



# **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, lambedura, mordedura e mesmo contato sem lesões cutâneas identificadas.

c) Deverá ser feita biópsia 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, uveíte, 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 líquóricos 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 coinfeção 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/mm<sup>3</sup> 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 antígenos 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 sulfamídicos, 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 (trimetoprim 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 neuoparacoccidioidomicose – 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 desoxicolato 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.

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

Cotrimoxazol (trimetoprim 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 reagentes e falta de preparações antigênicas 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.