

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

▶ DESCRIÇÃO

A esporotricose é a micose de implantação ou subcutânea mais prevalente e globalmente distribuída, causada por fungos do gênero *Sporothrix*. A esporotricose humana é de evolução subaguda ou crônica, geralmente benigna e restrita à pele e aos vasos linfáticos adjacentes, causando úlceras, nódulos e abscessos. Ressalte-se que a esporotricose de transmissão felina (ETF), causada por *Sporothrix brasiliensis*, além de formas cutâneas e linfocutâneas, também apresenta, com frequência, manifestações oculares e imunorreativas em humanos. Há cerca de 20 anos, vem aumentando sua frequência em diversos estados do Brasil, com epicentro no estado do Rio de Janeiro. Isso decorre da transmissão zoonótica pela espécie emergente *S. brasiliensis*, acarretando a mudança de padrão epidemiológico e um grande desafio para a saúde pública no País.

▶ SINONÍMIA

Apresenta diferentes sinônimos, sendo as mais conhecidas “doença do jardineiro”, “doença da roseira” e “doença do gato”.

▶ AGENTE ETIOLÓGICO

As espécies do fungo mais prevalentes no Brasil são *Sporothrix brasiliensis* e *S. schenckii*; porém outras espécies também são descritas, como *S. globosa*, frequente em países asiáticos, e agentes esporádicos como *S. pallida*, *S. luriei*, *S. mexicana* e *S. chilensis*.

▶ RESERVATÓRIO

As espécies do fungo causadoras da esporotricose estão distribuídas amplamente no solo rico em matéria vegetal, sob determinadas condições de temperatura e umidade, o que favorece a sua persistência e dificulta o seu controle.

▶ FONTE DE INFECÇÃO

A infecção ocorre, principalmente, pela implantação traumática do fungo através da pele ou mucosa, decorrente de acidentes com espinhos, palha ou lascas de madeira; contato com vegetais em decomposição (transmissão sapronótica). Menos frequentemente, *S. schenckii* também pode ser transmitido por traumas relacionados a alguns animais, sendo o gato o mais comum (transmissão zoonótica). Entretanto, *S. brasiliensis* é prevalente hoje no Brasil, constituindo uma epizootia em expansão, podendo acometer o ser humano, cães e gatos, sendo esse último o seu principal transmissor.

▶ MODO DE TRANSMISSÃO

Geralmente, adquire-se a infecção pela implantação, traumática ou não, do fungo na pele ou mucosa e, raramente, por inalação. Ressalta-se que não há transmissão inter-humana. Na atualidade, os gatos são uma importante fonte de infecção, podendo transmitir a esporotricose por arranhadura, mordedura e contato com secreções de lesões cutâneo-mucosas e respiratórias durante episódios de tosse e espirro. Recentemente, casos de ETF transmitidas por procedimentos de tatuagem foram descritos (Rossow *et al.*, 2020).

▶ PERÍODO DE INCUBAÇÃO

O período de incubação varia segundo o modo de transmissão – sapronótica ou zoonótica –, de modo que a primeira pode variar de uma semana a meses. Na ETF, a alta carga infectante geralmente determina períodos de incubação mais curtos – de uma a duas semanas.

▶ SUSCETIBILIDADE E IMUNIDADE

A suscetibilidade é universal. Não há evidências se a infecção e a doença conferem imunidade ao indivíduo exposto aos agentes da esporotricose humana.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas da esporotricose podem ser divididas em duas categorias principais: cutâneas e extracutâneas, sendo variáveis e relacionadas ao estado imune do hospedeiro, à quantidade e à profundidade do inóculo fúngico e à patogenicidade e à termotolerância do isolado.

▶ FORMAS CUTÂNEAS

- **Linfocutânea:** apresentação clínica mais comum (cerca de 60% a 70% dos casos), na qual se desenvolvem lesões geralmente em locais sujeitos a trauma, como as extremidades superiores, inferiores ou face, com o surgimento de úlceras e nódulos próximos à lesão primária, em distribuição linfática. Por se tratar da forma mais típica da doença, o diagnóstico clínico é considerado mais fácil, apesar de não ser patognomônico.
- **Cutânea fixa:** segunda forma mais comum (aproximadamente 25% dos casos). É caracterizada por uma lesão localizada no ponto de inoculação, sem envolvimento linfático, em menor extensão e sem acometimento de órgãos internos.
- **Cutânea disseminada:** corresponde a menos de 5% dos casos e é caracterizada pela presença não contígua de múltiplas lesões na pele (pápulas, úlceras, gomas e nódulos), seja por inóculos traumáticos multifocais, seja por disseminação hematogênica a partir do local da inoculação. Nesse último caso, indivíduos com aids, etilistas e usuários de imunossupressores são os principais acometidos, como uma apresentação oportunística. Nos hospedeiros imunocompetentes, a apresentação com várias lesões cutâneas está vinculada à transmissão zoonótica felina, devido às múltiplas e repetidas inoculações durante o contato dos indivíduos com animais doentes. Quando um mesmo indivíduo apresenta lesões fixas e linfocutâneas em múltiplos segmentos, o caso costuma ser classificado como forma cutânea disseminada.

► FORMAS EXTRACUTÂNEAS

São formas de difícil diagnóstico e correspondem a menos de 2% dos casos. A esporotricose pode afetar outros órgãos, seja por disseminação do agente por contiguidade ou por doença sistêmica com disseminação hematogênica, ocasionando febre e comprometimento geral. Diversas condições predisponentes do indivíduo levam a esse tipo de apresentação, como etilismo, diabetes mellitus, uso de imunossupressores sistêmicos, doença pulmonar obstrutiva crônica (Dpoc) e aids. Os sítios de acometimento são diversos, e as manifestações clínicas inerentes aos órgãos e aos sistemas envolvidos (Bonifaz; Tirado-Sanchez, 2017).

- **Mucosas:** pode haver lesões na boca, no nariz, na faringe e na laringe, seja por via direta ou hematogênica. Essas formas são por vezes consideradas variantes da forma cutânea ou, em outros estudos, lesões disseminadas/extracutâneas. As formas oculares, por sua relevância, são descritas à parte.
- **Oculares:** embora o envolvimento do globo ocular e seus anexos tenha sido pouco relatado, o número de casos vem aumentando devido à crescente transmissão zoonótica por *S. brasiliensis*. O acometimento oftálmico pode ocorrer em qualquer estrutura ocular, estando ou não associado a trauma ocular, sendo menos frequente a autoinoculação após disseminação hematogênica. A maioria dos casos de esporotricose ocular por *S. brasiliensis* ocorre por contato direto de anexos oculares externos, com secreções cutâneo-mucosas ou respiratórias de gatos doentes. Geralmente, a lesão inicia-se após infecção da conjuntiva, da córnea ou da pálpebra. A manifestação clínica mais frequente é a conjuntivite granulomatosa; no entanto, um amplo espectro de manifestações oculares tem sido descrito, como dacriocistite, ceratite, uveíte e retinite granulomatosas, esclerite, coroidite, endoftalmite e síndrome óculo-glandular de Parinaud. Em casos raros, a infecção pode levar à cegueira total e à enucleação ocular devido às sequelas de coroidite e endoftalmite, principalmente decorrentes de disseminação hematogênica. Estes últimos são mais frequentes em pessoas vivendo com HIV/aids (PVHA).
- **Osteoarticulares:** depois da pele, os ossos e as articulações são os locais de maior acometimento, que pode ser secundário à disseminação sistêmica ou ao implante direto do agente. Os locais afetados incluem: tíbia, ossos das mãos, rádio, ulna e ossos do crânio, com as articulações das mãos, do punho, do cotovelo, do tornozelo e do joelho. Os principais achados clínicos são os de osteomielite, acompanhada ou não de artrite. As lesões são dolorosas, com eritema localizado e edema. Os achados radiológicos são similares aos da osteomielite bacteriana e incluem imagens líticas, erosão óssea, osteopenia e reação periosteal.
- **Pulmonares:** trata-se de uma manifestação rara, embora possa ser subdiagnosticada, sendo mais frequentemente adquirida como infecção primária pela inalação de conídios do fungo por indivíduos que vivem em zonas endêmicas. Pode apresentar quadro clínico de evolução aguda ou crônica, sendo esta a mais observada geralmente em pessoas com Dpoc e/ou alcoolismo. No contexto de doença disseminada, pode haver comprometimento pulmonar, como nos indivíduos com aids. Entretanto, nesses casos, pela potencial concomitância com outras infecções, o quadro pulmonar pode passar despercebido e ser diagnosticado por isolamento do fungo a partir de escarro, ou por imagem pulmonar com infiltrado inespecífico. Ainda, pode haver apenas colonização de vias aéreas, sem lesões pulmonares diagnosticadas. As manifestações clínicas são semelhantes a outras infecções pulmonares, como tuberculose ou outras micoses pulmonares e sarcoidose, com tosse produtiva persistente, febre, calafrios, suores noturnos, mal-estar e perda de peso. Alguns indivíduos

são oligossintomáticos, apresentando doença limitada no pulmão, incluindo lesões cavitárias. Os aspectos radiológicos compreendem áreas de condensação, cavitações e opacidades de padrão miliar.

- **Neurológicos:** o sistema nervoso central é afetado, geralmente, após disseminação sistêmica da esporotricose, o que pode ocorrer em indivíduos imunocompetentes ou não. Na esporotricose zoonótica associada à aids, o sistema nervoso costuma ser acometido em até 14% dos indivíduos. As principais apresentações incluem meningoencefalite crônica, associada ou não a hidrocefalia, geralmente confundida com tuberculose meníngea e abscesso cerebral. As principais manifestações clínicas incluem cefaléia refratária, crises convulsivas, sinais neurológicos focais, ataxia e confusão mental.
- **Outras localizações/sepse:** potencialmente, qualquer órgão pode ser envolvido. Já houve casos de isolamento do fungo a partir de linfonodos, medula óssea, sangue e urina, por exemplo.

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS

Além das formas clínicas da doença, alguns indivíduos podem apresentar manifestações clínicas de natureza imunoalérgica em pele e articulações, resultantes de hipersensibilidade a antígenos fúngicos circulantes. Na esporotricose zoonótica, já foram relatados até 13,5% de indivíduos com formas imunoalérgicas, incluindo *rash* cutâneo, erupções máculo-papulares, eritema nodoso, eritema multiforme, artrite reativa e mialgia, entre outras (Barros; Paes; Schubach, 2011).

Essas reações de hipersensibilidade observadas na esporotricose parecem ser do tipo IV (hipersensibilidade tardia). Os indivíduos podem apresentar febre, mal-estar, cefaléia, astenia, mialgia, poliartralgia, queda do estado geral, fácies de doença aguda, entre outras manifestações gerais. As reações de hipersensibilidade atribuídas à esporotricose descritas até o momento incluem 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).

COMPLICAÇÕES

Como em outras micoses endêmicas, a esporotricose em indivíduos imunodeprimidos pode ser mais grave, exigindo longos períodos de tratamento. A diminuição das respostas imune e inflamatória resulta em alta carga fúngica e maior morbidade e letalidade. Os principais fatores de risco para esporotricose em imunodeprimidos incluem a infecção pelo HIV, alcoolismo, diabetes, uso de corticosteróides e de imunobiológicos, entre outros. PVHA, com baixos níveis de CD4+ e alta carga viral, apresentam, com maior frequência, lesões cutâneas disseminadas, meningoencefalite, pneumonia, endoftalmite e fungemia, além de 30% de taxa de mortalidade (Freitas *et al.*, 2014, 2015; Paixão *et al.*, 2015; Queiroz-Telles; Bucheri; Benard, 2019).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esporotricose humana pode ser realizado por meio de parâmetros clínicos, epidemiológicos e/ou laboratoriais. O diagnóstico laboratorial baseia-se em achados macroscópicos, microscópicos e histopatológicos. As rotinas de diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes necessitam ser implementadas em todas as áreas com registro de transmissão ou risco de transmissão (Figura 1). Importante ressaltar que em casos de ETF, a utilização criteriosa do nível de evidência diagnóstica de doença provável pode reduzir a morbidade e o tempo de tratamento da esporotricose humana.

FIGURA 1 – Fluxograma de atendimento dos casos de esporotricose humana



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Nota: ACS: agente comunitário de saúde; UBS: Unidade Básica de Saúde; Sisreg: Sistema Nacional de Regulação; Lacen: Laboratório Central de Saúde Pública.

▶ CLÍNICO

A esporotricose humana é de evolução subaguda ou crônica, geralmente benigna e restrita à pele e aos vasos linfáticos adjacentes, causando úlceras, nódulos e abscessos, de acordo com as manifestações clínicas supracitadas. Menos frequentemente, as membranas mucosas, os ossos, as articulações, os olhos e anexos podem ser acometidos; e, mais raramente, os pulmões, o sistema nervoso central e outros órgãos.

▶ LABORATORIAL

O exame micológico direto pode ser auxiliar, mas tem pouca sensibilidade. O isolamento em cultivo é o padrão-ouro para o diagnóstico da esporotricose humana e pode ser obtido a partir de exsudatos de lesões, aspirados de abscessos, fragmentos de tecido, líquido sinovial, swabs de conjuntiva ocular, líquido e secreções respiratórias, nos casos de formas extracutâneas (Quadro 1). As amostras devem ser semeadas em ágar Sabouraud com antibióticos, e/ou em Mycosel, e incubadas à temperatura ambiente. As colônias têm crescimento rápido e aparecem, em média, em cinco a oito dias, mas necessitam ser observadas por até 30 dias antes de serem descartadas como negativas. Para demonstração do dimorfismo, as colônias filamentosas devem ser semeadas em ágar sangue ou *brain heart infusion* (BHI) e incubadas a 37°C. O diagnóstico imunológico ou os métodos moleculares, embora validados, não estão comercialmente disponíveis, sendo apenas realizados por instituições de pesquisa ou por produção própria (*“in house”*).

▶ HISTOPATOLÓGICO

Os achados histológicos não são patognomônicos para esporotricose. Geralmente é visto um infiltrado granulomatoso e supurativo, consistindo em microabscessos de células polimorfonucleares, às vezes com granulomas tuberculoides e alguns histiócitos. A observação de células leveduriformes do agente, arredondadas, ovaladas, alongadas ou em forma de “charuto ou navete” pode ser obtida em 20% a 30% dos casos, com uso de colorações como impregnação argêntica de Gomori-Grocott (GMS) e o ácido periódico de Schiff (PAS) (Quadro 1). Os “corpos asteroides”, quando presentes, podem auxiliar no diagnóstico da micose, mas são raramente observados (Arenas *et al.*, 2018).

QUADRO 1 – Níveis de evidência para o diagnóstico da esporotricose humana

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLÓGICA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Possível	1	2	Ausente.
Provável	1	2	A. Exame micológico direto e/ou histopatológico com elementos fúngicos sugestivos de <i>Sporothrix</i> sp. ^a . B. Nos casos de ETF, valorizar dados sobre diagnóstico microbiológico provado realizado por veterinário ou laboratório veterinário, assim como a ocorrência de outros casos felinos no local, informações do Centro de Controle de Zoonoses, entre outras ^b .
Provada	1	2	Cultura positiva para <i>Sporothrix</i> sp., com ou sem identificação molecular.

continua

conclusão

NÍVEIS DE EVIDÊNCIA	EPIDEMIOLÓGICA	CLÍNICA	LABORATÓRIO
Descartada	1	2	Cultura negativa ^c para <i>Sporothrix</i> sp., e/ou diagnóstico microbiológico, e/ou histopatológico comprovado de outra doença.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

1 – Parâmetros epidemiológicos: história prévia de trauma com plantas ou subprodutos vegetais, solo ou trauma com gatos, doentes ou não.

2 – Parâmetros clínicos: manifestações clínicas das formas cutâneas, mucosas ou extracutâneas da esporotricose.

^a Presença de células leveduriformes arredondadas, ovaladas, alongadas ou em forma de “charuto ou navete”. Presença de corpos asteroides.

^b Exame citopatológico ou histológico com grande quantidade de elementos fúngicos sugestivos de esporotricose, com ou sem cultura positiva.

^c A cultura negativa, isoladamente, não descarta o diagnóstico (pode haver contaminação por fungos não patogênicos e bactérias e limitação de sensibilidade do método).

▶ DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como outras micoses endêmicas, a esporotricose deve ser diferenciada de enfermidades de natureza infecciosa e não infecciosa e, sempre que possível, ser comprovada por métodos microbiológicos e ou histopatológicos (Quadro 2).

QUADRO 2 – Diagnóstico diferencial da esporotricose humana

CAUSAS INFECCIOSAS	
Viroses	Herpes-zóster; herpes-zóster oftálmico.
Bacterioses	Ectima, impetigo, celulite, tuberculose ^a , hanseníase, nocardiose, actinomicetoma, botriomicose, sífilis terciária, boubá, micobacterioses ^b , tularemia, antraz, doença da arranhadura do gato (bartonelose) etc.
Micoses	<ul style="list-style-type: none"> • Cutâneas: dermatofitose granulomatosa (granuloma de Majocchi), candidíase granulomatosa. • Implantação (subcutâneas): cromoblastomicose, micetomas, feo-hifomicoses. • Sistêmicas: paracoccidioidomicose, histoplasmose, coccidioidomicose, criptococose, blastomicose, talaromicose (<i>Penicillium marneffe</i>), emergomicose etc.
Protozooses	Leishmaniose, rinosporidiose.
Helmintoses	Filariose (elefantíase), larva <i>migrans</i> cutânea.
DOENÇAS NÃO INFECCIOSAS	
Neoplasias ^c , micose fungoide (linfoma cutâneo de células T), doença de Bowen, lúpus eritematoso, psoríase, sarcoidose, pé musgoso, podoconiose etc.	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

^a Tuberculose cutânea com formas cutâneas da esporotricose e tuberculose pulmonar e do sistema nervoso central, com as formas extracutâneas.

^b Outras micobactérias como *Mycobacterium marinum*, *M. avium intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. favescens*, *M. haemophilum*, *M. abscessus* etc.

^c Principalmente carcinoma de células escamosas.

TRATAMENTO

O tratamento da esporotricose consiste na administração de antifúngicos, tais como o itraconazol, a terbinafina, a solução de iodeto de potássio, o posaconazol e formulações de anfotericina B (Quadro 3), além de medidas adjuvantes não farmacológicas, como crioterapia e calor local.

A maioria das formas clínicas da esporotricose apresenta boa resposta ao itraconazol, sendo este o fármaco de escolha, na dose de 200 mg/dia. Recomenda-se que seja ingerido, preferencialmente, em uma única tomada, após o almoço, com suco cítrico para melhor absorção do fármaco. Preparações manipuladas de itraconazol não são recomendadas para humanos, por imprevisibilidade de características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Outras opções terapêuticas incluem a terbinafina, a solução saturada de iodeto de potássio, o posaconazol e as diferentes formulações de anfotericina B para casos graves e disseminados (Quadro 3). O itraconazol, o iodeto de potássio e as formulações lipídicas de anfotericina B constam da *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome* (2020). Embora alguns artigos relatem menor sensibilidade ou até resistência *in vitro* de *S. brasiliensis* aos antifúngicos empregados no tratamento da esporotricose humana, esse fato não tem sido observado na clínica. Devem-se evitar alimentos alcalinos, como laticínios, e medicamentos antiácidos, como inibidores de bomba de prótons e antagonistas dos receptores de histamina H₂.

Para o tratamento humano, as cápsulas não devem ser abertas (Kauffman *et al.*, 2007; Thompson *et al.*, 2021). Excepcionalmente, para crianças e adultos que não conseguem deglutir cápsulas de itraconazol, estas podem ser abertas e misturadas a sucos cítricos (Queiroz-Telles *et al.*, 2022). Como os demais derivados triazólicos, o itraconazol apresenta diversas interações medicamentosas, com várias classes de medicamentos, que devem ser cuidadosamente avaliadas antes do início do tratamento (Quadro 4). Efeitos adversos comuns incluem cefaléia, epigastralgia e diarreia, geralmente autolimitados e bem tolerados.

QUADRO 3 – Tratamento da esporotricose

MEDICAMENTO	DOSE	VIA	FREQUÊNCIA	TEMPO DE TRATAMENTO
Itraconazol ^{a,b}	Adultos: 200 mg/dia Crianças: 5 mg a 10 mg/kg/dia	Oral	1x/dia (após refeição)	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Terbinafina	Adultos: 500 mg/dia Crianças: <20 kg: 62,5 mg 20 kg a 40 kg: 125 mg >40 kg: 250 mg	Oral	1x/dia	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Solução saturada de iodeto de potássio • Manipular 50 g de iodeto de potássio em 35 mL de água destilada (com uso de conta-gotas)	Início: 5 gotas, aumentando 1 gota/dia (ambas as tomadas) até atingir: Adultos: 20 a 25 gotas, 2x/dia Crianças: • < 20 kg: 10 gotas • 20 kg a 40 kg: 15 gotas • > 40 kg: 20 a 25 gotas	Oral	2x/dia (após refeições, com suco ou leite). Não tomar puro.	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Posaconazol	400 mg (10 mL da solução oral)	Oral	2x/dia (após refeição)	Terapia de resgate para casos refratários graves.
Anfotericina B ^c	• Complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg/dia • Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg/dia ^d	Intravenosa	1x/dia	Até resposta clínica (em torno de 10 a 14 dias); substituir por itraconazol assim que possível.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

^aO acesso ao itraconazol 100 mg é garantido via Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf), especificamente para micoses endêmicas.

^bEm casos especiais, de adultos ou crianças que não consigam deglutir o itraconazol em cápsulas, estas podem ser abertas e dissolvidas em sucos cítricos ou xarope para realização do tratamento.

^cAs formulações lipídicas de anfotericina B deverão ser solicitadas ao Ministério da Saúde pelo serviço de atendimento aos casos graves (disseminados). O atendimento a essa solicitação ocorrerá por meio do preenchimento da Ficha de Solicitação de Medicamentos Antifúngicos para Pacientes com Micoses Sistêmicas Endêmicas do Ministério da Saúde (Anexo) e, ainda, de dois laudos encaminhados em cópia: infecção fúngica em atividade recente e sorologia anti-HIV.

^dA anfotericina B lipossomal está indicada em situações de indisponibilidade do complexo lipídico de anfotericina B no estoque estratégico do Ministério da Saúde ou nos casos com comprometimento de sistema nervoso central. Nesse caso, a dose é de 5 mg/kg/dia. Na ausência das formulações lipídicas, a anfotericina B desoxicolato deverá ser utilizada na dose de 1 mg/kg/dia, dose máxima de 50 mg/dia.

QUADRO 4 – Principais interações medicamentosas com o itraconazol

MEDICAMENTO	EFEITO DA INTERAÇÃO COM O ITRACONAZOL
Amitriptilina	Aumenta o intervalo QT ^a ; evitar associação
Varfarina	Aumenta níveis de varfarina; evitar associação
Bloqueador de canal de cálcio	Aumenta níveis de bloqueador de canal de cálcio
Antiácidos, sucralfato, antagonistas dos receptores de histamina H2	Diminuem a absorção do itraconazol
Inibidores de bomba de prótons	Diminuem a absorção do itraconazol
Carbamazepina	Aumenta níveis de carbamazepina e diminui níveis de itraconazol
Fenitoína	Diminui níveis de itraconazol
Sinvastatina e atorvastatina	Aumentam níveis da estatina, com risco de rabdomiólise
Antirretrovirais ^b	Diminuem nível sérico de itraconazol

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

^aO aumento do intervalo QT ocorre quando o coração demora mais que o normal para recarregar entre os batimentos, resultado de um ritmo cardíaco anormal e potencialmente fatal.

^bPrincipalmente efavirenz, ritonavir e darunavir.

A terbinafina é indicada para as formas cutâneas de esporotricose, em pacientes refratários ou intolerantes ao itraconazol, tendo menor potencial de interação medicamentosa por não ser metabolizada pela via do citocromo P450. Pode ocasionar, como efeitos adversos, dor de cabeça, alteração do paladar, desconforto gastrointestinal, neutropenia e erupção cutânea. A terbinafina tem sido utilizada com sucesso, nas formas leves a moderadas, na dose de 500 mg/dia; possui o mesmo nível de segurança da anfotericina B, com a vantagem de possibilitar o tratamento domiciliar (Pilmis *et al.*, 2015). Embora seja considerada como categoria B para uso em gestantes e seja excretada no leite, trabalhos têm mostrado sua eficácia e segurança no tratamento de gestantes com formas leves a moderadas (Francesconi *et al.*, 2009; Pilmis *et al.*, 2015). A solução saturada de iodeto de potássio deve ser elaborada em farmácia de manipulação, sendo indicada para formas localizadas, em indivíduos imunocompetentes, e também para formas de hipersensibilidade, como eritema nodoso e artrite reativa, devido à sua ação imunomoduladora. Os principais efeitos adversos são: gosto metálico, náusea, diarreia e erupção acneiforme. O uso prolongado pode acarretar sintomas de iodismo (acentuado gosto metálico e queimação na boca, sialorréia, sensibilidade nos dentes e nas gengivas, e cefaleia) ou toxicidade pelo potássio (arritmias, fraqueza, confusão mental, parestesia em mãos). É contraindicada para pacientes com disfunção tireoidiana, alergia a iodo, insuficiência renal crônica ou usuários de diurético poupador de potássio, além de gestantes e nutrízes (risco categoria D) (Orofino-Costa *et al.*, 2017; Sterling; Heymann, 2000).

O posaconazol, também um derivado triazólico, por ter mostrado eficácia no tratamento da esporotricose, constitui uma alternativa terapêutica, embora ainda não esteja disponível no Sistema Único de Saúde (SUS).

A anfotericina B é indicada em casos graves de esporotricose, nas formas extracutâneas ou cutâneas disseminadas, principalmente em pacientes imunossuprimidos, preferencialmente em suas formulações lipídicas (complexo lipídico de anfotericina B e anfotericina B lipossomal).

É administrada por infusão intravenosa, diária e mantida até a melhora clínica, passando então para o tratamento oral, que permitirá a desospitalização. As apresentações lipídicas (em complexo lipídico e lipossomal) apresentam menor potencial de efeitos adversos (Bennett, 2001; Kauffman *et al.*, 2007), comparadas com a anfotericina B desoxicolato, que pode ocasionar hipocalcemia, além de cardiotoxicidade e nefrotoxicidade importantes.

A duração do tratamento é em média de três meses, podendo ser reduzida ou prolongada conforme a resposta clínica e a situação imunológica do indivíduo (Figura 1). Em geral, recomenda-se que o tratamento seja mantido por até um mês após a cura clínica das lesões das formas cutâneas de esporotricose, entendida como reepitelização, com ausência de crostas e resolução do eritema e da infiltração iniciais. Em pacientes imunossuprimidos, é recomendada a profilaxia secundária até a resolução da imunodeficiência, ou o prolongamento do tratamento após a cura clínica. O tratamento de gestantes com esporotricose deve ser individualizado, priorizando-se aplicação de calor local ou criocirurgia com nitrogênio líquido em jato, de acordo com o estado imunológico da paciente e a severidade da doença.

Quanto às reações de hipersensibilidade, é necessário sempre investigar outras possíveis causas, como salicilatos e outros antipiréticos, brometos, iodetos, contraceptivos orais, penicilinas, sulfonamidas, codeína, clorpropamida e sulfonilureias. Neoplasias ocultas ou outras doenças infecciosas também podem ser causas. Caso haja sintomas/sinais importantes, como febre, artralgias e quadro cutâneo exuberante, deve-se considerar o uso de prednisona oral (0,5 mg/kg/dia) em esquema de redução gradual de dose a cada cinco a sete dias, com retirada total em 20 a 30 dias. Caso o iodeto de potássio tenha sido o tratamento utilizado para esporotricose, pode ser útil também para eritema nodoso. A artralgia/artrite reativa costuma responder bem aos anti-inflamatórios não hormonais, em curso de cinco a dez dias.

O SUS, por meio do Ministério da Saúde, oferece gratuitamente o itraconazol, o complexo lipídico de anfotericina B e a anfotericina B lipossomal (esse último apenas para casos em que há comprometimento do sistema nervoso central) para o tratamento da esporotricose humana. Para tanto, é necessário o preenchimento da ficha de solicitação para tratamento dos pacientes com micoses sistêmicas endêmicas (Anexo), a comprovação da infecção fúngica recente, por meio de laudo laboratorial, e o resultado do teste para o diagnóstico do HIV (como ELISA, imunofluorescência indireta, imunoblot ou *western blot*), a serem enviados ao e-mail institucional micosessistemicas@saude.gov.br.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

As micoses endêmicas não integram a lista nacional de doenças de notificação compulsória no Brasil. Elas também não são objeto de vigilância epidemiológica de rotina, com exceção dos estados brasileiros que instituíram essa notificação de iniciativa do seu âmbito de gestão local. Por isso, não existem dados acerca da ocorrência, da magnitude e da transcendência dessas doenças em nível nacional. Os casos suspeitos devem ser notificados, nos estados e nos municípios onde a esporotricose humana é doença de notificação compulsória, nos sistemas estabelecidos conforme norma de cada ente.

Para a vigilância da esporotricose, recomendam-se ações sustentadas pelo conceito de Saúde Única (*One Health*), o qual estabelece que problemas de saúde decorrem da interconexão complexa de sistemas sociais e biológicos entre a saúde humana, animal e ambiental, requerendo abordagens multidisciplinares e interdisciplinares (Rossow *et al.*, 2020).

A esporotricose tem demonstrado ser uma doença relacionada aos hábitos e aos estilos de vida. Os felinos, especialmente gatos, têm se destacado como o principal agente transmissor do fungo no homem, em função de coabitarem com seres humanos e não terem residência fixa ou tutor responsável e, ao mesmo tempo, terem livre circulação na vizinhança ou na comunidade (Barros, 2001). Os felinos infectados caracterizam-se, na sua maioria, como machos, de média faixa etária de 24 meses, não castrados e de livre acesso à rua, principalmente gatos errantes, ou seja, sem tutor responsável (Larsson, 2011). A população sob risco vive em locais com determinadas condições ambientais desfavoráveis, como pavimentação incompleta e casas com quintais onde há presença do felino sem assistência adequada, com exposição ao solo (acúmulo de materiais orgânicos e de vegetação em decomposição), ou seja, ciclo de transmissão gato-ambiente-homem (Silva, 2012).

Assim, deve-se procurar estabelecer um fluxo para encaminhamento de pessoas com lesões de pele em contato com animais (transmissão zoonótica) com casos suspeitos ou confirmados de esporotricose. O agendamento do atendimento deve ser na unidade de saúde mais próxima por meio da Atenção Primária ou da unidade de referência.

Recomenda-se que a investigação do caso humano com suspeição clínica a partir do caso animal seja realizada o mais brevemente possível (recomenda-se o período máximo de uma semana), permitindo que as medidas de controle sejam tomadas. A estratégia visa identificar precocemente casos humanos, iniciando o tratamento oportunamente de modo a reduzir sequelas. Além disso, o encaminhamento facilita a identificação de casos humanos de difícil suspeição, como a forma ocular. A estratégia de investigação de casos de esporotricose de transmissão felina faz-se necessária para verificar se a área é endêmica ou se é um novo local de transmissão.

Em situações de surto (aumento da ocorrência de casos acima do limite endêmico esperado), deverá ser feita uma investigação epidemiológica ativa, a fim de se tentar chegar aos mecanismos prováveis de transmissão e à extensão da área de transmissão. Entrevistas com os acometidos podem caracterizar a evolução da doença na área, sua história e as transformações sofridas no tempo e no espaço. Hospitais, profissionais de saúde da região e a comunidade deverão ser alertados da ocorrência da doença, de modo que possam estar atentos para o diagnóstico precoce de outros casos, ou para a adoção de medidas de prevenção e controle.

No caso de esporotricose relacionada à ocupação, as unidades de saúde devem alertar às autoridades de saúde competentes a ocorrência do agravo, de forma que o empregador tenha ciência da ocorrência da doença em ambiente de trabalho, estimulando a prevenção de novas incidências por meio de processos de trabalho e do uso de equipamentos de proteção individual (EPIs).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE

Como em outras doenças fúngicas, não há vacina disponível para esporotricose. Similarmente a outras micoses de implantação, a prevenção da esporotricose baseia-se na adoção de medidas protetoras a traumas transcutâneos, especialmente nas áreas endêmicas. A utilização de calçados, luvas e vestimentas adequadas pode diminuir o risco de infecção. No caso da esporotricose zoonótica, devem-se adotar estratégias de prevenção e controle estruturadas no contexto de Saúde Única, integrado com ações na saúde humana, na saúde e no bem-estar animal e no meio ambiente, nos níveis local, regional e nacional:

▶ SAÚDE AMBIENTAL

- Limpeza periódica de quintais.
- Remoção de restos de materiais de construção e detritos de matéria orgânica em decomposição.
- Uso de hipoclorito de sódio na limpeza de superfícies onde o animal doente foi manipulado.
- Destinação correta das carcaças de animais infectados (acondioná-las em saco branco leitoso, com símbolo de risco biológico, e mantê-las sob refrigeração até incineração).
- Mapear reservatórios no meio ambiente.

▶ SAÚDE ANIMAL

- Diagnóstico precoce.
- Tratamento correto e isolamento em local apropriado.
- Controle da reprodução (castração): minimiza o instinto de caça, acasalamento e ronda na vizinhança.
- Eutanásia: animais com lesões extensas e sem possibilidades terapêuticas.

▶ SAÚDE HUMANA

- Uso de EPIs: luvas descartáveis de látex, avental descartável de mangas compridas, máscara facial N95 ou PFF2, e óculos de segurança durante atividades de alto risco, como tratamento da lesão ou administração de medicamentos aos animais.
- Após a manipulação do animal e a retirada das luvas, lavar mãos e os antebraços com sabão.
- Atenção ao histórico médico do paciente (hábitos de vida, migrantes de áreas endêmicas etc.).
- Atenção à exposição ocupacional.
- Diagnóstico e tratamento precoce.
- Educação em saúde.
- Posse responsável.

Destaca-se que o fortalecimento das ações de prevenção e controle, com participação social, é imprescindível na prevenção e no controle da esporotricose.

REFERÊNCIAS

ARENAS, R. *et al.* Sporotrichosis: from KOH to molecular biology. **J. Fungi (Basel)**, v. 4, n. 2, p. 62, 2018.

BARROS, M. B. L. *et al.* Sporotrichosis: an Emergent Zoonosis in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, RJ, v. 96, n. 6, p. 777-779, 2001.

BARROS, M. B. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, DC, v. 24, n. 4, p. 633-654, 2011.

BENNETT, J. E. Agentes antifúngicos. *In*: GILMAN, A. G.; GOODMAN, A. G. (ed.). **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara-Koogan, 2001. p. 977-997.

BONIFAZ, A.; TIRADO-SANCHEZ, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. **J. Fungi (Basel)**, v. 3, n. 1, p. 6, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020**. Brasília, DF: MS, 2020. 217 p.

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

FREITAS, D. F. *et al.* Sporotrichosis in the central nervous system caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Clin. Infect. Dis.**, Chicago, v. 61, n. 4, p. 663-664, 2015.

FREITAS, D. F. *et al.* Sporotrichosis: an Emerging Neglected Opportunistic Infection in HIV-Infected Patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, San Francisco, v. 8, n. 8, p. 3110, 2014.

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

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

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

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

LARSSON, C. E. Esporotricose. **Res. Anim. Sci.**, São Paulo, SP, v. 48, n. 3, p. 250-259, 2011.

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: Arthritis as hypersensitivity in sporotrichosis. **Mycoses**, Berlin, v. 53, n. 1, p. 81-83, 2010.

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

PAIXÃO, A. G. *et al.* The difficult management of disseminated *Sporothrix brasiliensis* in a patient with advanced AIDS. **AIDS Res. Ther.**, London, v. 12, p. 1-6, 2015.

PILMIS, B. *et al.* Antifungal drugs during pregnancy: an updated review. **J. Antimicrob Chemother**, v. 70, n. 1, p. 14-22, 2015.

QUEIROZ-TELLES, F. *et al.* Sporotrichosis in Children: Case series and Narrative Review. **Current Fungal Infection Reports**, v. 16, p. 33-46, 2022.

QUEIROZ-TELLES, F.; BUCHERI, R.; BENARD, G. Sporotrichosis In Immunocompromised Hosts. **J. Fungi (Basel)**, v. 5, n. 1, p. 8, 2019.

ROSSOW, J. A. *et al.* A One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. **J. Fungi (Basel)**, v. 6, n. 4, p. 247, 2020.

SILVA, M. B. T. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, RJ, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012.

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.**, St. Louis, v. 43, n. 4, p. 691-697, 2000.

THOMPSON, G. R. *et al.* Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. **Lancet Infect Dis.**, v. 21, n. 12, p. e364-e74, 2021.