



FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM INFECTOLOGIA

ANANDA CRUZ SANTOS

CARÁTER OPORTUNISTA DA ESPOROTRICOSE EM COINFECÇÃO COM HIV:
RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

SALVADOR – BA

2024

ANANDA CRUZ SANTOS

CARÁTER OPORTUNISTA DA ESPOROTRICOSE EM COINFECÇÃO COM HIV: RELATO DE
CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade Federal da Bahia, como requisito obrigatório para conclusão do Programa de Residência Médica em Infectologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Orientadora: Dra. Miralba Freire de Carvalho Ribeiro da Silva.

SALVADOR – BA

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
COMISSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA – COREME
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROF. EDGARD SANTOS
MATERNIDADE CLIMÉRIO DE OLIVEIRA



TERMO DE APROVAÇÃO

Parecer do trabalho de Conclusão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, como pré-requisito obrigatório para a conclusão do Programa de Residência Médica em Infectologia.

Aluno: Ananda Cruz Santos

Professor-Orientador: Miralba Freire de Carvalho Ribeiro da Silva

Título: Caráter oportunista da esporotricose em coinfeção com HIV – relato de caso e revisão de literatura

Relevância: *Trata-se de assunto atípico da
dessa em parte de aula, o que exige
conhecimento em nível que é raro
do estudante e remete do texto.*

Avaliação do desempenho do(a) aluno(a):

A aluna realizou as atividades com responsabilidade, interesse, cumprindo adequadamente as etapas devidas.

NOTA:

10,0

Salvador, *13* de *de Junho* de 20 *24*.

Miralba Freire de C. R. da Silva
Dra. Miralba Freire de C. R. da Silva
CREMEB: 8761
CPF: 505.391.755-87

Dra. Miralba Freire de Carvalho Ribeiro da Silva
Professora-orientadora
Supervisora do Programa de Residência Médica de Infectologia
HUPES/MCO/UFBA

RESUMO

A esporotricose é uma zoonose endêmica no Brasil, causada pelo fungo dimórfico do gênero *Sporothrix*. Há inoculação traumática através de material orgânico contaminado ou arranhadura/mordeduras de animais doentes. A apresentação cutânea da esporotricose é a mais prevalente e subdivida em linfocutânea, cutânea fixa e inoculação múltipla. A doença disseminada ocorre por disseminação hematogênica e é mais frequente em pacientes imunossuprimidos, sobretudo aqueles portadores do vírus de imunodeficiência humana (HIV) com baixa contagem de células T CD4+. O padrão ouro para o diagnóstico é cultura com isolamento e identificação do *Sporothrix spp.* em amostras das lesões. O tratamento da esporotricose tem como pilar fundamental o uso de antifúngicos, sendo o itraconazol a droga de escolha para o tratamento das formas cutâneas localizadas e a anfotericina para casos disseminados e graves. No relato apresentado, é descrito o caso de um paciente de 31 anos, masculino, com esporotricose disseminada como manifestação clínica de AIDS. Tratado com primeiro curso de anfotericina B desoxicolato com dose total acumulada de 750 mg em 14 dias e depois de semanas, mais 12.600 mg de anfotericina complexo lipídico em 42 dias, seguido do uso de itraconazol por 8 meses até o abandono. A esporotricose disseminada de caráter oportunista em pacientes vivendo com HIV apresenta-se como um desafio terapêutico e seus desfechos favoráveis dependem de um diagnóstico rápido e terapia adequada.

Palavras chave: “Esporitricose”; “Esporitricose disseminada”; “HIV”, “Esporitricose oportunista”

ABSTRACT

Sporotrichosis is an endemic zoonosis in Brazil, caused by the dimorphic fungus of the genus *Sporothrix*. Traumatic inoculation occurs through contaminated organic material or scratches/bites from sick animals. The cutaneous presentation of sporotrichosis is the most prevalent and is subdivided into lymphocutaneous, fixed cutaneous and multiple inoculation. Disseminated disease occurs by hematogenous dissemination and is more frequent in immunosuppressed patients, especially those with the human immunodeficiency virus (HIV) and low CD4+ T cell counts. The gold standard for diagnosis is culture with isolation and identification of *Sporothrix* spp. in samples from lesions. The treatment of sporotrichosis is based on the use of antifungals, with itraconazole being the drug of choice for the treatment of localized cutaneous forms and amphotericin for disseminated and severe cases. The report describes the case of a 31-year-old male patient with disseminated sporotrichosis as a clinical manifestation of AIDS. He was treated with a first course of amphotericin B deoxycholate with a total cumulative dose of 750 mg in 14 days and, after several weeks, another 12,600 mg of amphotericin lipid complex in 42 days, followed by the use of itraconazole for 8 months until abandonment. Disseminated opportunistic sporotrichosis in patients living with HIV presents a therapeutic challenge and its favorable outcomes depend on a rapid diagnosis and appropriate therapy.

Keywords: “Disseminated sporotrichosis”, “sporotrichosis”, “opportunistic sporotrichosis”; “HIV”

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	06
2. JUSTIFICATIVA	08
3. REVISÃO DE LITERATURA	09
3.1 – ETIOPATOGENIA	09
3.2 – EPIDEMIOLOGIA	11
3.3 – MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	12
3.4 – DIAGNÓSTICO	14
3.5 – TRATAMENTO	16
4 – OBJETIVOS	18
4.1 – OBJETIVOS GERAIS	18
4.2 – OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
5 – METODOLOGIA	18
5.1 – DESENHO DO ESTUDO E SELEÇÃO DO CASO	19
5.2 – COLETA DE DADOS E REVISÃO DA LITERATURA	19
5.3 – QUESTÕES ÉTICAS	19
6 – RELATO DE CASO	20
7 – DISCUSSÃO	24
8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
9 – REFERÊNCIAS	29

1- Introdução

A esporotricose é uma zoonose endêmica no Brasil, que ganha importância crescente na saúde pública nas últimas décadas. A América Latina, sobretudo Brasil e México, constitui uma das principais áreas de endemicidade juntamente com Ásia, especialmente Índia e China (OMS, 2023). Em 2019, o Estado do Rio de Janeiro, notificou 1586 casos da doença, sendo 990 em mulheres e 596 em homens (MARTINELLI et al., 2022, OROFINO-COSTA et al., 2017).

Trata-se de uma micose subaguda granulomatosa cutânea, causada pelo fungo dimórfico do gênero *Sporothrix* (OROFINO-COSTA et al., 2017). Seu habitat é o solo e superfícies vegetais como casca de árvores, farpas, espinhos e lascas de madeira, onde permanecem na forma filamentosa (SILVA et al., 2020; OROFINO-COSTA et al., 2022). Por se tratar de um fungo dimórfico, com o aumento da temperatura acima de 37°C assume a forma de levedura, que apresenta capacidade de parasitismo em mamíferos (ALMEIDA; ALMEIDA, 2015; SIQUEIRA, 2024). A infecção pelo *Sporothrix sp* ocorre majoritariamente por inoculação traumática através de material orgânico contaminado ou arranhadura/mordeduras de animais doentes, principalmente gatos. A espécie *S. brasiliensis* tem transmissão zoonótica e é a espécie de maior relevância em Saúde Pública no Brasil (BRASIL, 2010; SHARMA et al., 2022; PARANÁ, 2024).

A partir das manifestações clínicas, a esporotricose é classificada em forma cutânea, mucosa, osteoarticular e sistêmica. Sendo a apresentação cutânea a mais prevalente e subdivida em linfocutânea, cutânea fixa e inoculação múltipla (OROFINO-COSTA et al., 2022). A apresentação e curso clínico da doença dependem da quantidade de inóculo, virulência do patógeno e principalmente da resposta imune do hospedeiro (OROFINO-COSTA et al., 2022; SIQUEIRA, 2024; FICHMAN, 2022). A doença disseminada ocorre por disseminação hematogênica e é mais frequente em pacientes imunossuprimidos, sobretudo aqueles portadores do vírus de imunodeficiência humana (HIV) com baixa contagem de células T CD4+. Há maior risco também do acometimento disseminado da esporotricose em receptores de transplante,

pacientes oncológicos e uso de imunossupressores (corticosteróides, antagonistas do fator de necrose tumoral) (FICHMAN, 2022, SCHECHTMAN *et al.*, 2022).

O padrão ouro para o diagnóstico é cultura com isolamento e identificação do *Sporothrix spp.* em amostras das lesões. Entretanto, diante da apresentação clínica, geralmente a forma linfocutânea típica, e a exposição epidemiológica (contato com animal doente) é possível também realizar o diagnóstico clínico-epidemiológico (PARANÁ, 2024). Além disso, há outros métodos diagnósticos como exame micológico direto e histopatológico, porém apresentam menor sensibilidade (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Devido às suas múltiplas formas de apresentação clínica, existem uma grande gama de diagnósticos diferenciais da esporotricose, sendo os principais deles: leishmaniose, carcinoma basocelular e espinocelular, paracoccidioidomicose, histoplasmose e coccidioidomicose (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022; PARANÁ, 2024).

O tratamento da esporotricose tem como pilar fundamental o uso de antifúngicos, sendo o itraconazol a droga de escolha para o tratamento das formas cutâneas localizadas. A terbinafina pode ser usada em caso de contraindicação ao uso do itraconazol ou em crianças maiores que 2 anos (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). A anfotericina B desoxicolato ou formulação lipídica surge como droga de escolha para o tratamento de esporotricose disseminada e ameaçadora à vida (FICHMAN, 2022, SCHECHTMAN *et al.*, 2022). O uso de terapia adjuvante como termoterapia, crioterapia e eletrocirurgia também são descritos na literatura (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). A cura é definida a partir do desaparecimento completo das lesões com reepitelização da pele (BRASIL, 2010; PARANÁ, 2024).

2 – Justificativa

A esporotricose, diante da sua alta incidência no Brasil e grande potencial de gravidade em pacientes imunossupressos, constitui um importante problema de saúde pública e econômica no país. É importante considerar a expansão do uso de terapias imunossupressoras para doenças autoimunes e avanço no tratamento quimio e imunoterápicos de neoplasias, o que nos alerta para o aumento na incidência de esporotricose disseminada de caráter oportunista. Esses casos apresentam-se como um desafio terapêutico e seus desfechos favoráveis dependem de um diagnóstico rápido e terapia adequada. Por isso, é fundamental a produção científica acerca do tema para construir e disseminar conhecimento sobre a esporotricose. Além de conscientizar profissionais de saúde, autoridades de saúde pública e população em geral quanto a importância da prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequado da doença.

3 – Revisão da literatura

3.1 – Etiopatogenia:

Historicamente o *Sporothrix schenckii* era definido como espécie única causadora da esporotricose, entretanto, após a evolução da biologia molecular, determinaram-se 6 espécies patogênicas filogeneticamente distintas: *Sporothrix albicans*, *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix luriei*, *Sporothrix mexicana* e *S. schenckii* (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). No Brasil, *S. brasiliensis* é o principal agente etiológico da esporotricose humana e animal, além de estar associado a casos clínicos mais graves com formas disseminadas (FERNANDES G. et al., 2023). Ainda há localidades no país com indisponibilidade dos testes moleculares e assim impossibilidade de identificação da espécie do *Sporothrix spp.* (MARTINELLI et al., 2022).

Sporothrix spp. são fungos dimórficos. Em temperatura ambiente, permanecem na forma filamentosa, que é saprófita do ambiente. Já as estruturas leveduriformes são encontradas em parasitismo no tecido do hospedeiro ou in vitro a 35° -37 °C (SHARMA et al., 2022; PARANÁ, 2024). As vias de transmissão da esporotricose estão intimamente relacionadas com seu dimorfismo estrutural, sendo elas: sapronótica e zoonótica. Na contaminação sapronótica, há inoculação transcutânea traumática do fungo na sua forma filamentosa com materiais orgânicos de origem vegetal. No Brasil, é principalmente causada por *S. schenckii* (OROFINO-COSTA et al., 2022; SIQUEIRA, 2024). Na transmissão zoonótica, a inoculação acontece através de mordida e arranhaduras de animais infectados, geralmente gatos. O *S. brasiliensis* é a principal espécie associada a essa forma de infecção (MARTINELLI et al., 2022).

Após a inoculação, há transformação estrutural do fungo para a forma leveduriforme e a partir da interação entre a parede celular do *Sporothrix spp* e o sistema imune do hospedeiro, é ativada a resposta imune Th1 predominantemente (OROFINO-COSTA et al., 2022; BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Há produção de citocinas inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa e interferon gama, além de importante envolvimento de macrófagos, células dendríticas, linfócitos T CD4+ e CD8+. A resposta imune adequada é

fundamental para controle da infecção e reação granulomatosa (OROFINO-COSTA et al., 2022). Desta forma, pacientes portadores de infecção pelo HIV com baixa contagem de CD4 e usuários de drogas imunossupressoras, sobretudo inibidor de TNF-alfa, tem maior risco de acometimento disseminado da esporotricose (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017; OROFINO-COSTA et al., 2022).

3.2 – Epidemiologia

A Organização Mundial de Saúde inclui a esporotricose humana na lista de doenças tropicais negligenciadas e estima entre 25 a 100 por 100 mil pessoas em áreas endêmicas (OMS, 2023). Entretanto, globalmente não há dados epidemiológicos oficiais. Há relatos de casos nos continentes europeu, africano, asiático e americano, sobretudo na América latina. Na África do Sul, Simon *et al.* (1997) relatou 3300 casos entre 1941 e 1943 (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Hernandez-Castro *et al.* (2022) reúne 1460 casos relatados de infecção por *Sporothrix* na América do Norte.

Inicialmente, a esporotricose era entendida como uma doença ocupacional com maior incidência em áreas rurais, associada à agricultura, mineração e outras atividades campestres (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Foi demonstrado que entre as infecções por *S. schenckii*, 17% ocorreram em trabalhadores florestais, 17% em jardineiros e 10% em outras profissões relacionadas ao solo como agricultores (RODRIGUES *et al.*, 2022). Nas últimas décadas, houve urbanização da doença, principalmente no Brasil, após consolidação do gato doméstico como reservatório do *S. braziliensis* e sua participação na cadeia de transmissão. Alzuguir (2019) demonstra que a doença no Rio de Janeiro afeta principalmente mulheres em condições de vulnerabilidade socioeconômicas, frequentemente associadas a regiões com maior aglomeração de pessoas e animais e condições precárias de saneamento básico.

Diante do cenário de grande relevância para saúde pública, a esporotricose humana foi incluída na lista de doenças de notificação compulsória em alguns estados brasileiros, entre eles: Rio de Janeiro, Minas Gerais, Pernambuco, Espírito Santos e Bahia (BRASIL, 2014; BAHIA, 2023). Na Bahia até a Semana Epidemiológica 44 de 2023 foram notificados 633 casos de esporotricose humana, distribuídos em trinta e três municípios e a ocorrência de esporotricose em felinos de 1841 casos, distribuídos em 9 municípios (BAHIA, 2023).

3.3 – Manifestações clínicas

A esporotricose é uma micose, cuja apresentação clínica é muito diversa, variando de acordo com virulência da espécie, tamanho do inóculo e resposta imune do hospedeiro (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Rufino *et al.* (2022) propõem uma classificação clínica em forma cutânea, dividida em linfocutânea, cutânea fixa e inoculação múltipla; mucosa; osteoarticular; sistêmica e imunorreativa. Entretanto, a classificação mais empregada na literatura define: forma cutânea (linfocutânea, fixa e disseminada) e a extracutânea (mucosa, osteoarticular, pulmonar) (SOUZA, 2022).

A linfocutânea é a apresentação clínica mais comum, representando até 90% dos casos (BITTENCOURT, A et al., 2022). Há o surgimento de uma pápula ou pústula eritematosa no local da inoculação, que evolui, após dias ou semanas, com formação de um nódulo associado ou não com ulceração ou fistulização e drenagem purulenta (OROFINO-COSTA et al., 2022). Com a progressão da doença, há acometimento do trajeto linfático e formação de novos nódulos. Classicamente esse sinal clínico é denominado de “rosário esporotricótico”.

Na forma cutânea fixa, a doença permanece restrita ao local de inoculação do fungo sem envolvimento de tecido linfático (SIQUEIRA, 2024). Corresponde a cerca de 25% dos casos e está associada a cepas menos virulentas e melhor atividade imune do hospedeiro. Classicamente são lesões papulonodulares, mas podem ser crostosas, verrucosas e ulceradas (ALMEIDA-PAES et al., 2007; SCHECHTMAN *et al.*, 2022). Nos casos de inoculação múltipla, há relato de múltiplos traumas por arranhaduras ou mordeduras de animais, apresentando lesões polimórficas em sítios não contíguos, sem acometimento sistêmico (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022).

Na esporotricose cutânea disseminada, há lesões múltiplas disseminadas por todo o corpo sem relação com o local de inoculação (SOUZA, 2022). Suspeita-se de disseminação hematogênica com possibilidade de isolamento de *Sporothrix spp.* em hemoculturas, comprovando a fungemia (MORGAN et al., 1984). É rara em humanos, com incidência estimada de menos 1% (GONDIM; LEITE, 2020). A infecção pelo HIV com baixa contagem de CD4+ é descrita como um dos principais fatores de risco para a esporotricose cutânea disseminada,

entretanto outras formas de imunossupressão são descritas como doença hematológica, neoplasias hematológicas, transplantes, diabetes e uso de imunossupressores (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022).

A esporotricose ocular é a forma mais comum no envolvimento de mucosas. A inoculação não necessariamente é traumática, podendo ocorrer via hematogênica, via aerossóis após espirros do animal infectado ou através das mãos contaminadas do hospedeiro (DE LIMA-BARROS *et al.*, 2003, OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). A esporotricose conjuntival é caracterizada por granulomas na conjuntiva palpebral, já na esporotricose palpebral há lesões papulonodulares e/ou ulcerativas (RAMÍREZ-SOTO; TIRADO-SÁNCHEZ; BONIFAZ, 2021).

O acometimento de ossos e articulações ocasiona lesões granulomatosas e/ou lesões líticas, características de osteomielite, sobretudo de tíbia, carpo e metacarpo e ulna (RAMÍREZ-SOTO; TIRADO-SÁNCHEZ; BONIFAZ, 2021). Também há relatos de derrames articulares principalmente em tornozelo e joelho. Lederer *et al.* (2016) demonstra associação entre esporotricose óssea e alcoolismo (23%) e infecção pelo HIV (14,2%). Há descrição de casos de envolvimento ósseo unifocal por contiguidade da lesão cutânea primária, sem associação com imunossupressão (FREITAS *et al.*, 2010).

3.4 – Diagnóstico

A identificação do *Sporothrix spp.* através de cultura é o método padrão-ouro para diagnóstico da esporotricose (BRASIL, 2010; BITTENCOURT, A et al., 2022; PARANÁ, 2024). O melhor rendimento do método acontece quando as amostras coletadas são pus e secreção das lesões, porém pode ser realizado com material orgânico, como urina, sangue, líquido sinovial, fragmento de pele e escarro (OROFINO-COSTA et al., 2022). Ao exame microscópico da cultura em temperatura ambiente, apresentam-se hifas hialinas, delgadas, septadas e ramificadas com conídios unicelulares ovais ou piriformes com aparência de cachos ou buquê (SOUZA, 2022). A cultura é um método diagnóstico de baixo custo, cujas limitações são: incapacidade de determinar a espécie e sensibilidade variável de acordo com o tipo de amostra, tratamento prévio com antifúngicos e contaminação bacteriana/ fúngica (PARANÁ, 2024; SIQUEIRA, 2024).

A identificação molecular ocorre a partir do sequenciamento de DNA, através de amplificação de fragmentos gênicos pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), assim permite a diferenciação entre espécies de *Sporothrix* (OROFINO-COSTA et al., 2022; SOUZA, 2022). MALDI-TOF (espectrometria de massa por ionização com dessorção a laser assistida por matriz e analisador de tempo de voo) é um método que permite identificação de *Sporothrix spp.* baseada no perfil de proteínas ribossomais. Sua confiabilidade e precisão são não inferiores aos métodos moleculares atuais (OLIVEIRA et al., 2015).

A identificação do *Sporothrix spp.* através de cultura é o método padrão-ouro para diagnóstico da esporotricose (BRASIL, 2010; BITTENCOURT, A et al., 2022; PARANÁ, 2024). O melhor rendimento do método acontece quando as amostras coletadas são pus e secreção das lesões, porém pode ser realizado com material orgânico, como urina, sangue, líquido sinovial, fragmento de pele e escarro (OROFINO-COSTA et al., 2022). Ao exame microscópico da cultura em temperatura ambiente, apresentam-se hifas hialinas, delgadas, septadas e ramificadas com conídios unicelulares ovais ou piriformes com aparência de cachos ou buquê (SOUZA, 2022). A cultura é um método diagnóstico de baixo custo, cujas limitações são: incapacidade de determinar a espécie e sensibilidade variável de acordo com o tipo de amostra, tratamento prévio com antifúngicos e contaminação bacteriana/ fúngica (PARANÁ, 2024; SIQUEIRA, 2024).

A microscopia direta apresenta baixa sensibilidade, que pode ser aperfeiçoada com a coloração com Giemsa. (SOUZA, 2022). Em pacientes imunocomprometidos com elevada carga fúngica, a sensibilidade do teste é maior e há visualização de leveduras redondas, ovais ou alongadas, descritas como “em forma de charuto” (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). O exame micológico direto é mais sensível em felinos com sensibilidade de quase 85% em comparação à cultura. O exame histopatológico também possui baixa sensibilidade em humanos, com achados inespecíficos (SOUZA, 2022; SIQUEIRA, 2024). O infiltrado granulomatoso crônico é o padrão histológico mais descrito (OROFINO-COSTA et al., 2022).

O teste de suscetibilidade a antifúngicos é realizado através de microdiluição com inóculo obtido a partir de cultura de *Sporothrix spp* na forma filamentosa ou na sua fase leveduriforme (SOUZA, 2022; SCHECHTMAN et al., 2022). Antifúngicos como itraconazol, terbinafina, posaconazol e anfotericina B que apresentam ação contra *Sporothrix spp*. com perfis variados de suscetibilidade antifúngica devem ser incluídos nos TSA de espécies patogênicas humanas (ALMEIDA-PAES et al., 2007; OROFINO-COSTA et al., 2022).

3.5 – Tratamento

O itraconazol é a droga de escolha para o tratamento da esporotricose linfocutânea, cutânea fixa e osteoarticular. Além de ser utilizada após conclusão da primeira fase do tratamento com a anfotericina nos casos de esporotricose disseminada e sistêmica. O itraconazol é um triazólico sintético, lipossolúvel, com ação fungistática, que atua inibindo a síntese do ergosterol na membrana citoplasmática, interferindo com o crescimento do fungo (SOUZA, 2022; RODRIGUES, 2022). É um fármaco caracterizado por sua excelente tolerabilidade e posologia confortável, sendo disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Apesar do mínimo potencial tóxico, há relatos de hepatotoxicidade e potencial teratogênico (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). A dose do itraconazol recomendada é 100 mg/dia no tratamento da forma linfocutânea e 400 mg/dia para forma osteoarticular (BRASIL, 2010; SOUZA, 2022; PARANÁ, 2024). KAUFMAN *et al.* (2007) demonstrou que a taxa de cura entre os casos de esporotricose cutânea e linfocutânea foi de 90% e 100%, respectivamente.

Outro inibidor da síntese de ergosterol usado para tratamento da esporotricose é a terbinafina. É indicada no tratamento da forma cutânea em humanos quando o itraconazol não pode ser usado. A dose recomendada é de 250-500 mg/dia para adultos (RODRIGUES, 2022; OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). Os principais efeitos adversos são dor de cabeça, alteração do paladar, desconforto gastrointestinal, neutropenia e fotossensibilização (SOUZA, 2022).

A anfotericina B está indicada no tratamento das formas disseminadas e sistêmicas, mais graves e potencialmente ameaçadora à vida. É um antibiótico macrolídeo poliênico e tem ação fungicida de amplo espectro, cujo mecanismo de ação é atribuído à sua ligação ao ergosterol e ao dano oxidativo (KAUFMAN *et al.*, 2007; SOUZA, 2022). Preferencialmente em formulações lipídicas, fornecidas pelo Sistema Único de Saúde, é considerada a droga de primeira escolha no tratamento da esporotricose em casos graves até que ocorra melhora clínica, seguida, então, pelo itraconazol 200 mg duas vezes ao dia até completar um ano de tratamento (SOUZA, 2022; RODRIGUES, 2022). A dose recomendada é 0,25 a 1 mg/kg/dia na forma de desoxicolato e de 3 a 5 mg/kg/dia

nas formas lipídicas (KAUFMAN *et al.*, 2007). Esse fármaco tem alto potencial nefrotóxico e cardiotoxico, sendo necessária vigilância clínica (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022).

4 – Objetivos

4.1 – Objetivo geral

Relatar o caso de um paciente com coinfeção esporotricose cutânea disseminada e infecção pelo HIV e revisar a literatura sobre a esporotricose em pessoas vivendo com HIV/AIDS, discutindo os aspectos da apresentação e desfechos clínicos diante do seu caráter oportunista nessa população.

4.2 – Objetivo específico

1. Detalhar e atualizar os parâmetros etiopatológicos, epidemiológicos, manifestações clínicas, diagnóstico laboratorial e tratamento da esporotricose;
2. Relatar e discutir os aspectos evolução clínica e tratamento da esporotricose em pacientes coinfectados pelo HIV.

5 – Metodologia

5.1 – Desenho do estudo e seleção do caso

Trata-se de um relato de caso com revisão de literatura de um paciente com diagnóstico de esporotricose cutânea disseminada e infecção pelo HIV.

5.2 – Coleta de dados e revisão de literatura

Realizada a coleta de dados por meio de revisão do prontuário eletrônico da instituição (Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários - AGHU). A pesquisa bibliográfica dos artigos sobre o tema foi executada através dos bancos de dados do Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Scielo (<http://scielo.org/>), período de 1970 até o presente. Os termos de busca incluíram uma combinação de palavras-chave específicas: “Sporotrichosis AND HIV”, “Sporotrichosis AND AIDS”, “Sporotrichosis AND HIV AND Case reports”, “Sporotrichosis AND HIV AND Case series”, “Sporotrichosis AND HIV AND Clinical cases”, “Sporotrichosis AND AIDS AND Case reports”, “Sporotrichosis AND AIDS AND Case series”, “Sporotrichosis AND AIDS AND Clinical cases”, “Disseminated sporotrichosis”, “Disseminated cutaneous sporotrichosis”, “Visceral sporotrichosis”, “Esporotricose disseminada” e “Esporotricose AND HIV”.

5.3 – Questões éticas

Foi fornecido um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) explicando sobre a natureza do trabalho em questão, da privacidade dos dados e do seu uso para fins acadêmicos. O termo foi assinado pelo paciente, autorizando o uso dos seus dados e do seu prontuário para o trabalho em questão. Além disso, para preservar a identidade do paciente, as imagens das lesões em face foram taxadas.

6 – RELATO DE CASO

Paciente de 31 anos, natural e procedentes de Salvador-BA, ajudante de construção civil, sem comorbidades conhecidas, internado no Hospital Universitário Professor Edgar Santos, por quadro de múltiplas úlceras rasa, ovaladas em todo corpo, incluindo face, pálpebras e couro cabeludo, com bordas pouco elevadas, fundo limpo e eritematoso e algumas com secreção seropurulenta e crostas melicéricas e hemáticas. Relatou surgimento das lesões há 6 meses da admissão com pequenas úlceras em membros inferiores, que progrediram em tamanho e número de maneira ascendente. Associado ao quadro dermatológico, apresentava febre intermitente com temperatura máxima aferida de 38° e perda de peso estimada de 25 Kg no período. Afirmava contato domiciliar com 15 gatos e não sabia referir o estado de saúde dos animais. Paciente previamente usou penicilina benzatina e ivermectina sem melhora do quadro.



Figura 1: lesões em face na admissão hospitalar



Figura 2: Lesões em tronco e membros superiores na admissão hospitalar

Durante investigação diagnóstica, apresentou anti-HIV reagente, carga viral 68.160 cópias/ ml e CD4 37 cél/mm³. O exame micológico direto foi negativo. A biópsia da lesão evidenciou epiderme ulcerada, com histiócitos espumosos. Dentro dos histiócitos, havia inúmeras leveduras agrupadas, pequenas e ovais, de contornos bem delimitados. Foi realizada pesquisa de fungos pelo PAS e Grocott com resultado positivo, ressaltando a presença de inúmeros esporos, alguns com brotamento. A cultura em ágar-Sabouraud fragmento de tecido apresentou crescimento de *Sporothrix spp*, que com micromorfologia revelou finas hifas hialinas septadas e ramificadas que originaram conidióforos que formavam conídios arredondados que assumem um aspecto floral de uma margarida. A tomografia de tórax apontava linfonomegalias axilares bilateralmente, sem outros achados adicionais. Foi submetido também a avaliação oftalmológica que constatou acometimento restrito a pálpebras, sem endoftalmite.

Após o diagnóstico de esporotricose cutânea disseminada com acometimento ocular, o tratamento foi iniciado com Anfotericina B desoxicolato, além de profilaxias para pneumocistose com sulfametoxazol/trimetoprima e para Complexo *Mycobacterium avium* com azitromicina, cuidados locais, orientados pela equipe de estomoterapia, com petrolato e hidrogel nas lesões crostosas e sulfadiazina de prata nas lesões em face. Diante da suspeita de infecção

bacteriana secundária, foi prescrita cefalotina por 10 dias. Posteriormente, no 10º dia em uso de antifúngico, foi iniciada terapia antirretroviral com tenofovir, lamivudina e dolutegravir.

O paciente evoluiu com melhora clínica, afebril, diminuição progressiva das úlceras em tamanho e número, resolução completa do quadro algico, além de boa resposta ao debridamento químico. Concluída a etapa inicial do tratamento com anfotericina B desoxicolato após 14 dias com dose total acumulada de 750 mg foi então introduzido itraconazol 400 mg/dia. Entretanto, após 4 semanas do início da terapia antirretroviral e suspensão do uso da anfotericina, o paciente apresentou piora clínica com febre diária entre 37,9º e 38,6ºC, dor importante nas lesões associada a rubor, calor e exsudação seropurulenta, além de surgimento de novas ulcerações em face. No período houve incremento do CD4 (74 cel/mm³), sendo feito diagnóstico de síndrome de reconstituição imune, indicada prednisona 50 mg/dia por 2 semanas e manutenção de itraconazol 400 mg/dia. Houve melhora clínica com resolução de febre e dor, além de regressão parcial das lesões cutâneas.



Figura 3 e 4: Paciente evoluiu com piora clínica no curso do tratamento

Após 10 dias da suspensão da corticoterapia, o paciente apresentou nova piora clínica com picos febris diários, surgimento de novas úlceras e nódulos em face e tronco, além de ulceração das lesões prévias já cicatrizadas. Diante desse contexto, foi suspenso o itraconazol oral e prescrito anfotericina B complexo lipídico 300 mg/dia. Submetido também a debridamento cirúrgico das lesões em face e couro cabeludo pela equipe de cirurgia plástica. Evoluiu afebril, com boa tolerância à terapia, regressão das lesões em número e tamanho, em diferentes estágios de cicatrização. No 42º dia em uso de anfotericina B complexo lipídico, dose acumulada de 12.600 mg, optado por suspender esse medicamento e iniciar itraconazol 400 mg/dia.

Após desospitalização, o paciente permaneceu em uso de itraconazol e terapia antirretroviral com tenofovir, lamivudina e dolutegravir até 8 meses após a alta, quando interrompeu o tratamento e seguimento ambulatorial. Na última consulta, evoluía assintomático, afebril, em bom estado geral, com ganho de peso e cicatrização completa das lesões em face, tronco e membros, já realizando suas atividades laborais.



Figura 5 e 6: Lesões cicatriciais 8 meses após alta.

7 – DISCUSSÃO

Aqui é relatado paciente do sexo masculino jovem coinfectado com infecção pelo HIV e esporotricose disseminada. Na literatura, os dados quanto à prevalência da esporotricose entre os sexos são variáveis, apontando para uma incidência 1:1 (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Porém, é bem estabelecido que os casos graves e disseminados de esporotricose são mais prevalentes entre pessoas do sexo masculino, cuja prevalência de infecção pelo HIV também é maior. Moreira *et al.* (2015) descreve que 84,5% das pessoas vivendo com HIV afetadas pela esporotricose eram do sexo masculino. Da mesma forma, um estudo de Freitas *et al.* (2014) relatou que 68,8% dos participantes coinfectados eram homens.

Diabetes, alcoolismo, uso crônico de corticoides e transplante também são fatores de risco para a esporotricose disseminada. Souza (2022) aponta que, entre pacientes com esporotricose grave tratados com anfotericina B, 28.8% deles tinham história de alcoolismo, 20.5% diabetes e 8.2% uso de corticoterapia. Há descrição de esporotricose disseminada em paciente com diagnóstico de leucemia de células pilosas (BUNCE, 2012), além de série de casos de esporotricose cutânea disseminada em receptores de transplante renal (FICHMAN, 2021).

O paciente apresentava contagem de linfócitos T CD4 de 37 células/mm³, caracterizando o quadro de AIDS. Este dado é consistente com revisão sistemática sobre o tema, que aponta contagem mediana de linfócitos T CD4 foi de 97 células/μL (MOREIRA *et al.*, 2015). UEMURA e ROSATO (2023) demonstram que, além da contagem média de CD4 de 154,07 células/μL, observou-se que a apresentação clínica mais prevalente foi a disseminação sistêmica.

A forma clínica disseminada da esporotricose é rara e potencialmente ameaçadora à vida com maior incidência em pacientes imunocomprometidos. A esporotricose linfocutânea é a forma mais comum, representando entre 46 a 92% dos casos (OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). Hernandez-Castro *et al.* (2022) reúnem 12.636 pacientes infectados por espécies do gênero *Sporothrix*, sendo

desses 4288 casos com a forma linfocutânea, 155 casos da apresentação disseminada ou sistêmica. É importante ressaltar que tais estudos não analisam comorbidades e imunossupressão. Entre pacientes coinfectados pelo HIV, revisão sistemática descreve incidência de 69,47% da forma sistêmica disseminada e de 13% da esporotricose cutânea disseminada.

No caso relatado, o paciente apresentou acometimento conjuntival e palpebral, o que é uma manifestação extracutânea rara. Souza (2022) demonstrou que, entre pacientes com esporotricose tratados com anfotericina B, apenas 12.8% deles tinham envolvimento ocular. As manifestações da esporotricose intraocular foram coroidite, retinite, granuloma retiniano e uveíte. As manifestações do envolvimento ocular externo incluíram conjuntivite granulomatosa, episclerite e dacriocistite. Em série de casos com acometimento de anexos oculares, 82% eram limitados às pálpebras (RAMÍREZ-SOTO; TIRADO-SÁNCHEZ; BONIFAZ, 2021). É importante ressaltar que a esporotricose ocular externa é geralmente causada por inoculação direta, sendo a disseminação hematogênica mais rara e em pacientes imunocomprometidos (PINTO-ALMAZÁN *et al.*, 2023).

Deterioração clínica, progressão de doença e exacerbação das lesões preexistentes durante do curso do tratamento retroviral em pacientes coinfectados pelo HIV frequentemente estão associadas à síndrome de reconstituição imune (PINTO-ALMAZÁN *et al.*, 2023). Lyra *et al.* (2014) descreveram dois casos de esporotricose cutânea disseminada, em que, após quatro e cinco semanas de tratamento, houve surgimento de novas lesões e sintomas inflamatórios sistêmicos, como febre e artralgia. A investigação micológica com cultura foi negativa e os pacientes tratados com prednisona, resultando em rápida melhora do quadro clínico. Neste relato de caso não foi possível o diagnóstico definitivo de síndrome inflamatória de reconstituição imune, pois não foram coletadas novas culturas e houve resposta parcial à corticoterapia, que não exclui falha terapêutica ao itraconazol.

Entre os métodos disponíveis para o diagnóstico da esporotricose, o isolamento em meio de cultura é considerado o padrão ouro e foi o meio utilizado neste caso relatado (BRASIL, 2014; OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). Em revisão

sistemática, a cultura mostrou-se o método diagnóstico mais empregado no continente americano, sendo realizada em 107 dos 127 artigos revisados e exame histopatológico foi a segunda técnica diagnóstica mais encontrada, presente em 43 publicações (Hernandez-Castro et al., 2022). Além disso, existem técnicas moleculares disponíveis para o diagnóstico molecular da esporotricose, que permitem a identificação das espécies fúngicas em um nível mais específico, entretanto devido ao elevado custo e menor acessibilidade ainda é pouco utilizada (MARTINELLI et al., 2022, OROFINO-COSTA et al., 2017).

Neste caso, não foi definida a espécie de *Sporothrix* porque os testes moleculares para este fim ainda não estão disponíveis no Hospital Universitário Professor Edgar Santos. UEMURA e ROSATO (2023) demonstram que os casos de esporotricose em paciente coinfetados pelo HIV 52,67% (69/131) foram atribuídos a *S. schenckii*, enquanto 22,9% (30/131) foram causados por *S. brasiliensis*. Entretanto, SOUZA (2022) aponta que entre 73 pacientes, foram isolados fungos em 42 casos, todos identificados como *S. brasiliensis* por métodos morfológicos e moleculares. A literatura sugere que essa espécie é a mais virulenta e mais associada a formas clínicas graves da doença (OROFINO-COSTA et al., 2022; BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017).

Em relação tratamento da esporotricose, o paciente fez um primeiro curso de anfotericina B desoxicolato com dose total acumulada de 750 mg em 14 dias e depois de semanas, mais 12.600 mg de anfotericina complexo lipídico em 42 dias, seguido do uso de itraconazol por 8 meses até o abandono. Na literatura são descritos tratamentos da esporotricose oportunista mais longos, sobretudo em pacientes infectados pelo HIV. Souza (2022) demonstra que a dose acumulada total média de anfotericina desoxicolato foi de 1.465 mg e de anfotericina complexo lipídico foi de 6600 mg em paciente coinfetados esporotricose-HIV, enquanto nos pacientes soronegativos a dose acumulada total média foi de 400 mg e 3900 mg respectivamente. Quanto ao tempo de tratamento médio entre pacientes coinfetados foi de 834 dias, em oposição aos pacientes sem diagnóstico de HIV cujo tempo médio de tratamento foi de 484 dias.

Na literatura é encontrada alta incidência de efeitos adversos graves ao uso da anfotericina, especialmente com a formulação desoxicolato. A toxicidade da medicação, sobretudo renal, ocasionalmente impede sua prescrição, resultando em disseminação fúngica e falha terapêutica (SOUZA, 2022; PINTO-ALMAZÁN et al., 2023). O itraconazol, que é usado após o anfotericina para completar o tratamento da esporotricose disseminada, tem absorção errática e interage com vários medicamentos. O monitoramento plasmático do itraconazol não é acessível na maioria dos serviços públicos, comprometendo assim a terapêutica (RAMÍREZ-SOTO; TIRADO-SÁNCHEZ; BONIFAZ, 2021; SOUZA, 2022; OROFINO-COSTA *et al.*, 2022). Até o momento não há evidências científicas que orientem o melhor momento para introdução da terapia antirretroviral em pacientes coinfectados para prevenir a síndrome inflamatória de reconstituição imune (QUEIROZ-TELLES, 2019).

A esporotricose oportunista é uma condição grave e ameaçadora à vida, especialmente em pacientes infectados pelo HIV. No Brasil, entre 1992 e 2015, ocorreram 782 hospitalizações por esporotricose e 65 foram a óbito e, destes, 6,0% das hospitalizações e 40,0% dos óbitos, havia coinfeção com HIV (SANTOS, 2019). SOUZA (2023) demonstra que a taxa de cura em paciente coinfectados foi de 47,4%, sem diferença estatística para o grupo soronegativo. Uma revisão da literatura em paciente com esporotricose e HIV observa uma taxa de mortalidade geral de 37,4% (UEMURA e ROSATO, 2023).

8 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

A esporotricose é considerada um problema de saúde pública emergente no Brasil, que requer programas de controle zoonótico, que incluam estratégias de vigilância epidemiológica, educação da população, capacitação de profissionais de saúde e investimento em pesquisa para aprimoramento diagnóstico e terapêutico. Em pacientes coinfectados pelo HIV, a esporotricose pode assumir um caráter oportunista, apresentado-se com envolvimento sistêmico, mais grave, de manejo mais difícil, acometendo difusamente a pele, mucosas e olhos, como no caso relatado. Desfechos clínicos favoráveis dependem de diagnóstico rápido e início precoce da terapia antifúngica.

9 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALMEIDA, L. G. F.; ALMEIDA, V. G. F. Uma revisão interdisciplinar da esporotricose. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 2, fev 2015.

ALMEIDA-PAES, R. et al. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* Is Associated with Atypical Clinical Presentations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 9, 2014a.

BITTENCOURT, A. et al. A neglected disease. Human sporotrichosis in a densely populated urban area in São Paulo, Brazil: clinical–epidemiological and therapeutic aspects. **Brazilian journal of microbiology**, v. 53, n. 2, p. 739-748, 2022.

BONIFAZ, A; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Cutaneous disseminated and extracutaneous sporotrichosis: current status of a complex disease. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, p. 6, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Capítulo 5 – ESPOROTRICOSE, 5ª edição revista. Brasília, 2010.

BUNCE, E. et al. Disseminated sporotrichosis in a patient with hairy cell leukemia treated with amphotericin B and posaconazole. **Sabouraudia**, v. 50, n. 2, p. 197-201, 2012.

DE LIMA BARROS, M. B. et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. **International journal of dermatology**, v. 42, n. 9, p. 677-681, 2003.

FERNANDES, G. et al. Characterization of virulence profile, protein secretion and immunogenicity of different *Sporothrix schenckii* sensu stricto isolates compared with *S. globosa* and *S. brasiliensis* species. **Virulence**, v. 4, n. 3, p. 241-249, 2013.

FICHMAN, V. et al. Severe sporotrichosis treated with amphotericin B: A 20-year cohort study in an endemic area of zoonotic transmission. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 5, p. 469, 2022.

FICHMAN, V. et al. Zoonotic sporotrichosis in renal transplant recipients from Rio de Janeiro, Brazil. **Transplant Infectious Disease**, v. 23, n. 2, p. e13485, 2021.

FREITAS, D. F. S. et al. Zoonotic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: A protracted Epidemic yet to be curbed. *Clinical Infectious Diseases*, v. 50, n. 3, p. 453, 2010.

HERNÁNDEZ-CASTRO, R. et al. Epidemiology of clinical sporotrichosis in the Americas in the last ten years. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 6, p. 588, 2022.

KAUFFMAN, C. A. et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 10, p. 1255–1265, 15 nov. 2007.

LEDERER, H. T.; SULLIVAN, E.; CRUM-CIANFLONE, N. F. Sporotrichosis as an unusual case of osteomyelitis: A case report and review of the literature. *Medical Mycology Case Reports*, v. 11, p. 31–35, 1 mar. 2016. LYRA, M. R. et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV and sporotrichosis coinfection: report of two cases and review of the literature. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, p. 806-809, 2014.

MARTINELLI, Pâmella et al. Esporotricose Cutânea com Apresentação Clínica Atípica: Relato de Caso e Revisão de Literatura. **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 6, n. 2, p. 90-94, 2022.

MOREIRA, J. A. S.; FREITAS, D. F. S.; LAMAS, C. C. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. *Infection*, v. 43, n. 3, p. 267–276, 4 jun. 2015. OMS. Sporotrichosis. 2023. Acessado em 23/08/24. Disponível em < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sporotrichosis> >

OLIVEIRA, M. M. E. et al. Development and optimization of a new MALDI-TOF protocol for identification of the *Sporothrix* species complex. *Research in Microbiology*, v. 166, n. 2, p. 102–110, 1 fev. 2015.

OROFINO-COSTA, Rosane et al. Esporotricose humana: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o manejo clínico, diagnóstico e terapêutico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 6, p. 757-777, 2022.

OROFINO-COSTA, Rosane et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606-620, 2017.

PARANÁ, 2024. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica N°006/2024/DAV/SESA. Atenção e vigilância dos casos de esporotricose

humana no Paraná. Coordenadoria de Vigilância Ambiental Divisão de Vigilância de Zoonoses e Intoxicações, Paraná. 2024.

PINTO-ALMAZÁN, R. et. al. Relationship of Sporotrichosis and Infected Patients with HIV-AIDS: An Actual Systematic Review. *Journal of Fungi*. 2023; 9(4):396.

QUEIROZ-TELLES F., BUCCHERLI R., BENARD G. Esporotricose em hospedeiros imunocomprometidos. *Journal of Fungi* . 2019; 5(1):8. <https://doi.org/10.3390/jof5010008>

RAMÍREZ-SOTO, M. C; TIRADO-SÁNCHEZ, A; BONIFAZ, A. Ocular sporotrichosis. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 11, p. 951, 2021.

SCHECHTMAN, R. C. et al. Sporotrichosis: hyperendemic by zoonotic transmission, with atypical presentations, hypersensitivity reactions and greater severity. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 97, n. 1, p. 1–13, 1 jan. 2022.

SHARMA, B; SHARMA, Ar; SHARMA, U. Sporotrichosis: a comprehensive review on recent drug-based therapeutics and management. **Current Dermatology Reports**, v. 11, n. 2, p. 110-119, 2022.

SILVA, José Eduardo et al. Estudo da esporotricose no âmbito nacional e internacional com enfoque estatístico: uma revisão sistemática da zoonose. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. e83591110461-e83591110461, 2020.

SIQUEIRA E. A. P. Revisão de literatura: esporotricose, uma micose sistêmica negligenciada. 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Curso de Graduação em Biomedicina, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024

UEMURA, E. V. G.; ROSSATO, L. Sporotrichosis co-infection with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. **Mycoses**, v. 66, n. 10, p. 845-853, 2023.