



FIOCRUZ

Concurso Público Fiocruz 2023

Pesquisador em Saúde Pública

Prova Discursiva

PE68

Pesquisa Clínica em Dermatologia em Doenças Infecciosas

Espelho de Resposta

Pontuação de cada Questão Discursiva conforme Anexo II do Edital nº 3, de acordo com a Unidade detentora da vaga.

Espera-se que o candidato, no desenvolvimento do tema, tenha feito considerações técnicas adequadas sobre os seguintes pontos:

Questão 01

Relacionar os pontos a seguir de forma sintética

- a) Diagnósticos diferenciais diante de um quadro de lesões cutâneas disseminadas em homem tabagista, etilista, pedreiro e morador de área semirrural no estado do Rio de Janeiro.
- b) Uma breve descrição da epidemiologia da esporotricose.
- c) Recursos diagnósticos atuais e em perspectiva futura, referentes à esporotricose cutânea e disseminada.
- d) Tecer considerações sobre comorbidades possivelmente associadas ao quadro de esporotricose disseminada (principalmente o HIV) e possível acometimento de outros órgãos e sistemas, principalmente ósseo, do sistema nervoso central, oftalmológico e otorrinolaringológico.
- e) Sintetizar de modo claro quais os tratamentos específicos para o fungo atualmente recomendados, desde aqueles para formas de esporotricose cutânea até o acometimento ósseo e do sistema nervoso central, e do tratamento de condições possivelmente associadas, como HIV/AIDS.

Desenvolvimento

a) Os principais diagnósticos diferenciais para este homem etilista e tabagista, pedreiro, morador de área semirrural, com lesões cutâneas ulceradas e ulcero-crostosas dolorosas de evolução há semanas são:

- esporotricose, no contexto de hiperendemicidade no estado do Rio de Janeiro, e relato de contato eventual com gatos
- Leishmaniose cutâneo mucosa, disseminada, sem acometimento mucoso observável ao exame físico, mas que deverá ser explorado com exame otorrinolaringológico mais específico e armado
- Paracoccidioidomicose, no contexto de um indivíduo com imunodepressão pelo álcool, além de ser morador próximo à área do Arco Metropolitano
- Histoplasmose disseminada, no contexto de imunodepressão por HIV/AIDS a ser verificada

b) Os dados epidemiológicos que falam a favor de esporotricose são:

- Habitar em Paracambi, município da área metropolitana do Rio de Janeiro. O Rio de Janeiro é região hiperendêmica para esporotricose, com estimativa de 10 casos humanos por 100.000 habitantes por ano; esta endemia começou como epidemia nos anos 90, e pelo não controle do reservatório animal felino pela autoridade pública, em termos de castração de animais e tratamento de animais doentes, além da adequada incineração de animais que morreram com a doença, seguiu-se a situação de hiperendemia, com disseminação para outros estados da região Sudeste, Sul, Nordeste, e mais recentemente Centro-Oeste. Frequentar ambiente povoado por gatos: o paciente refere contato direto eventual com gatos, e estes são os agentes zoonóticos da esporotricose no Sudeste do Brasil. Gatos tem alta carga fúngica, transmitindo a doença por arranhadura, lambbedura, mordedura e mesmo contato sem lesões cutâneas identificadas.

c) Deverá ser feita biopsia de lesão ulcerada com aspecto mais recente, com pesquisa direta e envio do material em salina estéril para cultura de fungos e micobactérias, além de cultura para Leishmania. Este material deve ainda ser colocado em formol e enviado para estudo histopatológico. A lesão nodular flutuante pode ser abordada com seringa e agulha para aspirado, que deve ser enviado na própria seringa para exame direto e cultura para fungos e micobactérias. Além disso, sorologias para esporotricose, PCM, histoplasmose e leishmaniose devem ser solicitadas, pois embora dados sorológicos sejam evidências diagnósticas indiretas, podem ser úteis.

Há, como perspectiva diagnóstica, um lateral flow assay, para detecção de anticorpos séricos anti-*Sporothrix* (Anti-Sporo LFA) que foi desenvolvido comercialmente pela empresa IMMY (Norman, Oklahoma, EUA), com boa sensibilidade e especificidade (em torno de 80%), testado em amostras de 300 pacientes brasileiros com esporotricose em Curitiba, Paraná. Há ainda um RT-PCR quantitativo pan-*Sporothrix* (RT-qPCR) recentemente validado, com boa sensibilidade (92%) para amostras cutâneas e respiratórias, e excelente especificidade (100%), testado em amostras de pacientes brasileiros atendidos originalmente no INI Evandro Chagas, Fiocruz.

d) É fundamental estabelecer se há imunodepressão por HIV associada, com solicitação de sorologia anti HIV. A artrite de articulações metacarpofalangeanas apresentada pelo paciente em mão direita deve ser investigada radiologicamente com tomografia computadorizada, e se possível, com

ressonância magnética nuclear, buscando lesões líticas e acometimento articular. Da mesma forma, um inventário ósseo deve ser realizado, de ossos longos, e dos ossos das mãos e dos pés, uma vez que *Sporothrix brasiliensis* não raramente acomete ossos longos e outros; também a PCM pode causar lesões osteolíticas. Essas lesões osteolíticas dos ossos longos frequentemente são assintomáticas.

A investigação do sistema nervoso central (SNC) é importante, mesmo na ausência de sintomas neurológicos, com punção lombar e realização de citometria global e específica, proteinorraquia e glicorraquia, além de exames específicos como sorologias para esporotricose, e sorologia para Histoplasma. Há usualmente aumento de celularidade às custas de mononucleares, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia na infecção do SNC por *S. brasiliensis*. Em relação ao diagnóstico etiológico de esporotricose no SNC, há uma dificuldade em virtude da baixa carga fúngica na sua detecção por cultura ou mesmo por PCR. Estudo mostrou que o nested PCR, o PCR quantitativo, o método ELISA para detecção de IgG e o ELISA para detecção de IgM apresentaram sensibilidade que variou de 78.6% a 92.9% e especificidade de 75% a 100% para a detecção de *Sporothrix* spp. no liquor; portanto, quando disponíveis, devem ser solicitados no liquor.

Exame otorrinolaringológico “armado” é importante, pois pode revelar acometimento de fossas nasais posteriores, faringe e laringe, não visíveis ao exame físico desarmado.

Exame oftalmológico deve ser solicitado, pois pode mostrar, na esporotricose disseminada, coroidite, retinite, uveite, conjuntivite, episclerite e dacriocistite.

Devem ser solicitadas, neste paciente, sorologias para hepatite B, C, e sífilis, vez que a presença de hepatite crônica pode trazer implicações terapêuticas e sífilis deve ser buscada e tratada em todos os indivíduos; neste paciente, especificamente, a história de etilismo o coloca como indivíduo potencialmente com exposições de risco a infecções sexualmente transmitidas (ISTs).

- e) O tratamento dependerá da forma clínica apresentada pelo paciente, devendo ser bem documentados possíveis focos de extensão da doença, como acometimento ósseo e do sistema nervoso central.

Firmando-se o diagnóstico apenas de lesões cutâneas disseminadas, o tratamento será itraconazol 100 a 200 mg por dia em pessoas imunocompetentes, e 200 a 400 mg por dia em imunocomprometidos. Apenas pela história de alcoolismo e pelas lesões serem disseminadas, seria prudente começar doses mais altas para este paciente, monitorando a função hepática e orientando abstinência alcoólica.

Havendo acometimento ósseo, além do cutâneo, recomenda-se o uso de 400 mg diários de itraconazol por 6 a 12 meses; não havendo boa resposta ao tratamento das lesões cutâneas e ósseas com itraconazol, deve ser utilizada a anfotericina B.

Havendo acometimento do sistema nervoso central, está também recomendada a anfotericina B, preferencialmente na forma lipossomal, durante pelo menos 2 semanas (usualmente por 2 a 6 semanas), com continuidade do tratamento, uma vez estabilizada a condição clínica, com anfotericina B em regime de hospital dia por 2 a 3 vezes por semana, durante 2 a 3 meses em princípio, associada a itraconazol ou posaconazol (este último, se disponível), a serem continuados por vários meses, a definir por exames líquoricos de controle .

Em casos específicos, a depender da velocidade de resposta ao tratamento, de eventos adversos com os antifúngicos endovenosos e orais, na presença de gravidez (que não é absolutamente o caso neste paciente), e do aspecto mais vegetante e nodular das lesões, pode ser utilizada a criocirurgia, que consiste na administração de nitrogênio líquido em forma de spray diretamente nas lesões, com ciclos de aplicação de 10 a 30 segundos, em sessões mensais, usualmente realizada por dermatologistas.

Caso haja coinfecção por HIV, será necessário iniciar tratamento antiretroviral específico, levando-se em conta a possibilidade de IRIS, especialmente relacionada ao SNC. Deve ser oferecido acompanhamento concomitante por infectologista. É recomendável manter antifúngico oral até que seja alcançado CD4 maior que 200 células/mm³ em pelo menos duas verificações, ou pode ser necessário o uso supressivo de azólico por toda a vida, se houver acometimento do SNC com manutenção de parâmetros inflamatórios/infecciosos alterados.

Questão 02

- a) Justificar a imprecisão dos dados com base no baixo conhecimento de dados de prevalência por falta de estudos com preparações antigênicas adequadas e específicas e de notificação compulsória, e uso apenas de dados hospitalares de internação e mortalidade, citando todos esses indicadores. Citar os e surtos epidêmicos da doença em Rondonia e no Rio de Janeiro e números ou taxa de incidência. Descrever a frequência das principais sequelas e repercussão no trabalho.
- b) Discutir a falta de sensibilidade do exame micológico direto e cultura principalmente no acometimento de vias respiratórias inferiores e formas neurológicas. Também a alta sensibilidade do exame micológico direto em lesões de tegumento e ganglio porém com isolamento prejudicado principalmente no primeiro por contaminação. Diagnóstico diferencial no exame micológico com histoplasmose, coccidioidomicose, esporotricose, *Cryptococcus* spp sem cápsula.
- c) Descrever entre as provas sorológicas mais utilizadas a reação de imunodifusão com sensibilidade acima de 90% e especificidade em torno de 85% com desvantagens por não permitir o uso de grande número de amostras e ser trabalhosa, com falta de padronização nos diferentes laboratórios e grande variabilidade na interpretação dos resultados. Ainda discutir a falta de reatividade cruzada entre *P. lutzii* e outras espécies, e a falta de um antígeno ideal para tal prova e ainda a necessidade de distribuição de抗ígenos certificados em âmbito nacional. Citar entre as doenças com as quais apresenta reatividade cruzada: histoplasmose, aspergilose, coccidioidomicose, candidíase.
- d) Indicação terapêutica em crianças e formas leves e moderadas itraconazol e derivados sulfamídios, e anfotericina em formulações lipídicas para formas graves de doença, idosos e imunodeprimidos (HIV e outros), e neuroparacoccidioidomicose. Alternativas na neuroparacoccidioidomicose: Sulfamídicos de ação rápida e fluconazol.

Posologias:

Formas leves e moderadas:

- a. itraconazol 200 -400 mg/d por 9 a 18 meses (em crianças com < 30 kg e > 5 anos, 5-10 mg/kg/d)
- b. derivados sulfamídicos

adultos: cotrimoxazol (trimetroprim 160 mg/d + sulfametoxazol 800 mg (vo 12/12h ou 8/8h) por 18-24 meses

Crianças –Trimetoprim, 8 a 10 mg/kg + Sulfametoxazol, 40 a 50 mg/kg, vo 12/12 h

Em formas graves

Usar preferencialmente Anfotericina em formulações lipídicas para formas graves de doença, idosos e imunodeprimidos (HIV e outros), e neuroparacoccidioidomicose – 3-5 mg/kg/dia – 2 a 4 semanas ou até melhora.

Se não disponível a formulação lipídica e não houver contraindicações por eventos adversos, anfotericina desoxicôlato 0.7 mg/kg/d por 2 a 4 semanas ou até melhora. Manutenção após este período inicial de indução com cotrimoxazol ou itraconazol/fluconazol – duração total acima de 24 meses.

Neuroparacoccidioidomicose – alternativas se não for disponível a Anfotericina ou houver contraindicações:

Cotrimoxazol (trimetroprim 160 mg/d + sulfametoxazol 800 mg 8/8 h (EV ou vo se possível) e Fluconazol – 600-800 mg/d por mais de 24 meses.

- e) Descrever entre os desafios: a falta de laboratórios estruturados para o diagnóstico micológico e sorológico, a falta de uma prova sorológica com antígeno universal, falta de notificação compulsória. Em relação aos laboratórios, a falta de estabilidade de técnicos previamente treinados, deixando lacunas no sistema além da falta de rins e falta de preparações antigenicas certificadas para execução das técnicas previstas. Comentar sobre a necessidade de registro sistemático dos casos por sistemas alternativos à notificação compulsória como o registro por meio de fornecimento de medicamentos, em implementação no Sistema de Vigilância em Saúde e Assistência.