaridade e cor não branca. Entretanto, encontramos nesses casos de esporotricose ocular do estudo um predomínio de pacientes brancos, o que condiz com o perfil dos casos habituais de esporotricose, localizados e com menor gravidade.

A transmissão foi zoonótica em 89% dos pacientes, com a grande maioria (80,4%) dos pacientes relatando contato constante com gatos, e apenas seis com a forma de transmissão clássica (manipulação de material orgânico). Este fato se mostrou bastante diferente dos relatados na literatura, onde a maioria foi decorrente de contato com plantas ou material orgânico contaminado (BRUNETTE; STULTING, 1992; MCGRATH; SINGER, 1952; SUN; CHU, 1966; ZHANG et al., 2016). É importante destacar que 43,9% (18, n=41) dos pacientes com dados epidemiológicos completos no prontuário relataram estar o gato espirrando mais que o usual. O gato doente é sabidamente um importante reservatório de *Sporothrix* spp., já tendo sido isolado o fungo das vias respiratórias e mucosa oral do mesmo, e a transmissão por aerossóis através de seu espirro pode favorecer a infecção ocular (SCHUBACH et al., 2004). A maioria dos pacientes que tinham o gato com esporotricose deram um

destino inadequado ao animal, favorecendo dessa forma a expansão da hiperendemia. Cabe aqui ressaltar que o percentual desse tipo de destino já foi mais alto, como relatado em 2010 por Freitas e colaboradores. É possível que as campanhas educativas e o maior conhecimento acerca dos fatores de transmissão estejam surtindo efeito e contribuindo para uma maior conscientização dos tutores dos animais, mas uma análise mais apurada é necessária para confirmar se há realmente uma tendência ao adequado tratamento e medidas de controle da doença animal. Em dois casos havia história de cão doente com esporotricose, mas sem menção de história de trauma. A transmissão de esporotricose canina para o homem ainda não foi comprovada, visto que o cão normalmente tem uma baixa carga fúngica nas suas lesões (BARROS et al., 2004; SCHUBACH et al., 2006).

A maioria dos pacientes em nosso estudo eram estudantes ou exerciam atividades domésticas, dado consistente com a transmissão zoonótica observada, em que o contato com gato se torna mais frequente pelo maior tempo de permanência em casa. Transmissão por atividade profissional foi observada em quatro veterinários.

A forma ocular isolada ocorreu na maioria dos casos (75,8%), chamando atenção para essa peculiar forma clínica na transmissão pelo gato. Fatores a serem aventados incluem uma proximidade do reservatório, com exposição diária e contínua, o que favoreceria a inoculação direta do fungo no olho por contato direto com exsudato da lesão cutânea do animal, ou da via respiratória deste, por espirros que são frequentes na esporotricose felina (muitas vezes até 20 por minuto) (SCHUBACH et al., 2004).

Dentre os pacientes que apresentaram a forma cutânea associada, a forma fixa foi a mais frequente (48,3%), ao contrário da esporotricose cutânea, em que a forma linfocutânea é a mais comum. Na revisão da literatura, dentre os 48 casos revistos por Gordon (1947), 70,8% eram da forma ocular isolada, e a forma mais frequentemente associada foi linfocutânea. Nos seis casos descritos por McGrath e Singer (1952), 50% era ocular isolado e 50% era linfocutânea. Os casos descritos por Streeten (1974), Brunette (1992) e Morrison (2013) eram de esporotricose ocular isolada. Freitas et al. (2014) descreveram três casos de dacriocistite isolada, e um associado à forma linfocutânea desta presente casuística. O caso de dacriocistite descrito por Macedo et al. (2015) e o de lesão palpebral descrito por Ramirez Soto, Andagua-

Castro e Lizárraga-Trujillo (2016) também eram associados à forma linfocutânea. Semelhante ao nosso estudo, um predomínio da forma cutânea fixa (41/72, 57%) também foi observado por Zhang (2016) nos casos associados de esporotricose ocular.

Os locais mais comumente afetados pela lesão cutânea foram as mãos e face, o que pode ter facilitado a transmissão da esporotricose para o olho pela proximidade, ou pelo ato de coçar.

Em 10% dos pacientes, a esporotricose ocular esteve associada à reação de hipersensibilidade (eritema nodoso, eritema multiforme e síndrome de Sweet), e a maioria desses (66,7%) à forma ocular isolada. Essas manifestações de hipersensibilidade estão associadas a essa forma de transmissão e a *S. brasiliensis* (ALMEIDA-PAES et al., 2014; FREITAS et al., 2012; GUTIERREZ GALHARDO et al., 2002; 2005). É importante a identificação dessas síndromes inflamatórias associadas, principalmente nas formas isoladas de esporotricose ocular, pois está indicada a associação de corticoide oral ao tratamento antifúngico.

A lesão bilateral é rara, tendo sido apresentada por apenas dois pacientes. Um deles tinha aids, portanto a imunossupressão certamente favoreceu esta manifestação mais grave. A unilateralidade é importante no diagnóstico diferencial com outros tipos de conjuntivite, que em geral são bilaterais. As comorbidades associadas que cursem com uma diminuição da imunidade podem ocasionar formas mais graves de esporotricose ocular, como a intraocular, ou formas atípicas. O relato de Morrison (2013) mostra um caso de ceratite por *S. pallida* (ambiental), normalmente não patogênico, por uma diminuição local da imunidade, por uso crônico de colírio de corticoide pós-transplante de córnea, e de lentes de contato. Osteomielite na margem orbital por esporotricose foi descrita por Streeten (1974) em paciente que fazia uso crônico de corticoide oral para artrite.

A manifestação ocular mais frequente foi a conjuntivite granulomatosa (86,7%), ao contrário do relatado na literatura, em que a lesão palpebral foi mais comumente observada (CALDATO et al., 1998; GORDON, 1947; MCGRATH; SINGER, 1952; RAMÍREZ SOTO, 2016; ZHANG et al., 2016). Nessa forma de apresentação, foi observada uma incidência de 66% de SOP, demonstrando uma reação inflamatória intensa. Isto poderia estar relacionado ao denso suprimento linfático da conjuntiva.

Este é um sinal importante no diagnóstico diferencial com outras formas de conjuntivite, e, algumas vezes, os linfonodos podem estar tão grosseiramente aumentados que se tornam o principal motivo que leva o paciente a procurar atendimento médico (RAMÍREZ SOTO, 2016). Na literatura existem poucos casos descritos dessa associação. Dentre os 48 casos descritos por Gordon (1947), apenas 3 apresentaram adenomegalia satélite; e dentre os seis de McGrath e Singer (1952), apenas um. Ribeiro et al. (2010), Ferreira et al. (2014), Grilo et al. (2017) e Madureira et al. (2018) descreveram casos de SOP relacionados à esporotricose. No nosso estudo, um paciente (criança) com esporotricose ocular estava sendo rastreado para linfoma em outra instituição. É importante ressaltar que a adenomegalia satélite também estava presente nos casos de dacriocistite e lesão palpebral, sem conjuntivite associada e sem configurar SOP. A esporotricose cutânea, geralmente não cursa com adenomegalia satélite, mas apenas linfangite nodular.

A grande maioria dos pacientes (67,9%) apresentou secreção purulenta, um dado importante no diagnóstico diferencial com outros tipos de conjuntivite, principalmente a relacionada ao adenovírus, que também costuma cursar com adenomegalia pré-auricular, porém neste caso a secreção é mucoide, ou muitas vezes, não cursa com secreção ocular, apenas lacrimejamento, e o quadro é agudo (KANSKI; PAVÉSIO; TUFT, 2006; KANSKI, 2011).

Um dado relevante que pudemos observar foi o número elevado de casos de conjuntivite bulbar (26; 22,8%), uma forma rara da doença. Até o momento, foram descritos cinco casos na literatura (FERREIRA et al., 2018; HAMPTON; ADESINA; CHODOSH, 2002; KASHIMA et al., 2010; MEDEIROS et al., 2016; YAMAGATA et al., 2017). A conjuntivite bulbar é usualmente mais grave que a conjuntivite tarsal isolada, já que ela recobre a esclera anterior e é contínua com o epitélio corneano no limbo (KANSKI; PAVÉSIO; TUFT, 2006; KANSKI, 2011). Em 20,2% dos casos as duas conjuntivas foram afetadas, o que pode favorecer o aparecimento de simbléfaro. Quando a conjuntivite bulbar está presente de forma isolada, como observado em cinco casos, pode ser confundida com esclerite nodular inflamatória, pterígio inflamado ou até mesmo com um tumor de conjuntiva, como no caso descrito por Kashima et al. (2010). Nestes casos, deve-se buscar os granulomas característicos da esporotricose (pequenos nódulos amarelados tipo “miolo de pão”) para auxiliar no

diagnóstico diferencial. Em nosso trabalho, pacientes com conjuntivite bulbar apresentaram uma frequência maior de comorbidade (45,5%) em comparação com os que desenvolviam conjuntivite tarsal (28,6%). Embora não tenhamos encontrado uma associação estatística, a grande diferença percentual (de 16,9 pp) de comorbidade entre os dois tipos de conjuntivite nos sugere que provavelmente em uma casuística maior poderá ser encontrada tal associação.

Também observamos que o relato de espirro do gato foi significativamente maior nessa forma de apresentação (80% dos casos), sugerindo que uma carga fúngica maior (SCHUBACH et al., 2004) e repetida possa estar associada na fisiopatogenia desses casos e contribuindo para o seu aparecimento ($p=0,0107$ e O.R. de 8,3508, IC 95% = [1,31 ; 96,25]).

A segunda manifestação ocular mais frequente foi a lesão palpebral (25%), acometendo principalmente a pálpebra inferior (66,7%), e cujas características podem se confundir com hordéolo ou calázio, como no caso descrito por Nishio et al. (2006), e como relatado por Ramírez Soto, Andagua-Castro e Lizárraga-Trujillo (2016); ou com carcinoma de células basais ou de glândulas de Meibômio (FAN et al., 2016), e até mesmo com tumor de saco lacrimal (ZHANG et al., 2016). Entretanto, na evolução da lesão da esporotricose, muitas vezes os nódulos podem ulcerar dando um aspecto mais característico. Além disso, as lesões costumam ser indolores, diferentemente das lesões bacterianas.

A outra manifestação ocular encontrada em nosso estudo foi a dacriocistite aguda, que consiste na inflamação do saco lacrimal, geralmente causada por infecção. De uma forma geral, a dacriocistite ocorre mais em mulheres, na 5ª e 6ª décadas, ou em crianças pequenas, por obstrução congênita do canal lacrimal. Ela raramente é encontrada em crianças maiores ou adultos antes de 30 anos (PINAR-SUEIRO et al., 2012). Em nosso estudo a dacriocistite acometeu significativamente crianças, quando comparado aos adultos, e de forma isolada, havendo formação de fístula em 33,3% (3/9) dos casos e com 88,9% (8/9) dos casos evoluindo para dacriocistite crônica. Em nenhum deles existia história prévia de alterações de vias lacrimais, configurando a esporotricose como o fator desencadeante. Uma possível hipótese seria uma migração do agente para o saco lacrimal a partir de uma conjuntivite oligo ou assintomática, no canal lacrimal estreitado pela anatomia da

idade em comparação ao adulto, favorecendo a infecção. Mais estudos são necessários para avaliar esses aspectos.

A grande maioria dos pacientes relatou ter feito uso de algum tipo de tratamento antes da primeira consulta no INI-Fiocruz, mas em apenas 20 (27%) a esporotricose foi diagnosticada e o tratamento iniciado. Mais relevante é o fato de alguns pacientes (crianças) terem sido internados em outras instituições, com diagnóstico equivocado de celulite orbitária. Este resultado nos alerta para a dificuldade de diagnóstico e/ou tratamento da esporotricose ocular em uma área hiperendêmica como é o Rio de Janeiro. O atraso no diagnóstico retarda o início do tratamento adequado e pode fazer a doença progredir para formas mais graves. Ressaltamos também a importância da esporotricose ocular no diagnóstico diferencial dos casos de celulite orbitária em áreas endêmicas de esporotricose.

É importante ressaltar que o critério para início de tratamento no INI-Fiocruz foi baseado em evidência clínica e epidemiológica de esporotricose em 85,8% (103/120) dos casos, tendo todos sido confirmados por cultura de espécime ocular positiva. No contexto da hiperendemia de esporotricose, o diagnóstico da esporotricose ocular é essencialmente clínico, e o início do tratamento deve ser imediato, para que seja evitado o agravamento do quadro. Aguardar o resultado da cultura, que pode levar até quatro semanas, para que o tratamento seja iniciado, deve ser restrito a casos menos característicos da doença, ou em que exista contraindicação relativa ao uso da medicação.

O principal tratamento administrado foi o itraconazol oral na dosagem de 100 mg/dia, no tempo médio de 12 a 14 semanas, que se mostrou eficaz e seguro, com boa tolerância e poucos efeitos adversos. Esta posologia e tempo são semelhantes ao tratamento da forma cutânea da esporotricose do Rio de Janeiro. A terbinafina foi reservada apenas para casos de interação medicamentosa ou intolerância ao itraconazol, e foi utilizada em apenas cinco pacientes. Na literatura, entretanto, o tratamento mais frequentemente administrado foi o SSKI, talvez por questões econômicas, já que é mais barato que o itraconazol. Na literatura, nos estudos de Gordon (1947), McGrath (1952), Streeten (1974), Brunette (1992), Caldato et al. (1998), Macedo et al. (2015), Ramirez Soto (2016), Sun et al. (2018), o tratamento administrado foi o SSKI. As exceções são os trabalhos de Freitas et al. (2014) e de

Fan et al. (2016), em que foram usados itraconazol e terbinafina, respectivamente. Morrison (2013) usou voriconazol tópico no caso relatado de esporotricose corneana.

O critério de cura da esporotricose ocular em nosso estudo foi clínico para 94,1% (96/102) dos pacientes, e, em seis, como existia dúvida em relação à cura, o critério foi laboratorial (nova cultura). Foram cinco casos de dacriocistite que, ao evoluir para dacriocistite crônica, muitas vezes cursa com infecção bacteriana secundária, que simula a infecção por *Sporothrix* spp.; e outro de conjuntivite bulbar grave, em que se optou por verificar a cura micológica laboratorial.

Todos os pacientes tratados evoluíram para a cura, porém a frequência de sequelas foi alta (22,5%; 23/102), e com indicação de tratamento cirúrgico para quase todos.

Se comparamos a conjuntivite bulbar (34,8%; 8/23) e a tarsal (16,4%; 12/73) em relação às sequelas, observamos que na conjuntivite bulbar, apesar do teste estatístico não ter demonstrado associação ($p=0,1651$) provavelmente devido ao tamanho amostral pequeno, houve uma diferença de 18,4 pp entre casos de conjuntivite bulbar com sequela e casos de conjuntivite tarsal com sequela. Além disso, foi evidenciada associação entre sequelas e conjuntivite tarsal ($p=0,0118$), denotando um caráter protetor ($OR=0,2547$; IC 95% = [0,08; 0,78]), ou seja, menor incidência de sequelas na conjuntivite tarsal. Portanto, a conjuntivite bulbar evoluiu com mais sequelas do que a tarsal, configurando mais um aspecto da gravidade do quadro. Essa diferença pode ser ainda maior se levarmos em consideração que alguns casos de conjuntivite tarsal que evoluíram com sequela estavam associados com a bulbar (5 casos).

Chama atenção a população pediátrica que apresentou dacriocistite aguda, como também a evolução para dacriocistite crônica e a formação de fístulas de 88,9% (8/9) e 33,3% (3/9), respectivamente. Alguns pacientes desenvolveram mais de um tipo de sequela.

A esporotricose ocular é uma manifestação característica da transmissão zoonótica, com alta morbidade, e deve ser considerada no diagnóstico diferencial em áreas endêmicas. É importante que os profissionais de saúde estejam atentos e familiarizados com essa peculiar manifestação da esporotricose, que pode ter características semelhantes a outras doenças oculares, podendo levar o profissional

ao diagnóstico e tratamento incorretos. A coleta de material para teste micológico através de *swabbing* ocular é de fácil realização e deve ser estimulada nos casos suspeitos. O retardo do início do tratamento específico aumenta o risco de evolução para formas mais graves da doença, e do desenvolvimento de sequelas oculares.

7 CONCLUSÕES

A esporotricose ocular representou 3,3% dos casos atendidos de esporotricose no período estudado, representado por mulheres (61,7%) com contato e exposição frequente ao gato (89%). A idade variou de 3 a 86 anos (mediana de 24 anos), sendo os adultos (50,8%) e crianças até 11 anos (25,8%) os grupos etários mais acometidos.

Manifestou-se mais frequentemente de forma isolada (75,8%), e unilateral (98,3%). Esporotricose cutânea fixa foi a mais comumente associada (48,3%), e reação de hipersensibilidade foi observada em 10% dos pacientes.

A manifestação ocular mais frequente foi a conjuntivite granulomatosa (86,7%), com acometimento de conjuntiva tarsal (84,6%), e bulbar (25%); seguida de lesão palpebral (25%), principalmente na inferior (66,7%); e dacriocistite (7,5%), sendo esta última com predomínio em crianças (55,6%). Adenomegalia satélite foi encontrada em 73,4% dos pacientes, principalmente associada com conjuntivite granulomatosa - SOP (66%).

Ressaltamos a elevada frequência de conjuntivite bulbar, uma manifestação rara e mais grave da esporotricose ocular, e a maior frequência de comorbidades (45,5%) e seqüela ocular (34,8%) nestes pacientes.

Setenta e quatro pacientes (78,7%) haviam recebido tratamento prévio antes do atendimento do INI, e, destes, somente 27% tiveram tratamento específico instituído, demonstrando a dificuldade da abordagem da esporotricose ocular no Rio de Janeiro.

A maioria dos pacientes foi tratada com itraconazol (95,8%), com evolução para a cura, com a mediana de 14 semanas de tratamento. A taxa de abandono foi de 15,2%.

Seqüelas ocorreram em 22,5% dos pacientes, totalizando 28, e a maioria com indicação de tratamento cirúrgico. Foram alterações corneanas (4,9%); simbléfaro (2,9%); fibrose conjuntival (2,9%); lagoftalmo (2%); ectrópio (2%); entrópio (1%) e retração palpebral (1%). Chamamos a atenção da evolução para dacriocistite crônica (7,8%) e fístulas (2,9%) na população pediátrica.

A esporotricose ocular vem se apresentado como forma característica da transmissão zoonótica e com alta morbidade, e deve ser considerada no diagnóstico diferencial em áreas endêmicas.

8 PERSPECTIVAS

Difundir o conhecimento da esporotricose ocular entre os profissionais de saúde.

Estimular estudos que envolvam a relação agente-hospedeiro, especificamente no tecido ocular, particularmente no que tange às formas de transmissão, e fatores de risco para a forma ocular primária e para as formas oculares graves.

Determinar a caracterização molecular das cepas envolvidas nas formas oculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALCHORNE, M. M. DE A. et al. Inquérito epidemiológico com esporotriquina em Mogi das Cruzes - SP. **An. Bras. Dermatol**, v. 65, n. 5a, supl, p. 45- 48S, 1990.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 8, n. 9, p. e3094, 2014.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Phenotypic characteristics associated with virulence of clinical isolates from the *Sporothrix* complex. **BioMed Res. Int.**, v.2015, p.212-308, 2015.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.112, n.5, p.376–381, 2017a.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to in vivo resistance. **Med. Mycol.**, v.55, n.5, p. 507–517, 2017b.

ALVES, S. H. et al. *Sporothrix schenckii* associated with armadillo hunting in Southern Brazil: epidemiological and antifungal susceptibility profiles. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.43, n.5, p.523-5, 2010.

ARRILLAGA-MONCRIEFF, I. et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. **Clin. Microbiol. Infect.**, v.15, n.7, p.651–655, 2009.

BARROS, M. B. DE L. et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. **Clin. Infect. Dis.**, v.38, n.4, p.529–35, 2004.

BARROS, M. B. DE L. et al. Endemic of zoonotic sporotrichosis: profile of cases in children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v.27, n.3, p.246–250, 2008.

BARROS, M. B. DE L. et al. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Rev. Panam. Salud Publica**, v.27, p.455–460, 2010.

BARROS, M. B. DE L.; DE ALMEIDA PAES, R.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 24, n. 4, p. 633–54, 2011.

BARROS, M. B. et al. Treatment of cutaneous sporotrichosis with itraconazole--study of 645 patients. **Clin. Infect. Dis**, v.52, n.12, p. e200206, 2011b.

BENNET, J. E. Agentes antifúngicos. In: GILMAN, A. G.; GOODMAN, A. G (Ed.). **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanagara-Koogan, p. 977–97, 2001.

BERNARDES-ENGEMANN, A. R. et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. **Med. Mycol.**, v. 43, n. 6, p. 487–493, 2005.

BERNARDES-ENGEMANN, A. R. et al. Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: a follow-up study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak. **Med. Mycol.**, v. 53, n.1, p.28–33, jan. 2015.

BIANCARDI, A. L. et al. Multifocal choroiditis in disseminated sporotrichosis in patients with hiv/aids. **Retin. Cases. Brief Rep.**, v. 11, n. 1, p. 67–70, 2017.

BONIFAZ, A. et al. Sporotrichin Skin Test in a Community of the Northern Region of Puebla. **Dermatol. Rev. Mex**, v. 57, n. 6, p. 428–432, 2013.

BONIFAZ, A. et al. Sporotrichin Skin Test for the Diagnosis of Sporotrichosis. **J. Fungi**, v. 4, n. 2, 2018.

BORBA-SANTOS, L. P. et al. Tacrolimus Increases the Effectiveness of Itraconazole and Fluconazole against *Sporothrix* spp. **Front. Microbiol.**, v. 8, 2017.

BRUNETTE, I.; STULTING, R. D. *Sporothrix schenckii* scleritis. **Am. J. Ophthalmol.**, v.114, n.3, p.370–371, 1992.

CALDATO, R. et al. Sporotrichosis: palpebral solitary lesion (A case report). **Arq. Bras. Oftalmol.**, v.61, n.5, p. 594–598, 1998.

CARLOS, I. Z. et al. Detection of cellular immunity with the soluble antigen of the fungus *Sporothrix schenckii* in the systemic form of the disease. **Mycopathologia**, v.117, n.3, p.139-44, 1992.

CARLOS, I. Z. et al. Current research on the immune response to experimental sporotrichosis. **Mycopathologia**, v.168, n.1, p.1-10, 2009.

CARLOS, I. Z.; SGARBI, D. B.; PLACERES, M. C. Host organism defense by a peptide-polysaccharide extracted from the fungus. **Mycopathologia**, v.144, n.1, p.9-14, 1999.

CARMICHAEL, J. W. Chrysosporium and Some Other Aleuriosporic Hyphomycetes. **Can. J. of Bot.**, v.40, n.8, p.1137-1173, 1962.

CASSADY, J.R.; FOESTER, H.C. *Sporothrichum schenckii* endophthalmitis. **Arch Ophthalmol**, v.85, p. 71-74, 1971.

CHAPMAN, S. W. et al. 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**, v.47, n.1-2, p.62-68, 2004.

COLES, F. B. et al. A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. **Am. J. Epidemiol.**, v.136, n.4, p.475-87, 1992.

CONTI-DIAZ, I. A. Sporotrichosis in Uruguay: epidemiologic and clinical aspects. **Anon.: Proceedings of the fifth International Conference on the Mycoses. Superficial, cutaneous and subcutaneous infections. Caracas, Venezuela, 27-30 April 1980.**, p.312-321, 1980.

CONTI-DIAZ, I.A. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. **Mycopathologia**, v.108, p. 113-116, 1989.

COSTA, R. O. et al. Sporotrichosis in pregnancy: case reports of 5 patients in a zoonotic epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **An. Bras. Dermatol.**, v.86, n.5, p.995-998, 2011.

CURI, A. L. L. et al. Retinal granuloma caused by *Sporothrix schenckii*. **Am. J. Ophthalmol.**, v.136, n.1, p.205-7, 2003.

DA ROSA, A. C. M. et al. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 52, n. 3, p. 451–459, 2005.

DANLOS; BLANC. Un cas de sporotrichose palpébrale. **Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp de Paris** v.24, p.1450, 1907.

DE BEURMANN, D. B.; GOURGEROT; LAROCHE. Gomme de la paupière. **Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp de Paris**, n.27, p.1046, 1907.

DE BEURMANN L; GOURGEROT H; VAUCHER V. Sporotrichoses cutanées du chat. **C R Soc. Biol.**, v.66, p.370–2, 1909.

DE BEURMANN, L; RAMOND, L. Abscès sous-cutané's multiples d'origine mycosique. **Ann. Dermatol.**, v. 4, n. Syph, p. 678–85, 1903.

DE GRECO. Sporotrichose linfangitica nodular vegetante, cited by Bedell.35. 1907.

DIAS, N. M. et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix mexicana*, Portugal. **Emerg. Infect. Dis.**, v.17, n.10, p.1975–1976, 2011.

DONADEL KW et al. Esporotricose: revisão. **An. Bras. Dermatol.**, v.1, n.68, p.45–52, 1993.

DOOLEY, D. P.; BOSTIC, P. S.; BECKIUS, M. L. Spook house sporotrichosis. A point-source outbreak of sporotrichosis associated with hay bale props in a Halloween haunted-house. **Arch. Intern. Med.**, v.157, n.16, p.1885–1887, 1997.

DUNSTAN, R. W. et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v.15, n.1, p.37–45, 1986.

FALCÃO, E. M. M. **Hospitalizações e mortalidade por esporotricose no Brasil com ênfase no estado do Rio de Janeiro: uma análise de 25 anos.** 2018. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

FAN, B. et al. Clinical features of 10 cases of eyelid sporotrichosis in Jilin Province (Northeast China). **Can. J. Ophthalmol.**, v.51, n.4, p.297–301, 2016.

FEENEY, K. T. et al. Outbreak of sporotrichosis, Western Australia. **Emer. Infect. Dis.**, v.13, n.8, p.1228–1231, 2007.

FERREIRA, C. P. et al. Parinaud's oculoglandular syndrome associated with *Sporothrix schenckii*. **IDCases**, v.1, n.3, p.38–39, 2014.

FERREIRA, C. P.; GALHARDO, M. C. G.; VALLE, A. C. F. DO. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. **Braz. Journ. Infect. Dis.**, v.15, n.2, p.181–183, 2011.

FERREIRA, T. A. et al. Primary conjunctival sporotrichosis: An atypical presentation of the disease. **JAAD Case Rep.**, v.4, n.5, p.497–499, 2018.

FICHMAN, V. et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis in four pregnant women. **PLOS Negl. Trop. Dis.**, v.12, n.4, p. e0006434, 2018a.

FICHMAN, V. et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis: Experience with 199 cases. **Br. J. Dermatol.**, 2018b.

FIGUEIREDO, C. C. et al. The in vitro interaction of *Sporothrix schenckii* with human endothelial cells is modulated by cytokines and involves endothelial surface molecules. **Microb. Pathog.**, v.36, 2004.

FISCHMAN, O. et al. Palpebral sporotrichosis. **Mykosen**, v.17, n.11, p.321–324, 1974.

FONT, R.L.; JAKOBIEK, F.A. Granulomatous necrotizing retinochoroiditis caused by *Sporothrichum schenckii*. **Arch Ophthalmol**, v. 94, p. 1513-1519, 1976.

FRANCESCONI, G. et al. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.23, n.11, p. 1273–1276, 2009.

FRANCESCONI, G. et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. **Mycopathologia**, v.171, n.5, p.349–354, 2011.

FREITAS, D. F. S. et al. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. **Clin. Infect. Dis.**, v.50, n.3, p.453–453, 2010.

FREITAS, D. F. S. et al. Sweet syndrome associated with sporotrichosis. **Br. J. Dermatol.**, v.166, n.1, p.212–213, 2012.

FREITAS, D. F. S. **Avaliação de fatores epidemiológicos, micológicos, clínicos e terapêuticos associados à esporotricose**, 2014. Tese (Doutorado em Medicina Tropical), Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

FREITAS, D. F. S. et al. Acute dacryocystitis: another clinical manifestation of sporotrichosis. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v.109, n.2, p.262–264, 2014a.

FREITAS, D. F. S. et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.8, n.8, p. e3110, 2014b.

FREITAS, D.C., F.; DE MIGLIANO, M.F.; ZANI NETO, L. Esporotricose: Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). **Rev. Fac. Med. Vet. S. Paulo**, v.5, p.601–4, 1956.

GORDON, D. M. Ocular sporotrichosis: Report of a case. **Arch. Ophthalmol.**, v.37, n.1, p.56–72, 1947.

GREMIÃO, I. D. F. et al. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathog.**, v.13, n.1, 2017.

GRILO, I. M. R. et al. Síndrome Oculoglandular de Parinaud por esporotricose. **Revista Rede de Cuidados em Saúde**, v. 11, n. 2, 28 jul. 2017.

GUARRO, J. [Taxonomy and biology of fungi causing human infection]. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.**, v.30, n.1, p.33–39, 2012.

GUTIERREZ GALHARDO, M. C. et al. Erythema nodosum associated with sporotrichosis. **Int. J. Dermatol.**, v.41, n.2, p.114-116, 2002.

GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. et al. Erythema multiforme associated with sporotrichosis., **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.19, n.4, p.507–509, 2005.

GUTIERREZ-GALHARDO, M.C; FREITAS, D.F.S.; VALLE, A.C.F.Clinical Forms of Human Sporotrichosis: and Host Immunocompetence. In: CARLOS, I.Z. **Sporotrichosis New Developments and Future Prospects**. 1st. ed. [s.l.] Springer, p.73–82, 2015.

HAMPTON, D. E.; ADESINA, A.; CHODOSH, J. Conjunctival sporotrichosis in the absence of antecedent trauma. **Cornea**, v.21, n.8, p.831–833, 2002.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*. A new pathogenic fungus. **J. Exp. Med.**, v.5, n.1, p.77–89, 1900.

HELM, M. A. F.; BERMAN, C. The clinical, therapeutic and epidemiological features of the sporotrichosis infection on the mines. In:___ **Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association. Sporotrichosis Infection on Mines of the Witwatersrand**. Johannesburg: The Transvaal Chamber of Mines. [s.l: s.n.]. p.59-74, 1947.

HOGAN, L. H.; KLEIN, B. S.; LEVITZ, S. M. Virulence factors of medically important fungi. **Clin. Microbiol. Rev.**, v.9, n.4, p.469–488, 1996.

HU, S. et al. Detection of *Sporothrix schenckii* in clinical samples by a nested PCR assay. **J. Clin. Microbiol.**, v.41, n.4, p.1414–1418, 2003.

ITOH, M.; OKAMOTO, S.; KARIYA, H. Survey of 200 cases of sporotrichosis. **Dermatologica**, v.172, n.4, p.209–213, 1986.

IYENGAR, S. S. et al. Cutaneous *Sporothrix schenckii* of the human eyelid. **Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.**, v.26, n.4, p.305–306, 2010.

KANO, R. et al. Identification of *Sporothrix schenckii* based on sequences of the chitin synthase 1 gene. **Mycoses**, v.44, n.7–8, p.261–265, 2001.

KANO, R. et al. Detection of *Sporothrix schenckii* chitin synthase 1 (CHS1) gene in biopsy specimens from human patients with sporotrichosis. **J. Dermatol. Sci.**, v.33, n.1, p.73–74, 2003.

KANSKI, JACK J. **Clinical Ophthalmology, a systematic approach**. 7th. ed. [s.l.] Elsevier, 2011.

KANSKI, JACK J; PAVÉSIO, CARLOS E; TUFT, SEPHEN J. **Ocular Inflammatory Disease**. 1st. ed. [s.l.] Elsevier, 2006.

KASHIMA, T. et al. Bulbar conjunctival sporotrichosis presenting as a salmon-pink tumor. **Cornea**, v.29, n.5, p.573–576, 2010.

KATZ, H. I. Drug interactions of the newer oral antifungal agents., **Br. J. Dermatol.**, v.141 Suppl 56, p.26–32, 1999.

KAUFFMAN, C. A. et al. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinic. Infect. Dis.**, v.45, n.10, p.1255–1265, 2007.

KAUFFMAN, C. A.; HAJJEH, R.; CHAPMAN, S. W. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America, **Clinic. Infect. Dis**, v.30, n.4, p.684–687, 2000.

KUROSAWA, A.; POLLOCK, S.C.; COLLINS, M.P. et al. *Sporothrix schenckii* endophthalmitis in a patient with human immunodeficiency virus infection. **Arch Ophthalmol**, v. 106, p. 376-380, 1988.

KWON-CHUNG, K. J.; BENNETT, J. E. **Medical mycology**. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. p.707-729.

LACAZ, C.S. Esporotricose e outras micoses gomosas. In: LACAZ, C.S. (ÚLTIMO); PORTO, E; MARTINS, J.E.C. (Eds.). **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9. ed. [s.l.] São Paulo: Sarvier, 2002. v. 29, p.479–497.

LEARMONTH, G. E. Observations on a *Sporothrix* bearing some resemblance to the *Sporothrix beurmanni*. **CMAJ**, v.5, n.1, p.32–38, 1915.

LEVY, J.H. Intraocular sporotrichosis. **Arch Ophthalmol**, v. 85, p. 574-579, 1971.

LIMA, O. C. et al. Adhesion of the human pathogen *Sporothrix schenckii* to several extracellular matrix proteins. **Braz. Journ. Med. Biol. Res.**, v.32, n.5, p.651–657, 1999.

LIMA, O. C. et al. Immunofluorescence and flow cytometry analysis of fibronectin and laminin binding to *Sporothrix schenckii* yeast cells and conidia. **Microb. Pathog.**, v.37, n.3, p.131–140, 2004.

LING, J. L. L. et al. A Case of Acute Granulomatous Conjunctivitis Caused by Cat-transmitted *Sporothrix schenckii*. **Cureus**, v.10, n.10, p. e3428, 2018.

LIU, T.; ZHANG, K.; ZHOU, X. Molecular identification of *Sporothrix* clinical isolates in China. **J. Zhejiang Univ. Sci. B**, v.15, n.1, p.100–108, 2014.

LIU, X. et al. Rapid identification of *Sporothrix schenckii* in biopsy tissue by PCR. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v.27, n.12, p.1491–1497, 2013.

LONDERO, A. T.; RAMOS, C. D. Esporotricose no Rio Grande do Sul: Três décadas de observação. **An. Bras. Dermatol.**, v.64, n.6, p.307–310, 1989.

LOPES, J. O. et al. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.32, n.5, p.541-545, 1999.

LOPES-BEZERRA, L. M. et al. Cell walls of the dimorphic fungal pathogens *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis* exhibit bilaminate structures and sloughing of extensive and intact layers. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.12, n.3, p. e0006169, 2018.

LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. **An. Acad. Bras. Cienc.**, v.78, n.2, p.293–308, 2006.

LUTZ A; SPLENDORE A. Sobre uma mycose observada em homens e ratos. **Rev. Med. S. Paulo**, v.21, p.433–450, 1907.

MACEDO, P. M. DE et al. Dacryocystitis due to *Sporothrix brasiliensis*: a case report of a successful clinical and serological outcome with low-dose potassium iodide treatment and oculoplastic surgery. **Br. J. Dermatol.**, v.172, n.4, p.1116–1119, 2015.

MADRID, H. et al. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Rev. Iberoam. Micol.**, v.26, n.3, p.218–222, 2009.

MADUREIRA, L. DA S. et al. Síndrome Oculoglandular de Parinaud causada por *Sporothrix schenckii*. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v.76, n.4, p.429–433, 2018.

MAIA, D. C. G. et al. Influence of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in murine systemic infection induced by *Sporothrix schenckii*. **Mycopathologia**, v.161, 2006

MARIMON, R. et al. Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **J. Clin. Microbiol.**, v.44, n.9, p.3251–3256, 2006.

MARIMON, R. et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **J. Clin. Microbiol.**, v.45, n.10, p.3198–3206, 2007.

MARIMON, R. et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Med. Mycol.**, v.46, n.6, p.621–625, 2008.

MCGRATH, H.; SINGER, J. I. Ocular Sporotrichosis*: Additional References to the Literature and Report of a Case. **Am. J. Ophthalmol.**, v.35, n.1, p.102–105, 1952.

MEDEIROS, K. B. et al. Disseminated cutaneous sporotrichosis associated with ocular lesion in an immunocompetent patient. **An. Bras. Dermatol.**, v.91, n.4, p.537–539, 2016.

MESA-ARANGO, A. C. et al. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of Sporotrichosis. **J. Clin. Microbiol.**, v.40, n.8, p.3004–3011, 2002.

MORAX, V. Parinaud's conjunctivitis. **Br. J. Ophthalmol.**, v.2, n.3, p.133–135, 1918.

MORRIS-JONES, R. Sporotrichosis. **Clin. Exp. Dermatol.**, v 27, n.6, p.427–431, 2002.

MORRISON, A. S. et al. An environmental *Sporothrix* as a cause of corneal ulcer. **Med. Mycol. Case Rep.**, v.2, p.88–90, 2013.

NETO, S. et al. Síndrome Oculoglandular de Parinaud: Apresentação Atípica da Doença da Arranhadela do Gato. **Rev. Paul. Pediatr.**, v.46, n.4, p.393–396, 2015.

NISHIO, A. et al. Chalazion masquerading as sporotrichosis. **J. Dermatol.**, v.33, n.4, p.306–307, 2006.

OLIVEIRA, M. M. E. et al. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. 4, p. 257–267, 2011.

OLIVEIRA, M. M. E. et al. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. **Rev. Iberoam. Micol.** v.31, n.1, p.2–6, 2014.

OLIVEIRA, M. M. E. et al. Rapid identification of *Sporothrix* species by T3B fingerprinting. **J. Clin. Microbiol.**, v.50, n.6, p.2159–2162, 2012.

OROFINO-COSTA, R. et al. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months. **Mycoses**, v.53, n.1, p.81–83, 2010.

OROFINO-COSTA, R. et al. Pulmonary cavitation and skin lesions mimicking tuberculosis in a HIV negative patient caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Med. Mycol. Case Rep.**, v.2, p.65–71, 2013.

OROFINO-COSTA, R. et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **An. Bras. Dermatol.**, v.92, n. 5, p. 606–620, 2017.

PINAR-SUEIRO, S. et al. Dacryocystitis: Systematic Approach to Diagnosis and Therapy. **Curr. Infect. Dis. Rep.**, v.14, p.137-146, 2012.

QUINTELLA, L. P. et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: a series of 119 consecutive cases. **J. Cut. Pathol.**, v.38, n.1, p.25–32, 2011.

QUINTELLA, L. P. et al. Proposal of a histopathological predictive rule for the differential diagnosis between American tegumentary leishmaniasis and sporotrichosis skin lesions. **Br. J. Dermatol.**, v.167, n.4, p.837–846, 2012.

RAMÍREZ SOTO, M. C. Sporotrichosis in the Ocular Adnexa: 21 Cases in an Endemic Area in Peru and Review of the Literature. **Am. J. Ophthalmol.**, v.162, p.173- 179.e3, 2016.

RAMÍREZ SOTO, M. C.; ANDAGUA-CASTRO, J.; LIZÁRRAGA-TRUJILLO, J. Palpebral sporotrichosis in a 6-year-old child. **Int. J. Dermatol.**, v.55, n.12, p. e625–e626, 2016.

RAMÍREZ SOTO, M. C. Differences in clinical ocular outcomes between exogenous and endogenous endophthalmitis caused by *Sporothrix*: a systematic review of published literature. **Br. J. Ophthalmol.**, p. bjophthalmol-2017-310581, 2017

RAMOS-E-SILVA, J. Sporotrichosis in Brazil. In: MARSHALL, J. (Ed.). **Essays on tropical dermatology**. Amsterdam: Excerpta Medica, p.370–86,1972..

READ, S. I.; SPERLING, L. C. Feline sporotrichosis. Transmission to man. **Arch. Dermatol.**, v.118, n.6, p. 429-431, 1982.

REIS, E. G. et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **J. Feline Med. Surg.**, v.14, n.6, p.399–404, 2012.

RIBEIRO, A. S. DE A.; BISOL, T.; MENEZES, M. S. Síndrome oculoglandular de Parinaud causada por esporotricose. **Rev. Bras. Oftalmol.**, v. 69, n. 5, p. 317–322, 2010.

RIPPON, J. Sporotrichosis. In: **Medical Mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. 3rd. ed. Philadelphia: WB Saunders, p.325–352,1988.

RODRIGUES, A. M. et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. **BMC Infect. Dis.**, v.14, p.219, 2014a.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, v.78, n.4, p.383–387, 2014b.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v.9, n.12, p. e0004190, 2015.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Med. Mycol.**, v.51, n.4, p.405–412, 2013.

RODRIGUES, A. M.; CRUZ, C. R.; FERNANDES, G. F. et al, *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fungal Biol**, Amsterdam, v. 120, n. 2, p. 246–264, 2016.

ROMERO-MARTINEZ, R. et al. Biosynthesis and functions of melanin in *Sporothrix schenckii*. **Infect. Immun.**, v.68, n.6, p.3696–3703, 2000.

SAMPAIO, S.A.P.; LACAZ, C.S.; ALMEIDA, F. Aspectos clínicos da esporotricose em São Paulo. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. São Paulo**, v. 9, n. 6, p. 391–402, 1954.

SCHELL, W. A. et al. *Bipolaris*, *Exophiala*, *Scedosporium*, *Sporothrix* and other dematiaceous fungi. In: P. R. MURRAY et al. (Ed.). **Manual of Clinical Microbiology**. 7th. ed. Washington: ASM Press, p.1295– 1317, 1999.

SCHENCK B.R., S. B. On refractory subcutaneous abscess caused by a fungus possibly related to the *Sporotrichia*. **Bull. Johns Hopkins Hosp.**, n.93, p.286–90, 1898.

SCHUBACH, A. O.; SCHUBACH, T. M. P.; BARROS, M. B. L. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. **N. Engl. J. Med.**, v.353, n.11, p.1185–1186, 2005a.

SCHUBACH, A.O. et al. Primary Conjunctival Sporotrichosis: Two Cases from a Zoonotic Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Cornea**, v.24, n.4, p.491–493, 2005b.

SCHUBACH, T. M. et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). **Med. Mycol.**, v.39, n.1, p.147–149, 2001.

SCHUBACH, T. M. P. et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, v.153, n.2, p.83-86, 2002.

SCHUBACH, T. M. P. et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 224, n.10, p.1623–1629, 2004.

SCHUBACH, T. M. P. et al. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Med. Mycol.**, v.44, n.1, p.87–92, 2006.

SILVA-VERGARA, M.L. et al. Case Report: Disseminated *Sporothrix brasiliensis* infection with endocardial and ocular involvement in an HIV-infected patient. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v.86 (3), p.477-480, 2012.

SINGER, J. I.; MUNCIE, J. E. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. **N. Y. State J. Med.**, v.52, n.17:1, p.2147–2153, 1952.

SONG, Y. et al. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 27, n.3, p.313-318, 2013.

STERLING, J. B.; HEYMANN, W. R. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 43, n. 4, p. 691–697, 2000.

STREETEN, B. W.; RABUZZI, D. D.; JONES, D. B. Sporotrichosis of the Orbital Margin. **Am. J. Ophthalmol.**, v.77, n.5, p.750–755,1974.

SUN, K.-Y.; CHU, W.-C. Corneal Sporotrichosis. A Case Report. **Chin. Medic. J.**, v.85, n.1, p. 44–6, 1966.

SUN, L. et al. Dacryocystitis due to *Sporothrix* inoculated vis an unusual mode: Case report. **Medicine**, v.97, n.25, p. e11182, 2018.

TORRES-MENDOZA, B. M.; VÁZQUEZ-VALLS, E.; GONZÁLEZ-MENDOZA, A. Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis. **Rev. Iberoam. Micol.**, v.14, n.3, p.98–100, 1997.

VALLE, A. C. F; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. Esporotricose. In: TAVARES, W; MARINHO, L. A (Ed.). **Rotinas de diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias**. 3. ed. [s.l.] São Paulo: Atheneu, 2012. p.332–336.

VIANA PG; PEREIRA AS; MUTIS MC. Clinical and epidemiological aspects of the largest epidemic of sporotrichosis in dogs: 203 cases [2004±2014]. In: **Proceeding of the 7th Trends in Medical Mycology**. Mycosis. Lisbon, Portugal: [s.n.]. v.58, p.145, 2015.

VIEIRA-DIAS, D.; SENA, C.M.; ORÉFICE, F. et al. Ocular and concomitant cutaneous sporotrichosis. **Mycoses**, v. 40, p. 197-201, 1997.

WITHERSPOON, C.D.; KUHN, F.; OWENS, SD et al. Endophthalmitis due to *Sporothrix schenckii* after penetrating ocular injury. **Ann Ophthalmol**, v. 22 (10), p. 3885-8, 1990.

XU, T.-H. et al. Identification of *Sporothrix schenckii* of various mtDNA types by nested PCR assay. **Med. Mycol.**, v.48, n.1, p.161–165, 2010.

YAMAGATA, J. P. M. et al. Ocular sporotrichosis: A frequently misdiagnosed cause of granulomatous conjunctivitis in epidemic areas. **Am. J. Ophthalmol. Case Rep.**, v.8, p.35–38, 2017.

ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. et al. New diagnostic applications in sporotrichosis. In: KHOPKAR, U. (Ed.). **Skin Biopsy Perspectives**. Rijeka: In Tech, p.53–72, 2011.

ZHANG, Y. et al. Eyelid sporotrichosis: Unique clinical findings in 72 patients. **Australas. J. Dermatol.**, v.57, n.1, p.44–47, 2016.

ANEXO 1: PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Esporotricose Ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017.

Pesquisador: MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 71024417.5.0000.5262

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

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

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.272.691

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma emenda sobre um estudo de série de casos, de pacientes com esporotricose ocular atendidos no ambulatório do Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia (Lapclin-Oftalmo), no período de 2007 a 2017. Este estudo é parte do projeto "Esporotricose: Epidemiologia, formas clínicas, evolução e estudos multifocais na relação parasito-hospedeiro", já aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INI/Fiocruz (CAAE: 08097112.3.0000.5262). O estudo será prospectivo e retrospectivo. O retrospectivo será feito por análise dos registros em prontuário dos pacientes com diagnóstico de esporotricose ocular atendidos no INI a partir de 2007, até a data de aprovação do estudo pelo CEP em 2017. Serão incluídos pacientes com diagnóstico de esporotricose ocular no Lapclin-Oftalmo no período de 2007 a dezembro de 2017. Os critérios de exclusão são: diagnóstico de esporotricose não confirmado por isolamento do agente em cultura ou paciente que não autorize a participação no estudo, diretamente ou por seu responsável legal. Será constituída uma amostra de conveniência de 100 pacientes. A previsão de duração do projeto é de 24 meses, sendo a fase de inclusão de pacientes até dezembro de 2017. Menores de 18 anos poderão ser incluídos no estudo. Os pacientes serão submetidos a anamnese, exames físicos e laboratoriais (hemograma, bioquímica, hepatograma e micológico) e outros exames quando pertinentes a cada caso. São realizadas biópsias, swab, punção ou curetagem de

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

UF: RJ

Telefone: (21)3865-9585

CEP: 21.040-380

Município: RIO DE JANEIRO

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.272.691

lesões cutâneas e/ou swab das lesões oculares suspeitas de esporotricose, para o isolamento do agente em cultura. Avaliação oftalmológica completa, incluindo acuidade visual (tabela ETDRS), biomicroscopia e fundoscopia, será realizada em todos os pacientes com suspeita de acometimento ocular, imunossupressão ou formas disseminadas de esporotricose. O tratamento será feito com itraconazol (100 a 200 mg/dia) ou terbinafina 250 mg/dia (caso o paciente tenha contraindicação ao itraconazol). Doses maiores serão utilizadas de acordo com o quadro do paciente: itraconazol até 400 mg e terbinafina até 1 g. Esse tratamento é monitorado e reavaliado mensalmente até a cura do paciente. Anfotericina B intravenosa é reservada para pacientes com doença disseminada, sendo mantida até o controle do quadro sistêmico. Variáveis de interesse serão: trauma prévio e/ou contato domiciliar com gato doente, tempo de evolução, sexo, prevalência de lesão ocular primária, frequência de lesão conjuntival bulbar/tarsal, tempo de cura, uso prévio de colírio com corticoide, aspectos clínicos da esporotricose: formas clínicas de esporotricose associada (cutânea fixa; cutâneo-linfática; cutânea disseminada ou disseminada), acometimento de outros órgãos e sistemas, comorbidades, tempo de tratamento, tratamentos prévios, desfecho clínico e sequelas. As variáveis obtidas a partir de revisão de registros dos prontuários médicos serão armazenadas em um banco de dados (EpiData) e analisadas com o auxílio do programa de acesso livre R versão 3.3. Será realizada análise descritiva dos dados com cálculo de medidas-resumo e distribuição de frequência das variáveis. Os testes de associação para variáveis quantitativas serão teste t e/ou Mann-Whitney (na dependência do padrão de distribuição) e para variáveis qualitativas o teste 2 (qui-quadrado de Pearson) e/ou teste exato de Fisher. Para análise de correlação entre variáveis quantitativas serão utilizados coeficiente de Pearson e coeficiente de Spearman. O nível de significância dos testes será de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo tem como objetivo primário analisar o perfil epidemiológico, clínico e terapêutico dos pacientes com esporotricose ocular. Os objetivos secundários são descrever os aspectos sociodemográficos e as formas de transmissão implicadas nos casos de esporotricose com envolvimento ocular; descrever as formas clínicas (caso associadas) dos pacientes com esporotricose ocular, bem como as comorbidades desses pacientes; descrever as manifestações clínicas de acometimento ocular na esporotricose, os esquemas terapêuticos, sua resposta e sequelas e realizar a caracterização molecular das cepas de *Sporothrix* spp. envolvidas nos casos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Permanecem os mesmos.

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.272.691

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo relevante sobre os casos de esporotricose com envolvimento ocular atendidos no INI. Essa casuística é ímpar, e sua análise de uma forma sistemática é de extrema relevância para os avanços no entendimento das nuances clínicas da doença. Será executado por equipe experiente no acompanhamento de casos esporotricose.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os Termos de Apresentação Obrigatória estão adequados.

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de alterações nos documentos "Termos de apresentação obrigatória" e "Informações básicas do projeto", propostas pelo CEP/INI, assim como a inclusão de uma pesquisadora na equipe.

No TCLE, TCLE para pais ou responsáveis legais e no TALE, foram incluídos a coleta de sangue, punção/curetagem de lesões cutâneas suspeitas de esporotricose, assim como a avaliação oftalmológica, a qual será realizada em todos os pacientes com acometimento ocular.

A faixa etária dos participantes menores de 18 anos foi incluída (faixa etária: de 4 a 18 anos).

No documento "Informações básicas do projeto", "pacientes do estudo" foi substituído por "participantes do estudo".

Os benefícios descritos nos TCLE, TCLE para pais ou responsáveis legais e TALE foram revistos de acordo com o que estava descrito no documento "Informações Básicas do Projeto", no item "Riscos".

Além disso, a pesquisadora, Dra Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, do Laboratório de Epidemiologia Clínica, foi incluída no projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_953410.pdf	04/09/2017 13:30:21		Aceito
Outros	Modificacao_projeto.docx	31/08/2017	ANDREA ARINELLI	Aceito

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

**INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ**



Continuação do Parecer: 2.272.691

Outros	Modificacao_projeto.docx	23:53:14	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCR.pdf	31/08/2017 19:00:56	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	31/08/2017 19:00:27	ANDREA ARINELLI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_2.docx	31/08/2017 17:01:42	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE_2.docx	31/08/2017 16:56:38	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_PAIS_2.docx	31/08/2017 16:56:08	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.docx	31/08/2017 16:55:39	ANDREA ARINELLI	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	11/07/2017 01:29:43	ANDREA ARINELLI	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/07/2017 00:25:14	ANDREA ARINELLI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Autorizacao_imagens_audio_visuais.docx	08/07/2017 15:32:22	MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO	Aceito
Orçamento	Orcamento.docx	08/07/2017 00:18:38	MARIA CLARA GUTIERREZ GALHARDO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br

INSTITUTO NACIONAL DE
INFECTOLOGIA EVANDRO
CHAGAS - INI / FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 2.272.691

RIO DE JANEIRO, 13 de Setembro de 2017

Assinado por:
Léa Ferreira Camillo Coura
(Coordenador)

Dr. Lúcia Guarnais
na Coordenação de Controle de Qualidade
em Pesquisa
Un. SAPE 158007
INI/FIOCRUZ

Endereço: Avenida Brasil 4365

Bairro: Manguinhos

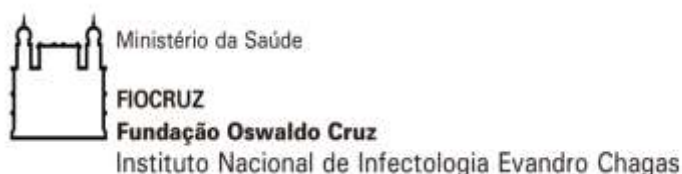
CEP: 21.040-360

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)3865-9585

E-mail: cep@ini.fiocruz.br



APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPANTES

De acordo com as Normas da Resolução Nº 466, do Conselho Nacional de Saúde de 12 de dezembro de 2012.

Projeto: “Esporotricose ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017”

Pesquisador Responsável: Maria Clara Gutierrez Galhardo - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz, Av. Brasil 4365. Telefones (21) 38659506 / 38659640 - Centro Clínico 4ª feira de 9h às 12h e 5ª feira de 9h às 12h.

A esporotricose é uma doença infecciosa causada por fungos pertencentes ao complexo *Sporothrix schenckii* e atinge homens e animais. A doença geralmente se limita à pele. Algumas pessoas apresentam alterações no olho, que embora não seja comum, pode ocorrer mais frequentemente nesta forma de esporotricose transmitida pelo gato.

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as pessoas que têm esporotricose ocular. A sua participação será de permitir a análise das anotações no seu prontuário. A sua participação não acarretará nenhuma mudança no seu acompanhamento, atendimento e tratamento. Sua participação não é obrigatória, mas voluntária. Você pode se recusar a participar da pesquisa ou, a qualquer momento, desistir de participar e retirar seu consentimento, sem que este fato cause qualquer constrangimento ou penalidade. Os pesquisadores se obrigam a não revelar sua identidade em qualquer publicação resultante deste estudo, e também poderão interromper sua participação a qualquer tempo, por razões

técnicas ou médicas quando, então, você receberá aconselhamento e orientação. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos. Antes de assinar este termo, você deve se informar plenamente sobre ele, fazendo todas as perguntas que ache necessário. Devendo ficar esclarecido(a) quanto às informações que se seguem:

a) Sua participação nessa pesquisa consistirá em permitir que seus registros médicos e seus exames sejam usados como fonte de informação para a condução do estudo.

b) Sua participação neste estudo poderá não trazer benefícios diretos para você, mas você estará contribuindo para aumentar os conhecimentos no diagnóstico da esporotricose.

c) A sua participação no estudo em nada modificará seu atendimento, acompanhamento e tratamento no ambulatório.

d) Será feita uma coleta de material da sua lesão no olho, se for indicado, na primeira consulta, para detectar o fungo e confirmar o diagnóstico. Essa coleta poderá ser feita com um *swab* (um bastão plástico com algodão na ponta). Pode ser que sejam feitos também, caso você tenha, *swab*, punção ou curetagem (coleta de material com agulha ou cureta) de feridas suspeitas na pele, para pesquisa do fungo. No caso da biópsia, pode ser que você tenha coceira e um pouco de dor no local, que geralmente é bem fraca e suportável. Também será realizada coleta de sangue para avaliação do hemograma, hepatograma e bioquímica, além de uma avaliação oftalmológica completa, que será realizada em todos os pacientes com suspeita de acometimento ocular, imunossupressão ou formas disseminadas de esporotricose. Esses procedimentos fazem parte da rotina de atendimento de todos os pacientes com suspeita de esporotricose, participantes ou não do estudo, desta forma não constitui risco adicional para você.

e) Por participar dessa pesquisa, seus registros médicos serão usados como fonte de informação para a condução do estudo, mas as informações obtidas por essa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Os resultados serão divulgados em apresentações ou publicações com fins científicos ou educativos, e sua identidade não será jamais exposta. Os pesquisadores assinarão um Termo de Compromisso e Responsabilidade (TCR) se comprometendo a manter

o sigilo dos seus dados. Ainda assim, a quebra de sigilo, privacidade e confidencialidade dos dados, mesmo com as medidas acima visando à sua salvaguarda, pode ser considerada um risco potencial para os participantes do estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa do INI pode ter acesso a seus registros.

f) Participar dessa pesquisa não implicará em nenhum custo para você e, como voluntário, você não receberá qualquer valor em dinheiro como compensação pela participação.

g) Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço de trabalho dos pesquisadores responsáveis, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou em qualquer momento.

Nome do participante

Assinatura do participante

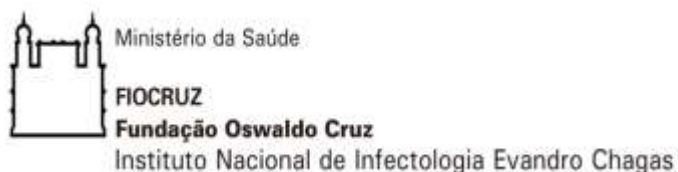
Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

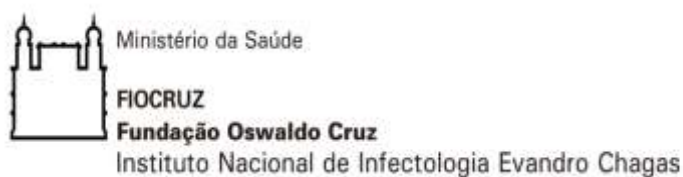


APÊNDICE B - TERMO DE COMPROMISSO E RESPONSABILIDADE

Eu, Maria Clara Gutierrez Galhardo, coordenadora do projeto “**Esporotricose ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017**”, me comprometo em manter a confidencialidade assim como a privacidade dos participantes do projeto em todas as etapas da pesquisa. As identidades dos participantes, assim como os resultados obtidos com este projeto, serão mantidos em um banco de dados sob a minha responsabilidade. Os resultados obtidos com esta pesquisa serão divulgados em comunicações científicas mantendo o anonimato dos participantes.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Maria Clara Gutierrez Galhardo



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

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

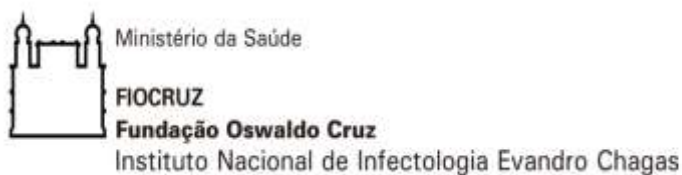
Venho por meio deste, solicitar à V. Sa. à dispensa da aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) referente ao projeto de pesquisa intitulado **“Esporotricose ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017”**.

Trata-se de pesquisa retrospectiva e prospectiva com uso exclusivo de prontuários, documentos, registros, amostras ou diagnósticos de pacientes atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (FIOCRUZ) no período de janeiro de 2007 até a aprovação desta pelo CEP, em 2017. Após esse período os pacientes recrutados assinarão TCLE. Em muitos dos casos: (1) os pacientes já vieram a óbito e há difícil localização de seus familiares; (2) os pacientes estão vivos, mas não mais frequentam regularmente o hospital e/ou o ambulatório; ou ainda, (3) os pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são mais os mesmos.

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

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.

Maria Clara Gutierrez Galhardo



APÊNDICE D - FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

ESPOROTRICOSE OCULAR: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017.

Data Preenchimento: ___/___/___.

Nome: _____ Registro: _____ Número: _____

DN: ___/___/___ Idade: _____ Sexo: 1.() Fem 2.() Masc Peso: _____ (kg)

Faixa Etária: 1.() Criança até 11 anos 2.() Adolescente = 12 a 18 anos 3.() Adulto 4.() Idoso >60

Bairro: _____ Município: _____ Naturalidade: _____

E.mail: _____

Telefone: _____ Tel. alternativo: _____

Etnia: 1.() branco 2.() negro 3.() pardo 4.() asiático 5.() índio 6.() NI Profissão: _____

Escolaridade: 1.() analfabeto 2.() fund I incompleto 3.() fund I completo 4.() fund II incompleto 5.() fund II completo 6.() ensino médio incompleto 7.() ensino médio completo 8.() superior incompleto 9.() superior completo. 10.() NI

Início quadro clínico ocular: ___/___/___ N.I

Início quadro clínico cutâneo: ___/___/___ ou N.A.

Data consulta por esporo no INI: ___/___/___.

Data consulta fora do INI: ___/___/___.

Data contato com a fonte: ___/___/___ ou contato constante ou N.A. ou N.I.

Dias com sintomas antes do INI: _____.

Início do tratamento: ___/___/___ Término do tratamento: ___/___/___.

Tempo de tratamento: _____ semanas.

Data da alta/ avaliação final: ___/___/___ ou N.I.

1-História Epidemiológica:

Contato com gato: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Cachorro com esporo: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

- Gato doente: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Gato espirrando: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Gato com feridas: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Manuseio do gato: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Coabita com gato: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Contato acidental com gato: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Arranhadura: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Local: _____
 Mordedura: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Local: _____
 Lambida: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Local: _____
 Trauma com planta: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Trauma ocular com planta: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Contato com terra: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Fonte desconhecida: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Destino do gato: Apropriado: 1.() tratado 2.() cremado
 Não apropriado: 3.() sumiu 4.() enterrado 5. Jogou fora 6.() NI 7. () N.A.
 8.() morreu

2- Comorbidades:

- HIV: 1. () Sim 2. () Não 9 () NI
 Etilismo: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 DPOC: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 HAS: 1. () Sim 2. () Não 9 () NI
 Doença auto-imune: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____
 Imunossupressão: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Uso de corticóide: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Uso de imunossupressor: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____
 Outras comorbidades: _____
- DM: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 DCV: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Dislipidemia: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI
 Câncer: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

3- Forma Clínica:

- Ocular pura:** 1. () Sim 2. () Não
Lesão cutânea: 1. () Sim 2. () Não
 Fixa: 1. () Sim 2. () Não
 Linfocutânea: 1. () Sim 2. () Não
 Cutânea disseminada: 1. () Sim 2. () Não
 Disseminada: 1. () Sim 2. () Não
Reação de HS: 1. () Sim 2. () Não Tipo: _____ Trat: _____

4- Localização das lesões:

Cabeça: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

Face: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

Tronco: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

MMSS: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

MMII: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

Mãos: 1. () Sim 2. () Não Quantas? _____ Onde? _____

5- Forma Ocular:**Unilateral:** 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Lado 1. () Direito 2. () Esquerdo

Bilateral: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Lesão palpebral:** 1. () Sim 2. () Não

Superior: 1. () Sim 2. () Não

Inferior: 1. () Sim 2. () Não

Conjuntivite granulomatosa: 1. () Sim 2. () Não

Conjuntivite tarsal: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Superior: () Sim 2. () Não 9. () NI

Inferior: () Sim 2. () Não 9. () NI

Conjuntivite bulbar: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Local: _____

Secreção ocular: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Parinaud:** 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Adenomegalia pré auricular** 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Adenomegalia submandibular** 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Adenomegalia cervical** 1. () Sim 2. () Não 9. () NI**Dacriocistite:** 1. () Sim 2. () Não**Epífora** 1. () Sim 2. () Não**Fístula** 1. () Sim 2. () Não**Coroidite:** 1. () Sim 2. () Não**Retinite:** 1. () Sim 2. () Não**Endoftalmite:** 1. () Sim 2. () Não

Outras: _____

Seqüela ocular: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Simbléfaro: 1. () Sim 2. () Não

Dacriocistite crônica: 1. () Sim 2. () Não

Epífora 1. () Sim 2. () Não

Fístula: 1. () Sim 2. () Não

Ectrópio: 1. () Sim 2. () Não

Lagoftalmo: 1. () Sim 2. () Não

Baixa visual: 1. () Sim 2. () Não

Outras: _____

Acuidade Visual Inicial: OD: 1. () amaurose 2. () PL 3. () 20/400- 20/200 4. () 20/100-20/80 5. () 20/60-20/40 6. () 20/30-20/20 7. () NI

OE: 1. () amaurose 2. () PL 3. () 20/400- 20/200 4. () 20/100-20/80 5. () 20/60-20/40 6. () 20/30-20/20. 7. () NI.

Acuidade Visual Final: OD: 1. () amaurose 2. () PL 3. () 20/400- 20/200 4. () 20/100-20/80 5. () 20/60-20/40 6. () 20/30-20/20 7. () NI

OE: 1. () amaurose 2. () PL 3. () 20/400- 20/200 4. () 20/100-20/80 5. () 20/60-20/40 6. () 20/30-20/20. 7. () NI.

6- Status de tratamento antes atendimento no INI:

Sem tratamento: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Tratamento tóxico: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI

Antibiótico col/pomada: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____

Corticóide col/pomada: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____

Antibiótico sistêmico: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____

Outro medicamento sistêmico: 1. () Sim 2. () Não 9. () NI Qual: _____

7. Critério para início do tratamento:

1. () clínico 2. () laboratorial (cultura positiva no olho) 3. () laboratorial (cultura positiva na pele)

8- Tratamento Sistêmico:

1. () itraconazol 2. () terbinafina 3. () anfo B 4. () iodeto K 5. () prednisona para HS

Dose: _____

9- Efeitos Adversos do Tratamento

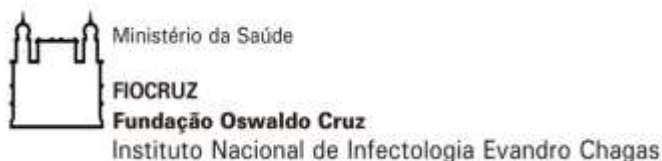
1. () intolerância gastro intestinal
2. () hepatotoxicidade
3. () nefrotoxicidade
4. () farmacodermia
5. () nenhum
6. () outros _____
7. () N.I.

10- Evolução:

1() cura 2. () abandono 3. () óbito por esporo 4.() óbito por outras causas 5. () alta.

11- Critério de cura:

1.() clínico 2. () laboratorial (cultura negativa) 3. () ambos 4. () não se aplica.



APÊNDICE E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PAIS ou responsáveis legais

Conselho Nacional de Saúde de 12 de dezembro de 2012.

Projeto: “Esporotricose ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017”

Pesquisador Responsável: Maria Clara Gutierrez Galhardo - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz, Av. Brasil 4365. Telefones (21) 38659506 / 38659640 - Centro Clínico 4ª feira de 9h às 12h e 5ª feira de 9h às 12h.

A esporotricose é uma doença infecciosa causada por fungos pertencentes ao complexo *Sporothrix schenckii* e atinge homens e animais. A doença geralmente se limita à pele. Algumas pessoas apresentam alterações no olho, que embora não seja comum, pode ocorrer mais frequentemente nesta forma de esporotricose transmitida pelo gato.

Pedimos que seu (sua) filho (a) participe de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as pessoas que têm esporotricose ocular. A sua participação será de permitir a análise das anotações no prontuário de seu filho (a). A participação de seu (sua) filho (a) não acarretará nenhuma mudança no acompanhamento, atendimento e tratamento dele (dela). A participação não é obrigatória, mas voluntária. Você pode recusar que seu (sua) filho (a) participe da pesquisa ou, a qualquer momento, desistir da participação dele (dela) e retirar seu consentimento, sem que este fato cause qualquer constrangimento ou penalidade. Os pesquisadores se obrigam a não revelar a identidade dele (dela) em qualquer publicação resultante deste estudo, e também

poderão interromper sua participação a qualquer tempo, por razões técnicas ou médicas quando, então, serão fornecidos aconselhamento e orientação. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos. Antes de assinar este termo, você deve se informar plenamente sobre ele, fazendo todas as perguntas que ache necessário. Devendo ficar esclarecido(a) quanto às informações que se seguem:

A) Sua participação nessa pesquisa consistirá em permitir que os registros médicos e os exames de seu (sua) filho (a) sejam usados como fonte de informação para a condução do estudo.

B) A participação de seu (sua) filho (a) neste estudo poderá não trazer benefícios diretos para ele (ela), mas estará contribuindo para aumentar os conhecimentos no diagnóstico da esporotricose.

C) A participação de seu (sua) filho (a) no estudo em nada modificará o atendimento, acompanhamento e tratamento dele (dela) no ambulatório.

D) Será feita uma coleta de material da lesão no olho de seu (sua) filho (a), se for indicado, na primeira consulta, para detectar o fungo e confirmar o diagnóstico. Essa coleta poderá ser feita com um *swab* (um bastão plástico com algodão na ponta). Pode ser que sejam feitos também, caso ele (ela) tenha, *swab*, punção ou curetagem (coleta de material com agulha ou cureta) de feridas suspeitas na pele, para pesquisa do fungo. No caso da biópsia, pode ser que ele (ela) tenha coceira e um pouco de dor no local, que geralmente é bem fraca e suportável. Também será realizada coleta de sangue para avaliação do hemograma, hepatograma e bioquímica, além de uma avaliação oftalmológica completa, que será realizada em todos os pacientes com suspeita de acometimento ocular, imunossupressão ou formas disseminadas de esporotricose. Esses procedimentos fazem parte da rotina de atendimento do INI para todos os pacientes com suspeita de esporotricose, participantes ou não do estudo, desta forma, não constitui risco adicional para seu (sua) filho (a).

E) Por participar dessa pesquisa, os registros médicos de seu (sua) filho (a) serão usados como fonte de informação para a condução do estudo, mas as informações obtidas por essa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a participação dele (dela). Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar identificação dele (dela). Os resultados serão divulgados em apresentações ou publicações com fins científicos ou educativos, e a identidade de seu (sua) filho (a)

não será jamais exposta. Os pesquisadores assinarão um Termo de Compromisso e Responsabilidade (TCR) se comprometendo a manter o sigilo dos dados de seu (sua) filho (a). Ainda assim, a quebra de sigilo, privacidade e confidencialidade dos dados, mesmo com as medidas acima visando à sua salvaguarda, pode ser considerada um risco potencial para os participantes do estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa do INI pode ter acesso aos registros.

F) Participar dessa pesquisa não implicará em nenhum custo para vocês e, como voluntários, você e seu filho não receberão qualquer valor em dinheiro como compensação pela participação.

G) Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço de trabalho dos pesquisadores responsáveis, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou em qualquer momento.

Nome do participante

Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Nome do pai ou responsável legal

Assinatura do pai ou responsável
legal do participante

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20__.



APÊNDICE F - TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

De acordo com as normas da Resolução nº 466, do Conselho nacional de saúde de 12 de dezembro de 2012.

Projeto: “Esporotricose ocular: avaliação dos casos atendidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Oftalmologia no período de 2007 a 2017”

Pesquisador Responsável: Maria Clara Gutierrez Galhardo - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz, Av. Brasil 4365. Telefones (21) 38659506 / 38659640 - Centro Clínico 4ª feira de 9h às 12h e 5ª feira de 9h às 12h.

A esporotricose é uma doença infecciosa causada por fungos pertencentes ao complexo *Sporothrix schenckii* e atinge homens e animais. A doença geralmente se limita à pele. Algumas pessoas apresentam alterações no olho, que embora não seja comum, pode ocorrer mais frequentemente nesta forma de esporotricose transmitida pelo gato.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo estudar as pessoas que têm esporotricose ocular. A sua participação será de permitir a análise das anotações no seu prontuário. A sua participação não acarretará nenhuma mudança no seu acompanhamento, atendimento e tratamento. Sua participação não é obrigatória, mas voluntária. Você pode se recusar a participar da pesquisa ou, a qualquer momento, desistir de participar e retirar seu consentimento, sem que este fato cause qualquer constrangimento ou penalidade. Os pesquisadores se obrigam a não revelar sua identidade em qualquer publicação resultante deste estudo, e também poderão interromper sua participação a qualquer tempo, por razões

técnicas ou médicas quando, então, você receberá aconselhamento e orientação. Os exames e procedimentos aplicados serão gratuitos. Antes de assinar este termo, você deve se informar plenamente sobre ele, fazendo todas as perguntas que ache necessário, devendo ficar esclarecido(a) quanto às informações que se seguem.

a) Sua participação nessa pesquisa consistirá em permitir que seus registros médicos e seus exames sejam usados como fonte de informação para a condução do estudo.

b) Sua participação neste estudo poderá não trazer benefícios diretos para você, mas você estará contribuindo para aumentar os conhecimentos no diagnóstico da esporotricose.

c) A sua participação no estudo em nada modificará seu atendimento, acompanhamento e tratamento no ambulatório.

d) Será feita uma coleta de material da sua lesão no olho, se for indicado, na primeira consulta, para detectar o fungo e confirmar o diagnóstico. Essa coleta poderá ser feita com um *swab* (um bastão plástico com algodão na ponta). Pode ser que sejam feitos também, caso você tenha, *swab*, punção ou curetagem (coleta de material com agulha ou cureta) de feridas suspeitas na pele, para pesquisa do fungo. No caso da biópsia, pode ser que você tenha coceira e um pouco de dor no local, que geralmente é bem fraca e suportável. Também será realizada coleta de sangue para avaliação do hemograma, hepatograma e bioquímica, além de uma avaliação oftalmológica completa, que será realizada em todos os pacientes com suspeita de acometimento ocular, imunossupressão ou formas disseminadas de esporotricose. Esses procedimentos fazem parte da rotina de atendimento de todos os pacientes do INI com suspeita de esporotricose, participantes ou não do estudo, desta forma não constitui risco adicional para você.

e) Por participar dessa pesquisa, seus registros médicos serão usados como fonte de informação para a condução do estudo, mas as informações obtidas por essa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Os resultados serão divulgados em apresentações ou publicações com fins científicos ou educativos, e sua identidade não será jamais exposta. Os pesquisadores assinarão um Termo de Compromisso e Responsabilidade (TCR) se comprometendo a manter

o sigilo dos seus dados. Ainda assim, a quebra de sigilo, privacidade e confidencialidade dos dados, mesmo com as medidas acima visando à sua salvaguarda, pode ser considerada um risco potencial para os participantes do estudo. O Comitê de Ética em Pesquisa do INI pode ter acesso a seus registros.

f) Participar dessa pesquisa não implicará em nenhum custo para você e, como voluntário, você não receberá qualquer valor em dinheiro como compensação pela participação.

g) Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e o endereço de trabalho dos pesquisadores responsáveis, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou em qualquer momento.

h) Já falamos com seus pais para obter a autorização deles para que você pudesse participar do estudo. Por favor, fale com seus pais ou com o médico sobre o estudo antes de decidir participar. Sua participação é voluntária. Você pode optar por não participar do estudo sem ter qualquer prejuízo do seu tratamento, continuando normalmente com as suas consultas médicas habituais.

Nome do participante

Assinatura do participante

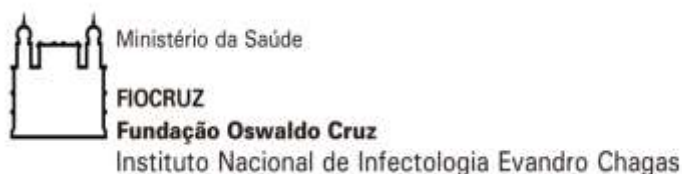
Nome do pesquisador

Assinatura do pesquisador

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

Rio de Janeiro, ____ de _____ de 20____.



APÊNDICE G - AUTORIZAÇÃO DE IMAGEM E AUDIOVISUAIS

Por este documento autorizo o pesquisador _____ ou o(s) seus(s) representante(s) por ele designado(s), a fazer, reproduzir ou multiplicar fotografias, vídeos, filmes ou transparências em que eu apareça no todo ou sendo focalizada uma parte do meu corpo, para fins de pesquisa, informação ou divulgação, para educação em saúde ou para docência, publicados em periódicos ou em outros meios de divulgação científica, podendo ser feita a cor ou em preto e branco.

Autorizo, ainda, que a reprodução e multiplicação dessas imagens possam ser acompanhadas ou não de texto explanatório, abrindo mão de qualquer direito de pré-aprovação do material, assim como de qualquer compensação financeira pelo seu uso, devendo ser publicado sem o meu nome ou qualquer outro meio que permita a minha identificação.

Caso apareça o meu rosto, deixo expresso nesta autorização que:

() permito ou

() não permito seja meu rosto utilizado, sem as tarjas usualmente empregadas para dificultar a identificação.

Nome/Nº do prontuário

Data

Testemunha/Responsável ⁽¹⁾

Data

Testemunha/Responsável

Data

(1) No caso de menores de 18 anos ou pessoas incapazes de ler, escrever ou expressar seu consentimento.

APÊNDICE H – ARTIGO SUBMETIDO

Ocular Sporotrichosis: 26 cases with Bulbar Involvement

Andrea Arinelli, MD[‡]; Ana Luisa Quintella do Couto Aleixo, MD, PhD^{*}; Dayvison Francis Saraiva Freitas, MD, PhD[†]; Antonio Carlos Francesconi do Valle, MD, PhD[†]; Rodrigo Almeida-Paes, PhD[§]; Maria Clara Gutierrez-Galhardo, MD, PhD[†]; André Luiz Land Curi, MD, PhD^{*}.

From the ^{}Laboratory of Clinical Research in Infectious Ophthalmology, [†]Laboratory of Clinical Research in Infectious Dermatology, [§]Laboratory of Mycology, at Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI), Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil.*

Corresponding author: **Andrea Arinelli** - Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) - Lapclin Oftalmo - Av Brasil, 4365 - Manguinhos - Rio de Janeiro - Brasil – CEP: 21040-360

Email: andrea.arinelli@gmail.com. Phone: +55 21 99949211

ABSTRACT

Background/Aims: Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*. Ocular sporotrichosis, especially affecting bulbar conjunctiva, has rarely been described in immunocompetent patients or individuals without prior ocular trauma. The purpose of this study is to describe 26 cases of bulbar conjunctival sporotrichosis, in a hyperendemic area of zoonotic transmission.

Methods: Review of clinical records of patients with bulbar conjunctivitis due to culture-proven *Sporothrix* spp. infection, attended in an ophthalmology reference center in Rio de Janeiro, Brazil, from January 2007 to December 2017.

Results: Twenty-six patients with culture proven Sporotrichosis were identified. Median age was 25 years. Adults were more affected (53.8%), followed by adolescents (26.9%). There was a predominance of women (73.1%). Twenty-four patients reported contact with cats with sporotrichosis. Twenty-one patients (80.8%) presented primary ocular sporotrichosis. Only one patient had bilateral disease. Five patients presented associated eyelid lesions and 21 (80.8%) tarsal conjunctivitis. Parinaud oculoglandular syndrome was observed in 17 (81%) patients. Eight patients (36.4%) reported use of steroid drops before diagnosis was made. All patients were treated with oral itraconazole. In one patient itraconazole was replaced by posaconazole due to CNS disseminated disease. Twenty-

three patients (88.5%) were completely cured and three (11.5%) were lost to follow-up. Eight patients (34.8%) developed ocular sequelae.

Conclusion: Bulbar conjunctivitis is an important clinical presentation of ocular sporotrichosis. It can lead to ocular sequelae. Sporotrichosis should be considered in the differential diagnosis of ophthalmic external diseases, especially in patients with cat contact history

Keywords: sporotrichosis – *Sporothrix* – ocular sporotrichosis - granulomatous conjunctivitis – bulbar conjunctiva – bulbar conjunctivitis – Parinaud oculoglandular syndrome – itraconazole - sequelae

INTRODUCTION

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis globally distributed. Areas of high endemicity are Latin America, South Africa, India and Japan[1-2]. This infection is caused by dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*[3-5], usually associated with traumatic inoculation of material from plants and soil, with the agent, through the skin[6]. The zoonotic transmission of sporotrichosis seems to be rare worldwide. However, since 1998, an increasing number of cases has been reported in humans in Rio de Janeiro, Brazil, the vast majority of them associated with contact with cats affected by the same condition.[7-8] From 1986 through 2017, 4,788 human cases were recorded at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation (INI-FIOCRUZ), Rio de Janeiro, a referral center for the treatment of this mycosis in Brazil.

The most frequent clinical presentation is the lymphocutaneous form. Ocular sporotrichosis has rarely been described in immunocompetent patients or individuals without prior ocular trauma. In a case series reported by Schubach et al. in 2005,[9] 2.3% of patients presented granulomatous conjunctivitis. However, reports on bulbar conjunctival sporotrichosis are very rare. We reviewed published data in Pubmed, up to and including September 2018, and 4 reports were found, with one case described in each[10-13].

In this report we describe the clinical and epidemiological data from 26 patients with culture-proven ocular sporotrichosis affecting the bulbar conjunctiva, treated from 2007 to 2017.

MATERIALS AND METHODS

A retrospective study was conducted by review of the clinical records of patients diagnosed with bulbar conjunctivitis due to *Sporothrix* infection at the ophthalmology outpatient clinic of INI-FIOCRUZ, a referral center for ocular infectious diseases in Rio de Janeiro, from January 2007 to December 2017. The culture isolation of *Sporothrix* spp. in mycological examination of mucopurulent eye discharge, collected by swabbing, was used as the criterion for inclusion in the study.

The routine mycological examination performed at INI-FIOCRUZ follows standardized procedures described in previous studies by our group[7, 9, 14].

Oral itraconazole, with initial dosage of 100 mg/day for a minimum period of 90 days, and discontinuation after a month of ocular disease resolution, is the first-choice treatment schedule at INI-FIOCRUZ[15].

All collected data were recorded in a standardized case report form. These data included demographic characteristics, history of trauma, contact with cats with sporotrichosis, occupational and other exposure risk factors such as gardening, duration of symptoms, clinical findings, associated diseases, previous treatment, treatment schedule, response to therapy and outcomes (cure and cure with ocular sequelae).

This is a descriptive study and relative and absolute frequencies, with summary measures were calculated.

RESULTS

Patient series. Twenty-six cases of bulbar conjunctival sporotrichosis were diagnosed during the period of 2007–2017. Sixteen cases (61.5%) were from the municipalities of Rio de Janeiro and 6 (23.1%) from Duque de Caxias. The four remaining cases came from São João de Meriti (2 cases), São Gonçalo and Maricá.

Case distribution by age range and sex. The age ranged from 6 to 80 years, with a median of 25 years. Fourteen patients were adults (53.8%), 7 were adolescents (26.9%) and 3 were children (11.5%). Patients aged >60 years were the less affected (2/7.7%). There was a predominance of women (19/73.1%) in all patient groups, especially among those aged >40 years (Table 1).

Occupation. Ten patients (45.5%) were students and 3 had domestic activities. The remaining categories were veterinarian (2), locksmith (2), receptionist (1), elderly caregiver (1), recreational (1), cashier (1), and installer (1). Information was missing for 4 patients.

Transmission. Twenty-four patients (96%) reported domiciliary or professional contact with cats with sporotrichosis. One patient reported camping in rural area 10 days before symptoms started; information was missing for 1 patient.

Nine patients (47.4%) reported experiencing traumatic injury from cats with sporotrichosis preceding the symptoms. Information was missing for 7 patients. In 2 of the patients, injuries were in the forearm; in 1 it affected the hand; and in another, the nose. Injury location was missing for 5 patients.

One of the patients reported having exudates thrown into his eye after the cat shook its body; another one reported rubbing his eye after applying ointment to the cat.

Eight patients noticed the cats were sneezing more often than usual.

Clinical presentation. Twenty-one patients (80.8%) presented primary ocular sporotrichosis and 5 patients had associated cutaneous disease. Among the latter, 3 presented the lymphocutaneous form of disease, 1 the fixed cutaneous form and 1 the disseminated form. In 4 patients, the skin lesions affected the face, and in 1, the fingers (Table 1).

One patient presented erythema nodosum in the arms, limbs and trunk and 1 noted arthralgia as an associated symptom. They were treated with oral prednisone for 5 days. Both of these patients had primary ocular sporotrichosis, with no cutaneous disease.

The interval between the onset of ocular disease and time medical care was sought at INI ranged from 3 to 122 days (median 29 days).

Twenty-five patients presented unilateral ocular disease; only one presented bilateral disease. This patient had been recently diagnosed with aids.

Five patients presented associated eyelid lesions, 3 in the lower lid, 1 in the upper lid and 1 in both.

Five patients (19.2%) presented bulbar conjunctivitis alone, and 21 patients (80.8%) also presented tarsal conjunctivitis: 6 in the upper one, 5 in the lower one, and 9 in both.

Information about location was missing for 1 patient (Table 1).

Parinaud oculoglandular syndrome (POS), characterized by granulomatous conjunctivitis accompanied by adjacent lymphadenopathy, was observed in 77.3% (17) of the patients (Table 1). Pre-auricular adenopathy was the most prevalent (15 patients), either alone or associated with cervical or submandibular lymphadenopathy. Information was missing for 4 patients.

Associated diseases. Fourteen patients (53.8%) presented the following diseases: arterial hypertension (5), diabetes (3), asthma (2 - one treating with steroids), chronic anemia, hepatitis C, Takayasu arteritis (treating with azathioprine) and AIDS, one patient each. Twelve patients (46.1%) had no associated diseases.

Treatment and follow-up. Eighteen patients (81.8%) reported previous treatment in the first appointment at INI-FIOCRUZ. Information was missing for 4 patients.

Eleven patients (50%) were treated with steroid drops and 9 (40.9%) with antibiotic drops, either alone or combined. Information regarding topical treatment was missing for 4 patients.

Ten patients (45.4%) had systemic treatment: 8 (36.4%) had oral itraconazole, 3 oral antibiotics (2 had both), and 1 antihistamine. Information was missing for 4 patients.

At INI-FIOCRUZ, all patients were treated with oral itraconazole. In 24 patients (92.3%), to avoid delay and disease progression, treatment was started based on clinical and epidemiological evidence of the disease, with culture confirmation after 3-6 weeks. In only two of the patients, treatment was started based on positive culture results. Treatment duration ranged from 8 to 20 weeks (median: 14 weeks) (Table 1). Initial dosage of itraconazole was 100 mg/day for 19 patients (73.1%), 200 mg/day for 6 (23.1%) and 400 mg/day for 1 (3.8%), depending on the severity of the disease. Five patients on 100 mg/day required dosage increase to 200 mg/day. One patient underwent surgical excision of the conjunctival granuloma at another institution, to speed up resolution, and in 1 patient itraconazole was replaced by posaconazole 800 mg/day due to CNS disseminated sporotrichosis.

Itraconazole is usually well tolerated and only 4 (15.4%) patients presented adverse reactions: gastrointestinal disturbance in 3 patients and increased liver enzymes in 1 patient, but not requiring treatment discontinuation.

Twenty-three patients (88.5%) were completely cured and 3 (11.5%) were lost to follow-up (Table 1). Eight patients (33.3%) presented ocular sequelae after treatment: 3 had conjunctival fibrosis, 2 symblepharon, 1 ectropion, 1 paracentral leukoma and 1 pannus at the limbus. Information was missing for 2 patients (Table 1).

TABLE 1: Demographic and clinical characteristics, treatment duration and outcome of patients with ocular sporotrichosis with bulbar involvement, in patients from Rio de Janeiro state, Brazil, from January/2007 to December/2017.

Case #	Sex/Age	Cutaneous Form	Other Ocular Forms		Parinaud	Systemic Diseases	Treatment Duration (weeks)	Sequelae	Steroid Drops	Outcome
			Tarsal Conjunctivitis	Eyelids						
1	F/12	Lympho	Yes	No	Yes	No	12	No	No	cure
2	M/47	No	Yes	No	Yes	No	17	No	Yes	Cure
3	M/13	No	Yes	No	Yes	No	20	No	Yes	Cure
4	F/9	No	Yes	Yes	Yes	No	13	No	Yes	Cure
5	F/51	No	No	No	Yes	Diabetes, asthma, (steroid), HT	17	pannus 180°	No	Cure
6	F/52	No	Yes	No	Yes	HT	14	symblepharon	No	Cure
7	F/23	No	Yes	No	No	No	18	No	Yes	Cure
8	F/20	No	Yes	No	Yes	No	9	No	Yes	Cure
9	F/51	No	Yes	No	Yes	No	31	No	Yes	Cure
10	F/67	No	Yes	Yes	NI	Diabetes, HT	17	conjunctival fibrosis	No	Cure
11	M/31	No	Yes	No	Yes	NI	9	No	NI	Cure
12	M/26	No	Yes	Yes	Yes	No	18	paracentral leukoma	No	Cure
13	F/48	Lympho	Yes	No	Yes	Diabetes	20	No	No	Cure
14	F/24	Lympho	Yes	No	Yes	Chronic anemia	14	symblepharon	No	Cure
15	F/6	No	Yes	No	NI	No	10	NI	Yes	Lost
16	F/15	No	Yes	No	Yes	No	17	No	Yes	Cure
17	F/18	No	Yes	No	No	No	11	No	No	Cure
18	F/24	No	No	No	No	No	12	No	No	Cure
19	M/15	No	No	No	No	NI	10	No	NI	Cure
20	M/9	Fixed	Yes	Yes	Yes	NI	15	No	NI	Cure
21	F/80	No	Yes	No	Yes	No	13	No	Yes	Cure
22	F/50	No	No	No	NI	NI	11	conjunctival fibrosis	Yes	Cure
23	F/58	No	Yes	No	Yes	Takayasu (aza)	8	conjunctival fibrosis	Yes	Cure
24	F/46	No	Yes	No	Yes	Hepatitis C	13	NI	NI	Lost
25	F/13	No	Yes	No	NI	Asthma	15	NI	No	Lost
26*	M/36	Disseminated	No	Yes	No	AIDS	17	ectropion	No	Cure

M: male; F: female; NI: not informed; Lympho: lymphocutaneous form; HT: hypertension; aza: azathioprine; * treated with posaconazole

Source: elaborated by the author

DISCUSSION

Ocular sporotrichosis is rare and usually affects tarsal conjunctiva or the eyelids. We describe 26 cases of bulbar conjunctivitis related to *Sporothrix* spp., an even rarer entity. This is probably related to the sporotrichosis hyperendemic in Rio de Janeiro in the last 20 years, which also coursed with an increase in cases of ocular sporotrichosis, with rare forms of the disease becoming, thus, more frequent.

Bulbar conjunctivitis is usually more severe than isolated tarsal conjunctivitis, as bulbar conjunctiva covers anterior sclera and is continuous with corneal epithelium at the limbus (Figure 1).

Figure 1 Severe sporotrichosis related bulbar conjunctivitis.



Source: authors

In our study, women were more frequently affected than men, similar to the previously described profile of sporotrichosis of zoonotic transmission in the area but affecting patients at younger age. Playing or sleeping with cats, as reported by kids and young adults, could be an explanation, due to close face-to-face contact.

Transmission was zoonotic in 96% of patients in our study. Only one patient reported contact with soil and plants in a camping area. In the case described by Hampton et al. (2002), the patient was a cattle rancher in Oklahoma, US; Yamagata et al. (2017) described bulbar conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, in a gardener; Hampton et al. (2002) reported a case in Espírito Santo, Brazil, transmitted by scratch from a sick cat; and in the case described by Kashima et al. (2010) in Japan, the form of transmission was unknown. Most patients in this study were students or had domestic activities, consistent with the zoonotic transmission observed.

The higher incidence of primary ocular sporotrichosis means there was more direct inoculation of the fungus to the eye by direct eye contact with exudates from cats' skin lesions or respiratory tract, via sneezes, than autoinoculation.

The reason for cats to be so important in the zoonotic transmission is the high fungal load they present. It is also important to notice that, in the few patients who had cutaneous sporotrichosis, the lesions were either on the face, meaning proximity to the eye, or on the hands, probably increasing the risk of disease spread in case of eye

rubbing. In the cases described by Hampton et al. (2002), and Kashima et al. (2010), patients presented primary ocular sporotrichosis, while on those described by Medeiros et al. (2016) and Yamagata et al. (2017), they presented disseminated cutaneous and fixed cutaneous forms respectively.

We observed a high incidence of POS (77.3%), showing an intense inflammatory reaction, as opposed to cutaneous sporotrichosis, which usually does not course with lymphadenopathy, but only nodular lymphangitis. This could be related to the dense lymphatic supply of the conjunctiva. This is an important differential diagnosis sign from other causes of conjunctivitis, and sometimes lymph nodes can be so grossly enlarged that become the main reason for patients to seek medical care. In the cases described by Hampton et al. (2002) and Medeiros et al. (2016), patients also presented POS.

Apart from one patient, who also had AIDS, all patients presented unilateral disease. This is also important in differential diagnosis from other types of conjunctivitis, which are usually bilateral, as well as for the bilateral ocular hyperemia present in some sporotrichosis patients with hypersensitivity reactions.

In 5 (19.2%) patients, only the bulbar conjunctiva was affected. This form of presentation could be misdiagnosed as nodular scleritis (Figure 2), inflamed pterygium (Figure 3) or even tumor, as in the case described by Kashima et al. (2010). Besides that, only one of them presented skin lesions, making diagnosis even more difficult. In this situation it is important to look for yellowish nodules, with a smooth, shiny surface, the characteristic granulomas of ocular sporotrichosis (Figure 4). In most of the cases (81.8%) tarsal conjunctiva was also affected, increasing the risk of symblepharon, as we observed in 2 patients in our study.

Figure 2 - This presentation of bulbar conjunctivitis could be misdiagnosed as nodular scleritis.



Source: authors

Figure 3 - This presentation of bulbar conjunctivitis could be misdiagnosed as inflamed pterygium.



Figure 4 - Granulomas of ocular sporotrichosis: yellowish nodules, with a smooth, shiny surface.



Source: authors

Although patients affected were younger, there was a high incidence of associated systemic diseases (53.8%). We suspect this could predispose to more severe ocular disease, such as bulbar conjunctivitis.

The great majority of patients (81.8 %) reported previous treatment when first coming to our service, but only 8 (30.8%) were accurately diagnosed and prescribed itraconazol. Misdiagnosis delay treatment and may cause disease progression to more severe clinical forms. It is worth noting that 50% had been prescribed steroid drops. It is well known that steroids can aggravate fungal infection, either in skin or eye diseases. In the cases reported by Hampton et al. (2002) and Kashima et al. (2010), patients had also been treated with steroid drops. In the latter, the disease had atypical presentation as a salmon pink tumor. Use of steroid drops could be related to development of bulbar conjunctivitis, but further evidence is needed.

Although all patients were cured (except 3 who were lost to follow-up), the incidence of sequelae was high (34,8%; 8/23). Symblepharon (2), conjunctival fibrosis (3), pannus at the limbus (1), paracentral leukoma (1), ectropium (1) may require surgical treatment. In the case described by Hampton et al. (2002), subepithelial corneal infiltrates, which took 2 years to subside, were reported; and in Yamagata et al. case (2017), patient presented conjunctival fibrosis after cure.

CONCLUSIONS

Bulbar conjunctivitis is an important clinical presentation of ocular sporotrichosis, coursing with high risk of ocular sequelae. Sporotrichosis should be considered in the differential diagnosis of ophthalmic external diseases, especially in patients with cat contact history

ETHICS APPROVAL: The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of INI-FIOCRUZ (CAAE 71024417.5.0000.5262).

FUNDING: The authors received financial support from INI/FIOCRUZ, that provided infrastructure and paid for publishing expenses. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

PATIENT CONSENT: Not required.

DECLARATION OF CONFLICTS OF INTEREST: The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

DATA SHARING STATEMENT: Unpublished data are available on contacting the corresponding author.

CONTRIBUTORS: AA, ALQCA, MCGG and ALLC conceived the study idea, designed the study and collected data. AA drafted the initial manuscript; AA, ALQCA, DFSF, ACFV, MCGG and ALLC all reviewed the draft and provided critical evaluations and improvements.

REFERENCES

1. López-Romero E, Reyes-Montes M del R, Pérez-Torres A, et al. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. *Future Microbiol.* 2011;6(1):85–102.
2. Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2011;49(3):225–36.
3. Marimon R, Gené J, Cano J, et al. Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol.* 2006;44(9):3251–6.
4. 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(10):3198–206.
5. Marimon R, Gené J, Cano J, et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. *Med Mycol.* 2008;46(6):621–5.
6. Ramos-e-Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, et al. Sporotrichosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(2):181–7.
7. Barros MB de L, Schubach A de O, do Valle ACF, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38(4):529–35.
8. Schubach A, Barros MB de L, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis.*

2008;21(2):129–33.

9. Schubach BDL Armando, Barros MP Mônica, Schubach C Tânia, et al. Primary Conjunctival Sporotrichosis: Two Cases From a Zoonotic Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cornea*. 2005;24(4):491–3.

10. Kashima T, Honma R, Kishi S, et al. Bulbar conjunctival sporotrichosis presenting as a salmon-pink tumor. *Cornea*. 2010;29(5):573–6

11. Medeiros KB, Landeiro LG, Diniz LM, et al. Disseminated cutaneous sporotrichosis associated with ocular lesion in an immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2016;91(4):537–9.

12. Hampton DE, Adesina A, Chodosh J. Conjunctival sporotrichosis in the absence of antecedent trauma. *Cornea*. 2002;21(8):831–3.

13. Yamagata JPM, Rudolph FB, Nobre MCL, et al. Ocular sporotrichosis: A frequently misdiagnosed cause of granulomatous conjunctivitis in epidemic areas. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017;8:35-8.

14. Barros MB de L, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(4):633–54.

15. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1255–65.