

GABRIEL FREGONASSI DONA

**ESPOROTRICOSE DISSEMINADA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA
NERVOSO CENTRAL EM UM PACIENTE INFECTADO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA - UM RELATO DE CASO**

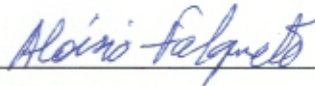
Trabalho de conclusão do Programa de Residência Médica em Infectologia pela Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial à obtenção do título de Infectologista.

Aprovado em: 21 de junho de 2002

COMISSÃO EXAMINADORA



Dr. Ricardo Tristão Sá (Orientador)
Serviço de Infectologia – Universidade Federal do Espírito Santo



Dr Aloisio Falqueto (Membro da Banca)
Serviço de Infectologia - Universidade Federal do Espírito Santo



Dra Fabiola Assad Antunes (Membro da Banca)
Serviço de Infectologia - Universidade Federal do Espírito Santo

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO MORAES**

GABRIEL FREGONASSI DONA

**ESPOROTRICOSE DISSEMINADA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA
NERVOSO CENTRAL EM UM PACIENTE INFECTADO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA - UM RELATO DE CASO**

**VITÓRIA
2022**

GABRIEL FREGONASSI DONA

**ESPOROTRICOSE DISSEMINADA COM ACOMETIMENTO DE SISTEMA
NERVOSO CENTRAL EM UM PACIENTE INFECTADO PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ADQUIRIDA - UM RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão do Programa de
Residência Médica em Infectologia pela
Universidade Federal do Espírito Santo como
requisito parcial à obtenção do título de
Infectologista.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Tristão Sá

VITÓRIA

2022

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao meu orientador, Dr. Ricardo Tristão Sá, médico infectologista, que prontamente aceitou a tarefa de me guiar e orientar durante a elaboração deste trabalho.

Também gostaria de agradecer os acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), mais especificamente os alunos Rodrigo Drumond, Renata Carrera, Luiza Paganini, Thaís Brito, Vanessa Afonso e Wdson Kruschewsky. Todos eles acompanharam o caso apresentado a seguir, e auxiliaram na confecção deste trabalho, principalmente na obtenção de diversas imagens que ilustram o caso relatado.

RESUMO

Introdução: A esporotricose é causada por um fungo dimórfico do gênero *Sporothrix*, sendo comumente responsável por lesões cutâneas localizadas. No entanto, existem algumas formas mais graves da esporotricose, como a forma disseminada, que é mais comum em pacientes imunodeprimidos, podendo acometer o Sistema Nervoso Central, com prognóstico reservado.

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), apresentando a forma disseminada da esporotricose, juntamente com a revisão de aspectos clínicos e imunológicos dessa infecção.

Métodos: Revisão de prontuário do paciente cujo caso será relatado neste trabalho, além de ter sido realizada uma revisão de literatura em diversos artigos obtidos no Pubmed, com foco na resposta imunológica à infecção pela esporotricose.

Resultados: Observa-se nesse relato de caso uma apresentação atípica da esporotricose em paciente imunodeprimido pela SIDA, com disseminação da enfermidade e acometimento do Sistema Nervoso Central que evoluiu para o óbito apesar do uso da dose máxima de antifúngicos.

Conclusão: A forma disseminada da esporotricose está presente principalmente em imunodeprimidos, que apresentam um comprometimento, principalmente, da resposta imunológica celular, cuja atuação é imprescindível no controle desta infecção. Também é de conhecimento atual a diferença da resposta imunológica à diferentes espécies do *Sporothrix sp.*, o que torna ainda mais desafiador o entendimento do controle imunológico dessa infecção.

Palavras-chave: Esporotricose. Disseminada. Imunodepressão. Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Background: Sporotrichosis is caused by a dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*, most commonly associated with local cutaneous lesions. However, there are severe forms of sporotrichosis, like the disseminated form, that occurs most commonly in immunocompromised individuals, and it can affect the Central Nervous System, with a poor prognosis.

Objective: In this document, it will be presented a case report of a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), presenting the disseminated form of sporotrichosis, with involvement of the Central Nervous System, along with a review of the immune response against the sporotrichosis.

Methods: A review was made involving many studies, using the Pubmed website, with the focus on the immune response against sporotrichosis.

Results: During the review, a total of 23 studies were selected, which helped in the understanding of the clinical, epidemiological e immunologic aspects of the sporotrichosis, especially the disseminated form.

Discussions: The disseminated sporotrichosis is more common in immunocompromised individuals, especially in those with impaired cellular immune response, which is essential against the sporotrichosis. It is also known that there are different types of immune response among the *Sporothrix* sp. species, which presents another challenge in understanding the immune response against this infection.

Key words: Sporotrichosis. Disseminated. Immunossuppression. Central Nervous System.

LISTA DE GRÁFICOS E ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 – Hospitalização e óbitos humanos relacionados à esporotricose no Brasil de 1992 a 2015	10
Figura 1 - Distribuição espacial dos casos de esporotricose por município de residência, 1982- 2012.....	11
Figura 2 - Lesão em tórax	15
Figura 3 - Lesões difusas em tórax	15
Figura 4 - Face com infiltrações	16
Figura 5- Infiltrações em lábio superior e inferior	16
Figura 6 - Conjuntivite em olho direito devido a <i>Sporothrix</i> spp.	17
Figura 7 - Cultura de lesão de pele em tórax evidenciando <i>Sporothrix</i> sp (coloração de Ziehl-Neelsen)	21
Figura 8 - Cultura de lesão de pele em face evidenciando <i>Sporothrix</i> spp (método de Grocott), com 3 semanas de tratamento com anfotericina B	21

LISTA DE ABREVIATURAS

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNC – Sistema Nervoso Central

SRI – Síndrome de Reconstituição Imune

TARV – Terapia Antirretroviral

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes

VDRL – Venereal Disease Research Laboratory

ESBL – Betalactamase de espectro estendido

PCR – Reação em Cadeia Polimerase

COVID-19 – Coronavirus Disease 2019

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave do Coronavírus 2

NO – Óxido Nítrico

TLR – Receptores Toll-like

TLR-2 – Receptores Toll-like 2

Th1 – T helper 1

Th17 – T helper 17

Tregs – Células T reguladoras

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	13
3 RELATO DE CASO	13
4 DISCUSSÃO	21
4.1 Resposta imunológica à infecção por esporotricose:.....	24
4.2 Mecanismos da resposta imunológica no controle da esporotricose:	25
4.3 Efeito da imunossupressão sobre o paciente com esporotricose:	27
4.4 Considerações finais:.....	29
5 CONCLUSÃO	30
6 REFERÊNCIAS	31

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*. No Brasil, têm importância as espécies *Sporothrix schenkii* e *Sporothrix brasiliensis*.

A infecção fúngica, em especial aquela causada pelo *S. schenkii*, ocorre principalmente por inoculação do fungo através de ferimentos com material contaminado, como palha, espinhos, plantas e solo (QUEIROZ-TELLES, 2019).

Por mais de um século, o *S. schenkii* foi descrito como a única espécie responsável pela esporotricose. Com o passar do tempo, foram descobertas outras espécies responsáveis por essa doença, como, por exemplo, o *S. brasiliensis*, responsável por cerca de 88% dos casos de esporotricose nas regiões Sudeste e Sul do Brasil. Outras espécies incluem o *S. globosa*, *S. luriei* e o *S. mexicana* (VÁSQUEZ-DEL-MERCADO et al., 2012). Ao contrário do *S. schenkii*, que é comumente encontrado no solo, o *S. brasiliensis* é mais frequentemente isolado em amostras orgânicas de humanos e felinos.

Foram observados diferentes padrões de virulência entre as espécies, sendo o *S. brasiliensis* a espécie mais virulenta, com maior potencial de invasão tecidual.

Acredita-se que a ação bem sucedida do *S. brasiliensis* em mamíferos seja devido a sua tolerância térmica. Outro fator de virulência importante do *Sporothrix* é a produção de melanina, que contribui para o escape do fungo dos mecanismos imunológicos do hospedeiro, além de conferir uma maior resistência a alguns antifúngicos, como anfotericina B e o itraconazol (OROFINO-COSTA, 2017).

A esporotricose é a micose subcutânea mais comum no mundo, tendo sido identificada no Brasil, pela primeira vez, em 1907 (CAUS, 2013).

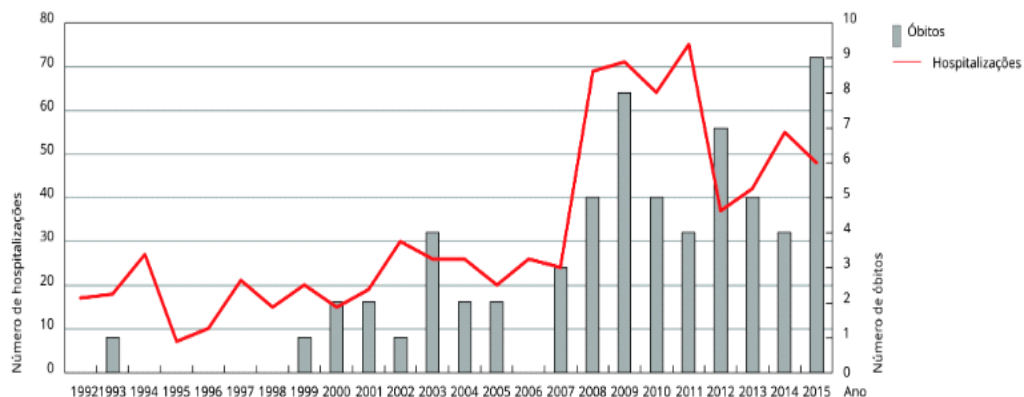
Essa doença vem apresentando maior importância no Brasil nos últimos anos, tendo sido identificados surtos da mesma desde o ano de 1998 em algumas regiões brasileiras, como o estado do Rio de Janeiro (FALCÃO et al., 2020).

Nos últimos anos, foi observada uma maior urbanização dessa doença, sendo o gato o principal agente de transmissão do *S. brasiliensis* para humanos caracterizando uma epidemia zoonótica. Embora os cães possam apresentar essa enfermidade os felinos domésticos são muito mais susceptíveis à infecção e ao desenvolvimento de formas mais graves da doença com consequente disseminação do fungo para o meio ambiente e outros animais da mesma espécie (CAUS, 2013).

Notou-se nos últimos anos um aumento no número de hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil, principalmente nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Goiás.

De acordo com os dados obtidos, a hospitalização foi mais prolongada em homens, e resultante das mais diversas formas de esporotricose, com predomínio da forma pulmonar (FALCÃO, E. M. M. et al, 2019) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Hospitalização e óbitos humanos relacionados à esporotricose no Brasil de 1992 a 2015

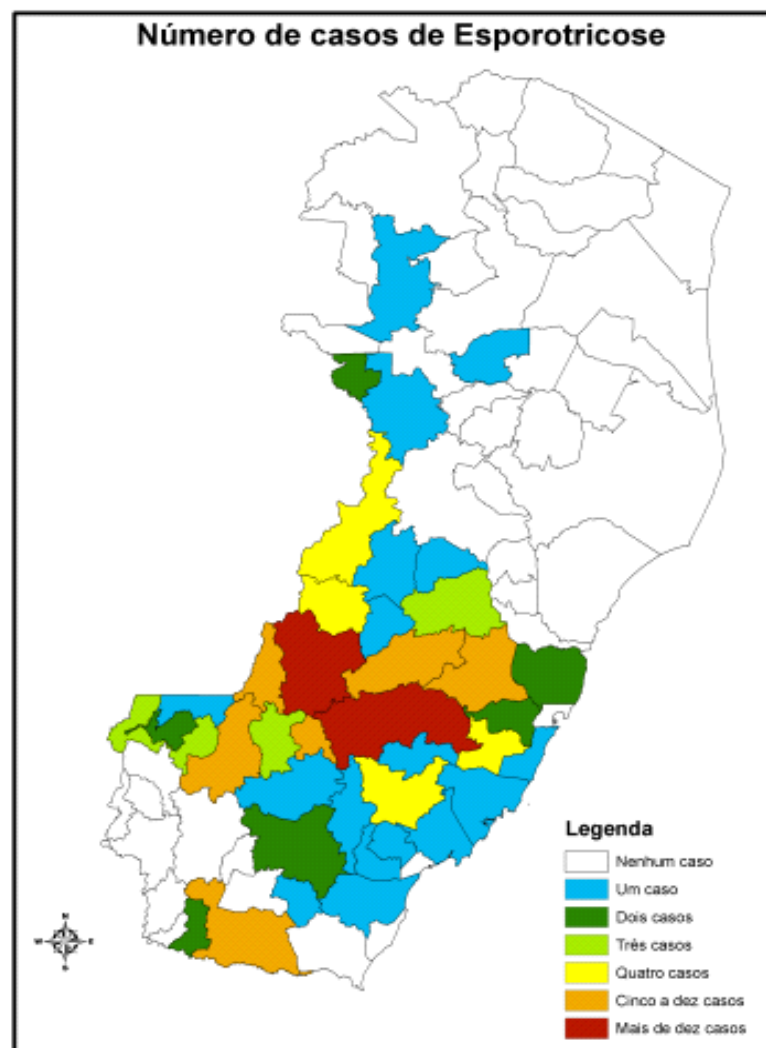


Fonte: Falcão et al. (2019).

No Espírito Santo, um trabalho realizado por Caus (2013) demonstrou o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes com esporotricose no período entre 1982 e 2013. Observou-se maior prevalência dos casos de esporotricose em indivíduos do sexo masculino (80,70%), na faixa etária de 20 a 29 anos de idade (25%) e de etnia branca (89,16%). Até a maior urbanização da esporotricose pelo *S. brasiliensis*, a profissão mais associada aos casos de esporotricose foi a de lavrador (70,49%). Uma vez urbanizada, a doença perdeu essa associação com a profissão supracitada, estando mais disseminada, tendo um maior vínculo epidemiológico com felinos.

O primeiro caso de transmissão epidêmica zoonótica por felinos no Brasil foi descrito em Setembro de 1997, no estado do Rio de Janeiro. Outros registros foram feitos ao longo dos anos, principalmente nos estados do Amazonas, Pará, Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Paraná e Rio Grande do Sul. O perfil epidemiológico da esporotricose transmitida por felinos difere da esporotricose transmitida ambientalmente, sendo aquela mais associada a crianças, idosos e mulheres, que geralmente tem maior contato com felinos (OROFINO-COSTA, 2017).

Figura 1 - Distribuição espacial dos casos de esporotricose por município de residência, 1982- 2012



Fonte: CAUS (2013).

Visto que a urbanização dos casos de esporotricose vem sendo cada vez mais observada, há uma grande possibilidade de modificação desse perfil epidemiológico, o que pode motivar estudos mais atuais acerca da epidemiologia da esporotricose no estado do Espírito Santo.

Em relação às manifestações no ser humano a doença pode apresentar evolução muito variada, sendo dividida nas seguintes formas clínicas, conforme descrito por Barros (2020):

- Forma cutânea localizada, com uma ou mais lesões cutâneas localizadas comumente acompanhadas de linfangite local.
- Forma cutânea disseminada, com envolvimento cutâneo extenso.
- Forma disseminada, acometendo órgãos internos (principalmente órgãos do sistema osteoarticular e os pulmões).

Nos pacientes imunodeprimidos, a forma disseminada da esporotricose pode cursar com febre, perda de peso e acometimento de múltiplos órgãos, principalmente os sistemas osteoarticular e respiratório (Ramos-e-Silva, 2012).

Um dos sistemas que pode ser acometido na forma disseminada da esporotricose é o Sistema Nervoso Central (SNC). Como descrito na revisão publicada por Kauffman (2019), pode haver duas manifestações clínicas em SNC decorrentes da esporotricose:

- Meningite crônica isolada, que geralmente ocorre em pacientes imunocompetentes, cursando com sintomas associados à infecção do SNC como cefaleia, ataxia, confusão mental, podendo apresentar uma duração de semanas a meses (Kauffman, 2019).
- Meningite aguda, cursando com cefaleia, alteração do estado mental e eventualmente crises convulsivas. Geralmente ocorre em pacientes com SIDA, com baixa contagem de linfócitos T CD4⁺, em especial naqueles com menos que 100 células/mm³ (Kauffman, 2019).

Também já foram relatados casos, como os publicados por Galhardo et al (2010), de acometimento meníngeo em pacientes com SIDA com a forma disseminada da esporotricose como manifestação de uma Síndrome de Reconstituição Imune (SRI), visto que os pacientes descritos iniciaram os sintomas semanas após o início da terapia antirretroviral (TARV), além de apresentarem outros fatores que compõe essa síndrome.

A forma disseminada da esporotricose geralmente é resultante da disseminação hematogênica do fungo, e está associada a uma condição subjacente que possa conferir alguma imunossupressão, como a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) (QUEIROZ-TELLES, 2019). Outros fatores de risco incluem diabetes mellitus, etilismo, sarcoidose, neoplasias (como mieloma múltiplo e linfoma de Hodgkin) e terapia imunossupressora (QUEIROZ-TELLES, 2019).

Percebe-se, portanto, a importância de condições imunossupressoras como facilitadores da disseminação do fungo pelo organismo humano.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste artigo foi descrever os aspectos clínicos, epidemiológicos, imunológicos, terapêuticos e prognósticos em um paciente com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), apresentando a forma cutânea disseminada da esporotricose, com acometimento de Sistema Nervoso Central (SNC).

3. RELATO DE CASO

Paciente masculino, 41 anos de idade, índio, natural e residente na zona urbana de Aracruz, situada no norte do Estado do Espírito Santo, desempregado, realizando antes atividades ligadas ao reflorestamento, procurou atendimento médico em sua cidade devido a astenia, hiporexia, perda ponderal, dor abdominal difusa e icterícia, com início da febre há 2 meses. A gravidade do quadro motivou sua internação hospitalar na própria cidade que reside.

Após alguns dias de internação em sua cidade, o paciente foi transferido para a enfermaria de Gastroenterologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM) em Janeiro de 2020, visando uma melhor elucidação diagnóstica e terapêutica de seu quadro clínico. Foi optado pela transferência para enfermaria de Infectologia, visando investigação do quadro de feridas disseminadas por todo corpo, observadas durante a internação. Referia que há 3 meses começou a apresentar manchas eritematovioláceas, indolores e não pruriginosas, inicialmente em tórax, sendo a primeira lesão entre linha axilar anterior e linha médio clavicular, de evolução progressiva, com disseminação para membros inferiores. Algumas lesões atingiram um tamanho de aproximadamente 1 cm, quando evoluíram para

forma crostosa. As lesões não apresentavam saída de secreção purulenta ou sanguinolenta, observando-se ainda uma dificuldade de cicatrização das mesmas. Houve piora do quadro em sua internação no HUCAM, com disseminação das lesões eritematovioláceas em membros superiores, infiltração em toda face e acometimento em região posterior de palato duro. O paciente negou história de cirurgias anteriores, hemotransfusão e alergias medicamentosas. Residia em casa de alvenaria com a mãe e o irmão, com consumo de água tratada e presença de saneamento básico na região, e não possuía animais domésticos, porém relatou a presença de gatos doentes próximo a região em que residia. O paciente encontrava-se em situação de rua desde 2011 até 5 meses antes da internação. Etilista crônico desde os 16 anos, com consumo de destilados e fermentados, aumentando a intensidade do consumo há 10 anos (com média de 2 litros de destilado ao dia). História de tabagismo dos 12 aos 36 anos de idade, com carga tabágica de 48 maços/ano e com história de uso de drogas psicoativas (crack) dos 18 aos 41 anos de idade, estando em abstinência 5 meses antes da internação hospitalar. Paciente com história prévia de diagnóstico de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tendo feito uso de tenofovir + lamivudina + efavirenz, porém interrompeu o tratamento por conta própria.

Ao exame clínico realizado no HUCAM, apresentava duas placas eritematosas e crostosas em tórax de aproximadamente 1,5 a 2,5 cm de diâmetro, indolores (Figuras 2 e 3). Observou-se, através da palpação de tórax, cordão linfático que se estendia da lesão primária (entre as linhas médio clavicular e axilar anterior) até a axila direita. Havia pápulas e nódulos eritematovioláceos distribuídos em tórax, membros superiores e membros inferiores, sendo que alguns apresentavam centro necrótico e estavam cobertos por crosta hemática.

Figura 2 - Lesão em tórax



Fonte: Acervo pessoal do autor.

Figura 3 - Lesões difusas em tórax



Fonte: Acervo pessoal do autor.

Havia também lesões assintomáticas em face e vesículo-eritematosas em região posterior de palato duro. (Figuras 4 e 5).

Figura 4 - Face com infiltrações



Fonte: Acervo pessoal do autor

Figura 5- Infiltrações em lábio superior e inferior



Fonte: Acervo pessoal do autor

Durante o período de internação para investigação clínica, o paciente cursou com acometimento de olho direito, apresentando redução da acuidade visual, sem acometimento de retina, hiperemia conjuntival, lacrimejamento e desconforto ocular (Figura 6).

Figura 6 - Conjuntivite em olho direito devido a *Sporothrix* spp.



Fonte: Acervo pessoal do autor

O paciente também apresentava importante hepatoesplenomegalia, acompanhada de elevação de transaminases (com um valor de aspartato aminotransferase de 61) e enzimas canaliculares, chegando um valor de fosfatase alcalina de 1104 U/L e um valor de gama glutiltransferase de 729 U/L.

Foi solicitada a quantificação de carga viral de HIV-1 pelo método Abbott Real Time HIV1, obtendo-se 1.374.811 cópias e contagem de CD4 de 31 células/microlitro.

Em exame anatomopatológico do dia 29/01/2020 por biópsia incisional de pele do tórax, membro superior esquerdo e coxa esquerda, foi constatado uma inflamação crônica granulomatosa necrosante, ulcerada, com pesquisa de fungos positiva para *Sporothrix* spp (Figura 7).

Este mesmo fungo cresceu nesta amostra de pele que foi enviado para cultura.

Mesmo com o paciente assintomático do ponto de vista neurológico, foi feita a pesquisa para antígenos de *Cryptococcus*, VDRL, e cultura para inespecíficos no líquido, obtido por meio de punção lombar, com resultado negativo. O paciente também não apresentava importantes alterações em citologia de líquido.

Decidiu-se por realizar o tratamento a esporotricose com anfotericina B na formulação de complexo lipídico na dosagem de 200 mg/dia, visando prevenir complicações mais comumente associadas ao uso da formulação desoxicolato, como a nefrotoxicidade. Inicialmente, houve uma boa tolerabilidade ao uso da formulação lipídica de anfotericina B (com exceção de alguns casos de flebite). Foi também iniciada a terapia antirretroviral com tenofovir + lamivudina + dolutegravir e o uso de sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de doenças oportunistas.

Na vigência de anfotericina B houve resposta terapêutica parcial, com melhora expressiva das lesões de tronco e membros, enquanto as lesões de face reduziram sua infiltração inicialmente e depois se mantiveram praticamente inalteradas.

Observou-se também uma melhora parcial da hepatoesplenomegalia e uma normalização progressiva dos níveis de transaminases (atingindo a normalidade dentro dos valores de referência do laboratório em que foi testado) e enzimas canaliculares, porém de forma bastante lenta, não chegando a um valor de fosfatase alcalina inferior a 500 U/L e um valor de gama glutiltransferase inferior a 400 U/L.

Pela resposta lenta ao tratamento, foi optado por nova biópsia de lesão de pele, desta vez obtida a partir de lesão de pele em face, visando identificar algum possível outro agente etiológico que pudesse estar associado à precária evolução clínica.

O resultado da biópsia de lesão de face evidenciou novamente alterações decorrentes do processo infeccioso decorrente da esporotricose, com visualização do fungo durante a análise do exame (Figura 8). O paciente apresentou novos picos febris, o que motivou a coleta de novas hemoculturas, inicialmente pela suspeita de flebite. Nestas hemoculturas, observou-se um crescimento importante de estruturas condizentes com *Sporothrix* spp., a despeito do uso de anfotericina B por 35 dias, juntamente com o uso de TARV por 24 dias.

Devido a persistência do fungo em hemoculturas a despeito do uso de anfotericina B, foi optado pelo aumento da dose da anfotericina B para 300 mg/dia, associado ao itraconazol na dose de 400 mg/dia. Durante a internação, o paciente

curso com algumas complicações, como síndrome do olho cego doloroso, em que o paciente foi acompanhado pelo serviço de oftalmologia, tendo sido realizada terapia sistêmica com corticoide com altas doses de prednisona (inicialmente 60 mg/dia, tendo sido possível posteriormente uma diminuição gradual até 30 mg/dia), por um período superior a 50 dias.

O paciente também iniciou quadro de cefaleia, e apesar de inicialmente suspeitar-se de cefaleia em salvas optou-se por uma nova coleta de líquido após mais de 2 semanas da coleta da primeira amostra de líquido.

Diferentemente da primeira amostra de líquido, observou-se uma pleocitose com predomínio de linfócitos, associado à hiperproteinoorraquia e presença de crescimento de *Sporothrix* spp. em cultura no líquido. Esse crescimento de *Sporothrix* spp. ocorreu a despeito de um total de 61 dias de terapia antifúngica.

Visto que o paciente manteve uma resposta clínica lenta ao tratamento da infecção, associado a provável progressão da mesma, com acometimento de SNC, optou-se por associar iodeto de potássio, por via oral, ao tratamento. Este medicamento, juntamente com a terapia antifúngica (anfotericina B + itraconazol), permaneceram prescritos por todo o restante da internação do paciente, totalizando um período de terapia antifúngica superior a 90 dias.

Também foi realizada nova dosagem de carga viral e contagem de CD4, além de uma genotipagem para HIV, devido a possibilidade de falha terapêutica com o esquema atual de TARV, visto que o paciente abandonou o tratamento no passado, o que pode ter conferido resistência a alguns antirretrovirais. Além disso, foi modificado o esquema de TARV para dolutegravir + darunavir/ritonavir + etravirina.

A despeito do ajuste da terapia antifúngica, o paciente manteve uma resposta lenta ao tratamento, principalmente em relação à resolução das lesões cutâneas.

O paciente evoluiu com uma piora do estado geral, mantendo episódios de febre, quando foi realizado o diagnóstico de tromboflebite séptica, com crescimento, em hemoculturas, de *Klebsiella pneumoniae* com perfil de betalactamase de espectro estendido (ESBL) e *Staphylococcus hominis*, sendo iniciado tratamento empírico desta com meropenem e vancomicina. A vancomicina, eventualmente, foi

substituída por teicoplanina, visto que o paciente apresentou uma lesão renal aguda (com um aumento de mais que 0,3 mg/dl no valor da creatinina em um intervalo de 24 horas). Apesar do uso de antibióticos de amplo espectro por 9 dias, o paciente manteve um quadro de febre persistente, e foram coletadas novas hemoculturas que evidenciaram o crescimento de *Acinetobacter* spp. resistente a carbapenêmicos. Foi escalonada antibioticoterapia para polimixina B e a teicoplanina foi suspensa, visto que não houve crescimento de bactérias Gram-positivas nas culturas solicitadas. Neste período, o paciente também apresentou quadro de síndrome gripal, sendo suspeitado de COVID-19, com base no quadro clínico e epidemiológico. Foi coletado PCR para SARS-CoV-2 e iniciado oseltamivir.

O PCR para SARS-CoV-2 analisado em amostra de nasofaringe do paciente coletado por swab teve resultado positivo, e o paciente foi transferido a um serviço de referência para casos de COVID-19. O paciente evoluiu com complicações importantes principalmente a insuficiência respiratória (necessitando de ventilação mecânica).

O paciente veio a óbito no dia 09/05/2020, tendo como suspeita de causa imediata de óbito um choque séptico por infecção em sítio de cateter venoso central.

Foram pesquisados os resultados dos novos exames do paciente, coletados em Abril de 2020, que evidenciaram carga viral indetectável e contagem de CD4 de 37 células. O resultado da genotipagem não estava disponível, visto que paciente, durante a coleta do exame, encontrava-se com carga viral indetectável, o que dificultou a execução do mesmo.

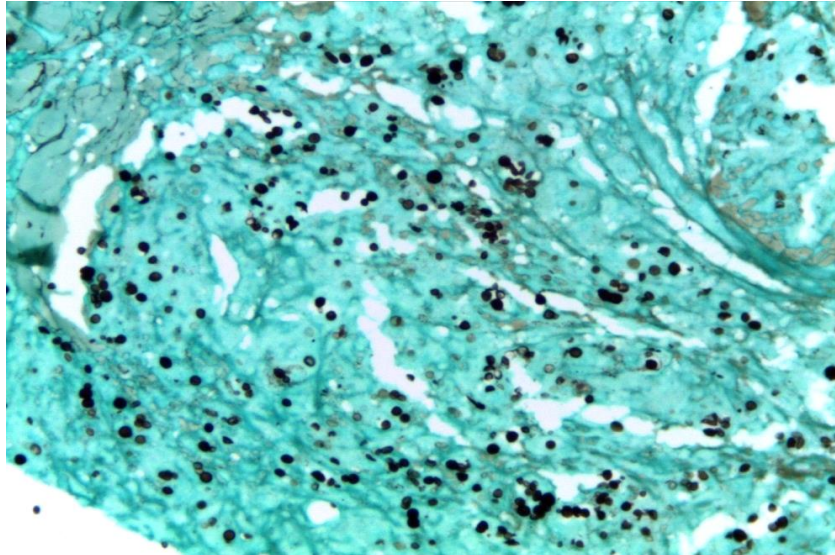
Posteriormente, foi obtida a informação de que as últimas hemoculturas coletadas do paciente, no mês de Maio/2020, foram negativas.

Figura 7 - Cultura de lesão de pele em tórax evidenciando *Sporothrix* sp (coloração de Ziehl-Neelsen)



Fonte: Acervo pessoal do autor

Figura 8 - Histopatológico de lesão de pele em face evidenciando *Sporothrix* spp (método de Grocott), com 3 semanas de tratamento com anfotericina B



Fonte: Acervo pessoal do autor

4. DISCUSSÃO

No relato de caso acima descrito, temos um caso de um paciente com a forma disseminada de esporotricose, cujo diagnóstico foi confirmado com base em resultado positivo em cultura para fungos.

O quadro clínico do paciente apresentado no caso é condizente com o encontrado na literatura (Kauffman, 2019).

Uma revisão de literatura evidenciou que a forma disseminada da esporotricose foi mais encontrada em homens, com uma média de 37 anos de idade, com um grau de imunodepressão. No caso em questão, o paciente tinha um diagnóstico de SIDA, com contagem de CD4 extremamente baixa, evidenciando forte imunodepressão, o que é condizente com os casos apresentados no trabalho de Moreira (2015).

A evolução desfavorável da doença ocorre na minoria dos casos. Cerca de 5% a 10% dos casos de esporotricose apresentam as formas mais graves desta infecção, como a forma disseminada (Barros, 2011).

Isso reforça a importância da esporotricose como uma provável infecção oportunista em pacientes infectados pelo HIV, como já relatada em trabalhos publicados por Moreira e colaboradores, e Freitas e colaboradores, sendo que, neste último trabalho, um total de 23 pacientes receberam o diagnóstico de SIDA simultaneamente ao diagnóstico de esporotricose disseminada.

Logo, a investigação de infecção pelo HIV ou outras formas de imunodepressão pode ser uma ferramenta importante em pacientes que recebem o diagnóstico de esporotricose disseminada, visto que ela pode ser a apresentação clínica inicial dessas condições imunodepressoras.

Corroborando com a importância da imunidade na evolução dessa enfermidade, Freitas et al observaram uma maior quantidade de hospitalização no grupo de pacientes com esporotricose que também apresentavam infecção pelo HIV (Freitas, 2014).

Isso condiz com o caso descrito neste relato, visto que o paciente apresentou necessidade de internação para investigação e abordagem mais adequada de sua doença.

Outra informação condizente com a literatura foi a presença de diversas lesões cutâneas no paciente, que é uma manifestação clínica que reforça a ideia da

disseminação hematogênica do fungo em pacientes imunodeprimidos (Galhardo, 2010).

Além das manifestações cutâneas, o paciente apresentou acometimento meníngeo pelo *Sporothrix*, confirmado através de uma segunda amostra de líquido. Na ocasião, a única queixa neurológica do paciente era um quadro de cefaleia, que não estava presente no início do quadro clínico. Essa informação, aliada ao fato de que a primeira amostra de líquido do paciente não evidenciou a presença de *Sporothrix* em cultura, sugere uma progressão da forma disseminada da esporotricose neste paciente, com surgimento de acometimento meníngeo.

Isso difere dos casos relatados no trabalho publicado por Galhardo e colaboradores, em que o acometimento meníngeo foi associado a uma Síndrome de Reconstituição Imune (SRI), e não a uma falha terapêutica e consequente progressão da doença.

Essa diferença pode ser atribuída à possibilidade do paciente descrito neste caso apresentar falha do controle virológico do HIV com o uso da TARV prescrita, o que pode ter contribuído para a manutenção da imunodepressão do paciente, com consequente comprometimento da resposta terapêutica à esporotricose.

Importante ressaltar a possibilidade de um pior prognóstico em pacientes com acometimento meníngeo pelo *Sporothrix* spp, como observado por Moreira e colaboradores, o que deve motivar a investigação de acometimento de SNC em pacientes com a forma disseminada da esporotricose, mesmo nos casos assintomáticos do ponto de vista neurológico.

O início da terapia antirretroviral pelo paciente deste caso foi feito com duas semanas do uso de anfotericina B. Até o momento não há dados conclusivos sobre qual seria o momento ideal para o início da mesma, diferentemente de outras infecções oportunistas, como a tuberculose e a meningite criptocócica.

Da mesma forma não está claro qual o impacto da terapia antirretroviral no tratamento da forma disseminada da esporotricose.

Uma questão importante observada neste relato de caso foi a pobre resolução de algumas lesões cutâneas (principalmente em lesões de face) a despeito do uso de anfotericina B por 35 dias, associado à terapia antirretroviral por ao menos 24 dias. Também se observou uma grande quantidade de fungos encontrados em hemoculturas coletadas na mesma ocasião que a biópsia de lesão facial. Apesar da rápida queda da carga viral do HIV, o número de linfócitos T CD4+ permaneceu baixo, logo é plausível supor que essa insatisfatória evolução clínica ao tratamento foi devido, pelo menos em parte, a esta imunodepressão.

Com base nessas observações, a realização de um maior número de estudos avaliando a eficácia da terapia antifúngica na forma disseminada da esporotricose em imunodepressão pode, futuramente, auxiliar quanto ao melhor manejo dessa infecção oportunista.

Alguns estudos promissores mostraram sucesso no tratamento da forma disseminada da esporotricose sem acometimento meníngeo com o uso de posaconazol, como estudo de Mario e colaboradores, que evidenciou eficácia *in vitro* e *in vivo* na combinação deste antifúngico associado à anfotericina B no tratamento da forma disseminada da esporotricose (Mario, 2015). Mais estudos são necessários para avaliar com mais clareza a eficácia desta droga para o tratamento dessa infecção, principalmente nos casos com acometimento meníngeo.

4.1. RESPOSTA IMUNOLÓGICA À INFECÇÃO POR ESPOROTRICOSE:

A despeito do conhecimento de que a imunodepressão é um fator de risco de significativa relevância para a ocorrência da forma disseminada da esporotricose, é limitada a literatura médica disponível que detalhem o papel exato da resposta imunológica humana no controle da esporotricose. Isso difere de outras micoses sistêmicas, como a histoplasmose, em que se tem um conhecimento mais específico da atuação do sistema imunológico no controle da infecção (Queiroz-Telles, 2019).

Boa parte dos estudos avaliando a resposta imunológica em relação ao *Sporothrix* é baseada em modelos *in vitro* e experimentos em roedores (Conceição-Silva, 2018).

Estudos mostram que ainda há uma dificuldade no entendimento no entendimento da patogênese da infecção e sua relação com o sistema imunológico humano (Queiroz-Telles, 2019).

4.2. MECANISMOS DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA NO CONTROLE DA ESPOROTRICOSE:

O controle de algumas micoses sistêmicas, como a histoplasmose e a paracoccidioidomicose, envolve o funcionamento adequado de alguns componentes do sistema imune (como o CD40 ligante e o Fator Nuclear Kappa B), o que permite um maior conhecimento da atuação do sistema imune do indivíduo no controle dessas infecções (Batista-Duharte, 2018).

Um conhecimento e entendimento mais aprofundados da atuação do sistema imune no controle da esporotricose serão de fundamental importância no manejo dessa infecção.

Para o controle da esporotricose pelo organismo, são essenciais as atuações das imunidades inata e adaptativa, com a participação de alguns componentes do sistema imunológico, como o receptor Toll-like 2 (TLR-2) e as células T helper 1 e T helper 17.

Apesar dos estudos terem sido realizados principalmente em roedores, alguns mecanismos de resposta imunológica foram avaliados.

Em relação à imunidade inata, sabe-se da importância dos receptores Toll-like (TLR), principalmente o receptor Toll-like 2 (TLR-2), visto que o mesmo auxilia na indução da produção de mediadores da resposta imunológica ao *Sporothrix schenckii*, como citocinas (Rossato, 2019). Em um estudo, usando como modelos ratos infectados pelo *Sporothrix brasiliensis*, observou-se que aqueles que apresentaram ausência de TLR-2 também apresentaram comprometimento da fagocitose do *S. brasiliensis*, da produção de óxido nítrico (NO) e da produção de citocinas nos primeiros 14 dias da infecção pelo *S. brasiliensis*. Nesses ratos, também ocorreu uma maior disseminação deste fungo. Esses resultados demonstram a importância do adequado funcionamento do TLR-2 e sua contribuição para a resposta imunológica contra a esporotricose (Rossato, 2019). Também seria importante uma

melhor análise dessas vias de sinalização do TLR-2, o que pode contribuir para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas a esse mecanismo de resposta imunológica em humanos.

Em relação à atuação do óxido nítrico (NO) no controle da esporotricose, há dados controversos. Observou-se que os mecanismos baseados em NO e os mecanismos baseados em radicais livres são importantes para a eliminação do *Sporothrix schenckii* fagocitados pelos neutrófilos e macrófagos (Martínez-Alvarez, 2014). Porém, o NO também pode contribuir para efeitos deletérios, como indução de supressão de células T, maior carga fúngica e dano tecidual (Conceição-Silva, 2018).

Em relação à imunidade adaptativa, a resposta imunológica celular é de grande relevância na defesa do organismo contra a esporotricose (Batista-Duharte, 2018).

A resposta imunológica celular na esporotricose é composta primariamente por células Th1 e Th17, sendo estas necessárias para o controle do fungo (isso ocorre mesmo na ausência de resposta Th1).

O reconhecimento de antígenos presentes na parede celular do fungo é um componente importante no controle da esporotricose, sendo que o principal antígeno conhecido é uma glicoproteína chamada gp70. Essa glicoproteína já foi avaliada como candidata a vacina, e induziu uma forte resposta celular (Th1/Th17) e humoral a partir de ratos.

Esse reconhecimento antigênico difere entre as espécies de *Sporothrix* spp., visto que há diferença em alguns componentes da parede celular dos fungos.

Outra diferença observada entre as espécies é o tipo de resposta imunológica celular. Em estudo realizado por Batista-Duharte (2018), comparou-se a resposta por linfócitos T CD4+ induzida por *S. schenckii* e *S. brasiliensis* em modelos murinos com a forma subcutânea da esporotricose. No caso da infecção por *S. schenckii*, observou-se uma alta resposta de células Th1, Th17 e de células T reguladoras (Tregs), que foram reduzindo à medida que o fungo era eliminado do organismo. Já no caso da infecção pelo *S. brasiliensis*, observou-se uma redução das células Th1,

porém um aumento importante dos níveis de células Th17 e Tregs com o avançar da infecção. Aparentemente o aumento dos níveis de Tregs promove um efeito inibitório sobre as células Th1 e um forte estímulo sobre as células Th17, como uma forma de mecanismo antifúngico compensatório. Nesse estudo também foi observada uma maior virulência por parte do *S. brasiliensis*, estando essa associada ao pobre estímulo da resposta imunológica inata e a redução da resposta Th1, com maior perfil de células Th17 e Tregs na fase avançada da infecção. Serão necessários novos estudos para uma melhor avaliação dos mecanismos descritos acima do contexto da forma disseminada da esporotricose, sobretudo no paciente imunodepressão.

Além do mecanismo descrito acima, também há a participação da resposta imunológica humoral no controle da esporotricose.

Em estudo realizado por Zhu e colaboradores, avaliou-se pacientes com as formas cutânea localizada e linfocutânea da esporotricose, e observou-se que, a partir de amostras de sangue coletadas destes pacientes, os indivíduos com esporotricose apresentaram uma redução dos níveis de linfócitos T CD8+ no sangue periférico, quando comparados a indivíduos sadios. Esse conhecimento ganha especial interesse, pois poderá ser mais explorado futuramente, no contexto de desenvolvimento de intervenções terapêuticas no combate à esporotricose.

4.3. EFEITO DA IMUNOSSUPRESSÃO SOBRE O PACIENTE COM ESPOROTRICOSE:

Como visto em diversos artigos publicados sobre esporotricose, a imunidade celular é considerada imprescindível no controle desta infecção. Logo, pacientes com SIDA, em que se encontra um importante comprometimento da imunidade celular e seu funcionamento, apresentam um maior risco de desenvolver formas mais graves da esporotricose, como a forma disseminada.

O paciente do caso em questão tinha uma história importante de etilismo, que é reconhecido como fator de risco para formas mais graves da esporotricose, como a forma disseminada. O etilismo crônico pode contribuir para a linfopenia e a ativação crônica de células T, o que pode alterar a capacidade das células T de

expandir e responder à patógenos, induzindo um estágio de anergia, modificando as respostas Th1 e Th2 (Barros, 2014).

Vale ressaltar a importância de outras condições imunodepressoras que podem comprometer o tratamento, como o uso sistêmico de corticoide. O paciente do caso fez uso de altas doses de corticoide para o controle do acometimento ocular, e isso pode ter comprometido a recuperação imunológica do paciente, visto que outras condições imunodepressoras, como o HIV, foram, a princípio, controladas (isso pôde ser evidenciado pelo controle virológico do HIV do paciente, que apresentou uma carga viral indetectável após 2 meses de início da TARV).

O diabetes mellitus, principalmente quando não controlado de forma adequada, é um fator de risco importante para algumas micoses endêmicas. Nos pacientes com diabetes mellitus não controlado, observa-se uma redução da quimiotaxia, fagocitose e atividade dos macrófagos e neutrófilos, o que pode contribuir para o comprometimento da resposta imunológica do paciente à esporotricose.

Apesar de raro, também já foram observados casos de esporotricose disseminada em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos, mais comumente em transplante de rim. Além da forma linfocutânea, também foram observados os acometimentos de SNC, osteoarticular e pulmonar. Apesar da descrição de alguns casos em literatura, a esporotricose disseminada é rara em pacientes submetidos a transplantes, principalmente quando comparado a outras micoses sistêmicas, como candidíase, aspergilose e criptococose (Amirali, 2020).

A relação das formas graves da esporotricose com as neoplasias também é conhecida. Um estudo apresentado por Bunce e colaboradores apresentou um quadro de esporotricose disseminada em um paciente com leucemia de células pilosas. Essa neoplasia é conhecida pela sua associação com um defeito intrínseco da imunidade celular, o que poderia favorecer esta forma grave de esporotricose (BUNCE, 2012).

Outro fator de risco importante para as formas graves de esporotricose, como a forma disseminada, é a imunodeficiência primária. Já foram relatados casos da

esporotricose disseminada em pacientes com linfocitopenia idiopática de CD4 e em casos de doença granulomatosa crônica ligada ao X (Queiroz-Telles, 2019).

Também é importante relatar que, nos casos de coinfeção por HIV e esporotricose, a exacerbação de algumas manifestações clínicas (como as lesões cutâneas) e o surgimento de formas clínicas atípicas (como as formas extracutâneas e a ocorrência de meningite) pode ocorrer no contexto de uma SRI. São necessários mais estudos para melhor avaliar o impacto da SRI na esporotricose.

A despeito da gravidade da esporotricose em paciente com imunodepressão, a maior parte dos casos apresenta uma boa resposta clínica com o uso de doses mais altas de antifúngicos, com um tratamento mais prolongado quando comparado aos casos em imunocompetentes (Queiroz-Telles, 2019).

4.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Apesar do conhecimento da importância da imunidade inata e da resposta das células T no controle da esporotricose, são necessários mais estudos para melhor avaliar o papel do sistema imunológico no controle da esporotricose em humanos. Esses estudos podem auxiliar na maior compreensão da resposta imunológica do organismo à infecção por esporotricose, no entendimento do papel de possíveis novos tratamentos para a esporotricose, e até mesmo no desenvolvimento de imunizações para tal doença.

Com base neste caso e em outros casos relatados, destacamos a importância do diagnóstico em tempo hábil de uma infecção oportunista como a esporotricose disseminada, visto que essas infecções, em pacientes com comprometimento da função imunológica, podem resultar em consequências catastróficas.

Também é relevante reforçar o controle das condições imunodepressoras, visando prevenir complicações, como as infecções oportunistas. No caso relatado, o paciente apresentava um histórico de tratamento irregular da SIDA, o que pode ter contribuído para um grau mais severo de imunodepressão, favorecendo a ocorrência da esporotricose disseminada e de outras complicações relatadas, como a COVID-19.

5. CONCLUSÃO

Este relato de caso descreve um paciente com SIDA que apresentou a forma disseminada de esporotricose.

Apesar do elevado número de casos de esporotricose no estado do Rio de Janeiro (estado vizinho ao Espírito Santo, onde ocorreu o caso descrito) e no próprio estado do Espírito Santo, há poucos relatos que se assemelham ao apresentado por nós.

O caso apresentado reforça a importância de ponderar a esporotricose como uma possível infecção oportunista, muitas vezes negligenciada, em pacientes imunodeprimidos (como os pacientes infectados pelo HIV), o que deve motivar a investigação de doenças imunodepressoras (como o próprio HIV) em pacientes com diagnóstico de esporotricose disseminada.

Importante manter a alta suspeição e a investigação de acometimento meníngeo em pacientes com a forma disseminada da esporotricose, visto que o envolvimento do SNC está associado a um pior prognóstico.

Esse relato também apresentou a dificuldade de se obter uma resposta terapêutica satisfatória, a despeito de uso de terapia antifúngica, conforme orientado na literatura.

A escassez de trabalhos avaliando detalhadamente a atuação do sistema imune em relação à esporotricose em humanos pode estimular a realização de mais estudos visando avaliar com mais clareza o impacto dessa relação.

A divulgação de maiores informações acerca da relação da resposta imune do ser humano com a infecção também pode ajudar no desenvolvimento de novas medidas que possam ajudar no manejo e, possivelmente, prevenção das formas disseminadas da esporotricose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMIRALI, Mazhar Hussein et al. Sporotrichosis in renal transplant patients: two case reports and a review of the literature. **Journal of Medical Case Reports**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2020.

BARROS, Mônica Bastos de Lima; DE ALMEIDA PAES, Rodrigo; SCHUBACH, Armando Oliveira. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 633-654, 2011.

BARROS, Norami de Moura; PESSOA, Allen de Souza; BROTAS, Arles Martins. Systemic sporotrichosis in an alcoholic patient. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 95, p. 376-378, 2020.

BATISTA-DUHARTE, Alexander et al. Sporothrix brasiliensis induces a more severe disease associated with sustained Th17 and regulatory T cells responses than Sporothrix schenckii sensu stricto in mice. **Fungal biology**, v. 122, n. 12, p. 1163-1170, 2018.

BUNCE, Paul 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.

CAUS, A. L. O. **Esporotricose no estado do espírito santo: um estudo de três décadas**. 2013. Tese de Doutorado. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo.

MARTINS, Milton de Arruda et al. **Clínica Médica: Volume 7 (Alergia e Imunologia Clínica, Doenças da Pele e Doenças Infecciosas)**. 2. ed. – Barueri, SP: Manole, 2016.

CONCEIÇÃO-SILVA, Fatima; MORGADO, Fernanda Nazaré. Immunopathogenesis of human sporotrichosis: what we already know. **Journal of fungi**, v. 4, n. 3, p. 89, 2018.

DRUMMOND, R. A. **Immune responses to fungal pathogens**. British Society for Immunology. (s.d.). Disponível em: <https://www.immunology.org/public->

[information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/immune-responses-fungal-pathogens.](#)

FALCÃO, Eduardo Mastrangelo Marinho 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. **Medical mycology**, v. 58, n. 1, p. 141-143, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myz024>.

FALCÃO, E. M. M., FILHO, J. B. L., CAMPOS, D. P., VALLE, A. C. F., et al, **Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992 – 2015)**. Cad. Saúde Pública, v. 35, n. 4, Rio de Janeiro, Brasil, Maio/2019.

FERREIRA, T. A., TROPE, B. M., BARREIROS, G., QUINTELA, D.C., RAMOS-E-SILVA, M. **Atypical Manifestation of Disseminated Sporotrichosis in an AIDS Patient**. Case Rep Dermatol. 2018 Oct 24, v. 10, n. 3, p. 231-237. doi: 10.1159/000493181. PMID: 30519169; PMCID: PMC6276748.

FREITAS, Dayvison Francis Saraiva et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 8, n. 8, p. e3110, 2014.

GALHARDO, Maria Clara Gutierrez et al. Sporothrix schenckii meningitis in AIDS during immune reconstitution syndrome. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 6, p. 696-699, 2010.

KAUFFMAN, Carol A. Central nervous system infection with other endemic mycoses: rare manifestation of blastomycosis, paracoccidioidomycosis, talaromycosis, and sporotrichosis. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, p. 64, 2019.

LEE, Pamela P.; LAU, Yu-Lung. Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections—revelations from endemic mycoses. **Frontiers in immunology**, v. 8, p. 735, 2017.

MARIO, Débora Nunes et al. In vitro and in vivo efficacy of amphotericin B combined with posaconazole against experimental disseminated sporotrichosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 8, p. 5018-5021, 2015.

MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, José A. et al. The immune response against *Candida* spp. and *Sporothrix schenckii*. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 31, n. 1, p. 62-66, 2014.

MOREIRA, José AS; FREITAS, Dayvison FS; LAMAS, Cristiane C. The impact of sporotrichosis in HIV-infected patients: a systematic review. **Infection**, v. 43, n. 3, p. 267-276, 2015.

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

QUEIROZ-TELLES, Flavio; BUCCHERI, Renata; BENARD, Gil. Sporotrichosis in immunocompromised hosts. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 8, 2019.

RAMOS-E-SILVA, Marcia et al. Systemic mycoses in immunodepressed patients (AIDS). **Clinics in dermatology**, v. 30, n. 6, p. 616-627, 2012.

ROSSATO, Luana et al. The impact of the absence of Toll-like receptor-2 during *Sporothrix brasiliensis* infection. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 1, p. 87-94, 2019.

VÁSQUEZ-DEL-MERCADO, Elsa, ARENAS, Roberto, PADILLA-DESGARENES, Carmem. Sporotrichosis. **Clin. Dermatol.** v. 30, n. 4, p. 437-443, 2012.

ZHU, Mingji et al. Lower percentage of CD8+ T cells in peripheral blood of patients with sporotrichosis. **Human Immunology**, v. 77, n. 7, p. 576-579, 2016.