



## ARTIGO ESPECIAL

# Esporotricose humana: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o manejo clínico, diagnóstico e terapêutico ☆,☆☆



Rosane Orofino-Costa <sup>ID a,b,\*</sup>, Dayvison Francis Saraiva Freitas <sup>ID c</sup>,  
 Andréa Reis Bernardes-Engemann <sup>ID a,c</sup>, Anderson Messias Rodrigues <sup>ID d</sup>,  
 Carolina Talhari <sup>ID e</sup>, Claudia Elise Ferraz <sup>ID f</sup>, John Verrinder Veasey <sup>ID b,g</sup>,  
 Leonardo Quintella <sup>ID c</sup>, Maria Silvia Laborne Alves de Sousa <sup>ID h</sup>,  
 Rodrigo Vettorato <sup>ID i</sup>, Rodrigo de Almeida-Paes <sup>ID c</sup> e Priscila Marques de Macedo <sup>ID b,c</sup>

<sup>a</sup> Disciplina de Dermatologia, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>b</sup> Departamento de Micologia, Sociedade Brasileira de Dermatologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>c</sup> Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>d</sup> Disciplina de Biologia Celular, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>e</sup> Escola Superior de Saúde, Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, AM, Brasil

<sup>f</sup> Centro de Ciências Médicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil

<sup>g</sup> Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de Misericórdia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>h</sup> Clínica Dermatológica, Santa Casa de Misericórdia, Belo Horizonte, MG, Brasil

<sup>i</sup> Departamento de Dermatologia, Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 25 de maio de 2022; aceito em 26 de julho de 2022

## PALAVRAS-CHAVE

Diagnóstico;  
 Esporotricose;  
 Laboratório;  
 Recomendação;  
 Sporothrix;  
 Tratamento

## Resumo

**Fundamentos:** A expansão da epidemia zoonótica de esporotricose causada por *Sporothrix brasiliensis*, iniciada no final da década de 1990, no Rio de Janeiro, e presente hoje em quase todos os estados brasileiros, vem avançando igualmente nos países vizinhos ao Brasil. Mudanças no perfil clínico-epidemiológico, avanços no diagnóstico laboratorial da doença e dificuldades terapêuticas vêm sendo observados ao longo desses quase 25 anos de epidemia, embora inexistia uma unidade nacional. O último *guideline* internacional é de 2007.

**Objetivos:** Atualizar a classificação clínica, os métodos diagnósticos e as recomendações para o manejo terapêutico nos pacientes acometidos por esporotricose.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2022.07.001>

☆ Como citar este artigo: Orofino-Costa R, Freitas DF, Bernardes-Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz CE, et al. Human sporotrichosis: Recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. *An Bras Dermatol.* 2022;97:757-77.

☆☆ Trabalho realizado no Departamento de Micologia da Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2021-2022, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [rosaneorofino@icloud.com](mailto:rosaneorofino@icloud.com) (R. Orofino-Costa).

**Métodos:** Foram selecionados 12 *experts* em esporotricose humana, de diferentes regiões brasileiras, divididos em três grupos de trabalho: clínica, diagnóstico e tratamento. A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma EBSCOHost. As reuniões ocorreram via correio eletrônico e à distância/presencial e híbrida, resultando em um questionário que apontou 13 divergências que foram solucionadas com base na opinião da maioria.

**Resultados:** A classificação clínica e o diagnóstico laboratorial foram atualizados. Foram feitas recomendações terapêuticas para as diferentes formas clínicas.

**Conclusão:** Publicação da primeira recomendação nacional, realizada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, voltada para a comunidade científica brasileira, em especial médicos dermatologistas, infectologistas, pediatras, de medicina da família e profissionais de laboratório que atuam no manejo da esporotricose humana.

© 2022 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Causada por espécies do gênero *Sporothrix*, a esporotricose é a micose subcutânea mais frequente na América Latina e Ásia, embora o primeiro caso tenha sido descrito por Schenck, em Baltimore, Estados Unidos.<sup>1</sup> No Brasil, Lutz e Splendore foram os primeiros a reportar infecções em ratos e humanos, tendo descrito os corpúsculos asteroides na esporotricose humana. Em decorrência da epidemia de transmissão zoonótica iniciada no Rio de Janeiro, a doença se apresentou com manifestações clínicas não usuais, causando dificuldades terapêuticas não observadas anteriormente. O diagnóstico micológico também evoluiu, especialmente a sorologia e a contribuição sobre epidemiologia molecular e filogenia de *Sporothrix* spp. Entretanto, a última recomendação terapêutica de esporotricose foi publicada há 15 anos, referência usada como base para este estudo.<sup>2</sup>

## Objetivos

Atualizar a classificação das formas clínicas e o diagnóstico laboratorial da esporotricose e recomendar a escolha terapêutica mais adequada à nova realidade dessa micose negligenciada.

## Métodos

Este trabalho foi conduzido pelo Departamento de Micologia da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), gestão 2021-2022.

## Escolha dos componentes

Entendeu-se como *expert* aquele com experiência clínico-laboratorial no atendimento à população acometida pela esporotricose nas diversas regiões brasileiras – a maioria da região sudeste, local de início da epidemia, há 25 anos. Desse modo, 12 profissionais foram convidados a participar do estudo e divididos em três grupos:

clínica, diagnóstico laboratorial e tratamento. Cada grupo foi liderado pelo participante mais representativo de cada categoria.

## Pesquisa bibliográfica

Utilizou-se a plataforma EBSCOHost com as estretegias: Sporotrichosis OR Sporothrix AND Diagnosis, Sporotrichosis OR Sporothrix AND Pathogeny, Sporotrichosis OR Sporothrix AND Treatment. A pesquisa incluiu os idiomas inglês, português, espanhol e francês, sem limite de data, e resultou em aproximadamente 2.800 artigos. Foram encontrados poucos ensaios clínicos, a maioria abertos, e nenhum estudo randomizado e controlado em esporotricose humana, tornando difícil a seleção de artigos baseada em evidências científicas robustas. Foram selecionados, preferencialmente, artigos de revisão e os que apresentavam novo conhecimento epidemiológico, clínico-laboratorial ou terapêutico. Para as recomendações terapêuticas, escolhemos aqueles com maior casuística.

## Divisão dos temas, discussões e consenso final

Os temas foram discutidos, escritos e revistos sob a supervisão dos líderes. Os textos unificados dos três grupos foram sintetizados pelo coordenador geral em um rascunho, posteriormente analisado por todos. Todos participaram das discussões, sugerindo, discordando, suprimindo e, finalmente, aprovando por e-mail, contato telefônico ou reuniões virtuais, em decorrência da pandemia de COVID-19. Dessas discussões resultaram 13 discordâncias, listadas em um questionário, das quais três eram relativas ao tratamento pediátrico, cinco aos cuidados locais e tratamento tópico, duas de clínica, duas sobre as formas imunorreativas e uma sobre grafia. As respostas foram enviadas e devolvidas por escrito, individualmente, prevalecendo a maioria. Ao final, decidiu-se por enumerar as recomendações sobre a condução terapêutica de situações especiais enfrentadas na atividade clínica diária.

Após a resolução do questionário de discordâncias, houve uma reunião final, híbrida, à distância e na sede da SBD,

para a aprovação final do texto, quadros e figuras. Qualquer dúvida ou divergência foi resolvida após discussão.

## Resultados/discussão

### Epidemiologia

A esporotricose afeta ambos os sexos e pode ocorrer em qualquer idade. A exposição ao fungo, de maneira ocupacional ou recreacional, é o principal fator para o desenvolvimento da doença.<sup>3</sup> Atualmente, as principais áreas de endemicidade da esporotricose incluem a América Latina, sobretudo Brasil, México, Colômbia, Guatemala e Peru; a Ásia, especialmente China, Índia e Japão; e em menor número, EUA e Austrália.<sup>4</sup> Como a notificação nem sempre é obrigatória, a avaliação epidemiológica mundial fica prejudicada. A incidência, notificada em 2019 no estado do Rio de Janeiro foi estimada em dez casos de esporotricose por 100.000 habitantes.<sup>5</sup>

A importância do gato doméstico na transmissão zoonótica da esporotricose foi relatada inicialmente nos EUA em 1982 e, posteriormente, em São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (Brasil).<sup>6-9</sup> Nos últimos anos, estados do Nordeste brasileiro, especialmente Pernambuco, Alagoas e Rio Grande do Norte, têm observado epizootias na população felina, com consequente transmissão zoonótica.<sup>10</sup> Até 2020, todos os estados do Brasil, exceto Roraima, tinham casos publicados de esporotricose humana.<sup>11</sup>

*Sporothrix brasiliensis* é o principal agente da transmissão zoonótica no Brasil e na Argentina, embora a transmissão zoonótica de *S. schenckii* tenha sido descrita no Brasil, EUA, México, Panamá, Argentina, Índia e Malásia.<sup>12-15</sup>

Em geral, a doença é benigna, por isso são escassos os dados de mortalidade associada à esporotricose. No Brasil, 65 óbitos foram relacionados à esporotricose no período de 1992-2015.<sup>16</sup>

### Epidemiologia molecular

Isolados de casos de esporotricose humana e felina no Brasil apresentaram os mesmos genótipos, indicando que os gatos são a principal fonte de infecções por *S. brasiliensis*.<sup>17</sup> Análises filogenéticas evidenciam que *S. brasiliensis* é espécie monofilética, com baixa diversidade haplotípica, baixa recombinação gênica e pequeno número de mutações, sugerindo modo reprodutivo clonal.<sup>18,19</sup> *Sporothrix schenckii* e *S. brasiliensis* devem ter divergido 2,2 a 3,1 milhões de anos atrás, indicando que as mesmas já existiam em habitat até hoje desconhecido, mesmo antes da emergência da esporotricose zoonótica nesses estados.<sup>20</sup>

Existe grande diversidade de genótipos de *S. brasiliensis* circulando no território brasileiro. Entretanto, as tendências epidemiológicas revelam que a recente expansão geográfica da esporotricose transmitida por gatos ocorre via efeito fundador, dada a baixa diversificação de isolados de *S. brasiliensis* ocorrendo em epizootias e zoonoses. Tal padrão é suportado por eventos fundadores contínuos (e.g., contínua migração de gatos doentes para novas áreas), levando a surtos predominantemente clonais em uma população hospedeira *naive*. Além disso, estudos de epidemiologia molecular indicam o Rio de Janeiro como o possível

centro de origem que levou à disseminação da doença para outras regiões do Brasil, dada a presença regular de genótipos cariocacas de *S. brasiliensis* em estados adjacentes como São Paulo, Minas Gerais e Espírito Santo, ou mesmo em áreas mais afastadas do epicentro, como Pernambuco.<sup>21</sup>

### Etiopatogenia

*Sporothrix* spp. são encontradas na vegetação viva ou em decomposição, nos excrementos animais e no solo. Surtos da doença estão associados à fonte de transmissão comum, como no clássico exemplo das minas de ouro da África do Sul, onde o fungo foi encontrado nas vigas de madeira que as sustentavam.<sup>4</sup>

Estudos filogenéticos evidenciaram diferenças morfológicas, fisiológicas, genéticas, epidemiológicas e terapêuticas entre as espécies de *Sporothrix*.<sup>22</sup> Atualmente, 53 espécies são reconhecidas por meio de análises filogenéticas, incluindo as espécies do clado clínico como *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. luriei*.<sup>11</sup>

Na maioria dos casos, a doença é causada por uma única espécie molecular dominante: *S. brasiliensis* no sudeste da América do Sul (88%); *S. schenckii* no oeste da América do Sul, Américas Central e do Norte (89%), na Austrália e África do Sul (94%); *S. globosa* na Ásia (99,3%).<sup>23</sup> No Brasil, *S. brasiliensis*, *S. schenckii* e *S. globosa* ocorrem em simpatria. A primeira espécie é a mais virulenta em modelos murinos e tem sido associada a quadros clínicos atípicos e formas graves da doença, incluindo doença sistêmica com manifestação cutânea em hospedeiros imunocompetentes.<sup>22,24,25</sup>

Todas as espécies patogênicas de *Sporothrix* são termodimórficas, apresentando-se como fungo filamentosos saprobrioticamente no solo, plantas e excretas de animais ou *in vitro* a 25 °C, e como estruturas leveduriformes em parasitismo no tecido do hospedeiro ou *in vitro* a 35°-37 °C.<sup>9</sup>

*Sporothrix* spp. são transmitidas, principalmente, pela inoculação traumática na pele ou mucosa, de material contaminado com fragmentos de hifas ou conídios. Raramente, pode ocorrer inalação de propágulos fúngicos e disseminação hematogênica, com ou sem manifestação cutânea, semelhante ao que ocorre em outras infecções sistêmicas causadas por fungos dimórficos.<sup>9</sup> Classicamente, associa-se a transmissão ambiental da esporotricose com atividades de manipulação do solo, seja ocupacional ou de lazer. Na transmissão zoonótica, o fungo implanta-se na pele a partir do contato com animais, doentes ou não, que abrigam o fungo. O principal animal envolvido é o gato doméstico, porém outros animais estão associados, como papagaios e outras aves, esquilos e outros roedores, peixes, cães e insetos.<sup>9,26</sup> Nos gatos doentes, as lesões cutâneas apresentam grande número de estruturas fúngicas parasitárias – portanto, com alto potencial zoonótico de transmissão.<sup>27</sup> Foram descritos acidentes de laboratório com colônias de fungos termodimórficos na forma leveduriforme; além do achado de células leveduriformes na cavidade oral de gatos. Provavelmente, a infecção ocorre pela carga de inóculo associada à solução de continuidade na pele, como na infecção experimental animal.<sup>28,29</sup> A tolerância térmica de *S. brasiliensis* parece constituir importante mecanismo de adaptação nesses animais, cuja temperatura corporal

média é de 39 °C. Esse fato poderia explicar, parcialmente, por que esse animal é infectado mais comumente por essa espécie. O reconhecimento de outras formas de contágio é importante; recentemente, foram descritos dois casos de esporotricose cutânea fixa (CF) e linfocutânea (LC) sobre tatuagem; suspeita-se que a fonte de infecção possa ter sido material utilizado no procedimento, como instrumentos, tinta ou água.<sup>30</sup>

A apresentação e o curso clínico da micose dependem da quantidade e profundidade do inóculo, da virulência do patógeno, bem como da resposta imune do hospedeiro.<sup>3</sup> Após a implantação de *Sporothrix* spp. no hospedeiro, ocorrem alterações importantes na estrutura do fungo, incluindo mudanças de temperatura, pH e pressão osmótica, necessárias para a adaptação ao novo meio e, conseqüentemente, transformação da fase miceliana para leveduriforme. Algumas vias de sinalização, como proteína-G heterotrimétrica, Ras e cAMP, bem como a cascata da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), parecem ser importantes na indução da transformação dimórfica.<sup>31</sup>

A interação da parede celular de *Sporothrix* spp. com o sistema imune do hospedeiro desencadeia resposta imune mista Th1/Th17 com produção de citocinas como IFN- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  e IL-17A, que ativam macrófagos e neutrófilos. Os macrófagos podem ser ativados pela produção de IFN- $\beta$  durante a resposta Th1, citocina mais importante na infecção por *Sporothrix* spp. Já a IL-17A, produzida pelas células Th17, é importante no reparo e ativação das barreiras epidérmicas, e crucial para controle das células *natural killer*. Outro mecanismo de evasão de *Sporothrix* spp. à fagocitose é o ergosterol, esteroide presente na membrana fúngica, que confere proteção e evita a destruição do fungo pelas espécies reativas ao oxigênio.<sup>32-34</sup>

As células leveduriformes de *S. schenckii* são capazes de ativar o sistema complemento, tanto pela via clássica como alternativa – esta dependente da presença de anticorpos. Apesar de a participação da resposta imune humoral contra patógenos fúngicos ter sido mais bem compreendida nos últimos anos, pouco se conhece sobre a resposta clinicamente relevante contra espécies de *Sporothrix*. Em modelo murino, a resposta humoral parece induzir resposta imune parcialmente protetiva e controlar a esporotricose.<sup>35</sup>

## Classificação das formas clínicas

Essa classificação, atualizada, facilita o entendimento fisiopatológico, a investigação diagnóstica e o tratamento do paciente, sobretudo face às mudanças na apresentação clínica da micose nas últimas décadas (tabela 1).<sup>9</sup>

### Cutânea

**Linfocutânea (LC)** - forma clínica mais comum, representa 46% a 92% dos casos.<sup>36</sup> Clinicamente, inicia-se com o surgimento, dias a poucos meses após o trauma, de pequena pápula eritematosa ou pústula, no local de inoculação do fungo. Também chamada de cancro esporotricótico ou de inoculação é, habitualmente, assintomática, tende a aumentar de tamanho em poucas semanas, e tornar-se nodular. Eventualmente, ocorre liquefação central, com fistulização ou ulceração e posterior drenagem de material purulento (lesão gomosa). Após alguns dias a semanas,

**Tabela 1** Classificação clínica da esporotricose humana

Classificação clínica da esporotricose humana <sup>a</sup>	
Cutânea	Linfocutânea Cutânea fixa Inoculação múltipla
Mucosa	Ocular Nasal Outras
Osteoarticular	Artrite/tenossinovite/osteomielite infecciosa – até dois focos <sup>b</sup>
Sistêmica	Com acometimento cutâneo/mucoso Com acometimento osteoarticular Pulmonar Neurológica Outras localizações/sepsis
Imunorreativa	Eritema nodoso Eritema multiforme Síndrome de Sweet Artrite reativa
Mista localizada <sup>c</sup>	Cutânea + mucosa Cutânea + osteoarticular Cutânea + imunorreativa

<sup>a</sup> Modificado de Orofino-Costa et al., 2017.

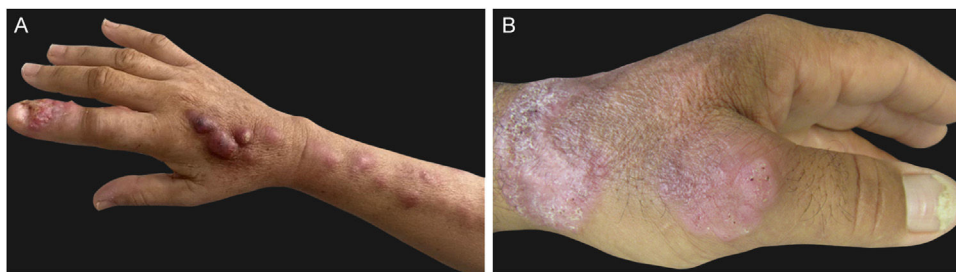
<sup>b</sup> Por inoculação direta na articulação ou por contigüidade da lesão cutânea.

<sup>c</sup> Sem acometimento sistêmico.

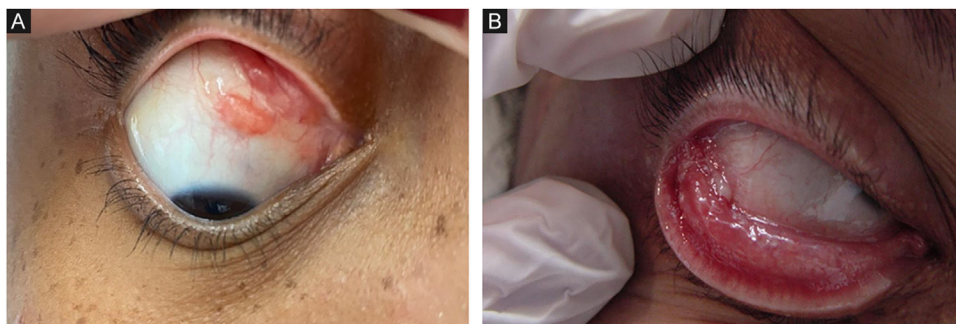
surgem, no trajeto linfático regional, novas lesões pápulo-nodulares, eritematosas, com aspecto de rosário, cujo trajeto pode ser ascendente ou descendente, a depender da drenagem regional (fig. 1 A). Assim como o cancro de inoculação, essas lesões podem tornar-se gomosas e ulcerar. Embora ocorra em qualquer área do tegumento, locais expostos a traumas, especialmente os membros superiores, inferiores e a face, sobretudo em crianças, são os mais acometidos.<sup>37</sup>

**Cutânea fixa (CF)** – segunda forma clínica em frequência, corresponde, em média, a 25% dos casos. Após o trauma, surge o cancro de inoculação, que não exibe progressão linfática regional, provavelmente pela maior resistência do hospedeiro ou menor grau de termotolerância e virulência da cepa fúngica. A lesão inicial pode evoluir para ulceração, com bordas irregulares e tamanhos variados, ou aspecto verrucoso, com ou sem pontos de drenagem de material purulento (fig. 1B). A formação de nódulo não é rara – este pode flutuar, supurar ou ser recoberto por escamo-crostas. Por vezes, pequenas pápulas satélites em torno da lesão inicial podem ser percebidas. Nessa forma, os locais expostos do corpo são também os mais acometidos.<sup>37</sup>

**Inoculação múltipla** - apresenta-se com múltiplas lesões cutâneas, polimórficas, em sítios não contíguos, sem envolvimento sistêmico. Essa forma clínica ganhou evidência com a emergência de casos zoonóticos relacionados a felinos doentes, nos quais é possível a ocorrência de múltiplos traumas, em razão de arranhaduras e mordeduras. Em geral, acomete pacientes imunocompetentes que costumam rela-



**Figura 1** Formas clínicas da esporotricose humana. (A) Linfocutânea – cancro de inoculação no dedo indicador e lesões cutâneas no trajeto linfático regional ascendente. (B) Cutânea fixa – lesão verrucosa no dorso da mão.



**Figura 2** Formas clínicas da esporotricose humana. (A), Mucosa – lesão na conjuntiva bulbar. (B), Mucosa – lesão na conjuntiva tarsal, com pus.

tar, de modo consistente, a ocorrência de múltiplos traumas; as lesões surgem quase simultaneamente ou em sequência.<sup>9</sup> É a forma cutânea menos comum.<sup>37,38</sup>

### Mucosa

Embora qualquer mucosa possa ser acometida por *Sporothrix* spp., a ocular é a mais comumente envolvida, pela maior exposição. A proximidade entre humanos e felinos domésticos aumentou a frequência dessa apresentação clínica, especialmente em crianças. Ao espirrar, os aerossóis dos animais atingem a mucosa ocular ou, após tocarem o animal ou fômites, os indivíduos levam as mãos contaminadas aos olhos.<sup>37,39</sup> O quadro clínico mais característico é conjuntivite granulomatosa, caracterizada por lesões vegetantes na conjuntiva palpebral e/ou bulbar, podendo haver enantema e descarga purulenta (fig. 2 A e B).<sup>40</sup> É possível coexistirem lesões cutâneas na pálpebra ipsilateral à conjuntivite. A presença de linfadenopatia satélite, associada à conjuntivite granulomatosa ipsilateral, caracteriza a síndrome óculo-glandular de Parinaud, muitas vezes confundida com doença da arranhadura do gato.<sup>41</sup> O comprometimento do saco lacrimal pode deixar, como sequela, a dacriocistite.<sup>42</sup> Raramente ocorre episclerite, uveíte, coroidite e outras lesões retrobulbares, estas costumam estar relacionadas à disseminação hematogênica em pacientes imunossuprimidos, caracterizando a forma sistêmica com manifestação cutânea/mucosa.<sup>40</sup>

O acometimento de outras mucosas é menos comum, sendo a mucosa nasal a segunda região mais acometida. Existem relatos de lesões no palato, faringe e traqueia.<sup>43</sup>

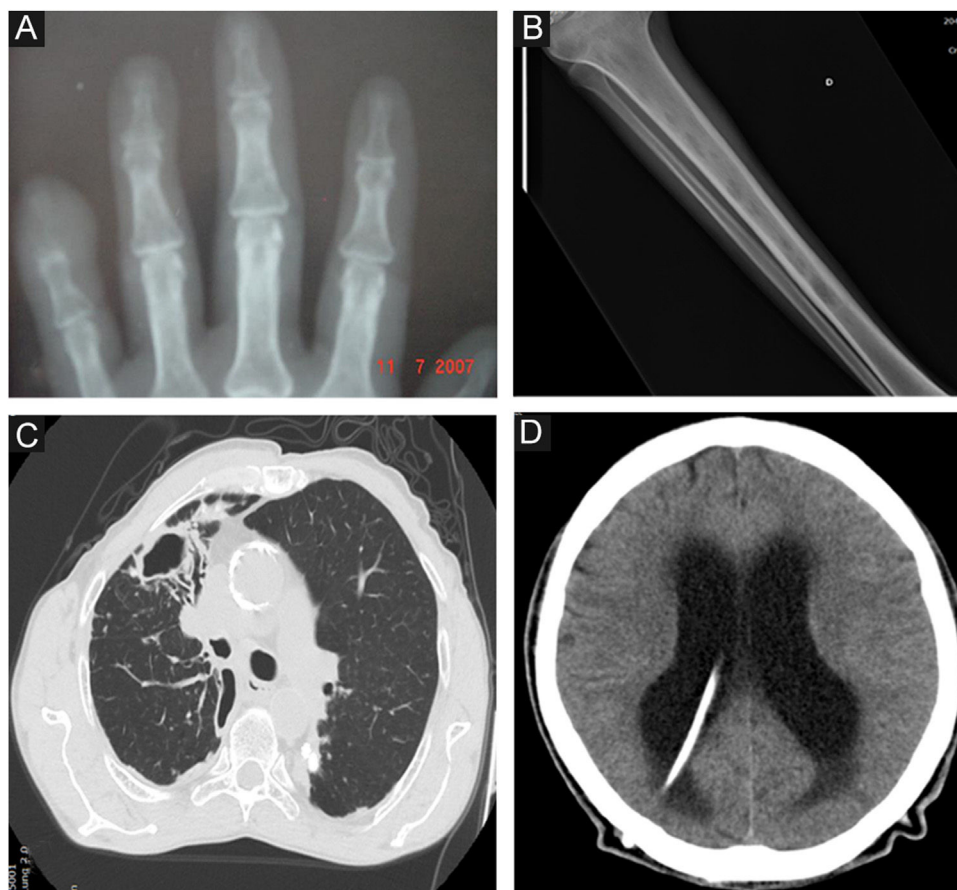
### Osteoarticular

É a manifestação clínica mais comum depois da cutânea e mucosa. O comprometimento osteoarticular ocorre, usualmente, a partir do foco cutâneo contíguo, e é unifocal em muitos casos.<sup>44</sup> Nestes, os fatores de risco mais importantes são lesão nas extremidades, sobretudo mãos e pés, pela proximidade anatômica íntima entre a pele e o sistema osteoarticular e pela fragilidade osteometabólica, especialmente nos idosos ou usuários crônicos de corticoides; e lesão por mordedura, em virtude da maior profundidade do inóculo (fig. 3 A).

Na lesão osteoarticular unifocal observam-se comprometimento articular com destruição da cartilagem, eventualmente apresentando derrame articular sinovial, e lesões osteolíticas, habitualmente de ossos curtos distais de mãos e pés. Manifesta-se com dor, edema e limitação funcional. Demais sinais flogísticos como rubor e calor costumam ser mais brandos quando comparados a infecções de etiologia bacteriana. Frequentemente, *Sporothrix* spp. são isoladas de líquido ou fragmento sinovial. Já foi demonstrada sorologia positiva para antígenos de *Sporothrix* sp. no líquido sinovial.<sup>44</sup>

O envolvimento osteoarticular ocorre em aproximadamente 1% das grandes casuísticas.<sup>37</sup> Na maior delas, com 41 casos, houve predomínio de comprometimento ósseo multifocal, associado à imunossupressão, sobretudo AIDS, provavelmente em razão de um viés de seleção pelo perfil de atendimento em centro de referência.<sup>45</sup>

Outras manifestações são o envolvimento dos tendões, por contiguidade de lesão na pele, caracterizado por tenossinovite de tendões extensores e/ou flexores, particularmente nas mãos, independente de comprometimento de



**Figura 3** Imagens radiológicas na esporotricose humana. (A), Forma osteoarticular – reabsorção da falange distal do dedo mínimo causada por mordedura de gato (radiografia simples). (B), Forma sistêmica com manifestação osteoarticular – lesões osteolíticas na medula da tíbia por disseminação hematogênica em paciente com esporotricose sistêmica e AIDS (radiografia simples). (C), Pulmonar – cavidade no lobo superior do pulmão direito e extensa opacidade com aspecto fibrorretrátil (tomografia computadorizada). (D), Neuroesporotricose – meningite em paciente com esporotricose sistêmica e AIDS. Aumento das dimensões do sistema ventricular, principalmente na região supratentorial (hidrocefalia tetraventricular), cateter de derivação ventriculoperitoneal (tomografia computadorizada).

ossos e articulações. Os achados de imagem são característicos e têm sido observados na transmissão zoonótica, por vezes quando as lesões cutâneas já estão cicatrizadas.

Para avaliação do comprometimento osteoarticular nos pacientes com lesão na extremidade, aconselha-se radiografar, especialmente nos casos de mordedura associado a edema importante ou dor desproporcional ao quadro cutâneo. Nesses casos, considera-se a osteomielite bacteriana diagnóstico diferencial em decorrência da composição da microbiota da cavidade oral dos gatos. Em geral, na osteomielite bacteriana os achados são mais agudos, inflamatórios, apresentando exsudato purulento com odor fétido, e nem sempre tão próximo ao foco de entrada como na esporotricose. O exame ultrassonográfico está indicado para avaliar tenossinovite nos casos com limitações funcionais que envolvam movimentos relacionados a algum tendão específico.<sup>46</sup>

### Sistêmica

Na forma sistêmica, mais rara, há acometimento de outros órgãos, com ou sem lesões cutâneas. Admite-se que, ocasionalmente, a porta de entrada possa ser pulmonar com

disseminação hematogênica do patógeno, conceito tradicional de 'micose sistêmica' proposto por Rippon, ou possa disseminar-se por via hematogênica, a partir de lesão cutânea ou osteoarticular.<sup>47</sup> Embora não haja fatores de risco específicos, pacientes com HIV/AIDS, com contagem de CD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>, desnutridos, etilistas, diabéticos, transplantados, portadores de neoplasias hematológicas, em uso crônico de medicações imunossupressoras como corticosteroide, depletor da imunidade celular, anti-TNF e imunobiológicos, além da imunossenescência, têm maior predisposição ao desenvolvimento de formas sistêmicas, podendo evoluir a óbito.<sup>48</sup> Apesar de *Sporothrix* spp. serem patógenos primários, observa-se comportamento oportunista dessa micose em condições de supressão importante da imunidade celular, podendo ser doença definidora de AIDS.<sup>42</sup> Raramente, formas sistêmicas são observadas em indivíduos imunocompetentes, o que pode ser atribuído a cepas mais virulentas do fungo ou à imunodeficiência primária do hospedeiro.<sup>49</sup>

*Com acometimento cutâneo/mucoso* - não confundir com focos cutâneos primários por múltiplos inóculos ou da inoculação primária das mucosas. Suspeita-se de

disseminação hematogênica para pele/mucosas quando há lesões cutâneas numerosas, dispersas nas áreas mais protegidas de traumas, como tronco, ombros, raiz das coxas, região glútea, genitália e face, especialmente o maciço centrofacial, ou lesões oculares profundas, com redução da acuidade visual, associadas à queda do estado geral e imunossupressão de base.<sup>50</sup> Lesões cutâneas disseminadas podem representar o único órgão acometido por disseminação hematogênica ou serem associadas ao envolvimento de outros órgãos, quando podem estar relacionadas a quadros mais graves de imunossupressão, particularmente HIV-induzida.<sup>51,52</sup>

Apresentam-se com morfologia variada, habitualmente ulceradas, supurativas, sem odor ou reação inflamatória importante, o que as diferencia de quadro bacteriano secundário. Por serem supurativas, é frequente recobrirem-se por crostas, compostas por pus e sangue solidificados na superfície. Outros tipos de lesões cutâneas observadas nesses quadros disseminados são pápulas, nódulos, placas verrucosas, lesões necróticas, vegetantes, tumorais e molusco simile.<sup>52,53</sup> Abscessos frios foram descritos em pacientes etilistas.<sup>50</sup>

O comprometimento mucoso na esporotricose sistêmica, secundário à disseminação hematogênica, envolve, com maior frequência, as mucosas nasal e oral (palato). Quando o olho é acometido por disseminação hematogênica, usualmente em pacientes imunossuprimidos, observa-se envolvimento da câmara posterior, com coriorretinite.<sup>54,55</sup> Por isso, recomenda-se examinar o fundo de olho em todos os pacientes com esporotricose sistêmica e sinais clínicos de disseminação hematogênica.

**Com acometimento osteoarticular** - o comprometimento do sistema osteoarticular por via hematogênica, em geral, está associado à doença invasiva e intensamente disseminada, sobretudo nos pacientes com AIDS, mas também pode ser observado em outras condições imunossupressoras.<sup>45</sup> Nesses casos, nota-se comprometimento multifocal de ossos longos, com lesões osteolíticas (fig. 3 B). Clinicamente, há dor e limitação funcional, podendo existir, raramente, sinais inflamatórios, considerando-se o baixo potencial de resposta imune inflamatória celular desses pacientes.

A esporotricose óssea multifocal é, muitas vezes, oligossintomática, em decorrência da depleção da imunidade celular. O rastreamento osteoarticular sistemático é indispensável, preferencialmente por cintilografia óssea ou, quando não estiver disponível, inventário ósseo com radiografia simples de todos os ossos longos, além de ossos das mãos, punhos, pés e tornozelos nos pacientes sob risco, sobretudo naqueles com AIDS.<sup>45</sup>

**Pulmonar** - o acometimento pode ser primário, por inalação de conídios e outros propágulos infectantes de *Sporothrix* spp., ou secundário à disseminação hematogênica, habitualmente a partir de foco cutâneo primário. Quando primária, pode limitar-se ao pulmão como, por exemplo, na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ou disseminar-se a partir dos pulmões, o que é comum nos imunossuprimidos.<sup>56</sup> Nesses casos, é difícil identificar se a disseminação foi a partir desse órgão ou da pele. A história de trauma precedendo o quadro clínico pode auxiliar a definir a provável rota da disseminação. Manifesta-se, usualmente, como dois padrões clínicos:

**Pulmonar primária** - os pacientes têm doença pulmonar de base, geralmente tabagistas com DPOC, com uma ou múltiplas lesões cavitadas, associadas à fibrose do parênquima pulmonar e destruição arquitetural (fig. 3C).

**Pulmonar multifocal** - ocorre em paciente imunossuprimido com esporotricose em outros órgãos, nos quais as lesões normalmente não são cavitadas.<sup>56</sup> Imunossupressão por etilismo crônico intenso e lesões cavitadas pulmonares foi relatada em paciente com esporotricose disseminada.<sup>57</sup>

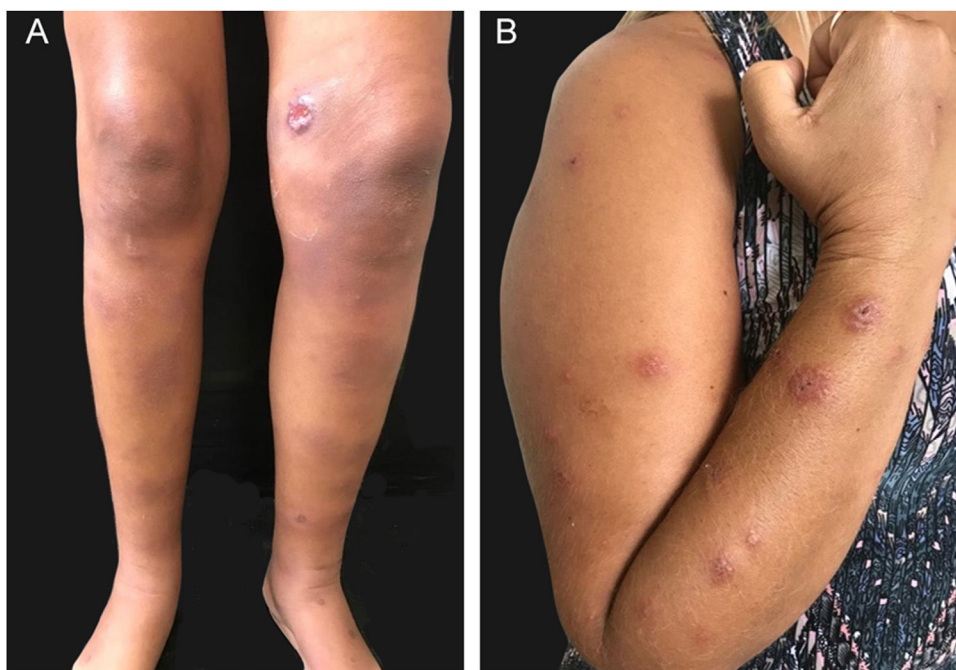
As lesões cavitadas confundem o diagnóstico com tuberculose pulmonar, contribuindo para o subdiagnóstico da esporotricose pulmonar, sobretudo nas regiões endêmicas.<sup>57</sup> O principal sintoma respiratório é tosse persistente, seca ou produtiva, por mais de duas semanas, de maneira análoga à tuberculose. A investigação inclui radiografia simples de tórax e exame tomográfico, exame micológico e baciloscopia do escarro para exclusão de tuberculose, micobacteriose e outras micoses. Pacientes com AIDS podem ser oligossintomáticos.

**Neurológica (neuroesporotricose)** - o acometimento do sistema nervoso central (SNC) por *Sporothrix* spp. é raro e grave. Geralmente, ocorre em quadros mais invasivos da doença, notadamente AIDS, por disseminação hematogênica através da barreira hematoencefálica. Além da suscetibilidade do hospedeiro, algumas espécies de *Sporothrix* exibem maior virulência com neurotropismo, destacando-se cepas de *S. brasiliensis*. Na neuroesporotricose há, comumente, meningite de evolução subaguda a crônica, embora o quadro de irritação meníngea possa ser oligo ou assintomático, quando há depleção importante da imunidade celular (fig. 3 D). A punção lombar precoce para investigação de comprometimento do SNC deve ser rotina em pacientes com AIDS e sinais clínicos de esporotricose sistêmica.<sup>58</sup> Por outro lado, sintomas neurológicos com sinais mais evidentes de meningismo podem ocorrer na síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), o que facilita a suspeita diagnóstica.<sup>59</sup> Na neuroesporotricose o aspecto do líquido pode ser claro. Nota-se aumento de celularidade às custas de mononucleares, hiperproteínoorraquia e hipoglicorraquia. Em virtude da baixa carga parasitária de *Sporothrix* spp. no SNC, o isolamento e identificação do fungo em cultura é raro. Nesses casos, métodos moleculares parecem ser promissores para investigação diagnóstica.

**Sepse** - ocorre quando há disfunção orgânica pela infecção generalizada causada por *Sporothrix* spp. Embora presente em vários órgãos, o isolamento do fungo em amostras de hemocultura não é frequente. Constitui progressão de outras formas sistêmicas em pacientes com baixa capacidade de reação à infecção, mais comumente observada em associação com AIDS. Qualquer órgão ou sistema pode ser acometido na sepsse por *Sporothrix* spp.

### Imunorreativa

Pacientes com lesões cutâneas/mucosas de esporotricose podem desenvolver, no curso da doença, reações de hipersensibilidade. Essas formas reacionais têm sido observadas com maior frequência na epidemia de esporotricose zoonótica - eritema nodoso, eritema multiforme e síndrome de Sweet são as mais comuns (fig. 4 A e B).<sup>60,61</sup> Artrite reativa como forma de hipersensibilidade, em geral, é poliarticular e migratória, desaparecendo antes ou após terapia



**Figura 4** Formas imunorreativas da esporotricose humana. (A), Eritema nodoso nos membros inferiores (lesão específica de esporotricose próxima ao joelho). (B), Síndrome de Sweet.

específica.<sup>62</sup> As formas imunorreativas estão, normalmente, associadas a quadros mais brandos e localizados de esporotricose, o que provavelmente demonstra melhor controle imunológico da doença, embora a mesma seja, por vezes, incapacitante. Lesões reativas exuberantes podem mascarar as lesões específicas e frustrar a esporotricose.

#### Mista

Como ocorre em outras doenças, pode haver associação de mais de uma forma de apresentação clínica no mesmo paciente. Por exemplo, cutânea e mucosa, cutânea e osteoarticular, cutânea e imunorreativa. Não confundir pacientes com comprometimento misto da pele, mucosa e sistema osteoarticular com esporotricose sistêmica, cujo acometimento ocorre por disseminação hematogênica.

#### Particularidades em grupos especiais

**Criança** - apresenta maior risco de adoecimento em razão do convívio próximo com felinos domésticos e porque podem apresentar quadros clínicos atípicos. O hábito de acariciar animais domésticos próximo à região da face faz com que essa topografia tenha maior risco de infecção. Muitas vezes, essas formas de apresentação atípicas atrasam o diagnóstico e, conseqüentemente, apresentam maior risco de sequelas. Por outro lado, as crianças têm melhor perfil de resposta imune e os casos são habitualmente limitados.

**Gestante** - há dificuldade no manejo terapêutico, uma vez que a maioria dos tratamentos farmacológicos está contraindicada.<sup>63</sup> Questiona-se, também, a possibilidade de lesão fetal pela infecção.

**Idoso** - o convívio domiciliar com animais e as comorbidades comuns nessa faixa etária podem acarretar maior risco de infecção, potencial de gravidade e dificuldade no manejo terapêutico, seja pelas comorbidades em si, como é o caso

do diabetes *mellitus*, seja pelos medicamentos com os quais o itraconazol, primeira escolha no tratamento da esporotricose, interage. A fragilidade osteometabólica típica dessa faixa etária também é fator de risco para formas sistêmicas e de difícil manejo.<sup>9</sup>

**Imunossuprimido** - esporotricose sistêmica em pacientes com condições imunossupressoras de base, particularmente HIV/AIDS, deve ser avaliada com cuidado e de maneira multidisciplinar; recomendada-se avaliação rotineira de múltiplos órgãos, com destaque para mucosas nasal, oral e ocular (fundo de olho), ossos, articulações, pulmões e SNC.

#### Dermatoscopia

Os achados dermatoscópicos na esporotricose cutânea não são específicos, sobrepõem-se aos de outras micoses e leishmaniose, dependem da morfologia da lesão clínica e seu estágio evolutivo. Os mais comuns são eritema, crostas hemorrágicas, áreas amarelo-alaranjadas, telangiectasias e áreas brancas brilhosas (crisálidas), que correspondem a lesões ativas, fase granulomatosa, neoangiogênese e posterior substituição por tecido fibroso.<sup>64</sup> Portanto, não há, até o momento, consenso sobre os aspectos dermatoscópicos específicos da esporotricose.

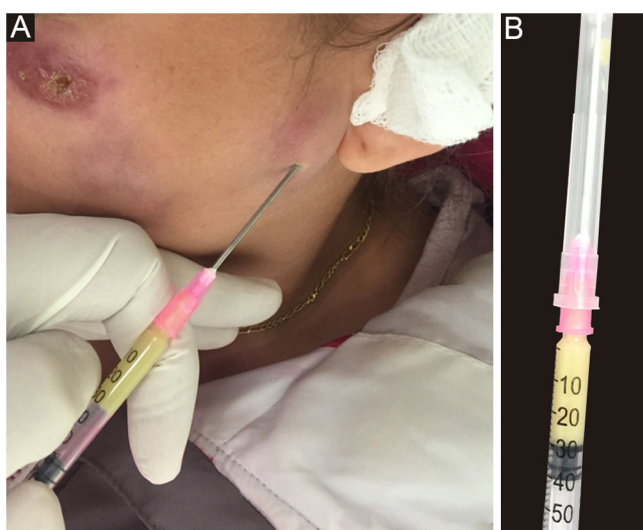
#### Diagnóstico diferencial

Estão incluídas no diagnóstico diferencial doenças infecciosas ou não, restritas à pele ou sistêmicas (tabela 2).



**Tabela 2** Principais diagnósticos diferenciais das apresentações clínicas na esporotricose humana

Esporotricose cutânea		Esporotricose mucosa	Esporotricose osteoarticular	Esporotricose sistêmica
Linfocutânea	Cutânea fixa			
Leishmaniose tegumentar americana	Leishmaniose tegumentar americana	Hordéolo/calázio	Doença autoinflamatória	Tuberculose
Piodermite	Piodermite	Bartonelose	Artrite ou osteomielite bacteriana	Histoplasmose
Bartonelose	Cromoblastomicose	Granuloma por corpo estranho	Trauma	Paracoccidioidomicose
Micobacteriose atípica	Ceratoacantoma	Tuberculose	Doença de Lyme	Leishmaniose tegumentar americana
Tuberculose	Carcinoma espinocelular	Sarcoidose	Tuberculose	Mucormicose
Nocardiose	Paracoccidioidomicose	Histoplasmose		Toxoplasmose
	Úlcera venosa/arterial	Entomofotoromicose		Sífilis
	Tuberculose verrucosa cutis	Paracoccidioidomicose		Linfoma
	Hialo-hifomicose	Leishmaniose tegumentar americana		Hialo-hifomicose sistêmica
	Feo-hifomicose			Feo-hifomicose sistêmica
	Granuloma anular			



**Figura 5** Coleta de material. (A), Exsudato purulento, colhido por punção de abscesso cutâneo, na esporotricose humana. (B), Material (pus) a ser enviado para exame micológico.

## Diagnóstico laboratorial

### Coleta

Qualquer amostra clínica é adequada, embora o pus seja o melhor material para diagnóstico.<sup>9,65</sup> Pode ser obtido por meio de punção com agulha em abscessos (fig. 5) ou pela expressão manual profunda de feridas, especialmente após remoção de crostas. Esses métodos de coleta são simples,

rápidos e custo-efetivos. Na impossibilidade, a biópsia da lesão é o método de escolha. Para tal, pode-se coletar com *punch* ou fazer um fuso com bisturi. Quando houver dúvida quanto ao diagnóstico de esporotricose, a melhor técnica é o fuso, pois o histopatológico vai diferenciá-la de outras doenças, de origem infecciosa ou não. Outra vantagem do fuso é a correspondência entre as amostras que serão enviadas para cultura para fungos e germes comuns ou micobactéria e o histopatológico. Em ambos os casos, a profundidade da biópsia é essencial ao diagnóstico correto, devendo estender-se até o tecido subcutâneo. A figura 6 esquematiza a divisão do fragmento coletado e o transporte do material aos respectivos setores do laboratório.

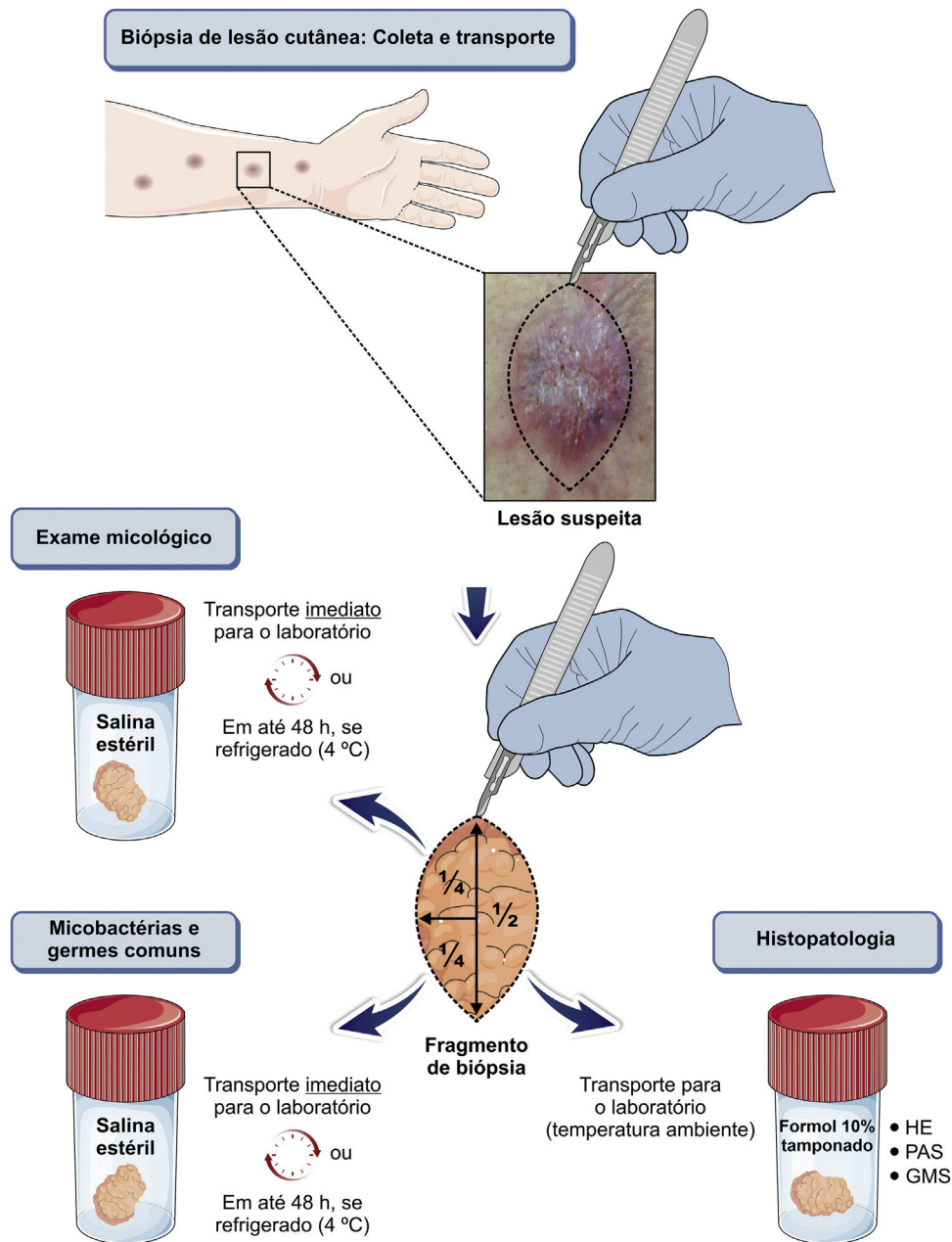
### Exame micológico

**Exame micológico direto (EMD)** – tem baixa sensibilidade e especificidade na esporotricose humana, principalmente nas formas LC e CF.

**Isolamento** - é o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da esporotricose a partir de amostras clínicas em meios de cultura. Nos meios de ágar Sabouraud dextrose e ágar Mycosel, *Sporothrix* spp. surgem em 3-6 dias, em temperatura de 25°-28 °C, nas amostras coletadas de lesões cutâneas, e 10-19 dias a partir de outros materiais orgânicos, podendo variar de acordo com a espécie.<sup>66</sup>

### Identificação

Fenotípica - *Sporothrix* spp. são identificadas por suas características macro e micromorfológicas (fig. 7 A e B). Algumas espécies, como *S. globosa*, são sensíveis à tem-



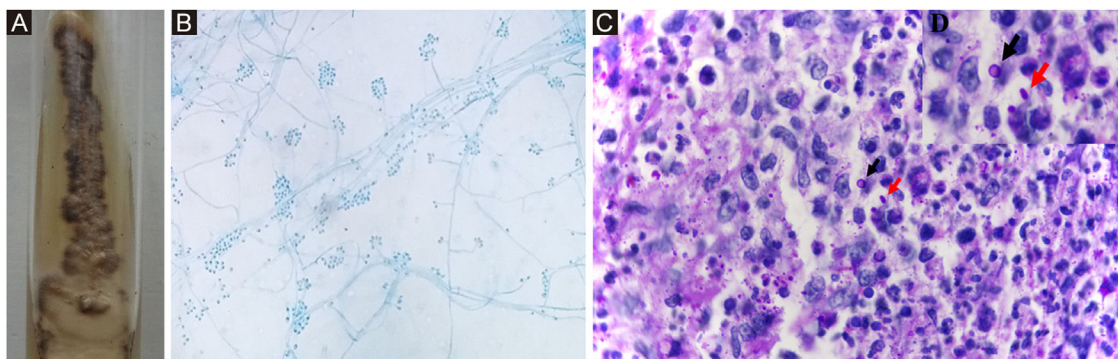
**Figura 6** Fluxograma para coleta e transporte de material colhido por biópsia, para o diagnóstico da esporotricose humana. A ilustração foi parcialmente baseada em *Servier Medical Art elements*, licenciada por *Creative Commons Attribution 3.0 Unported License*.

peratura acima de 35 °C. A demonstração laboratorial do termodimorfismo da colônia, isolada da lesão suspeita, confirma a identificação fenotípica de *Sporothrix* spp.<sup>67</sup>

Molecular - sequenciamento de DNA – método de referência para identificação molecular de espécies de *Sporothrix* de relevância médica, seguido de análise filogenética. Para a realização da análise filogenética é necessária a inclusão de sequências referências, oriundas de cepas utilizadas na descrição das espécies (cepas tipo), disponíveis em bancos de dados públicos como o GenBank (Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>). A análise filogenética em *Sporothrix* pode incluir um único

marcador ou uma combinação de *loci* codificadores de proteínas, com o objetivo de aumentar a resolução da identificação molecular. A região ITS é descrita como excelente marcador “código de barras” e dá suporte à monofilia do clado clínico.<sup>68</sup> O sequenciamento de DNA possibilita a investigação da diversidade genética e a estrutura populacional do fungo durante surtos e epidemias, esclarecendo, portanto, as rotas de transmissão e expansão de agentes emergentes como *S. brasiliensis*.

Métodos independentes do sequenciamento de DNA – são úteis para o diagnóstico rápido. Em geral, técnicas moleculares capazes de diferenciar *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. luriei* empregam DNA extraído de cultura



**Figura 7** *Sporothrix* sp. (A), Aspecto macromorfológico da colônia em ágar Mycosel, temperatura ambiente. Apresenta-se com superfície de aspecto membranoso, brilho perolado, coloração esbranquiçada, circundada por halo enegrecido. (B), Micromorfologia da colônia, temperatura ambiente, evidencia hifas hialinas delicadas, septadas, ramificadas e conídios ovalados ou arredondados em arranjo de “margarida”, na extremidade de conidióforo (Azul de algodão, 100×). (C), Corte histopatológico de pele evidencia granuloma supurativo e fungo em parasitismo. Células epitelioides à esquerda, neutrófilos e piócitos à direita, célula fúngica leveduriforme redonda (seta preta) e alongada ou navicular (seta vermelha) – PAS, 1000×. (D), Detalhe das células fúngicas.

pura e incluem PCR-RFLP (*CAL*-RFLP com enzima *HhaI*), PCR espécie-específica amplificação por círculo rolante, T3B RAPD AFLP e qPCR.<sup>21,23,69</sup> Cada uma dessas técnicas tem diferentes aplicações, que vão desde o diagnóstico de rotina em laboratório clínico, investigação da estrutura populacional, até o desenvolvimento de estudos ecológicos robustos com o objetivo de detectar DNA de *Sporothrix* spp. em amostras ambientais.<sup>11</sup>

A qualidade e quantidade do DNA isolado, bem como o alvo molecular utilizado, têm grande impacto no sucesso da identificação. Extrações que não envolvem nenhuma etapa de purificação, por exemplo, podem inibir a reação em cadeia da polimerase devido à presença de impurezas no material extraído. No entanto, métodos de extração de DNA que empregam kits comerciais têm sido usados de forma satisfatória e são eficazes na extração e purificação de DNA a partir de amostras clínicas.

MALDI-ToF MS (espectrometria de massa por ionização com dessorção a laser assistida por matriz e analisador de tempo de voo) - ferramenta potencial para a identificação rápida e específica de *Sporothrix* spp. a partir de colônias cultivadas *in vitro*, com considerável economia de material e mão de obra. A confiabilidade e precisão do MALDI-ToF MS na identificação de *Sporothrix* spp. é comparável aos métodos moleculares atualmente em uso.<sup>70</sup>

### Exame histopatológico

O padrão histopatológico é geralmente granulomatoso, mais frequentemente supurativo, mas granulomas epitelioides sem outras especificações, tuberculoides, em paliçada, tipo corpo estranho e sarcoidico também podem ser observados em ordem decrescente de frequência. Na maioria dos casos, linfócitos e plasmócitos complementam o infiltrado inflamatório.<sup>71</sup> Utilizam-se técnicas histológicas especiais de coloração, como PAS e impregnação argêntica (prata metenamina de Gomori-Grocott), quando houver suspeita clínica e quadro histopatológico compatível. *Sporothrix* spp. mostram variação considerável de formato e relativa de tamanho; de arredondados a elípticos, de 2 a mais de 6  $\mu\text{m}$  em seus maiores eixos, e naviculares com aproximadamente  $3 \times 10 \mu\text{m}$  (fig. 7C e D). Os brotamentos de

base estreita são relativamente frequentes, geralmente únicos, raramente duplos ou múltiplos, por vezes alongados, em forma de clava. Mas podem ser oblongos, de largura uniforme, inclusive na base, não formando o aspecto em clava. Além disso, é importante a ocorrência de brotamentos desalinhados em relação ao maior eixo da célula mãe, considerados característicos de *Sporothrix* spp.<sup>72</sup> Havendo abundância de elementos fúngicos teciduais, suspeita-se de imunossupressão ou de outras micoses, sobretudo histoplasmose (elementos fúngicos são menores) ou criptococose (fungo capsulado e um pouco maior).

Os corpos asteroides são estruturas extracelulares, mais frequentemente encontradas no interior de abscessos, e correspondem a depósito de imunoglobulinas ao redor de uma célula fúngica leveduriforme. Representa uma das manifestações do fenômeno de Splendore-Höeppli, é observado como material hialino, fibrilar ou em forma de clava, em arranjo radial, eosinofílico na coloração de HE e PAS-positivo.<sup>73</sup>

Quadros histopatológicos de eritema nodoso e síndrome de Sweet, associados à esporotricose, podem ser indistinguíveis daqueles vistos nessas lesões relacionadas a outras causas.<sup>74</sup> Entretanto, no eritema nodoso, foi relatado acometimento lobular significativo em um caso. Na síndrome de Sweet, foi observada diferenciação epitelióide de histiócitos, podendo indicar a variante histiocitoide.<sup>75</sup>

### Teste de suscetibilidade a antifúngicos (TSA)

Duas metodologias padronizadas são usadas para testar a suscetibilidade das espécies de *Sporothrix* a antifúngicos, *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), que propõe o método de microdiluição utilizando inóculo obtido a partir de cultura de *Sporothrix* spp. na forma filamentosa, e *European Committee on Antifungal Susceptibility Testing* (EUCAST).<sup>76</sup> Fluconazol, flucitosina e equinocandinas não inibem o crescimento de *Sporothrix* spp. *in vitro*, sendo, portanto, dispensável sua inclusão no TSA.<sup>67,76</sup> Algumas cepas de *Sporothrix* podem ser inibidas pelo voriconazol. Itraconazol, terbinafina, posaconazol e anfotericina B apresentam perfis variados de suscetibilidade antifúngica, o que justifica sua inclusão em todos os TSA de espécies

patogênicas humanas de *Sporothrix*, pela possibilidade de concentração inibitória mínima (CIM) elevada.<sup>77</sup> Os valores de corte para isolados clínicos de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, pela metodologia do CLSI, são, respectivamente, anfotericina B, 4 e 4 µg/mL; itraconazol, 2 e 2 µg/mL; posaconazol, 2 e 2 µg/mL e voriconazol, 64 e 32 µg/mL. Pontos de corte adicionais para *S. brasiliensis* são cetoconazol, 2 µg/mL e terbinafina, 0,12 µg/mL.<sup>76</sup>

Casos refratários ao tratamento não estão obrigatoriamente associados à CIM elevada nem ao desenvolvimento de resistência *in vitro* ao longo do tratamento antifúngico. Por outro lado, a esporotricose causada por cepas tipo não selvagem, ou seja, com elevados valores de CIM, tendem a necessitar de maior tempo de tratamento e maiores doses de antifúngico do que as recomendadas na literatura, além de poder evoluir com sequelas.<sup>78</sup>

### Provas imunológicas

**Teste intradérmico (esporotriquina)** – detecta reação de hipersensibilidade do tipo tardia, utilizando antígeno bruto obtido a partir de culturas de *S. Schenckii*.<sup>79</sup> Propicia diagnóstico presuntivo, podendo indicar exposição prévia a *Sporothrix* spp. ou ocorrer pela reação cruzada com outros fungos. Utilizado na investigação epidemiológica em áreas endêmicas, embora só esteja disponível em centros de pesquisa. Na doença disseminada, o teste pode ser negativo pela anergia.<sup>80,81</sup>

**Sorologia** – ferramenta alternativa no diagnóstico laboratorial da esporotricose, útil para as formas sistêmicas e atípicas e como triagem diagnóstica.<sup>23,44</sup> Os testes imunoenzimáticos, principalmente ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) e imunoblot, são mais sensíveis, com resultados mais rápidos.<sup>82</sup> O teste de ELISA, que utiliza a fração antigênica SsCBF (*Sporothrix schenckii* Con A-Binding Fraction), apresenta especificidade de 90% e sensibilidade de 80%.<sup>82,83</sup> Pode ser aplicado para análise de diferentes amostras biológicas, além do sangue, como líquido sinovial e líquido, resultando em eficiente correlação clínico-sorológica e controle de cura.<sup>44,62</sup> O teste imunoenzimático com exoantígenos de *S. brasiliensis*, apesar de metodologia simples, mostrou variações de resultados.

O monitoramento dos títulos de anticorpos pode indicar recidiva ou falha no tratamento estabelecido; no entanto, não está disponível comercialmente para uso em humanos.<sup>83</sup>

A **figura 8** contém um fluxograma atualizado para o diagnóstico laboratorial da esporotricose humana.

### Recomendações terapêuticas

A **tabela 3** contém as recomendações terapêuticas para os principais fármacos, com as devidas posologias, bem como outras modalidades terapêuticas usadas no tratamento da esporotricose, em suas diversas formas clínicas.

### Medicamentos

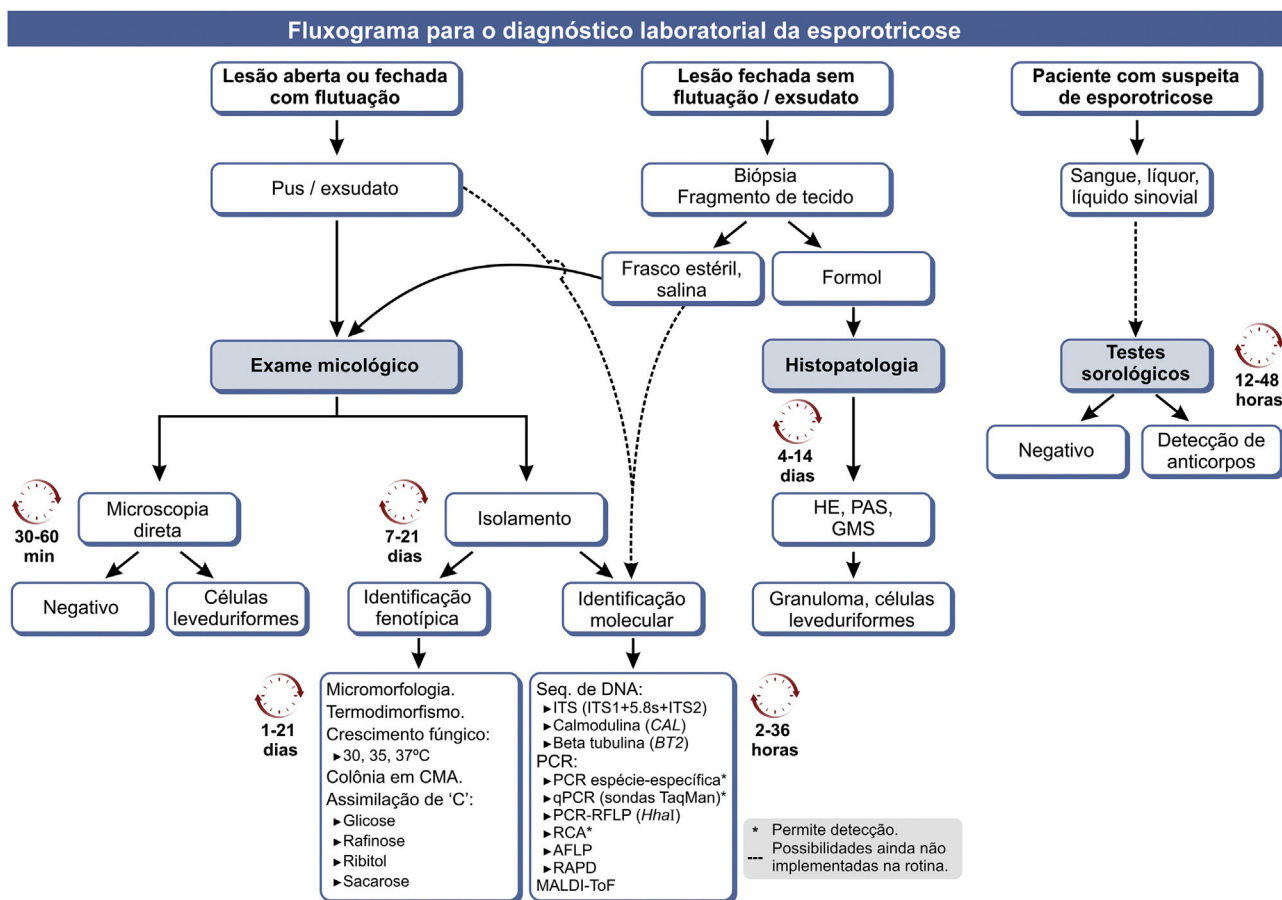
**Iodeto de potássio (KI)**. KI foi o primeiro fármaco usado no tratamento da esporotricose e continua sendo boa opção terapêutica não só pelo baixo custo, mas também pela rápida resposta clínica.<sup>84</sup> Tem nível de evidência científica A-II; sua segurança e eficácia são bem conhecidas.<sup>2</sup> Seus

prováveis mecanismos de ação são inibição da formação de granulomas por mecanismos imunológicos e não imunológicos, atuação na quimiotaxia de neutrófilos, fagocitose de *Sporothrix* spp. e inibição do biofilme nas fases leveduriforme e filamentosa.<sup>85,86</sup> O efeito anti-inflamatório *in vivo* parece estar relacionado à regulação de citocinas, com aumento dos níveis de IL-10 e IL-35.<sup>87</sup> É provável que os efeitos anti-inflamatório e de imunomodulação sejam responsáveis pela melhora clínica mais rápida do que com itraconazol ou terbinafina.

Doses menores, administradas duas vezes ao dia, foram usadas em ensaio clínico aberto e mostraram a mesma eficácia e segurança que as preconizadas, anteriormente, na literatura (**tabela 4**).<sup>85</sup> A apresentação líquida é vantajosa para crianças e idosos. Útil no tratamento das formas imunorreativas por seu efeito anti-inflamatório, e como primeira escolha para crianças, nas formas localizadas leves. Os eventos adversos mais comuns são cefaleia, diarreia, náusea, dor abdominal e gosto metálico, que raramente impedem a continuação do tratamento. A coadministração de diuréticos poupadores de potássio e inibidores da enzima conversora de angiotensina aumenta o risco de toxicidade (hipercaliemia). Na pele, pode ocorrer erupção acneiforme e iododerma. Por vezes observa-se hipotireoidismo subclínico transitório e reversível, que não constitui o efeito de Wolf-Chaikoff.<sup>84</sup> Recomenda-se investigar história pessoal ou familiar de doenças tireoidianas e avaliar a função da tireoide antes do tratamento. Está contraindicado na insuficiência renal, alergia a iodo, doenças autoimunes, gravidez e lactação, além de formas disseminadas e graves da esporotricose, como monoterapia. No entanto, seu uso bem-sucedido, em associação com o itraconazol em casos graves e refratários de esporotricose felina, pode sugerir que esta associação seja uma estratégia possível para casos humanos selecionados.<sup>88</sup>

**Azóis. Itraconazol** - triazol de ação fungistática, atua na inibição da síntese do ergosterol da membrana celular do fungo e alcança altas concentrações no tecido cutâneo.<sup>89</sup> Tem nível de evidência A-II; é a primeira escolha terapêutica pela segurança e eficácia de 90%-100%, além da posologia conveniente, desde que não haja contraindicação.<sup>2,89</sup> No entanto, não é a primeira escolha para tratamento pediátrico, já que existem outras opções terapêuticas eficazes e não consta em bula por falta de pesquisas nessa faixa etária, embora seu uso, *off label*, seja justificado nos casos moderados a graves. Atenção se manipular em solução ou xarope, devido à lipossolubilidade do itraconazol e dificuldade em medir sua biodisponibilidade, farmacodinâmica e, conseqüentemente, a dose real que está sendo administrada.

Cefaleia, náusea, dor abdominal, diarreia ou constipação intestinal são efeitos adversos comuns. Por ser teratogênico e embriotóxico, não deve ser utilizado em gestantes; é considerado categoria C.<sup>9</sup> Seu metabolismo, dependente da CYP3A4, pode causar variação sérica de outros fármacos comumente usados em idosos ou estes influenciarem o nível sérico desse azol.<sup>90</sup> Diminui o nível sérico de anticoncepcionais orais e está contraindicado em pacientes com hepatite, dislipidemia grave e insuficiência cardíaca (efeito inotrópico negativo sobre o músculo cardíaco).<sup>91</sup> Recomenda-se monitoração laboratorial com hemograma, bioquímica, lipi-



**Figura 8** Fluxograma para o diagnóstico laboratorial da esporotricose humana, com estimativa de tempo para o processamento de cada método.

GMS, prata metenamina de Gomori-Grocott; CMA, ágar fubá; 'C', fonte de carbono; ITS, espaçador transcrito interno; PCR, reação em cadeia da polimerase; qPCR, PCR quantitativa em tempo real; RCA, amplificação em círculo rolante; AFLP, amplified fragment length polymorphism; RAPD, random amplification of polymorphic DNA. Modificado de Orofino-Costa et al., 2017.[9].

dograma e provas da função hepática antes e 30 dias após o início do tratamento. Se normais, devem ser repetidos apenas após suspensão do fármaco.<sup>9</sup>

**Posaconazol** – segunda geração de triazol, tem bom perfil de atividade *in vitro* sobre *S. schenckii* e *S. brasiliensis*.<sup>77,92</sup> No Brasil, está disponível em formulação oral líquida, na concentração de 40 mg/mL, e tem custo elevado. Doses de 600–800 mg/dia têm sido usadas em casos graves com imunossupressão, quando há intolerância ao itraconazol e após terapia endovenosa com anfotericina B. São necessários mais estudos para confirmar o benefício do tratamento, especialmente nas infecções por *S. brasiliensis*. Embora tenha baixa penetração no SNC, há relatos isolados de boa resposta clínica na meningite, possivelmente pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica pela meningite.<sup>93,94</sup>

**Fluconazol** – não está indicado para tratamento da esporotricose, exceto na impossibilidade de uso de outros fármacos. São comuns as recaídas após suspensão da medicação.

**Voriconazol** – faltam estudos clínicos; os estudos *in vitro* demonstraram pouca inibição ao crescimento de isolados de *Sporothrix* spp.<sup>77,92</sup>

**Cetoconazol** – contraindicado em países da Europa, Austrália, China e EUA, não é recomendado para a esporotricose no Brasil.

**Terbinafina**. Alilamina fungicida com excelente concentração no tecido gorduroso, córnea, derme, epiderme e unhas. Interfere na síntese do ergosterol pela inibição da squaleno epoxidase da membrana da célula fúngica, é metabolizada por diversas isoenzimas CYP, tem pouca interação com outros fármacos e, por isso, é útil nos idosos e em pacientes com comorbidades.<sup>95-97</sup> É categoria B de risco para uso na gestação, penetra no leite materno, devendo o clínico pesar risco/benefício nesses casos.<sup>2</sup> É medicamento de primeira escolha para casos leves a moderados nas crianças acima de 2 anos, com as doses recomendadas em bula (experiência dos autores). Pode ser usado como alternativa, se houver contraindicação absoluta ao itraconazol. Dentre os eventos adversos mais comuns estão cefaleia, náusea, distensão e dor abdominal, dispepsia, diarreia.<sup>97</sup> Recomenda-se cautela em pacientes com alteração hepática; pode precipitar ou exacerbar quadros preexistentes de psoríase e lúpus eritematoso, provavelmente mediado pela exposição à radiação ultra-

**Tabela 3** Principais modalidades terapêuticas usadas na esporotricose humana

Tratamento	Formas clínicas							
	Cutânea (LC, CF, inoculação múltipla) Imunocompetente	Mucosa	Osteoarticular <sup>a</sup>		Sistêmica <sup>b</sup>		Imunorreativa	
			Imunos-suprimido <sup>c</sup>	Imunocompetente	Imunos-suprimido <sup>c</sup>	Imunocompetente	Imunos-suprimido <sup>c</sup>	Hiperérgico
Itraconazol <sup>d</sup> cápsula 100 mg	100-200 mg/d		200-400 mg/d	200-400 mg/d	400 mg/d	200-400 mg/d	400 mg/d	100 mg/d
Terbinafina <sup>e</sup> comprimido 250 mg	250-500 mg/d		250-1000 mg/d	Raramente	Raramente	Raramente	Não indicado como monoterapia	250 mg/d
Iodeto de potássio <sup>f</sup> solução aquosa 0,07 g/gota	2,8-3,5 g/d	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Não indicado	Não indicado	2,8-3,5 g/d <sup>g</sup>
Anf. B desoxicolato <sup>h</sup> pó liofilizado 50 mg	Raramente		0,5-1,0 mg/kg/d	Raramente	Raramente	0,5-1,0 mg/kg/d	0,5-1,0 mg/kg/d	Sem indicação
Anf. B complexo lipídico/lipossomal <sup>i</sup> suspensão 5 mg/mL	Raramente		3,0-5,0 mg/kg/d	Raramente	Raramente	3,0-5,0 mg/kg/d	3,0-5,0 mg/kg/d	Sem indicação
Adjuvante <sup>j</sup>	Casos específicos		Casos específicos	Casos específicos	Casos específicos	Casos específicos	Casos específicos	Casos específicos
Corticosteroide/ AINE <sup>k</sup>	Não		Não	Não	Não	Não	Não	Sim

LC, linfocutânea; CF, cutânea fixa; Anf. B, anfotericina B; AINE, anti-inflamatório não esteroide.

<sup>a</sup> Sem comprometimento sistêmico, 6–12 meses.

<sup>b</sup> Todas, inclusive sepsis.

<sup>c</sup> Dose depende da gravidade da doença, pode ser preciso antifúngico profilático por longo período.

<sup>d</sup> Primeira escolha, desde que sem contra-indicação; manutenção após anf. B 12 meses; lipossolúvel, administrar junto à principal refeição; pode ser administrado em pulso de 200 mg, 2×/d/7 dias/mês; uso pediátrico *off label* em casos moderados a graves, 3–5 mg/kg/d, máximo 200 mg/d.

<sup>e</sup> Primeira escolha em casos pediátricos leves a moderados; pode ser usada como manutenção pós anf. B 12 meses se itraconazol contra-indicado; alimentação não interfere na absorção; pode ser administrada em pulso de 250 mg, 2×/d/7 d/mês.

<sup>f</sup> Primeira escolha casos pediátricos leves, 1,4–2,1 g/dia.

<sup>g</sup> Pode ser usado como monoterapia nos hiperérgicos com sintomas leves; primeira escolha nas imunorreativas, desde que sem contra-indicação. Iniciar com dose menor no paciente hiperérgico.

<sup>h</sup> Dose cumulativa entre 1-2 g ou até a melhora clínica.

<sup>i</sup> 2–6 semanas, até a melhora clínica; <sup>6,7</sup> Não usar em solução salina.

<sup>j</sup> Termoterapia, criocirurgia, eletrocirurgia, cirurgia excisional, drenagem de abscessos.

<sup>k</sup> Associado a antifúngico nos pacientes sintomáticos.

violeta ou por influência de fatores ou características imunogenéticas.<sup>9</sup>

**Anfotericina B.** Macrolídeo poliênico que adere ao ergosterol da membrana fúngica, modificando sua permeabilidade. É cardiotoxíco e nefrotóxico, sendo necessário o monitoramento da função renal e dosagem de potássio sérico. É a única medicação liberada para uso na gravidez com forma grave da doença, por não ser teratogênica.<sup>63</sup>

O Ministério da Saúde do Brasil fornece o complexo lipídico para casos graves, disseminados, ou que não responderam ao tratamento oral, via programa de micoses sistêmicas, exceto para HIV/AIDS. O ideal é administrar em regime de internação hospitalar; contudo, nos casos menos graves, é possível a infusão em regime de hospital-dia, com aplicações diárias ou a cada duas a três vezes por semana.<sup>98</sup> Por vezes, a associação com itraconazol ou terbinafina pode ser necessária.

### Duração

Varia de um a 12 meses ou mais, com média de três a quatro meses na maioria das séries publicadas.<sup>2,85</sup> Apesar de alguns autores ainda recomendarem, a manutenção do tratamento por duas a quatro semanas após a resolução das lesões é desnecessária. A identificação da cura clínica é fundamental e caracteriza-se pela completa reepitelização, ausência de exsudação, crostas, infiltração, descamação ou eritema significativo. Nesse momento, o tratamento pode ser suspenso sem prejuízo. Fibrose, milia, cicatriz hipertrófica, eritema discreto, prurido e sensibilidade local não denotam atividade de doença.<sup>9</sup>

### Perspectivas de novos fármacos

Há poucos dados sobre o uso dos novos azóis na terapia de resgate, em casos refratários ao tratamento convencional.<sup>99</sup> Isavuconazol, já aprovado no Brasil, apresenta atividade

**Tabela 4** Iodeto de potássio para tratamento da esporotricose humana<sup>a</sup>

	Dose diária em gramas	Solução saturada 50g KI (PA) em 35 mL de água (0,07g/gota)	Solução concentrada 50g KI (PA) em 50 mL de água (0,05g/gota)
Adulto	2,8-3,5g/dia	20-25 gotas, 2×/dia	28-35 gotas, 2×/dia
Pediátrica	1,4-2,1g/dia	10-15 gotas, 2×/dia	14-21 gotas, 2×/dia

KI, iodeto de potássio; PA, puro para análise; primeira escolha para crianças com formas leves e localizadas e para formas imunorreativas. Administrar com leite ou suco de frutas. Iniciar com 5 gotas, solução saturada ou 7 gotas, solução concentrada, 2×/dia. Aumentar 1 gota por tomada por dia até atingir a dose programada. Solicitar hemograma, bioquímica, TSH, T4L antes e após um mês de tratamento.

<sup>a</sup> Adaptado e modificado de Orofino-Costa et al., 2013 e Macedo et al., 2014.

*in vitro* contra *S. brasiliensis*, porém há poucos estudos.<sup>100</sup> Miltefosina, um análogo de fosfolípido utilizado para tratamento de leishmaniose tegumentar e visceral, tem sido testada *in vitro* e apontada como possível opção terapêutica, sobretudo para pacientes sem resposta aos antifúngicos convencionais.<sup>101</sup> Pesquisas em andamento avaliam se fitoterápicos e medicamentos antigos com outras indicações terapêuticas podem ser úteis para o tratamento da esporotricose humana, mas ainda sem perspectivas práticas.

### Tratamento adjuvante

São usados isoladamente ou associados a tratamento sistêmico, úteis para pacientes com intolerância ou contraindicação aos fármacos sistêmicos, ou baixa resposta terapêutica.<sup>102</sup>

**Termoterapia** – usada, mais comumente, em gestantes com manifestação clínica não complicada da esporotricose.<sup>63,103,104</sup> Baseia-se na intolerância térmica das espécies de *Sporothrix* a temperaturas superiores a 39 °C.<sup>3</sup> A fonte de calor pode ser bolsa de água quente, fonte de infravermelho ou outro método, com objetivo de atingir temperatura de 42 °C-43 °C, durante 20 a 30 minutos, três vezes ao dia.<sup>105</sup> Promove a permeação de fármaco sistêmico, por meio da vasodilatação, se usados concomitantemente.

**Criocirurgia** – realizada com nitrogênio líquido em equipamento apropriado, com ponteira de *spray*, sem contato, em dois ciclos de congelamento/descongelamento, mensalmente, até a cura clínica. O tempo de congelamento depende do tamanho e da espessura da lesão, aproximadamente 10 a 30 segundos (Material Suplementar - vídeo). A quantidade de sessões depende da evolução clínica. Útil para terapêutica precoce das lesões verrucosas e vegetantes. É possível que aumente a penetração dos antifúngicos sistêmicos na lesão cutânea devido à necrose epidérmica e à consequente exposição dos antígenos fúngicos ao sistema imune do hospedeiro, diminuindo o tempo de tratamento.<sup>106</sup>

**Eletrocirurgia** – para casos refratários, constitui recurso de exceção, mantendo-se o antifúngico sistêmico no perioperatório e no pós-operatório para evitar a disseminação.<sup>107</sup> Executado por profissional especializado e associado à curetagem, constitui método fácil e simples, mantendo a função e estética local. Pode ser indicada nos locais em que a criocirurgia oferece maior risco de complicações, como nariz e orelhas, por exemplo.

**Outros** – drenagem ou punção de lesões encistadas/abscedidas e curetagem isolada de lesões verrucosocrostosas podem auxiliar no tratamento das lesões cutâneas por reduzirem o *pool* parasitário, embora não haja estudos sobre esses métodos. Há relatos do uso bem-sucedido da

terapia fotodinâmica, em monoterapia ou associada a doses intermitentes de itraconazol.<sup>108</sup>

Recomendações em situações especiais:

- 1) Iniciar tratamento das formas clínicas localizadas em pacientes imunocompetentes com a menor dose de cada fármaco e aguardar, pelo menos um mês, pela evolução clínica. Raramente, doses maiores de itraconazol ou terbinafina são necessárias. Se o paciente não evolui bem, é melhor associar outros fármacos ou outra modalidade terapêutica. Do mesmo modo, iniciar com a menor dose eficaz de KI. Doses iniciais maiores aumentam a toxicidade e não são garantia de rapidez da resposta terapêutica.
- 2) Em casos clássicos de esporotricose com baixa resposta terapêutica, questionar sobre uso de medicações que reduzem a absorção de itraconazol. Se possível, dosar o nível sérico do fármaco, pois é medicação de absorção errática. O uso de inibidores de bomba de prótons é um exemplo, pois reduzem a absorção do itraconazol. Verificar as medicações concomitantes na lista de interações do itraconazol. Considerar, também, se o antifúngico foi manipulado ou se houve baixa adesão.
- 3) Caso haja interações medicamentosas ou contraindicações ao itraconazol, terbinafina ou KI são opções eficazes de tratamento. Ambos são bem tolerados e têm baixo potencial de interações com outros medicamentos.
- 4) Dar preferência ao tratamento de crianças com terbinafina e KI.
- 5) Cuidado ao medicar mulheres em idade fértil, pois os antifúngicos sistêmicos podem diminuir a concentração do contraceptivo oral. Aconselha-se o uso adicional de métodos contraceptivos de barreira.
- 6) Em decorrência do potencial teratogênico dos azóis e pela contraindicação ao uso de KI, aconselha-se, no período gestacional e de aleitamento, a utilização de métodos físicos adjuvantes para o tratamento; a anfotericina B é reservada apenas para os casos graves.<sup>2,102,104</sup>
- 7) Nas lesões osteoarticulares, a dose inicial de itraconazol deve ser 400 mg/dia durante seis meses.<sup>2,46,109,110</sup> Após esse período, pode-se suspender se houver cura, exceto se HIV/AIDS, quando o medicamento deve ser mantido até que CD4+ > 200 células/μL. Se ainda houver sinais ou sintomas, mantém-se com 200-400 mg/dia por mais seis meses (experiência pessoal dos autores). Eventualmente, é necessário sinovectomia.<sup>2,111</sup>
- 8) Ainda não há consenso quanto ao medicamento, dose e duração do tratamento da esporotricose pulmonar,

- que deve ser guiado pela gravidade da apresentação clínica. Casos leves podem ser tratados com itraconazol oral e mais graves com anfotericina B, seguido por itraconazol. A maioria preconiza duração de 6-12 meses.<sup>2,56,112,113</sup>
- 9) Intervenção cirúrgica é recomendada para pacientes com envolvimento pulmonar localizado e/ou que exibem características radiológicas de doença cavitária.<sup>56,112</sup> Resultados superiores são obtidos com cirurgia precoce associada à anfotericina B, quando comparados ao uso de medicamentos isoladamente.<sup>56,113,114</sup>
  - 10) Administração de corticosteroide oral, como prednisona, nas formas imunorreativas sintomáticas, tem papel importante na neutralização da resposta imune exacerbada; é prescrito na dose de ataque de 20 a 40 mg/dia, ou 0,5 mg/kg/dia, desde que não exceda 40 mg/dia. Doses baixas, 20 mg/dia, geralmente são suficientes. É controversa a forma de retirada do corticosteroide, que pode ser feita em 7-14 dias, ou diminuir gradativamente para evitar recidiva.<sup>63,74,75</sup> Eritema nodoso requer desmame mais lento. Casos leves e localizados, oligossintomáticos, podem ser tratados com antifúngico associado a anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou apenas com KI, por seu mecanismo imunomodulador.
  - 11) Pode haver resposta paradoxal com exacerbação do quadro clínico, incluindo o aparecimento de novas lesões, no início da terapia antifúngica. Esse fenômeno se deve ao processo inflamatório decorrente da liberação de antígenos e consequente resposta imune do hospedeiro. O tratamento deve ser, preferencialmente, com antifúngico associado a AINE ou iodeto de potássio isoladamente, evitando-se os corticosteroides, nesses casos, pelo risco de piorar a infecção ou mesmo pelo potencial de invasão, sobretudo óssea, nas lesões de extremidades. Reservar corticosteroides para formas imunorreativas moderadas a graves, sempre associado à terapia antifúngica. O surgimento de novos nódulos no trajeto linfático pode não significar piora, mas apenas um mecanismo do organismo para eliminar a doença.
  - 12) O uso de corticosteroides tópicos é contraindicado nas lesões de esporotricose, pois reduzem a imunidade local e promovem crescimento centrífugo ou aprofundamento da lesão. Evitar medicações tópicas porque além de não terem efeito, podem causar dermatite de contato. Lavar a ferida com água e sabão, sem muito atrito, é suficiente; não é necessário o uso de antissépticos tópicos. Ocluir as lesões abertas para evitar miíase, de preferência trocando o curativo duas vezes ao dia. Óleo mineral ou vaselina líquida podem ser utilizados no curativo para que a gaze não fique aderida à ferida. Se houver sinais de infecção bacteriana secundária, dar preferência ao uso de antibiótico sistêmico.
  - 13) Controle de doenças crônicas, redução da ingestão de álcool e interrupção de esteroides ou anti-TNF são medidas importantes em todas as formas sistêmicas da esporotricose, quando possível.<sup>48</sup>
  - 14) Tentar reduzir a dose dos imunossupressores e, se possível, suspender o uso de anti-TNFs em pacientes com doenças autoimunes. Para isso, aconselha-se estabelecer boa comunicação entre as equipes médicas envolvidas. Reduzir a dose de imunossupressores em transplantados pode ser a chave para o sucesso terapêutico da esporotricose.<sup>48,100</sup>
  - 15) Os níveis séricos de inibidores da calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) aumentam significativamente após o início do itraconazol, por isso o monitoramento das concentrações séricas deve ser rigoroso.<sup>100</sup>
  - 16) Anfotericina B é o principal medicamento para tratar a esporotricose sistêmica grave, visceral e com risco de vida, embora a resposta terapêutica não seja tão favorável como em outras micoses sistêmicas.<sup>2,48,98,115</sup> Geralmente, a manutenção do tratamento após a administração de anfotericinaB é feita com itraconazol pelo período de 12 meses.
  - 17) Formulações lipídicas da anfotericina B são uma alternativa mais tolerável em relação à convencional, contudo não está comprovada sua superioridade em termos de eficácia para esporotricose.
  - 18) Pacientes com HIV/AIDS parecem ter um prognóstico pior, sendo necessárias doses elevadas de itraconazol, anfotericina B e hospitalização devido à extensão das lesões e/ou comorbidades.<sup>42,98,116,117</sup>
  - 19) Atenção à interação medicamentosa entre itraconazol e antirretrovirais, como efavirenz, ritonavir e darunavir.<sup>48</sup> O impacto da implementação da terapia antirretroviral (TARV) durante a esporotricose é desconhecido e o melhor momento para seu início é incerto. Devido à predisposição à meningite na SIFI sugere-se atrasar o início da TARV, em analogia à tuberculose e criptococose, nos pacientes considerados como de alto risco: acometimento neurológico, contagem baixa de células-T CD4+ e carga viral alta.<sup>118</sup>
  - 20) As formulações lipídicas de anfotericina B são a primeira escolha na neuroesporotricose, seguida pela manutenção com itraconazol por 12 meses.<sup>2</sup> A suspensão do tratamento depende da remissão dos sinais e sintomas neurológicos, devendo-se monitorar a celularidade do líquor a cada 3-6 meses, até atingir níveis normais (experiência dos autores).
  - 21) Risco de recidiva da esporotricose meníngea é alto nesses pacientes, por isso é prudente manter terapia supressiva antifúngica ou suspender após contagem de células-T CD4+ > 200 células/ $\mu$ L em pelo menos duas aferições distintas, com intervalo de seis meses (experiência dos autores).<sup>118</sup> Geralmente, indica-se terapia supressiva prolongada ou mesmo vitalícia, com itraconazol na dose de 200 mg/dia, quando a imunossupressão não puder ser controlada, tanto no acometimento meníngeo quanto disseminado.<sup>2,49,119,120</sup>

## Prognóstico

Habitualmente, o prognóstico é bom, com cura, ainda que mais lenta nos pacientes com imunossupressão e outras comorbidades. As sequelas podem variar desde as mais frequentes, como cicatrizes hiper ou hipopigmentadas, hipertróficas ou queloidianas, até outras mais raras, como anquilose ou amputação de extremidades nos casos de envolvimento osteoarticular, perda de substância tecidual, como cartilagem auricular e nasal, ou mesmo perfuração



de septo.<sup>37,45,121</sup> Alguns pacientes vão precisar de cirurgia reparadora por sequela da doença.

Durante a epidemia zoonótica, foram observados casos de regressão espontânea.

O óbito pode ser um desfecho nos casos extremos de disseminação.<sup>42,117</sup> O prognóstico desfavorável é mais frequente em pessoas com HIV/AIDS e nos moradores de locais cujo acesso aos serviços de saúde e às condições socioeconômicas é precário.<sup>115</sup>

### Profilaxia

*Sporothrix* spp. estão no ambiente, portanto, medidas de controle e profilaxia devem ser adotadas, contemplando o conceito de saúde única, sobretudo em áreas de maior prevalência, com grande concentração de pessoas com pouco acesso à educação, saúde e condições sanitárias.<sup>122</sup> Entre elas estão o uso de luvas, roupas e calçados adequados para manuseio de plantas e de animais com lesões cutâneas e/ou mucosas ou na realização de trabalhos rurais, limpeza periódica de quintais, remoção de restos de materiais de construção e detritos de matéria orgânica em decomposição. Deve-se incentivar a guarda responsável dos animais, tratando os doentes, separando-os dos demais animais e humanos da casa, até obter a cura. Procurar castrar os gatos, para diminuir sua ida à rua para caça, briga, passeio ou acasalamento. Encontrar meios viáveis de cremação dos animais mortos para evitar que o fungo se perpetue na natureza. Oferecer, ativamente, informações sobre o modo de transmissão e profilaxia da doença aos tutores dos animais doentes, visando estimular o tratamento assistido sem abandono.<sup>3</sup> O abandono de animais e a negligência aos seus cuidados contribuem para a perpetuação e expansão da epidemia.

### Conclusões

Neste artigo, os autores atualizaram as apresentações clínicas e o diagnóstico da esporotricose, bem como as recomendações terapêuticas, com base nos novos desafios encontrados face à epidemia zoonótica no Brasil.

### Suporte financeiro

Nenhum.

### Contribuição dos autores

Rosane Orofino-Costa idealizou e coordenou o projeto e participou de todas as etapas até a finalização do mesmo. Dayvison Francis Saraiva Freitas, Priscila Marques de Macedo e Rodrigo de Almeida-Paes, lideraram e coordenaram grupos de trabalho e participaram de todas as etapas até a aprovação final.

Dayvison Francis Saraiva Freitas gravou o vídeo, com voz de Rosane Orofino-Costa. Claudia Elise Ferraz, John Verrinder Veasey, Dayvison Francis Saraiva Freitas, Rosane Orofino-Costa, Priscila Marques de Macedo, Andréa Reis Bernardes-Engemann, Rodrigo de Almeida-Paes e Leonardo Quintella forneceram as fotos clínicas, laboratoriais e de imagem.

Andréa Reis Bernardes-Engemann foi responsável pela organização das referências e Anderson Messias Rodrigues pelas figuras esquemáticas.

Rosane Orofino-Costa, Dayvison Francis Saraiva Freitas, Andréa Reis Bernardes-Engemann, Anderson Messias Rodrigues, Carolina Talhari, Claudia Elise Ferraz, John Verrinder Veasey, Leonardo Quintella, Maria Silvia Laborne Alves de Sousa, Rodrigo Vettorato, Rodrigo de Almeida-Paes e Priscila Marques de Macedo, participaram da coleta de dados, redação e revisões do texto completo até a aprovação final. Todos os autores leram, concordaram e aprovaram a versão final.

### Conflito de interesses

Nenhum.

### Agradecimentos

À Vanessa Mafra Xavier Salgado, pelo auxílio com a bibliografia; ao Raphael da Silva Roma, pela edição do vídeo; e aos pacientes, por cederem, gentilmente, suas imagens.

### Anexo. Material suplementar

Material adicional pode ser consultado a este artigo em sua versão eletrônica disponível em [doi:10.1016/j.abdp.2022.09.026](https://doi.org/10.1016/j.abdp.2022.09.026).

### Referências

1. Schenck BR. On refractory subcutaneous abscess caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1898;93:286-90.
2. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1255-65.
3. Barros MBL, Paes RA, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev.* 2011;24:633-54.
4. Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2015;53:3-14.
5. [riocomsaude.rj.gov](http://www.riocomsaude.rj.gov.br) [Internet]. Secretaria Estadual de saúde. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO ESPOROTRICOSE N° 001/2021. Informe Técnico nº 001/2021 da SES/RJ, Cenário epidemiológico da esporotricose no estado do Rio de Janeiro - Anos de 2019 e 2020. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br>. Acesso 21 abr 2021.
6. Read SI, Sperling LC. Feline sporotrichosis. *Transmission to man.* *Arch Dermatol.* 1982;118:429-31.
7. Larsson CE, Gonçalves MA, Araujo VC, Dagli MLZ, Correa B, Fava Neto C. Esporotricose felina: aspectos clínicos e zoonóticos. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1989;31:351-8.
8. Marques SA, Franco SRVS, Camargo RMP, Dias LF, Haddad V Jr, Fabris VE. Esporotricose do gato doméstico (*Felis catus*): transmissão humana. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* 1993;35:327-30.
9. Orofino-Costa R, Macedo PMde, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: An update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol.* 2017;92:606-20.
10. de Oliveira Bento A, de Sena Costa AS, Lima SL, do Monte Alves M, de Azevedo Melo AS, Rodrigues AM, et al. The spread

- of cat-transmitted sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in Brazil towards the northeast region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15:e0009693.
11. Rodrigues AM, Della Terra PP, Gremião ID, Pereira AS, Orofino-Costa R, de Camargo ZP. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia*. 2020;185:813–42.
  12. de Carvalho JA, Beale MA, Hagen F, Fisher MC, Kano R, Bonifaz A, et al. Trends in the molecular epidemiology and population genetics of emerging *Sporothrix* species. *Stud Mycol*. 2021;100:100129.
  13. Córdoba S, Isla G, Szusz W, Vivot W, Hevia A, Davel G, et al. Molecular identification and susceptibility profile of *Sporothrix schenckii* sensu lato isolated in Argentina. *Mycoses*. 2018;61:441–8.
  14. Kano R, Okubo M, Siew HH, Kamata H, Hasegawa A. Molecular typing of *Sporothrix schenckii* isolates from cats in Malaysia. *Mycoses*. 2015;58:220–4.
  15. Rios ME, Suarez J, Moreno J, Vallee J, Moreno JP. Zoonotic sporotrichosis related to cat contact: first case report from Panama in Central America. *Cureus*. 2018;10:e2906.
  16. Falcão EMM, de Lima Filho JB, Campos DP, Valle ACFdo, Bastos FI, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Hospitalizations and deaths related to sporotrichosis in Brazil (1992-2015). *Cad Saude Publica*. 2019;35:e00109218.
  17. Rodrigues AM, de Melo Teixeira M, de Hoog GS, Schubach TMP, Pereira AS, Fernandes GF, et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7:e2281.
  18. Teixeira MM, Rodrigues AM, Tsui CKM, de Almeida LGP, Van Diepeningen AD, van den Ende BG, et al. Asexual propagation of a virulent clone complex in a human and feline outbreak of sporotrichosis. *Eukaryot Cell*. 2015;14:158–69.
  19. Rangel-Gamboa L, Martínez-Hernandez F, Maravilla P, Arenas-Guzmán R, Flisser A. Update of phylogenetic and genetic diversity of *Sporothrix schenckii* sensu lato. *Med Mycol*. 2016;54:248–55.
  20. Eudes Filho J, Santos IBD, Reis CMS, Patané JSL, Paredes V, Bernardes JPRA, et al. A novel *Sporothrix brasiliensis* genomic variant in midwestern Brazil: evidence for an older and wider sporotrichosis epidemic. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:2515–25.
  21. de Carvalho JA, Hagen F, Fisher MC, de Camargo ZP, Rodrigues AM. Genome-wide mapping using new AFLP markers to explore intraspecific variation among pathogenic *Sporothrix* species. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14:e0008330.
  22. Fernandes GF, dos Santos PO, Rodrigues AM, Sasaki AA, Burger E, de Camargo ZP. Characterization of virulence profile, protein secretion and immunogenicity of different *Sporothrix schenckii* sensu stricto isolates compared with *S. globosa* and *S. brasiliensis* species. *Virulence*. 2013;4:241–9.
  23. Zhang Y, Hagen F, Stielow B, Rodrigues AM, Samerpitak K, Zhou X, et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. *Persoonia*. 2015;35:1–20.
  24. Almeida-Paes R, de Oliveira LC, Oliveira MME, Gutierrez-Galhardo MC, Nosanchuk JD, Zancopé-Oliveira RM. Phenotypic characteristics associated with virulence of clinical isolates from the *Sporothrix* complex. *Biomed Res Int*. 2015;2015:212308.
  25. Almeida-Paes R, de Oliveira MME, Freitas DFS, do Valle ACF, Zancopé-Oliveira RM, Gutierrez-Galhardo MC. Sporotrichosis in Rio de Janeiro Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3094.
  26. Rossow JA, Queiroz-Telles F, Caceres DH, Beer KD, Jackson BR, Pereira JG, et al. A one health approach to combatting *Sporothrix brasiliensis*: narrative review of an emerging zoonotic fungal pathogen in South America. *J Fungi (Basel)*. 2020;6:247.
  27. de Miranda LHM, Silva JN, Gremião ID, Menezes RC, Almeida-Paes R, Dos Reis ÉG, et al. Monitoring fungal burden and viability of *Sporothrix* spp. in skin lesions of cats for predicting antifungal treatment response. *J Fungi (Basel)*. 2018;4:92.
  28. Ishizaki I, Ikeda M, Kurata Y. Lymphocutaneous sporotrichosis caused by accidental inoculation. *The J Dermatol*. 1979;6:321–3.
  29. Schubach TM, de Oliveira Schubach A, dos Reis RS, Cuzzi-Maya T, Blanco TC, Monteiro DF, et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro. Brazil. *Mycopathologia*. 2002;153:83–6.
  30. Fichman V, Freitas DFS, de Macedo PM, do Valle ACF, Almeida-Silva F, Zancopé-Oliveira RM, et al. Sporotrichosis after tattooing caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Mycopathologia*. 2022;187:137–9.
  31. Zheng F, Gao W, Wang Y, Chen Q, Zhang Q, Jiang X, et al. Map of dimorphic switching-24:646.
  32. García Carnero LC, Lozoya Pérez NE, González Hernández SE, Martínez Álvarez JA. Immunity and treatment of sporotrichosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4:100.
  33. Ruiz-Baca E, Pérez-Torres A, Romo-Lozano Y, Cervantes-García D, Alba-Fierro CA, Ventura-Juárez J, et al. The role of macrophages in the host's defense against *Sporothrix schenckii*. *Pathogens*. 2021;10:905.
  34. Uenotsuchi T, Takeuchi S, Matsuda T, Urabe K, Koga T, Uchi H, et al. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. *Int Immunol*. 2006;18:1637–46.
  35. Almeida SR. Therapeutic Monoclonal Antibody for Sporotrichosis. *Front Microbiol*. 2012;3:409.
  36. Bittencourt AA, Oyafuso LKM, Cavalin RF, Palhares RB, Benard G, Gimenes VMF, et al. A neglected disease Human sporotrichosis in a densely populated urban area in São Paulo, Brazil: clinical-epidemiological and therapeutic aspects. *Braz J Microbiol*. 2022;53:739–48.
  37. Freitas DFS. Dez anos de epidemia de esporotricose no estado do Rio de Janeiro: Estudo Clínico-Epidemiológico e Terapêutico Dos Casos Atendidos No Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas Entre 2005-2008 Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas] - Manguinhos (RJ): Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
  38. de Lima Barros MB, de Oliveira Schubach A, Galhardo MCG, Schubach TMP, dos Reis RS, Conceição MJ, et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro. Brazil. *Int J Dermatol*. 2003;42:677–81.
  39. Schubach TMP, Schubach A, Okamoto T, Barros MBL, Figueiredo FB, Cuzzi T, et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 Cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc*. 2004;224:1623–9.
  40. Gameiro Filho AR, Estacia CT, Gameiro RR, Vieira MLF, Socci da Costa D. Ocular and cutaneous sporotrichosis. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100885.
  41. Ferreira CP, Nery JAC, de Almeida ACO, Ferreira LC, Corte-Real S, Conceição-Silva F. Parinaud's oculoglandular syndrome associated with *Sporothrix schenckii*. *IDCases*. 2014;1:38–9.
  42. Freitas DFS, Lima IAR, Curi CL, Jordão L, Zancopé-Oliveira RM, Valle ACFdo, et al. Acute dacryocystitis: another clinical manifestation of sporotrichosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109:262–4.
  43. Clay BM, Anand VK. Sporotrichosis: nasal obstruction in an infant. *Am J Otolaryngol*. 1996;17:75–7.

44. Costa RO, de Mesquita KC, Damasco PS, Bernardes-Engemann AR, Dias CMP, Silva IC, et al. Infectious arthritis as the single manifestation of sporotrichosis: serology from serum and synovial fluid samples as an aid to diagnosis. *Rev Iberoam Micol.* 2008;25:54-6.
45. Ramos V, Astacio GSM, do Valle ACF, de Macedo PM, Lyra MR, Almeida-Paes R, et al. Bone sporotrichosis: 41 cases from a reference hospital in Rio de Janeiro. Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15:e0009250.
46. Shimizu T, Akita S, Harada Y, Oguro E, Okita Y, Shigesaka M, et al. Sporotrichal tenosynovitis diagnosed helpfully by musculoskeletal ultrasonography. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2017;56:1243-6.
47. Rippon JW. Sporotrichosis. In: Rippon JW, editor. *Medical Mycology - the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes.* WB Saunders: Philadelphia; 1988. p. 325-52.
48. Queiroz-Telles F, Buccheri R, Benard G. Sporotrichosis in immunocompromised hosts. *J Fungi (Basel).* 2019;5:8.
49. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: current status of a complex disease. *J Fungi (Basel).* 2017;3:6.
50. Benvegnú AM, Stramari J, Dallazem LND, Chemello RML, Beber AAC. Disseminated cutaneous sporotrichosis in patient with alcoholism. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50:871-3.
51. Paixão AG, Galhardo MCG, Almeida-Paes R, Nunes EP, Gonçalves MLC, Chequer GL, et al. The difficult management of disseminated *Sporothrix brasiliensis* in a patient with advanced AIDS. *AIDS Res Ther.* 2015;12:16.
52. Bonifaz A, Tirado-Sánchez A, Paredes-Solís V, Cepeda-Valdés R, González GM, Treviño-Rangel RJ, et al. Cutaneous disseminated sporotrichosis: clinical experience of 24 Cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e77-9.
53. Schechtman RC, Crignis GSND, Pockstaller MP, Azulay-Abulafia L, Quintella LP, Belo M. Molluscum-like lesions in a patient with sporotrichosis. *An Bras Dermatol.* 2011;86:1217-9.
54. Ramírez Soto MC. Differences in clinical ocular outcomes between exogenous and endogenous endophthalmitis caused by *Sporothrix*: A systematic review of published literature. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:977-82.
55. Biancardi AL, Freitas DFS, Valviessa VRG, de A, Andrade HB, de Oliveira MME, do Valle ACF, et al. Multifocal choroiditis in disseminated sporotrichosis in patients with hiv/AIDS. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11:67-70.
56. Aung AK, Teh BM, McGrath C, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: Case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. *Med Mycol.* 2013;51:534-44.
57. Orofino-Costa R, Unterstell N, Carlos Gripp A, de Macedo PM, Brota A, Dias E, et al. Pulmonary cavitation and skin lesions mimicking tuberculosis in a HIV negative patient caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Med Mycol Case Rep.* 2013;2:65-71.
58. Freitas DFS, Lima MA, de Almeida-Paes R, Lamas CC, do Valle ACF, Oliveira MME, et al. Sporotrichosis in the central nervous system caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Clin Infect Dis.* 2015;61:663-4.
59. Galhardo MCG, Silva MTT, Lima MA, Nunes EP, Schettini LEC, de Freitas RF, et al. *Sporothrix schenckii* meningitis in AIDS during immune reconstitution syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:696-9.
60. Procópio-Azevedo AC, Rabello VBS, Muniz MM, Figueiredo-Carvalho MHG, Almeida-Paes R, Zancopé-Oliveira RM, et al. Hypersensitivity reactions in sporotrichosis: A retrospective cohort of 325 patients from a reference hospital in Rio de Janeiro. Brazil (2005-2018). *Br J Dermatol.* 2021;185:1272-4.
61. Schechtman RC, Falcão EMM, Carard M, García MSC, Mercado DS, Hay RJ. Sporotrichosis: hyperendemic by zoonotic transmission, with atypical presentations, hypersensitivity reactions and greater severity. *An Bras Dermatol.* 2022;97:1-13.
62. Orofino-Costa R, Bóia MN, Magalhães GAP, Damasco PS, Bernardes-Engemann AR, Benvenuto F, et al. Arthritis as a hypersensitivity reaction in a case of sporotrichosis transmitted by a sick cat: clinical and serological follow up of 13 months. *Mycoses.* 2010;53:81-3.
63. Costa RO, Bernardes-Engemann AR, Azulay-Abulafia L, Benvenuto F, Neves M, de LP, Lopes-Bezerra LM. Sporotrichosis in pregnancy: case reports of 5 patients in a zoonotic epidemic in Rio de Janeiro. Brazil. *An Bras Dermatol.* 2011;86:995-8.
64. Vinay K, Bhattacharjee R, Bishnoi A, Chatterjee D, Rudramurthy S, Dogra S. Dermatoscopic features of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e718-20.
65. Lopes-Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, de Camargo ZP, et al. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Med Mycol.* 2018;56:126-43.
66. Hay R, Denning DW, Bonifaz A, Queiroz-Telles F, Beer K, Bustamante B, et al. The diagnosis of fungal neglected tropical diseases (Fungal NTDs) and the role of investigation and laboratory tests: an expert consensus report. *Trop Med Infect Dis.* 2019;4:122.
67. Marimón R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis* S. *globosa*, and S. *mexicana*, three new *Sporothrix* Species of clinical Interest. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3198-206.
68. Zhou X, Rodrigues AM, Feng P, de Hoog GS. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Fungal Divers.* 2014;66:153-65.
69. Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Molecular diagnosis of pathogenic *Sporothrix* species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0004190.
70. Oliveira MME, Santos C, Sampaio P, Romeo O, Almeida-Paes R, Pais C, et al. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. *Res Microbiol.* 2015;166:102-10.
71. Quintella LP, Passos SRL, do Vale ACF, Galhardo MCG, Barros MBDL, Cuzzi T, et al. Histopathology of cutaneous sporotrichosis in Rio de Janeiro: A series of 119 consecutive cases. *J Cutan Pathol.* 2011;38:25-32.
72. Pereira MA, Freitas RJ, Nascimento SB, Pantaleão L, Vilar EG. Sporotrichosis: A Clinicopathologic Study of 89 Consecutive Cases Literature Review, and New Insights About Their Differential Diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2020;42:751-5.
73. Espinosa-Texis A, Hernández-Hernández F, Lavalle P, Barba-Rubio J, López-Martínez R. Study of 50 patients with sporotrichosis. Clinical and laboratory assessment. *Gac Med Mex.* 2001;137:111-6.
74. de Lima ÍMF, Ferraz CE, Gonçalves de Lima-Neto R, Takano DM. Case Report: Sweet syndrome in patients with sporotrichosis: A 10-Case Series. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103:2533-8.
75. Freitas DFS, Valle ACF, Cuzzi T, Brandão LGP, Zancopé-Oliveira RM, Galhardo MCG. Sweet Syndrome Associated with Sporotrichosis. *Br J Dermatol.* 2012;166:212-3.
76. Espinel-Ingroff A, Abreu DPB, Almeida-Paes R, Brilhante RSN, Chakrabarti A, Chowdhary A, et al. Multicenter, international study of MIC/MEC distributions for definition of epidemiological cutoff values for *Sporothrix* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01057-1117.
77. Almeida-Paes R, Brito-Santos F, Figueiredo-Carvalho MHG, Machado ACS, Oliveira MME, Pereira AS, et al. Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2017;112:376-81.

78. Bernardes-Engemann AR, Tomki GF, Rabello VBS, Almeida-Silva F, Freitas DFS, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Sporotrichosis caused by non-wild type *Sporothrix brasiliensis* strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:893501.
79. González-Ochoa A, Figueroa ES. Polisacáridos de *Sporothrix schenckii* Intradermorreacción en el diagnóstico de la esporotricosis. *Rev Inst Salub Enferm Trop.* 1947;8:143–53.
80. Bonifaz A, Saúl A, Paredes-Solis V, Fierro L, Rosales A, Palacios C, et al. Sporotrichosis in childhood: clinical and therapeutic experience in 25 patients. *Pediatr Dermatol.* 2007;24:369–72.
81. Estrada-Castañón R, Chávez-López G, Estrada-Chávez G, Bonifaz A. Report of 73 cases of cutaneous sporotrichosis in Mexico. *An Bras Dermatol.* 2018;93:907–9.
82. Bernardes-Engemann AR, Costa RO, Miguens BP, Penha CVL, Neves E, Pereira BAS, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. *Med Mycol.* 2005;43:487–93.
83. Bernardes-Engemann AR, de Lima Barros M, Zeitune T, Russi DC, Orofino-Costa R, Lopes-Bezerra LM. Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: A follow-up study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak. *Med Mycol.* 2015;53:28–33.
84. Costa RO, Macedo PMde, Carvalhal A, Bernardes-Engemann AR. Use of potassium iodide in dermatology: Updates on an old drug. *An Bras Dermatol.* 2013;88:396–402.
85. Macedo PM, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: Study of efficacy and safety in 102 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:719–24.
86. Sharma R, Mahajan VK, Singh Chauhan P, Mehta KS, Sharma A, Sharma J. The clinico-epidemiological characteristics and therapeutic experience of 152 patients with cutaneous sporotrichosis: A 10-year retrospective study from India. *Int J Dermatol.* 2021;60:99–106.
87. Hayashi S, Ishikawa S, Ishii E, Koike M, Kaminaga T, Hama-saki Y, et al. Anti-inflammatory effects of potassium iodide on SDS-induced murine skin inflammation. *J Invest Dermatol.* 2020;140:2001–8.
88. da Rocha RFDB, Schubach TMP, Pereira SA, Dos Reis EG, Carvalho BW, Gremião IDF. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. *J Small Anim Pract.* 2018;59:720–1.
89. Francesconi G, Francesconi do Valle AC, Passos SL, de Lima Barros MB, de Almeida Paes R, Curi ALL, et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. *Mycopathologia.* 2011;171:349–54.
90. Takenaka M, Yoshizaki A, Utani A, Nishimoto K. A survey of 165 sporotrichosis cases examined in Nagasaki prefecture from 1951 to 2012. *Mycoses.* 2014;57:294–8.
91. Tang MM, Tang JJ, Gill P, Chang CC, Baba R. Cutaneous sporotrichosis: A six-year review of 19 cases in a Tertiary Referral Center in Malaysia. *Int J Dermatol.* 2012;51:702–8.
92. Borba-Santos LP, Rodrigues AM, Gagini TB, Fernandes GF, Castro R, de Camargo ZP, et al. Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* isolates to amphotericin B, azoles, and terbinafine. *Med Mycol.* 2015;53:178–88.
93. Wiederhold NP, Pennick GJ, Dorsey SA, Furmaga W, Lewis JS, Patterson TF, et al. A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:424–31.
94. Rüping MJGT, Albermann N, Ebinger F, Burckhardt I, Beisel C, Müller C, et al. Posaconazole concentrations in the central nervous system. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1468–70.
95. Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day<sup>-1</sup>) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. *Mycoses.* 2004;47:62–8.
96. Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250 mg/day): An effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1273–6.
97. Bennett JE. Antimicrobianos - Agentes Antifúngicos. In: Goodman & Gilman: As bases Farmacológicas da Terapêutica. McGraw-Hill Interamericana do Brasil Ltda; 2001. p. 979–80.
98. Fichman V, Freitas DFS, do Valle ACF, de Souza RV, Curi ALL, Valette-Rosalino CM, et al. Severe sporotrichosis treated with amphotericin B: A 20-year cohort study in an endemic area of zoonotic transmission. *J Fungi (Basel).* 2022;8:469.
99. McGinnis MR, Nordoff N, Li RK, Pasarell L, Warnock DW. *Sporothrix schenckii* sensitivity to voriconazole, itraconazole and amphotericin B. *Med Mycol.* 2001;39:369–71.
100. Fichman V, Macedo PM, Freitas DFS, Valle ACF, Almeida-Silva F, Bernardes-Engemann AR, et al. Zoonotic sporotrichosis in renal transplant recipients from Rio de Janeiro. *Brazil. Transpl Infect Dis.* 2021;23:e13485.
101. Borba-Santos LP, Gagini T, Ishida K, de Souza W, Rozental S. Miltefosine is active against *Sporothrix brasiliensis* isolates with in vitro low susceptibility to amphotericin B or itraconazole. *J. Med. Microbiol.* 2015;64:415–22.
102. Fichman V, Valle ACFdo, de Macedo PM, Freitas DFS, Oliveira MMEde, Almeida-Paes R, et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis in four pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12:e0006434.
103. Badgwell Doherty C, Doherty SD, Rosen T. Thermo-therapy in dermatologic infections. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:909–27, quiz 928.
104. Ferreira CP, do Valle ACF, Freitas DFS, Reis R, Galhardo MCG. Pregnancy during a sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro. *Brazile. Int J Gynaecol Obstet.* 2012;117:294–5.
105. Hiruma M, Katoh T, Yamamoto I, Kagawa S. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. *Mykosen.* 1987;30:315–21.
106. Fichman V, do Valle ACF, Freitas DFS, Sampaio FMS, Lyra MR, de Macedo PM, et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis: Experience with 199 cases. *Br J Dermatol.* 2019;180:1541–2.
107. Sampaio FMS, Oliveira DS, Freitas DFS, Francesconi do Valle AC. Electrosurgery as adjuvant therapy for cutaneous sporotrichosis. *Dermatol Surg.* 2020;46:140–2.
108. Gilaberte Y, Aspiroz C, Alejandro MC, Andres-Ciriano E, Fortuño B, Charlez L, et al. Cutaneous sporotrichosis treated with photodynamic therapy: An in vitro and in vivo study. *Photomed Laser Surg.* 2014;32:54–7.
109. Barbaryan A, El Atrouni W, Bailuc S, Jones MW, Bhakta M, Mahmoud KH, et al. Isolated *Sporothrix schenckii* monoarthritis. *Case Rep Infect Dis.* 2018, 9037657.
110. Sendrasoa FA, Ranaivo IM, Sata M, Razanakoto NH, Andrianarison M, Ratovonjanahary V, et al. Osteoarticular sporotrichosis in an immunocompetent patient. *Med Mycol Case Rep.* 2021;32:50–2.
111. Appenzeller S, Amaral TN, Amstalden EMI, Bertolo MB, Neto JFM, Samara AM, et al. *Sporothrix schenckii* infection presented as monoarthritis: Report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006;25:926–8.
112. Aung AK, Spelman DW, Thompson PJ. Pulmonary sporotrichosis: An evolving clinical paradigm. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:756–66.
113. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al., American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society Statement: Treat-

- ment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128.
114. Rojas FD, Fernández MS, Lucchelli JM, Lombardi D, Malet J, Vetrivano ME, et al. Cavitory pulmonary sporotrichosis: Case report and literature review. *Mycopathologia.* 2017;182:1119-23.
115. Amirali MH, Liebenberg J, Pillay S, Nel J. Sporotrichosis in renal transplant patients: Two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep.* 2020;14:79.
116. Barros MBL, Schubach AO, do Valle ACF, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:529-35.
117. Falcão EMM, Pires MC, de S, Andrade HB, Gonçalves MLC, Almeida-Paes R, do Valle ACF, et al. Zoonotic sporotrichosis with greater severity in Rio de Janeiro Brazil: 118 hospitalizations and 11 deaths in the last 2 decades in a reference institution. *Med Mycol.* 2020;58:141-3.
118. Moreira JAS, Freitas DFS, Lamas CC. The Impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: A systematic review. *Infection.* 2015;43:267-76.
119. Thompson GR, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, 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.* 2021;21:e364-74.
120. Vilela R, Souza GF, Fernandes Cota G, Mendoza L. Cutaneous and meningeal sporotrichosis in a HIV patient. *Rev Iberoam Micol.* 2007;24:161-3.
121. Freitas DFS, Hoagland BS, do Valle ACF, Fraga BB, de Barros MB, Schubach AO, et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: Report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol.* 2012;50:170-8.
122. Gremião IDF, Oliveira MME, Miranda LHM, Freitas DFS, Pereira SA. Geographic Expansion of Sporotrichosis. Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:621-4.