

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS**

**INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS GEOCLIMÁTICAS NA  
OCORRÊNCIA DE ESPOROTRICOSE NO ESTADO DO  
ESPÍRITO SANTO**

**RAPHAEL LUBIANA ZANOTTI**

VITÓRIA  
2018

RAPHAEL LUBIANA ZANOTTI

**INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS GEOCLIMÁTICAS NA OCORRÊNCIA DE  
ESPOROTRICOSE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Aloísio Falqueto

**VITORIA**

**2018**

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

---

Z33i ZANOTTI, RAPHAEL LUBIANA, 1984-  
Influência de variáveis geoclimáticas na ocorrência de esporotricose no estado do Espírito Santo / RAPHAEL LUBIANA ZANOTTI. - 2018.  
72 f. : il.

Orientador: ALOÍSIO FALQUETO.  
Dissertação (Mestrado em Doenças Infecciosas) -  
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Fungal Infections. I. FALQUETO, ALOÍSIO. II. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 61

---



**PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE DISSERTAÇÃO DE  
MESTRADO**

O mestrando **Raphael Lubiana Zanotti** apresentou a dissertação intitulada “**INFLUÊNCIA DE VARIÁVEIS GEOCLIMÁTICAS NA OCORRÊNCIA DE ESPOROTRICOSE NO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO**” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Mestre em Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, sua qualidade e relevância, a Comissão Examinadora decidiu  **aprovar** ( ) **reprovar** a dissertação habilitando o médico **RAPHAEL LUBIANA ZANOTTI** a obter o Grau de **MESTRE EM DOENÇAS INFECCIOSAS**.

Vitória, ES, 27 de abril de 2018.

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior

(Membro Interno)

Prof. Dr. Gustavo Rocha Leite

(Membro Externo)

Prof. Dr. Aloisio Falqueto

(Orientador)

# AGRADECIMENTOS

## **1 - Às Instituições:**

À Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e ao Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), que têm sido minhas casas profissionais nos últimos 15 anos.

## **2 – Aos Professores e amigos:**

Meu agradecimento especial ao querido Prof. Dr. Aloísio, por compartilhar comigo seu rico conhecimento e experiência na área de Infectologia, especialmente nas doenças tropicais, que influenciou definitivamente minha paixão por esta área, ampliou meus conhecimentos durante a Residência Médica em Infectologia e ainda aceitou me orientar na construção do presente trabalho.

Da mesma forma, agradeço carinhosamente ao Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior, que também foi uma influência profissional maior, desde meados da faculdade de medicina, com as interessantes reuniões do Clube de Leitura, até as produtivas, ainda que trabalhosas, reuniões da Liga Acadêmica de Medicina Tropical.

Ainda, aos queridos infectologistas do HUCAM, que mais ou menos intensamente, participaram de todo este caminho.

A todos os profissionais que trabalham no Ambulatório de Infectologia, que definem a palavra amizade e receptividade, sempre alegres e generosos.

As queridas amigas do mestrado, Rhayane, Sabrina, Maralise, Débora, Karina e Mariana, que estiveram sempre próximas, mesmo nos momentos mais corridos. Foram uma força inesperada e fundamental.

Ao meu amigo Álvaro Faccini, entusiasta da pesquisa clínica e excelente amigo.

### **3 – Aos meus familiares**

Agradeço com muito carinho à minha esposa Ana Carolina, por estar sempre ao meu lado, me apoiando e tolerando a bagunça que promovi no escritório.

Aos meus queridos pais Antônio e Gertrudes, que são a raiz deste caminho que tenho percorrido, que me ensinaram desde criança que o melhor é a educação e por compreenderem minha ausência em alguns momentos importantes de nossas vidas.

À Nina, ao Jimmy e ao Ozzy, que ao longo da maior parte deste trabalho estiveram lá, latindo, miando, derrubando papéis, quebrando teclas do computador, mas também ofertando amizade e carinho a todo momento.

E por fim, agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente colaboraram para que mais essa etapa fosse percorrida!

Obrigado a todos!

“Há duas fontes perenes de alegria pura: o bem realizado e o dever cumprido.”

— Eduardo Girão

## RESUMO

**Introdução:** A Esporotricose é a doença infecciosa causada por fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix*, encontrados em solo e matéria orgânica por todo o mundo e capazes de causar doença em animais e humanos. O mecanismo patogênico mais frequente para doença humana é a inoculação do agente através da pele, diretamente do meio ambiente ou por transmissão zoonótica. Atualmente, é considerada doença incomum no estado do Espírito Santo, com número estável de novos diagnósticos nos últimos 30 anos, mas com epidemiologia geográfico-climática ainda não descrita. **Materiais e métodos:** Neste estudo, utilizamos uma série histórica de casos diagnosticados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM), entre Julho de 1982 e Junho de 2015 e procedemos o seu Georreferenciamento. Para esta análise, optamos por utilizar as 19 variáveis climáticas fornecidas pelo WorldClim, derivadas de temperatura e pluviosidade, e a variável ambiental altitude. A análise foi realizada utilizando a Modelagem de Distribuição de Espécies, por meio da teoria de máxima entropia, utilizando o algoritmo Maxent. **Resultados:** Foram incluídos na análise final 125 casos que permitiram concluir a associação entre as variáveis ambientais estudadas e a ocorrência de *Sporothrix* spp. neste estado. Sazonalidade térmica, altitude e pluviosidade no mês mais úmido foram aquelas que mais contribuíram para a presença de espécies patogênicas de *Sporothrix* causando doença humana. O mapa gerado é uma aproximação das áreas esperadas de ocorrência neste estado. **Conclusões:** Este estudo apresenta, pela primeira vez, o mapa de ocorrência da esporotricose no estado do Espírito Santo e comprova a associação da sua distribuição com variações de temperatura, pluviosidade e altitude, além de identificar as áreas de maior probabilidade de ocorrência do fungo.

**Palavras-chave:** *Sporothrix*; Esporotricose; Ecoepidemiologia; Brasil.

## ABSTRACT

**Introduction:** Sporotrichosis is the infectious disease caused by a thermo-dimorphic fungus included in the genus *Sporothrix*, found in soil and organic matter all over the world and capable of causing human and animal disease. The most frequent pathogenic mechanism for the human disease is the inoculation of the agent through the skin either directly from the environment or by zoonotic transmission. Currently, it is considered an uncommon disease in the state of Espírito Santo, with a stable number of new diagnoses in the last 30 years, but with geographic-climatic epidemiology not yet described.

**Material and methods:** In this study, we used the historical series of cases diagnosed at the Infectious Diseases Service of the Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes (HUCAM) between July 1982 and June 2015 and proceeded its georeferencing. For this analysis, we chose to use the 19 climatic variables provided by WorldClim, derived from temperature and rainfall, and the environmental variable altitude. Analysis was performed using the Modeling of Species Distribution, through the theory of maximum entropy, with Maxent algorithm. **Results:** A total 125 cases were included in the final analysis allowing to conclude the association between the studied variables and the occurrence of *Sporothrix* spp. in this state. Thermal seasonality, altitude and rainfall in the wettest month were those that contributed most to the presence of pathogenic species of *Sporothrix* causing human disease. The map generated approximates the expected areas of occurrence in this state. **Conclusions:** This study presents, for the first time, the map of occurrence of sporotrichosis in the state of Espírito Santo and confirms the association of its distribution with variations in temperature, rainfall and altitude, as well as identifies the areas of greatest probability of occurrence of the fungus.

**Keywords:** *Sporothrix*; Sporotrichosis; Ecoepidemiology; Brazil.

## ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 – Fluxograma para identificação das espécies, baseado nas características morfológicas e testes fenotípicos, descritos por Marimon et al. (2008). PDA, ágar dextrose batata; CMA, ágar farinha de milho.....20
- Figura 2 – Gênero *Sporothrix*, com a divisão em grupos e complexos de espécies, proposto por De Beer, Duon e Wingfield (2016).....22
- Figura 3 – Distribuição e intensidade relativa de ocorrência da esporotricose em nível mundial. Adaptado de Chakrabarti et al (2015).....24
- Figura 4 – Distribuição geográfica da esporotricose causada por *S. schenckii* s.s., *S. globosa*, *S. brasiliensis*, *S. mexicana* e *S. luriei*, nos últimos 70 anos. Entre parênteses está o número total de isolados documentados, nos países com maior número de registros. Os gráficos em cinza indicam a contribuição de cada país relativamente ao número total de isolados. A dimensão de cada gráfico colorido é proporcional ao número de casos sequenciados. Dentro destes, o número representa o total de cada espécie sequenciada naquele país. Adaptado de Zhang et al. (2015).....25
- Figura 5 – Mapa do estado do Espírito Santo com registro dos locais de ocorrência de esporotricose em 125 pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, no período de 1982 a 2015.....48
- Figura 6 – Curva ROC para o grupo treino, com achado de AUC excepcional, segundo os critérios interpretativos de Hosmer e Lemeshow .....49
- Figura 7 – Mapa do estado do Espírito Santo exibindo áreas com diferentes probabilidades de albergar condições propícias para ocorrência de esporotricose, a partir da aplicação do algoritmo Maxent. Áreas de cor vermelha são aquelas que se aproximam das condições ideais para ocorrência do fungo, enquanto as de cor verde têm condições menos propícias.....50
- Figura 8 – Análise do impacto de cada variável geo-climática sobre o desempenho do modelo (teste Jackknife), avaliando o ganho obtido com a inclusão de determinada variável e a perda decorrente de sua exclusão. As

barras azuis de tonalidade escura representam o ganho para o modelo proporcionado pela inclusão da variável identificada no eixo vertical. Já, nas barras azuis de tonalidade clara, dimensiona-se a perda de informação implicada na exclusão da variável observada. Isto pode ser entendido como a quantidade de informações únicas contidas naquela variável.....51

Figura 9 – Correlação entre altitude e probabilidade de ocorrência de *Sporothrix* no estado do Espírito Santo.....53

Figura 10 – Correlação entre a variação da sazonalidade térmica (Bio-4) e probabilidade de ocorrência de *Sporothrix* no estado do Espírito Santo.....53

Figura 11 – Correlação entre a pluviosidade no mês mais úmido (Bio-13) e probabilidade de ocorrência de *Sporothrix* no estado do Espírito Santo.....54

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis climáticas e geográficas selecionadas nos bancos de dados WorldClim – Global Climate Data e IBGE - 2017, com códigos de identificação e unidades de medida.....	40
Tabela 2 – Características clínico-epidemiológicas observadas em 125 pacientes com esporotricose, atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes no período de 1982 a 2015. (NR: Não relatado).....	47
Tabela 3 – Contribuição percentual das principais variáveis bioclimáticas utilizadas para a modelagem preditiva da ocorrência de <i>Sporothrix</i> , no estado do Espírito Santo.....	52

## ÍNDICE DE ANEXOS

- Anexo A - Modelo digital de elevação do estado do Espírito Santo. Fonte: Instituto Jones do Santos Neves – IJSN. Disponível em: <http://www.ijsn.es.gov.br/mapas/>. Acessado em: Jan.2018.....71
- Anexo B - Precipitação média anual acumulada para o estado do Espírito Santo, entre 1977 e 2006. Fonte: Instituto Jones do Santos Neves – IJSN. Disponível em: <http://www.ijsn.es.gov.br/mapas/>. Acessado em: Jan.2018.....72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SIG	Sistema de Informações Geográficas
s.l.	<i>Sensu lato</i>
s.s.	<i>Sensu stricto</i>
BHI	Infusão Cérebro-Coração ( <i>Brain-Heart Infusion</i> )
DNA	Ácido Desoxirribonucleico ( <i>Deoxyribonucleic acid</i> )
PDA	Ágar dextrose batata ( <i>Potato dextrose agar</i> )
CMA	Ágar farinha de milho ( <i>Corn meal agar</i> )
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
PAS	Ácido Periódico de Schiff ( <i>Periodic acid-Schiff</i> )
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IJSN	Instituto Jones dos Santos Neves
GEOBASES	Sistema Integrado de Bases Geoespaciais do Estado do Espírito Santo
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic curve</i>
AUC	Área sob a curva ( <i>Area Under the Curve</i> )
HUCAM	Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes
SD	Desvio-Padrão ( <i>Standard Deviation</i> )

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	13
2.	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1.	HISTÓRICO	15
2.2.	O AGENTE ETIOLÓGICO	16
2.3.	EPIDEMIOLOGIA	22
2.4.	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	26
2.5.	DIAGNÓSTICO	28
3.	MODELOS DE DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES	31
3.1.	NICHO ECOLÓGICO	31
3.2.	ANÁLISE ESPACIAL E GEOPROCESSAMENTO	31
3.3.	SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIG)	32
3.4.	MODELAGEM PREDITIVA DE ESPÉCIES	33
4.	JUSTIFICATIVA	35
5.	OBJETIVOS	36
6.	MATERIAIS E MÉTODOS	37
6.1.	AMOSTRA	37
6.1.1.	DELINEAMENTO E PERÍODO DO ESTUDO	37
6.1.2.	ÁREA E POPULAÇÃO	37
6.2.	CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS	38
6.3.	GEORREFERENCIAMENTO	38
6.4.	VARIÁVEIS AMBIENTAIS	39
6.5.	MODELAGEM PREDITIVA	41
6.6.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	44
6.7.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	44
6.8.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	44
7.	RESULTADOS	46
8.	DISCUSSÃO	55
9.	CONCLUSÃO	61
10.	REFERÊNCIAS	62

## 1. INTRODUÇÃO

Os fungos surgiram no planeta, aproximadamente, há 760-1060 milhões de anos (LUCKING et al., 2009). Sullivan et al, em 2005, estimaram a existência de 1,5 milhões de espécies, das quais apenas cerca de 200 já haviam sido associadas à infecção em humanos (SULLIVAN; MORAN; COLEMAN, 2005).

Os representantes do gênero *Sporothrix* são fungos ambientais, que vivem de maneira saprofítica em matéria orgânica vegetal em decomposição, tendo como hábitat primário o solo e plantas, muito embora tenham sido isolados de fontes diversas, como insetos, cabelo, água, ar e diversas outras fontes. Outros componentes desta família foram implicados como agentes patogênicos em plantas, mas isto não foi demonstrado com *Sporothrix* spp. Além disto, não é conhecida a forma teleomórfica deste gênero (TRAVASSOS; LLOYD, 1980).

A esporotricose é a doença causada pelo fungo *Sporothrix schenckii sensu lato* (*S. schenckii* s.l.). Possui distribuição universal, mas é especialmente frequente em zonas tropicais e subtropicais e chega a ser a micose subcutânea mais comum em diversos países. A infecção em humanos geralmente acontece por inoculação do patógeno em lesões traumáticas da pele. Sendo assim, atividades como floricultura, agricultura, mineração e exploração de madeira são aquelas tradicionalmente associadas à doença, além da transmissão zoonótica, reconhecida em alguns surtos e relatos de casos e de importância crescente (BARROS et al., 2010; BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; FALQUETO; BRAVIM MAIFREDE; ARAUJO RIBEIRO, 2012).

Apesar de, na maioria dos casos, se tratar de doença de evolução limitada, geralmente restrita à pele ou com disseminação linfangítica regional, também são observadas formas mais graves, com lesões cutâneas difusas ou acometimento sistêmico, representando não só um diagnóstico desafiador, como também uma condição potencialmente fatal (PLUSS; OPAL, 1986).

O tratamento é considerado sempre necessário, estando indicado para todas as formas clínicas. Geralmente realizado por via sistêmica, mais comumente por via oral, nos casos em que há disseminação da doença está recomendado

tratamento parenteral (KAUFFMAN, 1999). Resistência aos antifúngicos é um assunto de interesse, contudo as espécies mais comumente implicadas em geral são sensíveis a compostos azólicos, notadamente Itraconazol, assim como ao Iodeto de Potássio e à Anfotericina B (OLIVEIRA et al., 2015; STOPIGLIA et al., 2014a, 2014b; VETTORATO et al., 2018).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. HISTÓRICO

O primeiro relato de esporotricose humana foi feito por Benjamin Schenck, em 1898, destacando o diagnóstico feito dois anos antes, em Baltimore. Nessa ocasião, o micologista Erwin Smith nomeou o fungo como *Sporothrichum*. Coube a Hektoen & Perkins, em 1900, propor o nome *Sporothrix* para o novo gênero (HEKTOEN; PERKINS, 1900).

Esporotricose era considerada comum na Europa, no início do século XX, de onde se pode encontrar os primeiros relatos do uso de Iodeto de Potássio para o tratamento (DEBEURMANN, L., GOUGEROT, H. 1912 *apud* YAMADA et al., 2011). Durante esse século, naquele continente ocorreu progressiva redução do número de casos, até a doença se tornar rara na atualidade e motivo para relato de casos autóctones (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; CHAKRABARTI et al., 2014; CRISEO et al., 2008; DAVIS, 1996; MAGAND et al., 2009).

Lutz e Splendore, em 1907, no Brasil, identificaram o fungo em ratos, além de observarem lesões compatíveis com a doença em humanos (LUTZ; SPLENDORE, 1907). Em 1908, Splendore descreveu os corpos asteroides ao redor das células fúngicas, com importante implicação no diagnóstico histopatológico da doença (HUSSEIN, 2008).

Atualmente reconhecida como endêmica em regiões diversas do mundo, esta doença alcançou importância pela ocorrência em surtos e epidemias. Uma das primeiras epidemias foi descrita na África do Sul, acometendo quase três mil trabalhadores das minas de ouro de Witwatersrand. Estes desenvolveram lesões após pequenos traumas cutâneos com lascas de madeira contaminada das vigas que sustentavam as minas (BROWN, R., WEINTROUB, D., SIMPSON, M.W., 1947 *apud* DAVIS, 1996; FINDLAY; VISMER; DREYER, 1984). Neste mesmo país, o primeiro caso da doença havia sido registrado alguns anos antes, em 1914 (PIJPER; PULLINGER, 1927).

No ano de 1988, especialmente entre o final da primavera e início do verão, nos Estados Unidos da América, ocorreu uma rápida expansão do número de casos, sendo diagnosticados 84 pacientes, provenientes de 15 estados, constituindo a maior epidemia da doença naquele país. A investigação relacionou-a com a manipulação de musgo (COOPER et al., 1992; DIXON et al., 1991).

A partir de 1998, foi observada a emergência de um surto urbano no estado do Rio de Janeiro (Brasil). Silva et al. (2012) escrevem que, entre os anos de 1997 e 2011, foram diagnosticados mais de 4000 casos da doença em humanos, inclusive apontando para aumento na incidência entre os períodos 2008-2011 em relação a 1997-2007 (SILVA et al., 2012). Esta epidemia, em especial, conta com a particularidade da importância adquirida pela transmissão zoonótica, determinada predominantemente pela participação de gatos. Pereira et al. (2014) atualizaram o número de diagnósticos feitos em felinos, mostrando mais de 3800 casos entre 1998 e 2011 (PEREIRA et al., 2014).

## 2.2. O AGENTE ETIOLÓGICO

*Sporothrix schenckii* s.l. pertence ao reino Fungi, é eucariota, imóvel, heterotrófico, saprofítico, geofílico e possui quitina na parede celular. Sua classificação taxonômica atual é: divisão Ascomycota, classe Pyrenomycetes, ordem Ophiostomatales e família Ophiostomataceae (ESTEVES; NOBRE; CABRITA, 1990; GUARRO; GENÉ; STCHIGEL, 1999).

Segundo Esteves et al (1990), o solo representa o principal reservatório de fungos patogênicos para o homem. Gumaa (1989) lista também as plantas como reservatório natural para *Sporothrix schenckii sensu lato*, muito embora não tenha sido identificado como fitopatógeno (ESTEVES; NOBRE; CABRITA, 1990; GUMAA, 1989). No trabalho pioneiro de Brown, Weintraub e Simpson (1947) o isolamento de *Sporothrix schenckii* s.l. diretamente de fragmentos de madeira não só confirmou o papel deste material na manutenção do fungo no ambiente, como também permitiu pela primeira vez descrever o mecanismo de transmissão

por inoculação direta através da pele (BROWN, R., WEINTROUB, D., SIMPSON, M.W., 1947 *apud* FINDLAY; VISMER; DREYER, 1984). Rodrigues et al. (2014) escrevem que, na natureza, a 25°C, este fungo provavelmente cresce na forma micelial e se propaga por meio da produção de conídios. Estes propágulos são a principal fonte da infecção ao serem inoculados no hospedeiro. Nesse trabalho, os autores puderam resgatar *S. schenckii sensu stricto* (*S. schenckii* s.s.) diretamente de amostra de solo do interior de toca de tatu, inoculada em seis hamsters e dois ratos, muito embora não o tenham feito das amostras diretamente em meio de cultura. (RODRIGUES et al., 2014).

A taxonomia deste gênero tem passado por modificações importantes. De Beer et al. (2016) fornecem informativa descrição disto. A descrição inicial, por Schenck, em 1898, com o nome *Sporothrichum*, foi modificada por Hektoen & Perkins, em 1900, tendo sido estabelecida a denominação de *Sporothrix* (HEKTOEN; PERKINS, 1900). Este nome foi rejeitado por outros autores, que retomaram a definição anterior. Apenas em 1962, Carmichael indicou que este fungo não se assemelhava a *Sporothrichum aureum*, a espécie-tipo do grupo, indicando então a retomada da nomenclatura sugerida por Hektoen e Perkins (CARMICHAEL, 1962).

No mesmo sentido, outra questão taxonômica tumultua a descrição deste gênero: em 1907, Münch referiu o estado micelial de *Ophiostoma* dentro do gênero *Sporothrichum*, como era nomeado na ocasião (MÜNCH, E., 1907 *apud* DE BEER; DUONG; WINGFIELD, 2016). Em 1974, de Hoog, ao escrever sobre *Ceratocystis* e *Ophiostoma*, incluiu *S. schenckii* como anamorfo de *Ophiostoma stenoceras*, como fizeram também autores contemporâneos (DE BEER; DUONG; WINGFIELD, 2016; DE HOOG, 1993). Logo, passou a ser notada heterogeneidade neste grupo. Este problema só teve solução com o uso da biologia molecular. O trabalho pioneiro de Berbee e Taylor (1992), mostrou a similaridade filogenética entre *S. schenckii* e o gênero *Ophiostoma* (BERBEE; TAYLOR, 1992). Mas, estudos seguintes mostraram sucessivamente a grande variabilidade genética dentro deste gênero e foram, progressivamente, afastando o gênero *Ophiostoma sensu stricto* do que passou a ser denominado complexo *S. schenckii*-*O. stenoceras*. Finalmente, em 2016, de Beer, Duong e

Wingfield, realizando análise filogenética de quatro genes, concluíram que o complexo *S. schenckii*-*O. stenoceras* representa, na verdade, um gênero próprio na ordem Ophiostomatales, mantendo a denominação *Sporothrix* (DE BEER; DUONG; WINGFIELD, 2016).

A confusa classificação taxonômica pela qual este gênero passou encontrou paralelo na prática clínico-laboratorial. A identificação rotineira deste fungo baseia-se em características macroscópicas e microscópicas das colônias. Em meio de cultura Ágar Sabouraud Dextrose, em temperaturas entre 25°C e 30°C, observa-se crescimento, após dias a semanas, de colônias com coloração inicialmente branca ou creme que, com o tempo, muda para tonalidades mais escuras, até adquirir cor marrom ou preta e aspecto enrugado. Microscopicamente, ainda em temperatura entre 25°C e 30°C, o fungo forma hifas delgadas, hialinas, septadas e ramificadas, além de conidióforos com simpodulosporos, dispostos de forma típica, lembrando margaridas ou 'em forma de bouquet' (BENADE; WINGFIELD; VAN WYK, 1997; KAUFFMAN, 1999). Ao ser observado em amostras clínicas, assim como em meio de cultura enriquecido (Infusão Cérebro-Coração ou, em inglês, *Brain-Heart Infusion - BHI*) a 37°C, *Sporothrix schenckii* s.l. apresenta forma leveduriforme, de aspecto cremoso e coloração branca a creme, constituindo-se por células com 4-6 micrômetros de diâmetro e 'em forma de charuto' (KAUFFMAN, 1999; NEYRA et al., 2005). Esta transição da forma micelial para leveduriforme foi descrita por Howard, em 1961, caracterizando-o como um fungo termo-dimórfico (HOWARD, 1960).

Com o acúmulo de informações oriundas de regiões distintas do globo e a percepção de relevantes variações no comportamento do fungo em regiões com condições climáticas diversas, assim como particularidades nas características macro e microscópicas dos isolados, esta identificação rotineira tornou-se insuficiente. Considerando essas limitações, Takeda, Kawasaki & Ishizaki justificaram a realização de análises de DNA mitocondrial. (TAKEDA; KAWASAKI; ISHIZAKI, 1991). Isto deu início à investigação de novas espécies comportadas na definição original de *Sporothrix schenckii*.

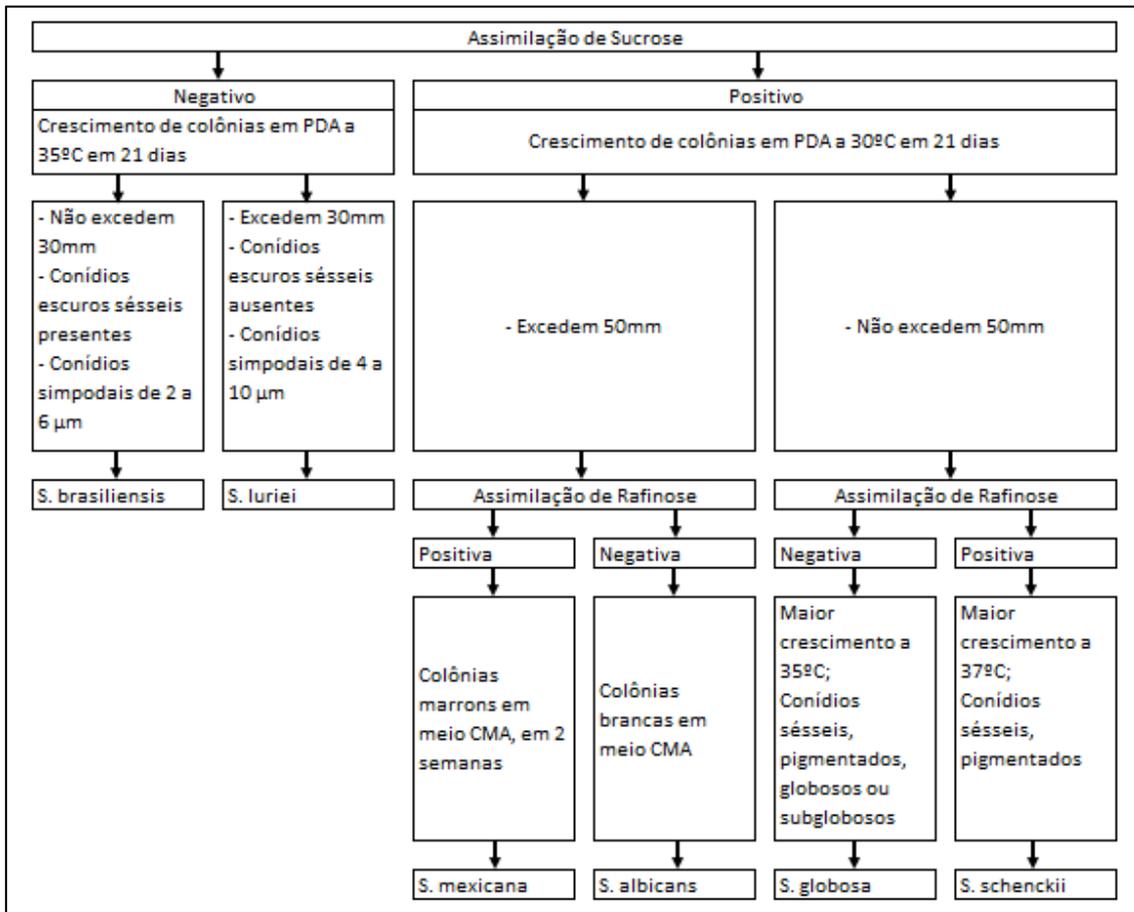
Destacaram-se os trabalhos do grupos de estudos japoneses, analisando inicialmente amostras daquele mesmo país, depois isolados clínicos e

ambientais de vários outros países, assim como fungos relacionados (ISHIZAKI et al., 1996, 1998, 2000; LIN et al., 1999; SUZUKI; KAWASAKI; ISHIZAKI, 1988; TAKEDA; KAWASAKI; ISHIZAKI, 1991).

Mesa-Arango et al., em 2002, publicaram análise de isolados clínicos e ambientais do México, Guatemala e Colômbia, encontrando quatro conglomerados com distribuição geográfica própria (MESA-ARANGO et al., 2002). Neyra et al., em 2005, dividiram as cepas peruanas em dois conglomerados, sem predominância geográfica clara (NEYRA et al., 2005).

Mais recentemente, Marimon et al. (2006) sequenciaram múltiplos *loci* de DNA para analisar a variabilidade genética de isolados clínicos de diferentes regiões geográficas, aplicando o conceito de espécies filogenéticas ao estudo de *Sporothrix schenckii*. Nesse artigo, esses autores sugeriram pela primeira vez o uso da terminologia “Complexo *S. schenckii*”, inferindo a presença de espécies crípticas, contidas no que, até então, era descrito apenas como uma espécie (MARIMON et al., 2006). No ano seguinte, Marimon et al (2007) propuseram a definição de três novas espécies dentro deste complexo: *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana*, em acréscimo à espécie original. Além disso, observaram que *S. albicans* está em posição filogenética separada destas espécies. Esses autores também propuseram a utilização de testes bioquímicos para a identificação das espécies. Após esses trabalhos, com a finalidade de diferenciar a espécie propriamente dita do complexo de espécies, adotou-se a designação *S. schenckii sensu lato* ou Complexo *S. schenckii*, referindo-se ao conjunto de espécies, e *S. schenckii sensu stricto*, referindo-se à espécie propriamente dita. Nesse estudo, os autores não puderam incluir na árvore filogenética as cepas *S. schenckii* var. *luriei* e *S. inflata* (MARIMON et al., 2007; RANGEL-GAMBOA et al., 2016).

Em 2008, Marimon et al. propuseram *S. schenckii* var. *luriei* como uma espécie distinta: *S. luriei*. Nesse artigo, também reformularam os critérios referidos anteriormente para diferenciação das espécies (Figura 1) (MARIMON et al., 2008).



. Fluxograma para identificação das espécies, baseado nas características morfológicas e testes fenotípicos, descritos por Marimon et al. (2008). PDA, ágar dextrose batata; CMA, ágar farinha de milho.

Mais recentemente, outros segmentos genéticos também foram investigados, confirmando estas espécies filogenéticas e ampliando o entendimento sobre a variabilidade genética neste grupo (GALHARDO et al., 2008; ZHOU et al., 2014).

O diagrama proposto por Marimon et al. (2008) tem sido utilizado como importante orientação na identificação destas espécies, contudo, novos estudos têm mostrado algumas incoerências entre esta e a identificação molecular, primariamente pelo sequenciamento do gene da Calmodulina. Estes achados podem significar variabilidade fenotípica entre isolados de *S. mexicana* (OLIVEIRA et al., 2011; RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2013; ZHANG et al., 2015).

Se, por um lado, a utilização de características fenotípicas tem mostrado resultados conflitantes, por outro, a utilização de meios moleculares se

consolidou como importante ferramenta para a identificação das espécies deste fungo.

No trabalho de De Beer, Duong e Wingfield (2016), além da separação dos gêneros da família Ophiostomataceae, os autores encontraram resultados concordantes àqueles de Marimon et al. (2006, 2007 e 2008) ao analisar vários fragmentos de DNA reforçando e ampliando seus achados. Além disto, puderam, também, identificar grupos filogeneticamente relacionados dentro do gênero *Sporothrix*, incluindo as principais espécies patogênicas *S. schenckii* s.s., *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. luriei* dentro de um mesmo grupo, para o qual propuseram o nome Clado Patogênico. Em outro grupo, denominado Complexo *S. pallida*, foram incluídos *S. mexicana* e *S. pallida*. Nesse artigo, os autores sugerem a utilização do termo Clado Patogênico em substituição ao termo Complexo *Sporothrix schenckii*, concordando com o trabalho de Chen et al. (2016) (CHEN et al., 2016; DE BEER; DUONG; WINGFIELD, 2016).

O trabalho de De Beer, Duong e Wingfield (2016) comporta a atual classificação de todo o gênero *Sporothrix* e sua relação com outros gêneros dentro da família Ophiostomataceae, incluindo ao todo 51 espécies distribuídas em seis complexos (Figura 2).

Clado Patogênico	<i>S. brasiliensis</i> <i>S. globosa</i> <i>S. luriei</i> <i>S. schenckii</i>	Complexo <i>S. pallida</i>	<i>S. chilensis</i> <i>S. gemella</i> <i>S. humicola</i> <i>S. mexicana</i> <i>S. pallida</i> <i>S. palmiculminata</i> <i>S. protea-sedis</i> <i>S. stylites</i>
Complexo <i>S. candida</i>	<i>S. aemulophila</i> <i>S. cabralii</i> <i>S. candida</i> <i>S. itsvo</i> <i>S. rapanae</i>	Complexo <i>S. stenoceras</i>	<i>S. africana</i> <i>S. narcissi</i> <i>S. protearum</i> <i>S. splendens</i> <i>S. stenoceras</i> <i>S. zambiensis</i>
Complexo <i>S. gossypina</i>	<i>S. abietina</i> <i>S. aurorae</i> <i>S. cantabriensis</i> <i>S. eucastanea</i> <i>S. euskadiensis</i> <i>S. fusiformis</i> <i>S. gossypina</i> <i>S. lunata</i> <i>S. prolifera</i> <i>S. rossii</i> <i>S. uta</i> <i>S. variecibatus</i>	Grupo E	<i>S. phasma</i>
Complexo <i>S. inflata</i>	<i>S. dentifunda</i> <i>S. guttiliformis</i> <i>S. inflata</i>	Grupo F	<i>S. dimorphospora</i> <i>S. polyporicola</i>
		Grupo G	<i>S. curviconia</i> <i>S. nebularis</i> <i>S. nigrograna</i>
		Grupo H	<i>S. bragantina</i> <i>S. epigloea</i> <i>S. eucalyptigena</i> <i>S. thermara</i>
		Grupo I	<i>S. brunneoviolacea</i> <i>S. dombeyi</i> <i>S. fumea</i>

Figura 2. Gênero *Sporothrix*, com a divisão em grupos e complexos de espécies, proposto por De Beer, Duong e Wingfield (2016).

### 2.3. EPIDEMIOLOGIA

*S. schenckii s.l.* é onipresente no ambiente, sendo encontrado em solo, madeira em decomposição e musgo, entre outros (CHAKRABARTI et al., 2014). Findlay e Vismer (1986), ao cultivarem *Sporothrix spp.* para seus estudos, destacaram a grande proliferação de conídios ao usarem madeira, comparativamente à produção em meio artificial (FINDLAY; VISMER, 1986). Por outro lado, nunca foi observado como patógeno de plantas, possivelmente em virtude da produção de

substâncias antifúngicas (CHAKRABARTI et al., 2014; MASOKO et al., 2008, 2010).

Possui distribuição mundial, tendo sido reportado em todos os continentes exceto Antártida, com variações relevantes em sua distribuição conforme a espécie. As condições propícias para a sua ocorrência parecem estar relacionadas a fatores climáticos, como relatado por Noriega et al. em 1993. Segundo esses autores, solo rico em matéria orgânica, temperatura em torno de 30°C, pH entre 3,5 e 9,4 e alta umidade são favoráveis ao seu crescimento. Chakrabarti et al. (2015) acrescentam que temperatura ambiente entre 22°C e 27°C e umidade relativa de 90% são fatores climáticos propícios. Isto é compatível com amplas áreas nas regiões tropicais e subtropicais. Apesar disto, sua ocorrência não está restrita a áreas que suportem estas características, deixando claro que o nicho específico que ocupa na natureza ainda não é satisfatoriamente compreendido (CHAKRABARTI et al., 2014; GORDON et al., 1980).

Como lembram Barros et al. (2011), por não ser doença de notificação na maioria dos países, há poucas informações sobre sua verdadeira incidência (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011). Além disso, a escassa disponibilidade de recursos diagnósticos em alguns cenários e ausência de estudos em muitos países, certamente também são limitações ao completo conhecimento da epidemiologia desta doença (DIS et al., 2005).

Apesar destas limitações, o artigo de Chakrabarti et al. (2014) mostra de maneira bastante clara a distribuição mundial da doença e destaca as áreas de maior prevalência conhecida (Figura 3).



Figura 3. Distribuição e intensidade relativa de ocorrência da esporotricose em nível mundial. Adaptado de Chakrabarti et al (2014).

De maneira geral, é correto dizer que *S. globosa* e *S. schenckii* s.s. possuem distribuição mundial, enquanto *S. brasiliensis* está restrito ao território brasileiro e *S. luriei* tem ocorrência esporádica. Apesar de rara, esta última espécie só foi isolada produzindo infecção em humanos e animais, sem jamais ter sido isolada de amostras ambientais. *Sporothrix mexicana*, *S. pallida* e *S. chilensis* são consideradas espécies não-patogênicas, muito embora já tenham sido raramente identificadas causando infecção em humanos e animais em diferentes países (CHAKRABARTI et al., 2014).

Zhang et al. (2015) ao promoverem análise filogeográfica e padrões evolucionários de *Sporothrix*, contabilizaram mais de 14000 casos da doença relatados na literatura até o ano de 2015. Estes autores também fornecem um modelo muito explicativo do padrão de distribuição das espécies de importância médica em todo o mundo (Figura 4) (ZHANG et al., 2015).

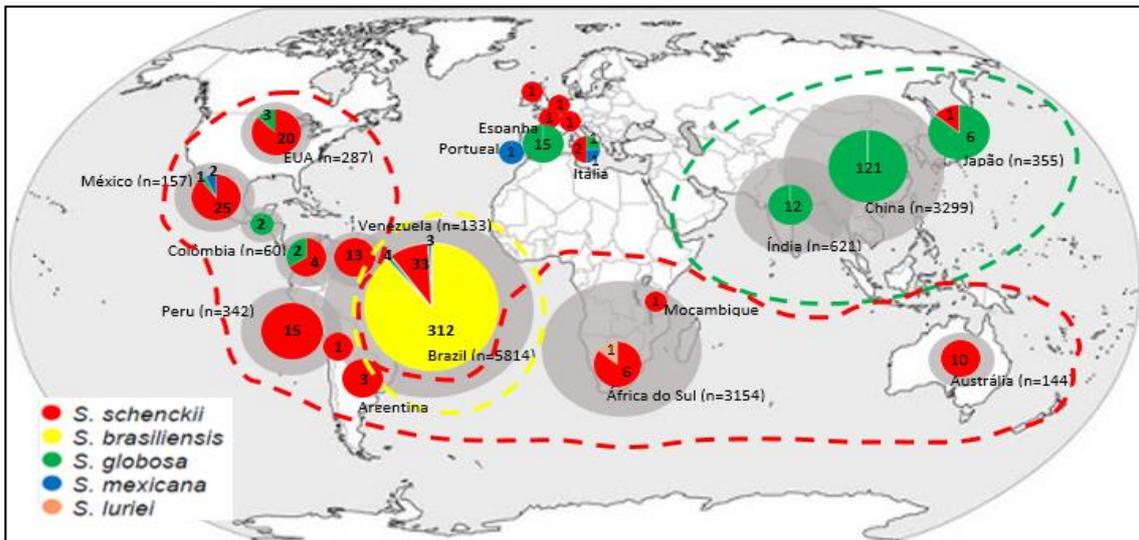


Figura 4. Distribuição geográfica da esporotricose causada por *S. schenckii* s.s., *S. globosa*, *S. brasiliensis*, *S. mexicana* e *S. luriei*, nos últimos 70 anos. Entre parênteses está o número total de isolados documentados, nos países com maior número de registros. Os gráficos em cinza indicam a contribuição de cada país relativamente ao número total de isolados. A dimensão de cada gráfico colorido é proporcional ao número de casos sequenciados. Dentro destes, o número representa o total de cada espécie sequenciada naquele país. Adaptado de Zhang et al. (2015).

Dada a falta de dados sistemáticos, a incidência da doença na maioria dos países é desconhecida.

Pappas et al. (2000) encontraram incidências variando de 48 a 98 casos por 100.000 habitantes no Peru (PAPPAS et al., 2000). No México, também há relato de elevada incidência da doença em alguns estados (CARRADA-BRAVO, 2012).

Na Europa, no início de século passado, foi reportado um grande número de casos, seguindo-se diminuição progressiva de novos casos, até ser uma doença raramente reportada atualmente. Esta tendência de redução do número de casos também foi observada no Japão, com notificações de ocorrência de cerca de 155 casos por ano, entre 1946 e 1982, e cerca de 50 casos por ano em períodos posteriores (CHAKRABARTI et al., 2014).

Na China há registro de casos em todo o país, sendo considerada endêmica. Há, porém, na região nordeste do país, a província de Jilin, em que a incidência é elevada, alcançando proporções epidêmicas, com número de casos equiparáveis à epidemia brasileira, entretanto há divergência em relação a esta

última na espécie predominante e na via de transmissão (SONG et al., 2013; YU et al., 2013; ZHANG et al., 2015).

No Brasil, nas últimas duas décadas, foi observado aumento do número de casos, principalmente em virtude de uma epidemia da doença no estado do Rio de Janeiro, ultrapassando 4000 casos humanos e 3800 casos em gatos (GREMIÃO et al., 2014; SILVA et al., 2012). Além disto, outros estados vêm relatando mais frequentemente o surgimento de novos casos.

Em relação ao mecanismo de infecção, a distribuição da doença humana por sexo, idade e grupos populacionais específicos segue regras locais mais do que regras gerais. De toda forma, pode-se dizer que há predomínio de ocorrência no sexo masculino, em adultos jovens e em pessoas que praticam atividades laborativas com manuseio direto de solo e vegetais, como agricultura, jardinagem e mineração (OROFINO-COSTA et al., 2017).

Em locais onde a transmissão zoonótica predomina, profissões diretamente relacionadas ao manuseio de gatos são consideradas de maior risco, assim como o contato doméstico com estes felinos. Nestes locais, observou-se associação com condicionantes sociais, como acesso precário aos sistemas sanitário e de saúde, altas densidades demográficas de humanos e felinos e baixo status socioeconômico (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; BARROS et al., 2008; CARRADA-BRAVO; OLVERA-MACÍAS, 2013; CHAKRABARTI et al., 2014; LOPES-BEZERRA; SCHUBACH; COSTA, 2006).

No estado do Espírito Santo, existem poucos dados sobre a distribuição desta doença. Caus (2013), em sua tese de mestrado, descreveu as características epidemiológicas da população acometida, mostrando predomínio de população masculina, adulta jovem e trabalhadora rural, refletindo o padrão clássico de transmissão. Porém, nesse estudo, o autor limitou-se a exibir a distribuição da população acometida por município de residência, sem discutir mais profundamente este assunto (CAUS, 2013).

#### **2.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA**

A forma clínica da esporotricose pode variar conforme o estado imunológico do hospedeiro, a profundidade e o tamanho do inóculo fúngico, a patogenicidade e a tolerância térmica da cepa, entre outros (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011).

De acordo com o local das lesões, a doença pode ser classificada em (OROFINO-COSTA, R. et al., 2017):

Pele	Linfocutânea
	Cutânea Fixa
	Múltiplas inoculações
Membranas mucosas	Ocular
	Nasal
	Outras
Sistêmica	Osteoarticular
	Cutânea Disseminada
	Pulmonar
	Neurológica
	Outras localizações/ Sepses
Imunorreativa	Eritema nodoso
	Eritema multiforme
	Síndrome Sweet
	Artrite Reativa
Regressão espontânea	

A forma cutânea é a mais comum no Espírito Santo. Caus (2013) encontrou 120 (70,17%) pacientes com forma linfocutânea, 49 (28,65%) pacientes com a forma cutânea fixa e apenas dois casos com forma extracutânea, sendo um com forma osteoarticular e outro com forma mucosa (CAUS, 2013). Estas frequências são coincidentes com aquelas de outras regiões do mundo. Alguns autores citam, inclusive, esta doença como a micose subcutânea mais comum (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011; BONIFAZ; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ; PERUSQUÍA-ORTIZ, 2010; CAUS, 2013; VÁSQUEZ-DEL-MERCADO; ARENAS; PADILLA-DESGARENES, 2012).

Após a inoculação de conídios na pele, entre dias a meses, surge uma lesão inicialmente papulosa e depois nodular, que frequentemente progride com ulceração. Sintomas sistêmicos estão geralmente ausentes e a dor está ausente

ou é de pequena magnitude. Na forma linfocutânea, ocorre disseminação, em direção proximal, seguindo trajeto linfático, com formação de nódulos e estrias linfangíticas em seu percurso. Os nódulos frequentemente ulceram e apresentam características similares à lesão inicial. Já na forma fixa, não ocorre disseminação linfática e a formação de úlcera não é comum, sendo mais típico desta forma a lesão em placa ou verrucóide (KAUFFMAN, 1999). Ainda, na forma cutânea, pode ocorrer disseminação hematogênica, caracterizando a forma cutânea disseminada (BARROS; PAES; SCHUBACH, 2011).

As formas sistêmicas são fortemente associadas com doenças imunossupressoras, especialmente com a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), mas também com alcoolismo, neoplasia hematológica, diabetes mellitus e em pacientes receptores de transplantes ou usuários crônicos de corticosteróides, mas há relatos também de sua ocorrência em pacientes imunocompetentes (EWING; BOSL; PETERSON, 1980; FONSECA-REYES et al., 2007; FREITAS et al., 2012, 2014; HASSAN; TURKER; ZANGENEH, 2016; MOREIRA; FREITAS; LAMAS, 2015; SEVERO et al., 1999; SILVA-VERGARA et al., 2012; SOLORZANO et al., 2015; SOTO, 2015; YAP, 2011).

A inalação de conídios é outra forma reconhecida de transmissão, muito embora incomum, e está fortemente associada com a presença de outra doença pulmonar (PLUSS; OPAL, 1986). Um estudo de revisão, em 2013, pôde identificar 90 casos reportados na literatura, com 64 destes considerados como primários do pulmão (AUNG et al., 2013).

Na transmissão zoonótica, há inoculação da forma leveduriforme, em oposição àquela por conídios diretamente do ambiente, mas as formas clínicas são semelhantes.

## **2.5. DIAGNÓSTICO**

Considerando os aspectos clínicos da esporotricose humana, um dos grandes desafios para o diagnóstico é a diferenciação de outras lesões com

características parecidas. Uma revisão publicada em 2003 lista os principais diagnósticos diferenciais infecciosos e não infecciosos (QUEIROZ-TELLES et al., 2003).

Sendo a esporotricose cutânea a forma de apresentação mais comum, os diagnósticos diferenciais mais clássicos são também doenças que acometem tecidos cutâneo e subcutâneo. No contexto brasileiro, como também é válido para o estado do Espírito Santo, o principal diagnóstico diferencial é a leishmaniose cutânea, particularmente com a forma fixa cutânea da esporotricose, uma vez que a forma esporotricóide da leishmaniose também é uma realidade local (FACCINI-MARTÍNEZ et al., 2017).

Lopes-Bezerra et al (2018) argumentam que o exame micológico direto é pouco sensível para o diagnóstico, dada a escassez de formas fúngicas nas lesões em humanos, exceto naquelas sistêmicas (LOPES-BEZERRA et al., 2018).

O padrão-ouro para o diagnóstico da esporotricose consiste no isolamento do microorganismo do sítio da infecção. A cultura é realizada mais frequentemente em ágar dextrose Sabouraud, em temperatura ambiente e a visualização de conídios nas hifas leva ao diagnóstico presuntivo, enquanto o uso de técnicas para progressão do fungo até a fase leveduriforme, termo-dimorfismo, é necessário para a identificação definitiva (KAUFFMAN, 1999).

Estudo histopatológico da lesão geralmente mostra granulomas mistos e inflamação piogênica. Células gigantes multinucleadas podem estar presentes, assim como hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Colorações como Ácido Periódico de Schiff (PAS) e Prata Metenamina são necessárias para visualização do fungo no tecido, contudo com fraca sensibilidade, uma vez que há pequeno número de microorganismos na lesão (KAUFFMAN, 1999).

Para a definitiva diferenciação das espécies é necessária a utilização de técnicas moleculares (LOPES-BEZERRA et al., 2018).

Teste de reatividade cutânea tem maior aplicabilidade em investigações epidemiológicas, apesar de que já foi relatado como adjuvante para o diagnóstico (KASHIMA et al., 2010). O uso de sorologias foi investigado nas décadas de

1970 e 1980, mostrando resultados contraditórios para diferentes formas clínicas. E permanecendo de baixa aplicabilidade clínica (ALBORNOZ; VILLANUEVA; TORRES, 1984; BLUMER et al., 1973; CASSERONE et al., 1983).

### **3. MODELOS DE DISTRIBUIÇÃO DAS ESPÉCIES**

#### **3.1. NICHOS ECOLÓGICOS**

O conceito de nicho ecológico de uma dada espécie sofreu mudanças com o tempo. Dalapicolla (2016) apresentou um breve resumo: em 1917, Grinnell forneceu a primeira definição, na qual nicho representava o local onde encontram-se os requisitos para uma determinada espécie viver e se reproduzir (GRINNELL, 1917). Pouco depois, Elton (1927) o descreveu como o lugar ocupado na comunidade, a relação com alimento e inimigos e, em alguma extensão, outros fatores (ELTON, 1927). Em 1934, Gause acrescentou a intensidade da competição entre espécies como fator definidor do nicho (GAUSE, 1936). Em 1957, Hutchinson forneceu a definição mais ampla e recente: hipervolume n-dimensional em que cada dimensão representa as condições necessárias, de natureza física ou biológica, para a sobrevivência indefinida da espécie.

Dentro deste conceito, Hutchinson ainda define o conceito de nicho fundamental da espécie, que inclui todo o intervalo de condições necessárias para a existência da espécie, sem considerar a influência de interações bióticas, tais como competição e predação. Complementarmente a isto, foi definido o nicho realizado, que representa a parte do nicho fundamental efetivamente ocupada pela espécie, ou seja, é delimitado por fatores bióticos. Desse modo, a área definida pelo nicho realizado é, geralmente, menor que o nicho fundamental (DALAPICOLLA, 2016; HUTCHINSON, 1957).

#### **3.2. ANÁLISE ESPACIAL E GEOPROCESSAMENTO**

Segundo Câmara et al (2004), “compreender a distribuição espacial de dados oriundos de fenômenos no espaço constitui hoje um grande desafio para a elucidação de questões centrais em diversas áreas do conhecimento, seja em

saúde, em ambiente, em geologia, em agronomia, entre tantas outras” (CÂMARA et al., 2004). Conforme estes autores, a visualização espacial de determinada variável, assim como identificação de padrões existentes, expressos com considerações objetivas e mensuráveis, são os objetivos da análise espacial.

A análise espacial é realizada por meio de um conjunto de procedimentos encadeados que tem por objetivo a criação de um modelo inferencial que traduza os relacionamentos espaciais com o fenômeno em observação.

O resultado principal desta análise é a visualização espacial das variáveis estudadas, com as restrições impostas pelos valores obtidos para as mesmas variáveis nos pontos de ocorrência observados comparativamente aos valores nos pontos de ausência ou de pseudo-ausência, gerados por um Sistema de Informação Geográfica (SIG) (DALAPICOLLA, 2016).

### **3.3. SISTEMAS DE INFORMAÇÕES GEOGRÁFICAS (SIG)**

São sistemas computacionais capazes de traduzir informações geográficas georreferenciadas para outros modos de armazenamento de dados, sem perder os atributos e a geometria dos dados em questão, podendo recriar o mapa sem perda de informação (CÂMARA et al., 2004).

Estes sistemas são compostos, de maneira geral, de um banco de dados nutrido com informações cartográficas, aferições de variáveis diversas e as informações de ocorrência do evento em estudo. Uma interface homem-máquina, através da qual o sistema é operado. É um sistema intermediário, efetuator do processamento dos dados. Os bancos de dados guardam a informação, habitualmente, em dois modos diferentes, dados planilhares e dados gráficos.

A existência de dados planilhares que comportam toda a informação gráfica, permite ao usuário trabalhar os dados, fazendo análises e testando hipóteses,

no próprio SIG ou em outras plataformas. Estas análises e hipóteses representam o resultado final da análise espacial.

#### **3.4. MODELAGEM PREDITIVA DE ESPÉCIES**

Segundo Philips et al. (2006), a modelagem preditiva da distribuição geográfica de espécies utilizando informações conhecidas de locais de ocorrência constitui uma importante técnica em biologia analítica. Ainda conforme escrevem estes autores, a disponibilidade de dados de ocorrência e dados de ausência permite a utilização de métodos estatísticos convencionais. Contudo, o mais comum é a existência apenas dos registros de presença da espécie, tornando de extremo valor as técnicas de modelagem baseadas exclusivamente em dados de ocorrência. Neste sentido, desenvolveram um modelo capaz de identificar os requerimentos ambientais de uma determinada espécie a partir dos locais de presença conhecidos, tomando por base um conjunto de variáveis ambientais que contenham fatores que influenciam a aptidão de tal espécie àquele ambiente, portanto um modelo baseado no nicho realizado da espécie (PHILLIPS; ANDERSON; SCHAPIRE, 2006).

Para este estudo, optamos pela utilização do algoritmo Maxent, que aplica o princípio da máxima entropia ao correlacionar os pontos de ocorrência com as informações obtidas das variáveis fornecidas. Ao levar em consideração as informações obtidas do cruzamento dos dados de ocorrência com as características ambientais fornecidas, o programa cria uma série de regras, que podem ser entendidas como restrições à distribuição aleatória. A seguir, calcula a melhor maneira de explicar a máxima entropia aplicando estas restrições, permitindo neste ponto definir aquelas que influenciam a distribuição particular da espécie em estudo (JAYNES, 1957; MANA, 2009).

Philips et al. (2006) ainda destacam uma série de potenciais fatores que podem afetar negativamente a acurácia deste tipo de modelagem. Primeiro, a qualidade dos dados de ocorrência precisa ser homoganeamente representativa da área do estudo, pois, ao contrário, a ocorrência de vieses amostrais, como a busca

ativa de casos de mais fácil acesso em detrimento daqueles mais distantes e falhas metodológicas no processo de amostragem, podem produzir efeito de auto-correlação espacial. Outras deficiências, como falhas e imprecisão geográfica dos registros e erros diagnósticos podem levar à utilização pelo programa de dados de falsa-ocorrência, portanto, poluindo a análise estatística (DALAPICOLLA, 2016; PHILLIPS; ANDERSON; SCHAPIRE, 2006).

Importante ressaltar que a modelagem, neste caso, pode não coincidir exatamente com o nicho fundamental da espécie, uma vez que selecionamos apenas algumas variáveis de interesse e não todas aquelas que importam para a espécie. Desta forma, é mais apropriado dizer, com esta modelagem, que pretendemos projetar o nicho realizado de *Sporothrix schenckii* s.l., no estado do Espírito Santo, segundo variáveis climáticas e geográficas. Afortunadamente, a modelagem do nicho realizado é a que melhor se adequa aos objetivos pretendidos por este trabalho.

#### 4. JUSTIFICATIVA

Travassos e Lloyd escreveram, em 1980, que a presença de *S. schenckii* s.l. no ambiente era reconhecida apenas por meio da ocorrência de casos de infecção em humanos, enquanto a influência de fatores climáticos e do meio ambiente na distribuição deste fungo ainda era ponto em discussão. Muito embora tenha ocorrido grande avanço na identificação, classificação e entendimento da ecologia deste fungo, permanece verdadeira a assertiva daqueles autores, mesmo após 35 anos da publicação de seu trabalho (TRAVASSOS; LLOYD, 1980).

As descrições da ecologia deste patógeno mostram grande heterogeneidade de informações. Enquanto alguns autores referem maior ocorrência no ambiente em temperaturas entre 22 e 27°C, com umidade relativa por volta de 90% e em solos ricos em matéria orgânica em decomposição, outros sugerem melhores condições ambientais com temperaturas e umidade mais elevadas (CHAKRABARTI et al., 2014; TÉLLEZ et al., 2014). Ainda mais, há observações da ocorrência de grande número de casos em regiões com características muito diferentes destas, como é o caso da província de Jilin, na China, que possui temperaturas médias entre 2°C e 6°C (SONG et al., 2013; YU et al., 2013).

Também é relevante a ocorrência da epidemia de esporotricose em curso no estado do Rio de Janeiro, contrapondo-se a isto a impressão de comportamento epidemiológico diferente no Espírito Santo atualmente.

No estado do Espírito Santo, não há publicações sobre a distribuição desta doença.

## 5. OBJETIVOS

Conhecer a distribuição dos casos humanos de esporotricose no estado do Espírito Santo.

Analisar como determinantes geográficas e climáticas associam-se à ocorrência da doença humana no território estadual.

Definir as áreas com maior probabilidade de ocorrência destes casos.

## **6. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **6.1. AMOSTRAGEM**

#### **6.1.1. DELINEAMENTO E PERÍODO DO ESTUDO**

O presente estudo toma por base uma série de casos de esporotricose humana. Foram incluídos os pacientes diagnosticados com esporotricose, no período de 1982 até junho de 2015, no serviço de referência em doenças infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. O período do estudo tem início em 1982 por representar a data de início dos registros que puderam ser acessados e término em 2015, em virtude da hipótese clínica dos pesquisadores de que este ano representaria o marco inicial de um novo perfil epidemiológico da doença no estado do Espírito Santo.

#### **6.1.2. ÁREA E POPULAÇÃO**

O estado do Espírito Santo ocupa uma área de 46.086,907 km<sup>2</sup>, está localizado na região Sudeste do Brasil entre as longitudes 17°53'29"S 21°18'03"S e latitudes 39°41'18"W 41°52'45"W e possui 3.514.952 habitantes, com densidade populacional média de 76,25 hab/km<sup>2</sup>, predominantemente urbana (83,4%), distribuída em 78 municípios (IBGE, 2017, IJSN, 2017).

Compreendida no bioma Mata Atlântica, a área geográfica do estado abrange duas regiões naturais distintas: litoral – cerca de 400 km - e planalto. Na costa do Atlântico, encontra-se uma faixa de planície, que ocupa 40% da área total do estado. À medida que avança em direção ao interior, o terreno passa a apresentar regiões de relevo acidentado, alcançando altitudes superiores a 1.000 metros. Nesta região, encontra-se a Serra do Caparaó, onde emerge o ponto mais elevado, o Pico da Bandeira, com 2.890 metros de altura.

Os pacientes incluídos representam demanda espontânea da população de todo o estado do Espírito Santo e de regiões próximas, de estados vizinhos, que procuraram assistência médica no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, vinculado à Universidade Federal do Espírito Santo.

Em virtude de a esporotricose não ser agravo de notificação compulsória neste estado, não se pode determinar a parcela que os pacientes incluídos neste estudo representam do universo de casos. Contudo, considerando que o hospital é referência para doenças infecciosas e que não são conhecidos outros centros de referência que concentrem casos de esporotricose no Espírito Santo, inferimos que a atual casuística seja representativa da situação da doença neste estado.

Os registros dos locais de residência dos pacientes, além da especificação do local de ocorrência da exposição, foram feitos por um único médico assistente durante todo o período de estudo. Isto permitiu confiável precisão na utilização da ferramenta de geoprocessamento para modelagem do nicho ecológico do agente da esporotricose neste estado.

## **6.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS**

O diagnóstico de esporotricose foi definido pelos critérios:

- Clínico-laboratorial: quadro clínico compatível com esporotricose associado ao isolamento de *Sporothrix* spp em cultivo a partir de espécimes clínicos;
- Clínico-epidemiológico: lesões compatíveis, história de trauma com fragmentos vegetais e outros, ou contato com gato doente e melhora clínica com tratamento específico;

## **6.3. GEORREFERENCIAMENTO**

Utilizando bancos de dados GEOBASES e IBGE, disponíveis publicamente, os casos foram georreferenciados, com o nível de proximidade mais preciso disponível. Para isto, adotamos a identificação do local de residência e provável local do contágio pela comunidade referida pelo paciente durante a consulta. Esta comunidade foi, então, comparada com mapas de localidades disponíveis, notadamente pelo navegador público do GEOBASES, e esta coerência de informação foi considerada.

Quando, para dada localidade, observou-se apenas um caso diagnosticado, o centroide desta localidade foi adotado.

Para localidades com mais de um caso diagnosticado, optou-se por subdividi-la em partes com áreas semelhantes e então o ponto central de cada uma destas áreas foi adotado como o de referência para cada um dos casos.

#### 6.4. VARIÁVEIS AMBIENTAIS

Para o modelo estatístico utilizado nesta dissertação, foram escolhidos dados abióticos compostos por variáveis, ou camadas, climáticas e geográficas. As variáveis climáticas são aquelas disponibilizadas pelo WorldClim – *Global Climate Data* (ou, simplesmente, WorldClim), sumarizadas na Tabela 2, codificadas, por padronização da própria fonte, como BIO-1 até BIO-19. Por outro lado, a variável Altitude foi adquirida de arquivos públicos do IBGE. (“IBGE”, 2017; “WorldClim - *Global Climate Data*”, 2017). Estas informações foram adquiridas na máxima resolução disponível, equivalente ao pixel de 1 km<sup>2</sup>.

<b>Variável (Fonte)</b>	<b>Descrição</b>
<b>BIO 1 (WorldClim)</b>	Temperatura média anual (°C*10)
<b>BIO 2 (WorldClim)</b>	Oscilação térmica diária (°C*10)
<b>BIO 3 (WorldClim)</b>	Isotermalidade (%)-variação diária média / temperatura média
<b>BIO 4 (WorldClim)</b>	Sazonalidade térmica (Desvio-padrão*100)
<b>BIO 5 (WorldClim)</b>	Temperatura máxima do mês mais quente (°C*10)
<b>BIO 6 (WorldClim)</b>	Temperatura mínima do mês mais frio (°C*10)
<b>BIO 7 (WorldClim)</b>	Oscilação térmica anual (°C*10)
<b>BIO 8 (WorldClim)</b>	Temperatura média da estação mais úmida (°C*10)
<b>BIO 9 (WorldClim)</b>	Temperatura média da estação mais seca (°C*10)
<b>BIO 10 (WorldClim)</b>	Temperatura média da estação mais quente (°C*10)
<b>BIO 11 (WorldClim)</b>	Temperatura média da estação mais fria (°C*10)
<b>BIO 12 (WorldClim)</b>	Precipitação anual (mm)
<b>BIO 13 (WorldClim)</b>	Precipitação do mês mais úmido (mm)
<b>BIO 14 (WorldClim)</b>	Precipitação do mês mais seco (mm)
<b>BIO 15 (WorldClim)</b>	Sazonalidade da precipitação (coeficiente de variação)
<b>BIO 16 (WorldClim)</b>	Precipitação da estação mais úmida (mm)
<b>BIO 17 (WorldClim)</b>	Precipitação da estação mais seca (mm)
<b>BIO 18 (WorldClim)</b>	Precipitação da estação mais quente (mm)
<b>BIO 19 (WorldClim)</b>	Precipitação da estação mais fria (mm)
<b>Altitude (IBGE)</b>	Altitude do terreno (m)

*Tabela 1. Variáveis climáticas e geográficas selecionadas nos bancos de dados WorldClim – Global Climate Data e IBGE - 2017, com códigos de identificação e unidades de medida.*

As informações fornecidas pelo WorldClim são derivadas de informações obtidas em pontos fixos de monitoramento de temperatura e pluviosidade, com modelos de distribuição preditiva descritos no próprio sítio eletrônico. Os valores aqui utilizados são equivalentes às mensurações feitas entre os anos de 1960 e 1990.

## 6.5. MODELAGEM PREDITIVA

As camadas ambientais foram, inicialmente, padronizadas para permitir sua análise pelo pacote estatístico. Esta padronização, assim como a delimitação da área de interesse para cada uma delas, foi realizada com auxílio da ferramenta ArcMap, do Sistema de Informações Geográficas (SIG) ArcGIS® versão 10.2.2 ESRI (*Environmental Systems Research Institute, Redlands, California, United States of America*) utilizando o Datum SIRGAS 2000 para as análises espaciais (ESRI, 2017).

Utilizando os mesmos padrões, foi criada uma camada adicional contendo os pontos relativos aos casos georreferenciados.

Na sequência, estas informações foram aplicadas ao algoritmo Maxent, utilizando a técnica denominada Modelagem de Máxima Entropia (PHILLIPS; DUDÍK; SCHAPIRE, 2017). Edwin Thompson Jaynes escreveu, em 1957 sobre este modelo:

*“A teoria da informação fornece um critério construtivo para a criação de distribuições de probabilidade com base em conhecimento parcial e leva a um tipo de inferência estatística que se chama a estimativa máxima de entropia. Esta é a estimativa menos tendenciosa possível sobre a informação fornecida; isto é, é o máximo não-comprometedor no que diz respeito a informações faltantes”.*

Maxent utiliza os mapas com as camadas geoclimáticas, apresentadas na forma de um gradilhado de fundo com pixel de 1 km<sup>2</sup>. Durante a geração do modelo, adiciona pontos aleatórios dispersos no gradilhado de fundo, denominados pontos de fundo (*'background points'*), inclusive sobre as áreas de ocorrência conhecidas. A seguir, cria tabelas com as informações das camadas abióticas para o grupo de pontos de ocorrência e para o grupo de pontos de fundo e cria uma razão entre eles, que pode ser também descrita como entre os dados de

ocorrência e a aleatoriedade (ELITH et al., 2011). Esta simulação é repetida diversas vezes, para reduzir erros de casualidade amostral, e é apresentada como a média e desvio-padrão destas repetições.

Adicionalmente, como a amostra de casos é grande o suficiente, o programa permite a separação deste grupo em dois subgrupos, denominados grupo treino e grupo teste. O primeiro é aquele utilizado para realizar os processos descritos até aqui. O segundo, dito grupo teste, geralmente correspondente a taxas de 20% a 40% da amostra total, é utilizado após a fase de treino e serve como validação do modelo gerado, de forma que a hipótese criada para explicar a distribuição dos casos é aplicada sobre o mapa e os comparação entre o modelo e a distribuição observada neste grupo permite avaliar a capacidade de prever a distribuição destes componentes (PHILLIPS; ANDERSON; SCHAPIRE, 2006).

Reservamos, aqui, 30% da amostra para o grupo teste e optamos pela aplicação de 10.000 *background points* e 10 replicações do teste.

Ao final, é criado novo mapa da área em estudo, inferindo as áreas de maior aptidão para a espécie. Escrevendo de outra forma, o programa estatístico usa as informações de ocorrência conhecidas para predizer áreas que comportam características semelhantes e, portanto, categoriza o local de interesse, no caso o mapa do estado do Espírito Santo, conforme a presença de condições adequadas para abrigar a espécie.

Jiménez-Valverde et al. (2008) escrevem que a utilização apenas dos dados de presença pode contribuir para a redução da imprecisão fornecida pelos dados de não-ocorrência e J. Elith et al. (2011) complementam, ao dizer que fatores que promovem a ausência da espécie em determinadas áreas podem também ser observados nos dados de ocorrência, uma vez que estes fatores implicarão na menor ou não representatividade destes locais. Estes autores sugerem que a utilização apenas dos dados de ocorrência pode reduzir os vieses atribuídos aos dados de ausência, como quando a espécie pode ter sido insatisfatoriamente procurada em determinada área (ELITH et al., 2011; JIMÉNEZ-VALVERDE; LOBO; HORTAL, 2008).

Adicionalmente, além deste mapa de adequabilidade, a quantificação da contribuição das variáveis pode ajudar na interpretação. Muito embora o programa estatístico utilize as variáveis em conjunto, ele também fornece valores para as contribuições individuais. Contudo, para isto, supõe que cada uma destas variáveis seja independente das demais, o que não é o caso neste trabalho. Para isto, lançamos mão de outra ferramenta disponível no *software* de ArcGIS, que identifica a correlação entre as variáveis. Optamos, neste trabalho, por excluir aquelas com mais de 80% de correlação, e realizar novamente a modelagem apenas com as restantes. Utilizamos esta estratégia apenas para a quantificação das contribuições individuais, mantendo todas as variáveis na análise principal.

Este modelo exige a realização de testes estatísticos para a validação da modelagem de nicho ecológico. Esta validação é realizada automaticamente pelo *software*. A primeira validação é através da construção do gráfico de Taxa de Omissão, que é a razão entre a observação de falsos-negativos, considerados sem condições adequadas para a ocorrência da espécie, mas que na verdade possuem condições favoráveis, e o limite considerado aceitável pelo teste. A segunda validação é dada pela construção de curvas de tipo ROC (*Receiver Operating Characteristic*), em que a área sob a curva AUC (*Area Under the Curve*) representa uma medida de adequabilidade do modelo e caracteriza o poder do teste (DUTRA; CARVALHO, 2008; FIELDING; BELL, 1997; HAJIAN-TILAKI, 2013; PHILLIPS; DUDÍK; SCHAPIRE, 2017).

Os valores de AUC variam de 0 a 1, sendo que o valor 0,5 significa que a performance do teste não é superior à aleatoriedade, enquanto o valor mais alto (1,0), representa a melhor performance do teste, com sensibilidade e especificidade 100% e o valor mais baixo (zero) o completo oposto disto.

A área sob a curva (AUC) ROC pode ser subjetivamente interpretada, mas alguns autores propuseram pontos de corte para a padronização da sua interpretação. Neste trabalho adotamos os critérios interpretativos de Hosmer e Lemeshow, como especificado a seguir (HOSMER et al., 2010):

- AUC = 0,5 ----- sem discriminação.

- $0,5 < AUC < 0,7$  ----- discriminação fraca.
- $0,7 \leq AUC < 0,8$  ----- discriminação aceitável.
- $0,8 \leq AUC < 0,9$  ----- discriminação excelente.
- $0,9 \leq AUC$  ----- discriminação excepcional.

#### **6.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico de esporotricose, conforme citado acima, atendidos entre julho de 1982 e junho de 2015, no serviço de referência em doenças infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

#### **6.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Foram excluídos os casos provenientes de outros estados, mesmo que o diagnóstico tenha sido feito no Espírito Santo.

Também foram retirados das análises, casos para os quais as informações coletadas foram insuficientes para a identificação da localidade de residência ou de provável contágio.

#### **6.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Este estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, sob o número 2.038.567, sendo aprovado em reunião realizada em 28 de Abril de 2017.

O sigilo médico relativo aos pacientes foi garantido por meio de sua identificação por código numérico, tendo acesso a este registro de entrada no estudo somente o pesquisador principal. A coleta de informações em prontuário foi integralmente

realizada pelo pesquisador principal, seguindo os termos descritos no termo de confidencialidade assinado por ele. Nos instrumentos de coleta de dado, não foram registradas informações que permitissem fazer contato com os pacientes, a fim de garantir a privacidade dos mesmos.

O estudo não incorreu em prejuízo aos sujeitos envolvidos. Os participantes tiveram assegurada sua identidade no anonimato, de acordo com o recomendado pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os aspectos éticos e legais referentes às fases do projeto foram respeitadas de acordo com essa resolução.

## 7. RESULTADOS

Entre julho de 1982 e junho de 2015, 184 pacientes foram diagnosticados com esporotricose no Ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Destes 184 casos, nove pacientes procediam de Minas Gerais, três da Bahia e dois do Rio de Janeiro, ao passo que 11 não tinham informada a procedência.

Dos 159 pacientes residentes no estado do Espírito Santo, 34 foram retirados por falta de informação sobre o local de residência ou local de provável contágio. Nesse sentido, Dalapicolla (2016) orienta que o uso de amostras menores, mas que contenham menor erro de precisão geográfica, está relacionado ao melhor desempenho da modelagem de nicho da espécie-alvo.

Por fim, 125 pacientes foram incluídos na análise final. Este grupo é formado por frequência predominante do sexo masculino (76%), por menores de 50 anos (85%) e por aqueles que têm como principal atividade profissional a agricultura (66%). Setenta (56%) pacientes receberam diagnóstico da doença em até três meses a partir do início dos sintomas, enquanto 11 (9%) só foram diagnosticados após 12 meses do início das manifestações clínicas (Tabela 2).

A forma clínica predominante foi a linfocutânea (72%), seguida pela cutânea fixa (26%), enquanto nenhum paciente foi diagnosticado com as formas cutânea disseminada ou sistêmica da esporotricose. Para três pacientes (2%), não foi realizada caracterização da forma clínica. A cultura de material coletado diretamente das lesões foi positiva em 100 (80%) pacientes.

Entre as formas de transmissão suspeitadas, a mais comum foi trauma cutâneo por vegetal, referida por 14 (11%) pacientes, seguida por ferimento com ferramenta de trabalho, relatado por seis pacientes, e contato com gato doente, com cinco relatos. Mas, noventa e cinco (76%) pacientes não forneceram informação que pudesse associar eventos específicos à ocorrência da doença.

Distribuição por Sexo			Tempo de evolução da doença (meses)		
	Total	%		Total	%
Masc	95	76,0	Até 1	17	13,6
Fem	30	24,0	2	32	25,6
<b>Idade (anos)</b>			3	21	16,8
	Total	%	4 - 6	21	16,8
<10	2	1,6	7 - 12	18	14,4
10 - 19	21	16,8	Mais de 12	11	8,8
20 - 29	23	18,4	NR	5	4,0
30 - 39	20	16,0	<b>Forma Clínica</b>		
40 - 49	24	19,2		Total	%
50 - 59	16	12,8	Linfocutânea	90	72,0
>59	6	4,8	Cutânea Fixa	32	25,6
NR	13	10,4	Outras	3	2,4
<b>Profissão</b>			<b>Forma de transmissão suspeitada</b>		
	Total	%		Total	%
Agricultor	83	66,4	Contato com gato doente	5	4,0
Do lar	16	12,8	Ferimento por ferramenta de trabalho	6	4,8
Estudante	6	4,8	Trauma por pedra	3	2,4
Outros	8	6,4	Trauma por unha de Tatu	2	1,6
NR	12	9,6	Trauma por vegetal	14	11,2
			NR	95	76,0
<b>Total</b>			<b>Total</b>		
			125		

Tabela 2. Características clínico-epidemiológicas observadas em 125 pacientes com esporotricose, atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes no período de 1982 a 2015. (NR: Não relatado).

A distribuição destes casos no estado do Espírito Santo é apresentada na Figura 5, a seguir.

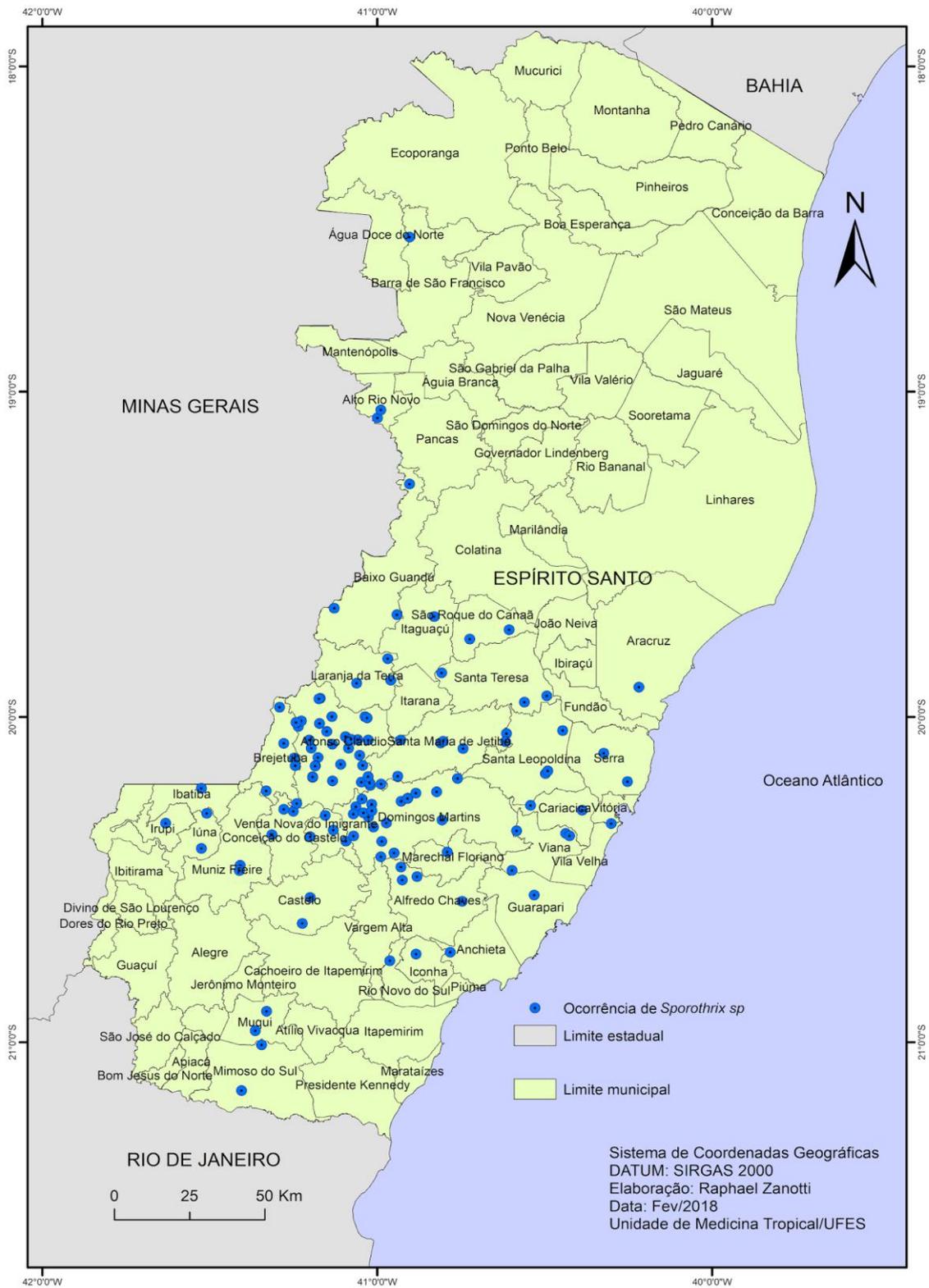


Figura 5. Mapa do estado do Espírito Santo com registro dos locais de ocorrência de esporotricose em 125 pacientes atendidos no Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes, no período de 1982 a 2015.

A análise do modelo estatístico, fornecida pelo Maxent, indica boa qualidade dos dados ao exibir baixo erro de omissão, alcançando o valor máximo de 2,5% para o grupo treino, mantendo sempre significância estatística ( $p < 0,001$ ).

Quanto ao desempenho do teste, utilizando os critérios interpretativos de Hosmer et al. (2010), encontramos resultado excelente para o modelo. Analisando a área sob a curva (AUC) do gráfico ROC, vemos valores altos (0,941, SD +/-0,004) para o grupo treino (Figura 6) e para o grupo teste (AUC 0,896, SD +/-0,02).

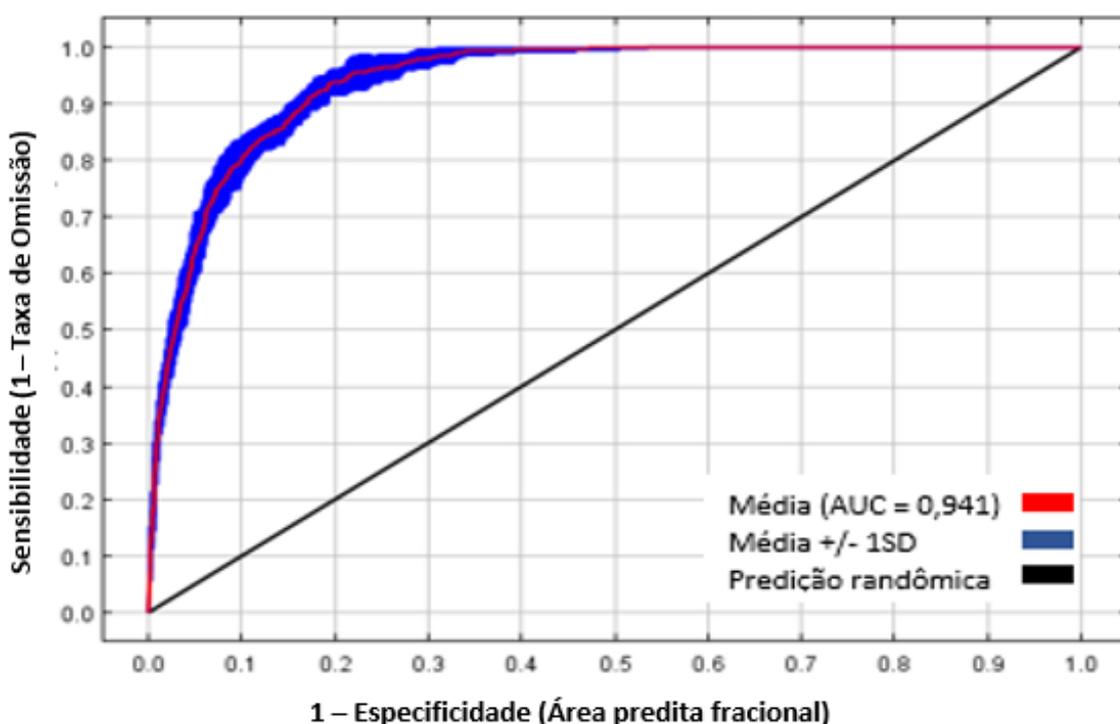


Figura 6. Curva ROC para o grupo treino, com achado de AUC excepcional, segundo os critérios interpretativos de Hosmer e Lemeshow (HOSMER et al., 2010).

A partir da aplicação do algoritmo Maxent, foi possível identificar, no estado do Espírito Santo, áreas com diferentes probabilidades de abrigarem condições propícias para a ocorrência da esporotricose (Figura 7).

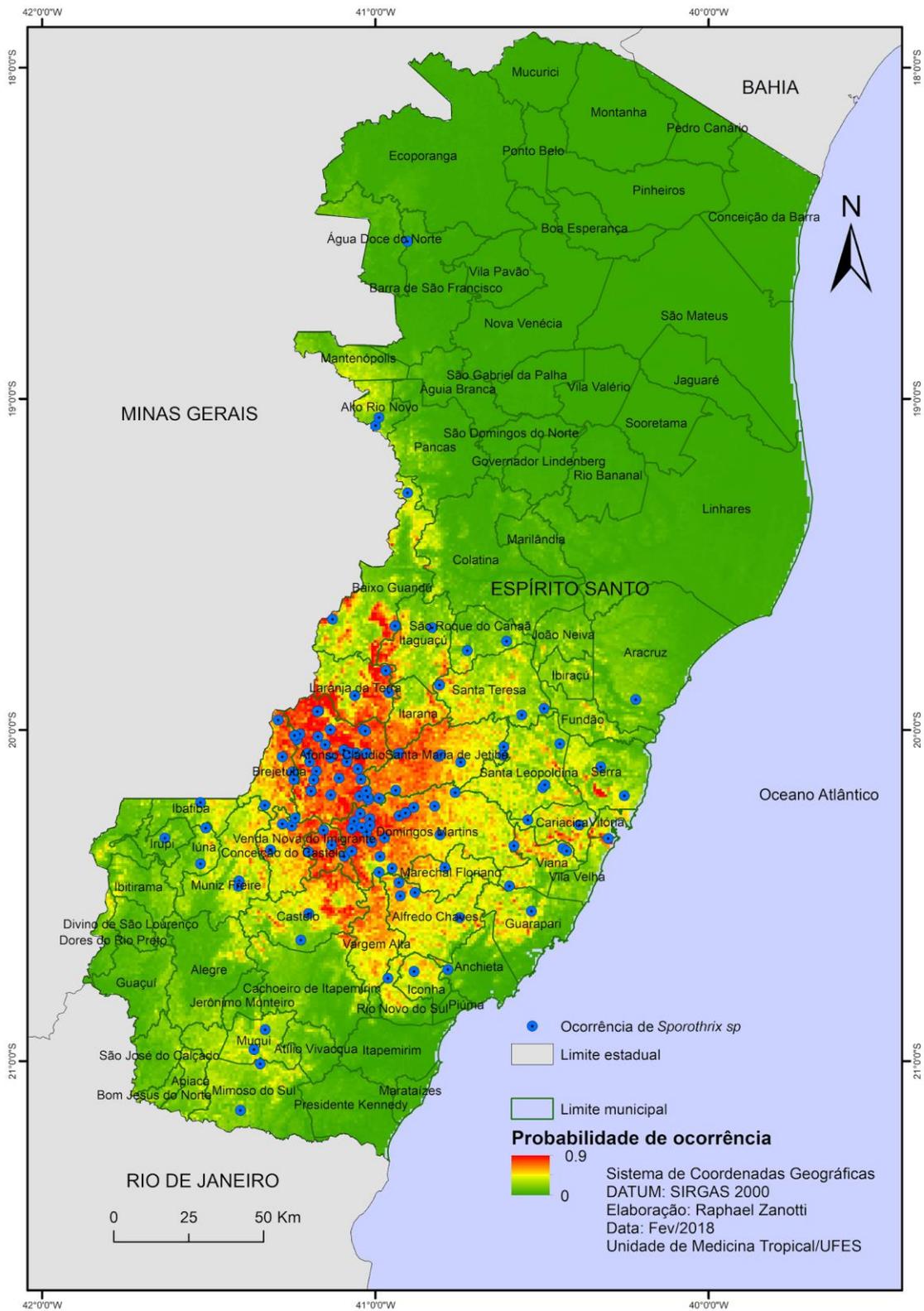


Figura 7. Mapa do estado do Espírito Santo exibindo áreas com diferentes probabilidades de albergar condições propícias para ocorrência de esporotricose, a partir da aplicação do algoritmo Maxent. Áreas de cor vermelha são aquelas que se aproximam das condições ideais para ocorrência do fungo, enquanto as de cor verde têm condições menos propícias.

Maxent fornece, ainda, uma análise secundária do impacto de cada uma das variáveis estudadas sobre o desempenho do modelo, denominada no programa como ganho. Esta análise é feita por meio do teste Jackknife, que demonstra o ganho individual proporcionado pela inclusão de determinada variável, enquanto todas as demais têm sua contribuição fixada no valor médio de ganho. Na Figura 8, as barras em azul escuro representam o ganho individual proporcionado por cada uma das variáveis incluídas. Destaca-se importante ganho proporcionado pela variável Bio-4 - sazonalidade térmica.

Sentido inverso é representado pelas barras azuis de tonalidade clara, em que a variável observada é excluída e observado o desempenho do modelo na sua ausência, permitindo dimensionar a perda de informação implicada. Como se observa na Figura 8, altitude é a variável que promove maior perda de desempenho, quando ausente.

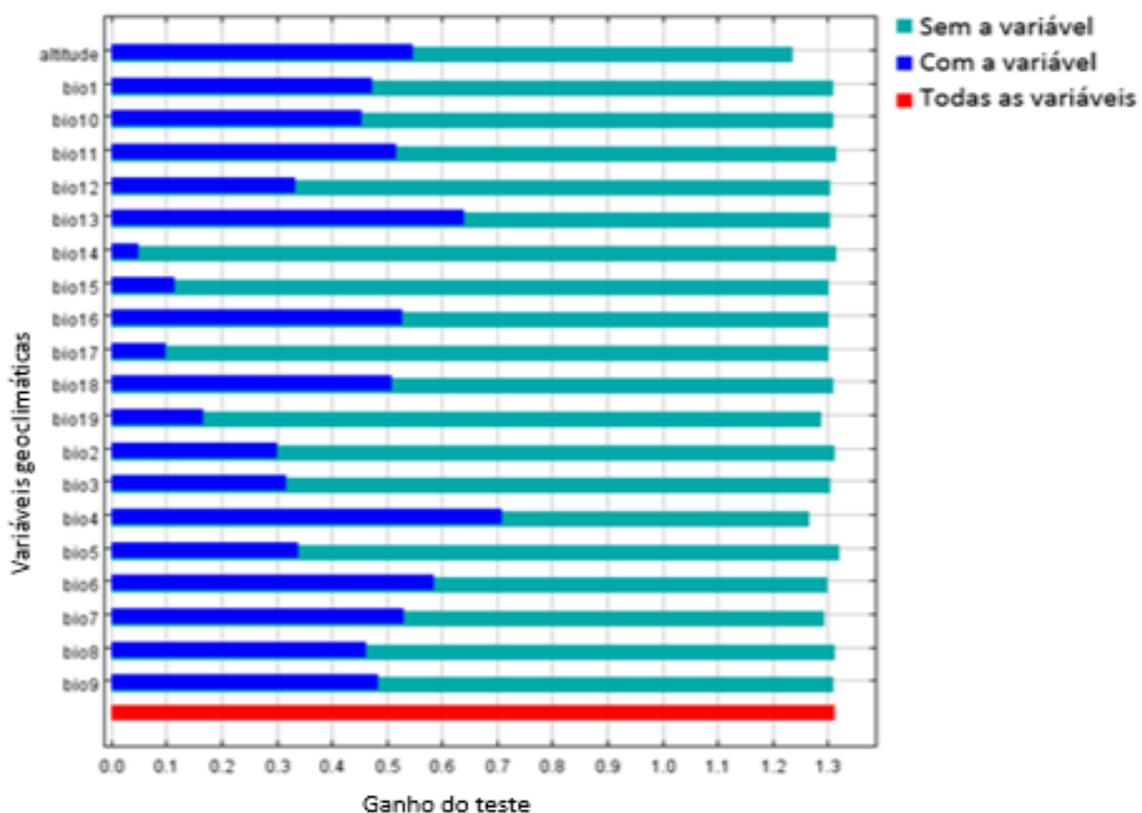


Figura 8. Análise do impacto de cada variável geo-climática sobre o desempenho do modelo (teste Jackknife), avaliando o ganho obtido com a inclusão de determinada variável e a perda decorrente de sua exclusão. As barras azuis de tonalidade escura representam o ganho para o modelo proporcionado pela inclusão da variável identificada no eixo vertical. Já, nas barras azuis de tonalidade clara, dimensiona-se a perda de informação implicada na exclusão da variável observada. Isto pode ser entendido como a quantidade de informações únicas contidas naquela variável.

Cada uma das variáveis estudadas influencia de maneira proporcional a construção do mapa de predição (Figura 7). Como exposto nos métodos, realizamos a seleção das variáveis com correlação inferior a 80% e realizamos nova modelagem apenas com aquelas restantes.

Na Tabela 3, destacamos as variáveis que se relacionam de maneira mais intensa com a ocorrência da esporotricose no estado do Espírito Santo, e nas figuras seguintes o comportamento de Bio-4, Bio-13 e Altitude em função dos respectivos valores observados.

Variável	Nome da variável	Contribuição percentual
Bio3	Isotermalidade (%) - variação diária média / temperatura média anual	2,7
Bio4	Sazonalidade térmica (desvio-padrão*100)	46,8
Bio12	Precipitação anual (mm)	10,2
Bio13	Precipitação do mês mais úmido (mm)	20,5
Bio15	Sazonalidade de precipitação (coeficiente de variação)	2,9
Altitude	Altitude do terreno	24,6

Tabela 3. Contribuição percentual das principais variáveis bioclimáticas utilizadas para a modelagem preditiva da ocorrência de *Sporothrix*, no estado do Espírito Santo.

Abaixo, destacamos os gráficos demonstrativos da correlação das três principais variáveis com a probabilidade de ocorrência de *Sporothrix* no estado do Espírito Santo (Figuras 9, 10 e 11).

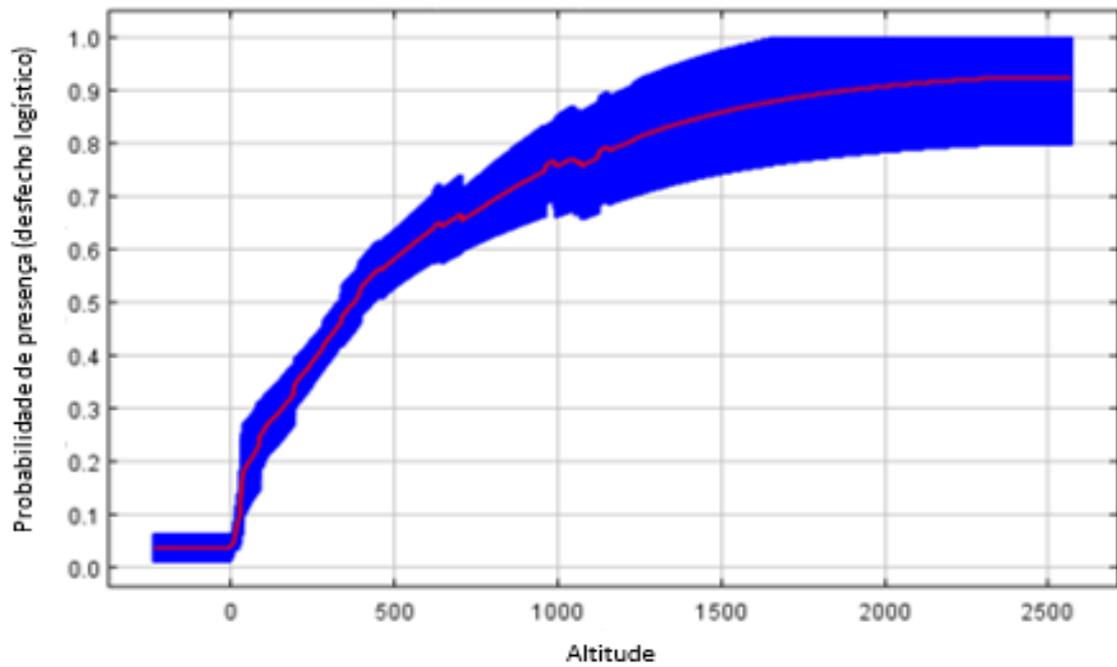


Figura 9. Correlação entre altitude e probabilidade de ocorrência de Sporothrix no estado do Espírito Santo.

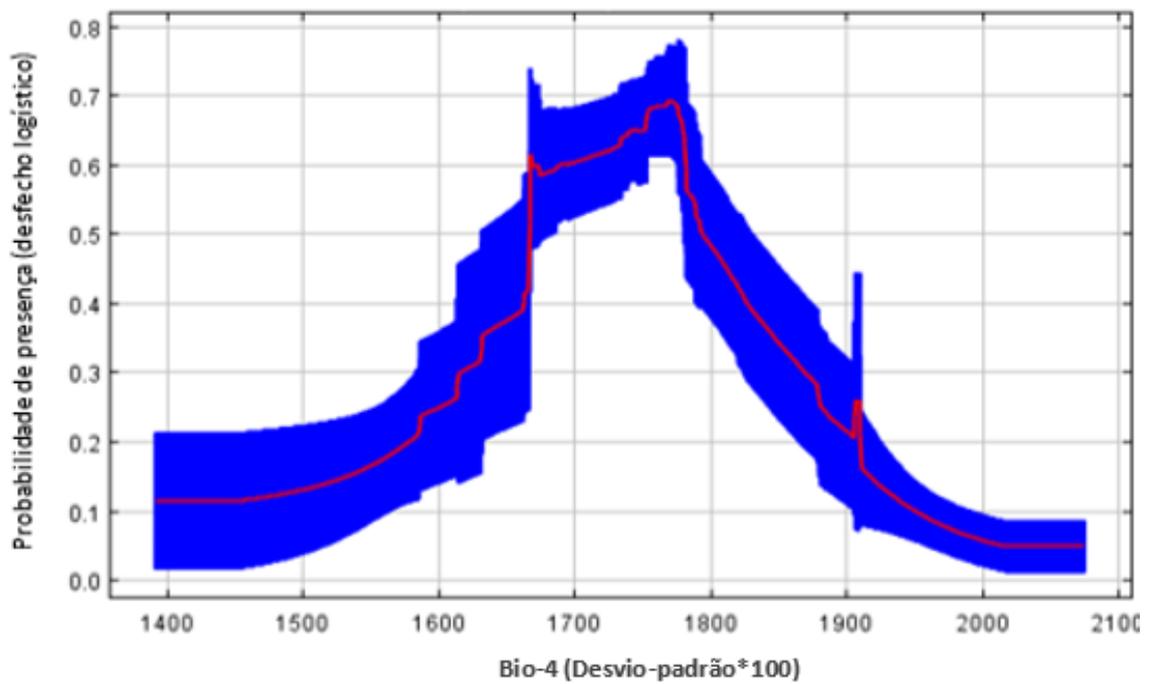


Figura 10. Correlação entre a variação da sazonalidade térmica (Bio-4) e probabilidade de ocorrência de Sporothrix no estado do Espírito Santo.

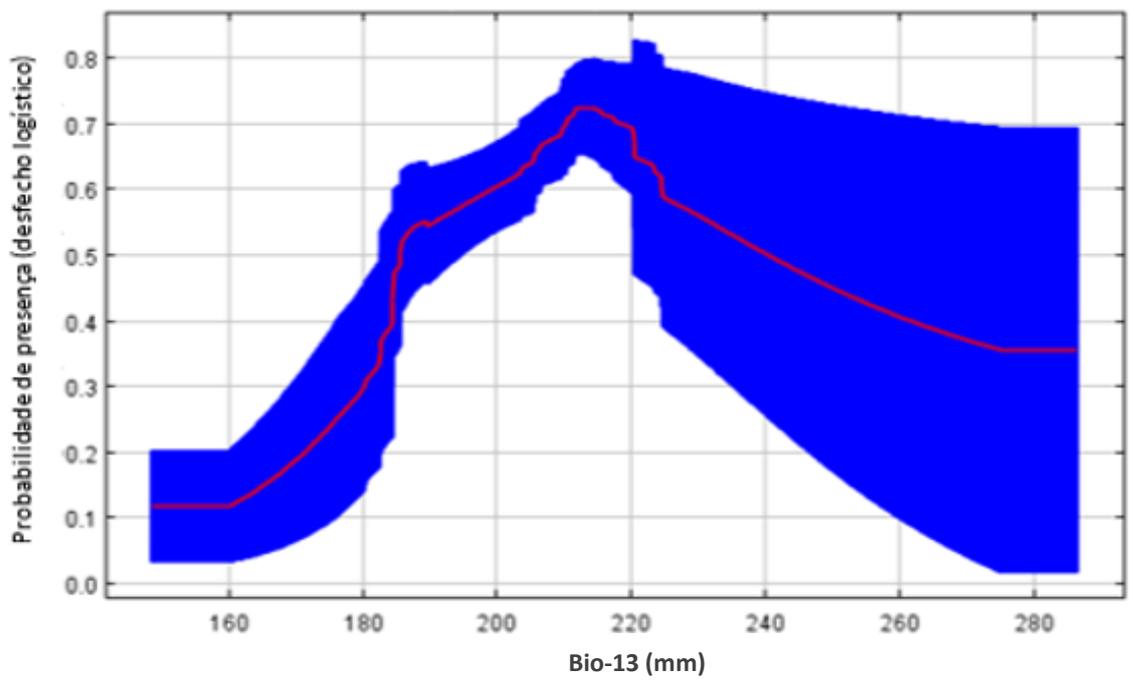


Figura 11. Correlação entre a pluviosidade no mês mais úmido (Bio-13) e probabilidade de ocorrência de *Sporothrix* no estado do Espírito Santo.

## 8. DISCUSSÃO

Como podemos observar no mapa da Figura 5, há tendência à concentração de casos em pequena área do estado do Espírito Santo. Esta região coincide, de maneira genérica, com a região serrana, conhecida localmente por climas amenos e com altitudes geralmente acima dos 300 metros, alcançando elevações de até 1800 metros. A concentração de casos em área geográfica restrita sugere a presença de características favoráveis à manutenção da espécie nesta região.

Neste trabalho, procuramos responder se as variáveis geográficas e climáticas utilizadas guardam relação com a distribuição de casos de esporotricose humana neste estado.

Os resultados mostram claramente esta associação, considerando as variáveis em seu conjunto. Isto fica nítido ao observarmos o excelente desempenho do teste utilizado. Neste estudo, o modelo gerado apresentou excelente performance, como pode ser observado na Figura 6, que apresenta valor de área sob a curva (AUC) ROC 0,896 (desvio-padrão 0,02), entendido como a medida do desempenho do teste (DALAPICOLLA, 2016; PHILLIPS, 2008; PHILLIPS; DUDÍK; SCHAPIRE, 2017). Segundo a interpretação de Hosmer e Lemeshow, o modelo comportou-se de maneira excelente (HOSMER et al., 2010).

As variáveis de maior destaque foram, respectivamente, sazonalidade térmica (46,8%), altitude (24,6%) e precipitação do mês mais úmido (20,5%). Estas variáveis foram destacadas como mais relevantes já na análise inicial, quando analisadas em conjunto com todas as demais, mas ao refazer os testes utilizando apenas as variáveis com menor correlação, pudemos apresentar aproximação mais realista do impacto de cada uma delas para a construção do modelo.

A sazonalidade térmica, como mostrado na Figura 10, aponta para o melhor desenvolvimento do fungo na natureza em determinada amplitude de temperaturas ao longo do ano. Ocorre baixa adequabilidade quando há pequena variação entre a temperatura mais fria e a mais quente do ano, assim como quando ocorre variação muito grande destes valores. Isto é, a espécie pode,

eventualmente, ser favorecida pela ritmo sazonal de temperatura. Uma teoria para explicar este comportamento é a maior produção de conidiosporos em determinada época do ano e estágio 'vegetativo' mais pronunciado em outra estação.

Um ponto importante, e contraditório a esta teoria, é que não há neste conjunto de casos, como apresentado no trabalho de Caus (CAUS, 2013), predomínio da ocorrência de casos de esporotricose em qualquer época do ano, muito embora isto tenha sido referido por outros autores (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017).

O segundo fator mais importante para o modelo é a altitude. Como pode ser visto na Figura 9, ocorre o aumento da adequabilidade de condições para a espécie conforme aumenta a altitude, de maneira mais ressaltada até mil metros acima do nível do mar.

É conveniente ressaltar que a distribuição populacional no estado do ES possivelmente atuou sobre o desempenho da variável altitude, reduzindo sua contribuição individual. Isto ocorre porque a população está concentrada em áreas planas e do litoral do estado, principalmente na região metropolitana da Grande Vitória ("IJSN", 2017). Observa-se acentuada redução da população humana em áreas acima de 1200 metros de altitude, de maneira oposta ao que acontece com os casos da doença, de forma que é razoável pensar que, na hipótese de haver maior população naquela região, provavelmente haveria mais casos humanos da doença. Reforça esta hipótese a ocorrência de casos em elevadas altitudes na América do Sul e no México, onde os estudos mostram grande concentração de casos acima de 1000 metros de altitude (CAMPOS; ARENAS; CORONADO, 1994; CARRADA-BRAVO; OLVERA-MACÍAS, 2013; SOTO, 2015)

Sobre a terceira variável de maior impacto no modelo, a precipitação no mês mais úmido, destacam-se as melhores condições quando há valores entre 200 e 220 milímetros (Figura 11). O pior desempenho quando há menor volume de chuvas sugere a necessidade de elevada umidade, o que é biologicamente plausível, considerando que o fungo vive de maneira saprofítica, especialmente em vegetais em decomposição. Por outro lado, a queda de desempenho do

modelo quando há elevada pluviosidade sugere que há um valor ótimo de umidade para a proliferação.

Cabe frisar que o mapa de adequabilidade de condições para *Sporothrix spp.* é produto de todas as variáveis estudadas juntas. Ou seja, apesar de cada uma ter importância individual, o resultado final apresentado no mapa da Figura 7 não é a simples soma de cada uma delas, mas sim um produto complexo de múltiplas interações entre as variáveis. Também é coerente admitir que diversas outras variáveis, não mensuradas neste estudo, possam exercer influência na distribuição deste fungo.

Enfim, podemos dizer que este mapa possui pelo menos duas implicações significativas. Primeiro, o conhecimento epidemiológico gerado pode ser aliado ao raciocínio clínico como ferramenta diagnóstica auxiliar, no contexto estadual. Segundo, o estudo pode ajudar na identificação de eventual mudança no comportamento da doença, notoriamente a emergência de surtos e a ocupação de áreas novas, fora do perfil epidemiológico ora descrito.

O primeiro destaque que podemos fazer é que a melhor condição para ocorrência da esporotricose acontece na região serrana, principalmente nas maiores elevações e na face continental da cadeia montanhosa do centro-sul do estado. Isto é compatível com a suposição inicial do grupo de estudo, na impressão de quem a face oceânica desta cadeia respondia por menor número de casos, apesar de contar com elevação e temperaturas semelhantes. O diferencial proposto para esta hipótese era a pluviosidade, consideravelmente maior na face oceânica (Modelo digital de elevação do estado do Espírito Santo – ANEXO A e Precipitação média anual acumulada para o estado do Espírito Santo, entre 1977 e 2006 – ANEXO B) (“IJSN”, 2017). Também é concordante com a observação empírica de inverno com baixas temperaturas e baixa pluviosidade em contraste com verão moderadamente chuvoso e temperaturas relativamente elevadas, na região com maior número de casos.

Por outro lado, esperávamos encontrar melhores condições na vertente leste da serra do Caparaó, no sudoeste do estado. Nessa região, o modelo previu predomínio de condições inadequadas. De fato, é pequeno o número de pacientes provenientes daquela região, que procura atendimento no serviço de

referência, objeto deste estudo. Acreditávamos que isto estivesse relacionado ao deslocamento de pacientes para o estado vizinho, Rio de Janeiro, ou mesmo a realização de diagnóstico e tratamento por algum serviço local. Porém, o resultado desta modelagem aponta para a existência de condições não ideais para ocorrência do fungo naquela região, como pode ser observado no mapa de probabilidade de ocorrência (Figura 7).

Outro ponto discordante entre a hipótese inicial e os achados da modelagem é a presença de condições de moderada adequabilidade, com alguns pontos de adequabilidade elevada, próximas à região metropolitana da Grande Vitória, com grande concentração populacional, mas poucos casos diagnosticados. É possível que alguns casos registrados como autóctones dessas áreas tenham sido importados, facilitados pelo grande fluxo de pessoas entre o interior e a região metropolitana, que pode ter promovido imprecisão na identificação do local de origem da infecção.

Feitas estas considerações, vale ressaltar que, de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a associar diretamente ocorrência de esporotricose humana com variáveis geográficas e climáticas em uma situação endêmica da doença. Em vista disto, estes achados não possuem comparador externo. De forma complementar a isto, a delimitação espacial da área do estudo dificulta a reprodutibilidade externa dos achados.

Em contrapartida, a descrição da doença, por outros trabalhos, em condições geoclimáticas bastante variadas, permite algumas considerações e, inclusive, abre espaço para novos questionamentos. A situação que, possivelmente, mais se aproxima dos nossos resultados é aquela observada na América andina, de onde os estudos denotam o comportamento endêmico da esporotricose. A relação das cidades mencionadas na Cordilheira dos Andes sugere o predomínio em maiores altitudes, em detrimento das áreas mais baixas desses países (CAMACHO et al., 2015; GELDRES et al., 1973; MACALUPÚ, 2014; SILVA, 1952). Pappas et al. (2000) descrevem, inclusive, a situação de elevada endemicidade na cidade de Abancay e na província de Apurímac, no Peru, localizadas a cerca de 2400m acima do nível do mar (PAPPAS et al., 2000).

Também no México, os estados de maior destaque estão localizados na região central do país e compartilham, na sua maioria, importantes cadeias montanhosas, estando as principais cidades mais de mil metros acima do nível do mar, com predomínio de clima temperado úmido (LANIADO-LABORÍN, 2007).

Por outro lado, a ocorrência de grande número de casos em regiões muito mais frias, como no norte da China, no Japão, na África do Sul e nos EUA, todos estes situados além dos trópicos de Câncer e Capricórnio, e em regiões notoriamente mais quentes, como no estado do Rio de Janeiro, mostram a diversidade de condições a que este agente pode se adaptar (SONG et al., 2013). Mostram ainda que os resultados encontrados neste estudo, apesar de fortes, não são suficientes para explicar o *habitat* completo deste fungo, sugerindo que outras variáveis também são importantes.

Finalmente, espera-se encontrar distribuição desigual das diversas espécies do fungo, em diferentes regiões do planeta. É bem provável que cada espécie habite nichos ecológicos diferenciados, hipótese fortalecida pela observação do predomínio de determinadas espécies em condições extremas. Como exemplo, a maioria dos isolados identificados por métodos moleculares nas regiões mais distantes do equador, como norte da China e Japão, é de *S. globosa* (CHAKRABARTI et al., 2014; LIU; ZHANG; ZHOU, 2014; YU et al., 2013). De maneira diferente, a maioria dos isolados nos países da América Latina, com exceção do Brasil, são pertencentes à espécie *S. schenckii* s.s. (MARIMON et al., 2006; ZHOU et al., 2014).

No Brasil, a maioria dos isolados clínicos pertence à espécie *S. brasiliensis*, identificada, até o momento, exclusivamente neste país. Digno de nota é o fato de que esta espécie também está relacionada à epidemia urbana, em curso, no estado do Rio de Janeiro (ALMEIDA-PAES et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2011).

Neste caso, provavelmente, há a atuação de um novo fator, que não está presente nas variáveis examinadas no atual estudo. Muito embora não se possa inferir qual seja este fator, a observação da mudança no padrão de ocorrência de casos já poderia chamar a atenção para a eminência de surto.

No estado do Espírito Santo, Oliveira et al. (2013) e De Araújo et al. (2015) identificaram isolados animais (dois) como *S. brasiliensis* e isolados humanos

como *S. schenckii* (dez), *S. brasiliensis* (seis) e *S. globosa* (um). Interessante notar que os autores relacionaram todos os isolados de *S. brasiliensis* ao convívio com gatos diagnosticados com esporotricose, enquanto nenhum dos pacientes infectados por *S. schenckii* s.s. referiu contato com gatos doentes (ARAUJO et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2013).

Considerando os achados de CAUS (2013), o predomínio de *S. schenckii* destacados por De Araújo et al. (2015) de Oliveira et al. (2013) e a as áreas de maior probabilidade de ocorrência encontradas no estudo atual, podemos concluir que possuímos, até o ano de 2015, padrão ainda rural de ocorrência de casos.

Considerando a proximidade geográfica dos estados do Rio de Janeiro e do Espírito Santo, o fato de compartilharem condições climáticas semelhantes e a identificação recente de infecções humanas e animais por *S. brasiliensis*, é plausível indagar se uma epidemia urbana de esporotricose está prestes a se instalar neste estado.

## 9. CONCLUSÃO

O mapa de ocorrência da esporotricose no estado do Espírito Santo mostra concentração de casos em área restrita do estado do Espírito Santo, na porção centro-leste, predominantemente rural, com pequenas cidades. Esta concentração sugere a presença de condições favoráveis à manutenção da espécie nesta região.

Neste estudo, relacionamos a ocorrência de espécies patogênicas de *Sporothrix* com informações de temperatura, pluviosidade e elevação, podendo destacar temperaturas amenas, pluviosidade anual não muito elevada mas com ampla variação sazonal e grandes altitudes (acima de 1000 metros) como os principais marcadores dos locais de maior probabilidade de ocorrência.

O entendimento de influência destas variáveis permitiu construir o mapa de adequabilidade de condições para estes fungos, tornando possível a previsibilidade das áreas de ocorrência do fungo e proveniência dos pacientes, bem como perceber eventuais modificações no padrão de ocorrência.

## 10. REFERÊNCIAS

- ALBORNOZ, M. B. DE; VILLANUEVA, E.; TORRES, E. D. DE. Application of immunoprecipitation techniques to the diagnosis of cutaneous and extra-cutaneous forms of sporotrichosis. **Mycopathologia**, v. 183, p. 177–183, 1984.
- 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, 2014.
- ARAUJO, M. L. et al. Human sporotrichosis beyond the epidemic front reveals classical transmission types in Espírito Santo, Brazil. **Mycoses**, v. 58, n. 8, p. 485–490, 2015.
- AUNG, A. K. et al. Pulmonary sporotrichosis: Case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. **Medical Mycology**, v. 51, n. 5, p. 534–544, 2013.
- BARROS, M. B. D. L. et al. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Rev Panam Salud Publica**, v. 27, n. 6, p. 455–460, 2010.
- BARROS, M. B. D. L. et al. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: Epidemiological aspects of a series of cases. **Epidemiology and Infection**, v. 136, n. 9, p. 1192–1196, 2008.
- BARROS, M. B. D. L.; PAES, R. D. A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 633–654, 2011.
- BENADE, E.; WINGFIELD, M. J.; VAN WYK, P. S. Conidium development in *Sporothrix* anamorphs of Ophiostoma. **Mycological Research**, v. 101, n. 9, p. 1108–1112, 1997.
- BERBEE, M. L.; TAYLOR, J. W. 18S Ribosomal RNA gene sequence characters place the human pathogen *Sporothrix schenckii* in the genus Ophiostoma. **Experimental Mycology**, v. 16, n. 1, p. 87–91, 1992.
- BLUMER, S. O. et al. Comparative evaluation of five serological methods for the diagnosis of sporotrichosis. **Applied microbiology**, v. 26, n. 1, p. 4–8, 1973.
- 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.
- BONIFAZ, A.; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, D.; PERUSQUÍA-ORTIZ, A. M. Subcutaneous mycoses: chromoblastomycosis, sporotrichosis and mycetoma. **Journal of the German Society of Dermatology**, v. 8, p. 619–628, 2010.
- CAMACHO, E. et al. Molecular epidemiology of human sporotrichosis in Venezuela reveals high frequency of *Sporothrix globosa*. **BMC infectious diseases**, v. 15, p. 94, 2015.
- CÂMARA, G. et al. **Análise Espacial de Dados Geográficos**. Brasília: Embrapa Cerrados, 2004.

- CAMPOS, P.; ARENAS, R.; CORONADO, H. Epidemic Cutaneous Sporotrichosis. **International Journal of Dermatology**, v. 33, n. 1, p. 38–41, 1994.
- CARMICHAEL, J. W. Chrysosporium and some other aleuriosporic hyphomycetes. **Canadian Journal of Botany**, v. 40, p. 1137–1173, 1962.
- CARRADA-BRAVO, T. Esporotricosis: Avances recientes en el diagnóstico de laboratorio, histopatología y la epidemiología en México. **Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, v. 59, n. 3, p. 147–171, 2012.
- CARRADA-BRAVO, T.; OLVERA-MACÍAS, M. I. New observations on the ecology and epidemiology of *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. **Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, v. 60, n. 1, p. 5–24, 2013.
- CASSERONE, S. et al. Serologia de la esporotricosis cutanea. **Sabouraudia**, v. 21, p. 317–321, 1983.
- CAUS, A. L. D. O. **Esporotricose no estado do Espírito Santo: um estudo de três décadas**. [s.l.] Universidade Federal do Espírito Santo, 2013.
- CHAKRABARTI, A. et al. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 3–14, 2014.
- CHEN, M. et al. The “species complex” issue in clinically relevant fungi: A case study in *Scedosporium apiospermum*. **Fungal Biology**, v. 120, n. 2, p. 137–146, 2016.
- COOPER, C. R. et al. DNA typing of isolates associated with the 1988 sporotrichosis epidemic. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 7, p. 1631–1635, 1992.
- CRISEO, G. et al. Lymphocutaneous sporotrichosis in an immunocompetent patient: A case report from extreme southern Italy. **Mycopathologia**, v. 166, n. 3, p. 159–162, 2008.
- DALAPICOLLA, J. **Tutorial de modelos de distribuição de espécies: guia teórico**. Vitória: [s.n.]. Disponível em: <<http://blog.ufes.br/lamab/tutoriais>>.
- DAVIS, B. A. Sporotrichosis. **Cutaneous mycology**, v. 14, n. 1, p. 69–76, 1996.
- DE BEER, Z. W.; DUONG, T. A.; WINGFIELD, M. J. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: Solution to a problematic relationship. **Studies in Mycology**, v. 83, n. 1907, p. 165–191, 2016.
- DE HOOG, G. S. *Sporothrix*-like anamorphs of *Ophiostoma* species and other fungi. In: WINGFIELD, M. J.; SEIFERT, K. A.; WEBBER, J. (Eds.). **Ceratocystis and Ophiostoma: taxonomy, ecology and pathogenicity**. [s.l.] APS Press, St. Paul, Minnesota, 1993. p. 53–60.
- DIS, E. I. et al. Sporotrichosis, Plain of Jars, Lao People’s Democratic Republic. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 9, p. 1496–1497, 2005.

- DIXON, D. M. et al. Isolation and Characterization of *Sporothrix schenckii* from Clinical and Environmental Sources Associated with the Largest United-States Epidemic of Sporotrichosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 29, n. 6, p. 1106–1113, 1991.
- DUTRA, G. C.; CARVALHO, L. M. T. DE. Modelos de distribuição geográfica de *Amaioua guianensis*. **Ambiência**, v. 4, p. 47–55, 2008.
- ELITH, J. et al. A statistical explanation of MaxEnt for ecologists. **Diversity and Distributions**, v. 17, n. 1, p. 43–57, 2011.
- ELTON, C. **Animal Ecology**. New York: The MacMillan Company, 1927.
- ESRI. Environmental Systems Research Institute. **ArcGIS Desktop** Redlands, CA, 2017.
- ESTEVES, J.; NOBRE, G.; CABRITA, J. **Micologia Médica**. 2<sup>a</sup> ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1990.
- EWING, G. E.; BOSL, G. J.; PETERSON, P. K. *Sporothrix schenckii* meningitis in a farmer with Hodgkin's disease. **The American Journal of Medicine**, v. 68, n. 3, p. 455–457, 1980.
- FACCINI-MARTÍNEZ, Á. A. et al. Nodular lymphangitis syndrome. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 97, n. 5, p. 1282–1284, 2017.
- FALQUETO, A.; BRAVIM MAIFREDE, S.; ARAUJO RIBEIRO, M. Unusual clinical presentation of sporotrichosis in three members of one family. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n. 4, p. 434–438, 2012.
- FIELDING, A. H.; BELL, J. F. A review of methods for the assessment of prediction errors in conservation presence / absence models. **Environmental Conservation**, v. 24, n. 1, p. 38–49, 1997.
- FINDLAY, G. H.; VISMER, H. F.; DREYER, L. Studies on Sporotrichosis - Pathogenicity and morphogenesis in the Transvaal strains of *Sporothrix schenckii*. **Mycopathologia**, v. 87, n. 1–2, p. 85–93, 1984.
- FINDLAY, G. H.; VISMER, H. F. Studies in sporotrichosis: Fungal morphogenesis and pathogenicity in differing environments. **Mycopathologia**, v. 96, n. 2, p. 115–122, 1986.
- FONSECA-REYES, S. et al. Extracutaneous sporotrichosis in a patient with liver cirrhosis. **Revista iberoamericana de micología**, v. 24, n. 1, p. 41–3, 2007.
- FREITAS, D. F. S. et al. Sporotrichosis in HIV-infected patients: Report of 21 cases of endemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Medical Mycology**, v. 50, n. 2, p. 170–178, 2012.
- FREITAS, D. F. S. 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, 2014.
- GALHARDO, M. C. G. et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted

- epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Medical Mycology**, v. 46, n. 2, p. 141–151, 2008.
- GAUSE, G. F. The Struggle for Existence. **Soil Science**, v. 41, n. 2, p. 159, 1936.
- GELDRES, J. J. et al. Esporotricosis: determinación de un área endémica en el norte del Perú (Otuzco - La Libertad). **Mycopathologia et Mycologia applicata**, v. 51, n. 2, p. 33–51, 1973.
- GORDON, M. A. et al. Susceptibility of zoopathogenic fungi to phytoalexins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 17, n. 2, p. 120–123, 1980.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Feline sporotrichosis: Epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 15–21, 2014.
- GRINNELL, J. The niche-relationships of the California Thrasher. **American Ornithologists' Union**, v. 34, n. 4, p. 427–433, 1917.
- GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, A. M. Developments in fungal taxonomy. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 3, p. 454–500, 1999.
- GUMAA, S. A. Sporotrichosis. In: MAHGOUB, E. S.; MACKENZIE, D. W. R. (Eds.). **Tropical Mycosis**. 1st. ed. Beerse, Belgium: Janssen Research Council, 1989. p. 149–159.
- HAIJAN-TILAKI, K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. **Caspian Journal of Internal Medicine**, v. 4, n. 2, p. 627–635, 2013.
- HASSAN, K.; TURKER, T.; ZANGENEH, T. Disseminated sporotrichosis in an immunocompetent patient. **Case Reports in Plastic Surgery and Hand Surgery**, v. 3, n. 1, p. 44–47, 2016.
- HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*. A new pathogenic fungus. **Fifteenth Annual Meeting of the Association of American Physicians**, p. 77–91, 1900.
- HOSMER JR, D. W.; LEMESHOW, S; STURDIVANT, R. X. **Applied Logistic Regression**. 3. ed. Danvers, MA: John Wiley & Sons, Inc, 2010.
- HOWARD, D. H. Dimorphism of *Sporotrichum schenckii*. **Journal of Bacteriology**, v. 81, n. 3, p. 464–469, 1960.
- HUSSEIN, M. R. Mucocutaneous Splendore-Hoeppli phenomenon. **Journal of Cutaneous Pathology**, v. 35, n. 11, p. 979–988, 2008.
- HUTCHINSON, G. E. Concluding remarks. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology**, 1957. Disponível em: <<http://symposium.cshlp.org/cgi/doi/10.1101/SQB.1957.022.01.039>>
- IBGE**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 2 dez. 2017.
- IJSN**. Disponível em: <<http://www.ijsn.es.gov.br/>>. Acesso em: 2 dez. 2017.
- ISHIZAKI, H. et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in Costa Rica. **Journal of Medical & Veterinary Mycology**, v. 34, p. 71–73, 1996.

- ISHIZAKI, H. et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in North and South America. **Mycopathologia**, v. 142, n. 3, p. 115–118, 1998.
- ISHIZAKI, H. et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in South Africa and Australia. **Medical mycology**, v. 38, n. 6, p. 433–6, 2000.
- JAYNES, E. T. Information Theory and Statistical Mechanics. **The Fisical Review**, v. 106, n. 4, p. 620–630, 1957.
- JIMÉNEZ-VALVERDE, A.; LOBO, J. M.; HORTAL, J. Not as good as they seem: The importance of concepts in species distribution modelling. **Diversity and Distributions**, v. 14, n. 6, p. 885–890, 2008.
- KASHIMA, T. et al. Bulbar conjunctival sporotrichosis presenting as a salmon-pink tumor. **Cornea**, v. 29, n. 5, p. 573–576, 2010.
- KAUFFMAN, C. A. Sporotrichosis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 29, p. 231–237, 1999.
- LANIADO-LABORÍN, R. Coccidioidomycosis and other endemic mycoses in Mexico. **Revista iberoamericana de micología: organo de la Asociacion Espanola de Especialistas en Micologia**, v. 24, n. 4, p. 249–258, 2007.
- LIN, J. et al. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* clinical isolates from China. **Mycopathologia**, v. 148, n. 2, p. 69–72, 1999.
- LIU, T.-T.; ZHANG, K.; ZHOU, X. Molecular identification of *Sporothrix* clinical isolates in China. **Journal of Zhejiang University SCIENCE B**, v. 15, n. 1, p. 100–108, 2014.
- LOPES-BEZERRA, L. M. et al. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Medical Mycology**, v. 56, p. 126–143, 2018.
- LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, n. 2, p. 293–308, 2006.
- LUCKING, R. et al. Fungi evolved right on track. **Mycologia**, v. 101, n. 6, p. 810–822, 2009.
- LUTZ, D. A.; SPLENDORE, A. Sobre uma micose observada em homens e ratos: contribuição para o conhecimento das assim chamadas esporotricoses. **Revista Médica de São Paulo**, v. 21, p. 433–450, 1907.
- MACALUPÚ, S. Z. Esporotricosis y paracoccidioidomicosis en Perú: experiencias en prevención y control. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica**, v. 31, n. 2, p. 352–357, 2014.
- MAGAND, F. et al. Sporotrichose cutanée autóctones française. **Annales de Dermatologie et de Venereologie**, v. 136, n. 3, p. 273–275, 2009.
- MANA, P. P. On the relation between plausibility logic and the maximum-entropy principle: a numerical study. **Perimeter Institute for Theoretical Physics, Canada**, 2009. Disponível em: <<http://adsabs.harvard.edu/abs/2009arXiv0911.2197P>>

- MARIMON, R. et al. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 9, p. 3251–3256, 2006.
- MARIMON, R. et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3198–3206, 2007.
- MARIMON, R. et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical mycology**, v. 46, n. 6, p. 621–5, 2008.
- MARQUES, G. F. et al. Characterization of sporotrichosis cases treated in a dermatologic teaching unit in the State of São Paulo – Brazil, 2003 – 2013. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 2, p. 273–275, 2015.
- MASOKO, P. et al. Biological activity of two related triterpenes isolated from *Combretum nelsonii* (Combretaceae) leaves. **Natural Product Research**, v. 22, n. 12, p. 1074–1084, 2008.
- MASOKO, P. et al. In vivo antifungal effect of *Combretum* and *Terminalia* species extracts on cutaneous wound healing in immunosuppressed rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 6, p. 621–632, 2010.
- MESA-ARANGO, A. C. et al. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of sporotrichosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, n. 8, p. 3004–3011, 2002.
- 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, 2015.
- NEYRA, E. et al. Epidemiology of human sporotrichosis investigated by amplified fragment length polymorphism. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 3, p. 1348–1352, 2005.
- Noriega, C. T.; Garay, R. R.; Sabanero, G.; Basurto, R. T.; Sabanero-Lopez, M. *Sporothrix schenckii*: cultures in different soils. **Latinoamerican Micology** 1993; 35 191–194 [in Spanish].
- OLIVEIRA, D. C. et al. *Sporothrix schenckii* complex: susceptibilities to combines antifungal agenst and characterization of enzymatic profiles. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 57, n. 4, p. 289–294, 2015.
- OLIVEIRA, M. M. E. et al. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. 4, p. 257–267, 2011.
- OLIVEIRA, M. M. E. et al. Molecular identification of *Sporothrix* species involved in the first familial outbreak of sporotrichosis in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 108, n. 7, p. 936–938, 2013.
- OROFINO-COSTA, R. et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de**

**Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606–620, 2017.

PAPPAS, P. G. et al. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, p. 65–70, 2000.

PEREIRA, S. A. et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 392–393, 2014.

PHILLIPS, S. J.; ANDERSON, R. P.; SCHAPIRE, R. E. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. **Ecological Modelling**, v. 190, p. 231–252, 2006.

PHILLIPS, S. **A Brief Tutorial on Maxent**. Disponível em: <[http://biodiversityinformatics.amnh.org/open\\_source/maxent/](http://biodiversityinformatics.amnh.org/open_source/maxent/)>. Acesso em: 14 out. 2016.

PHILLIPS, S. J.; DUDÍK, M.; SCHAPIRE, R. E. **Maxent software for modeling species niches and distributions (Version 3.4.1)**, 2017. Disponível em: <[http://biodiversityinformatics.amnh.org/open\\_source/maxent/](http://biodiversityinformatics.amnh.org/open_source/maxent/)>

PIJPER, A.; PULLINGER, B. D. An outbreak of sporotrichosis among South African native miners. **Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, p. 914–915, 1927.

PLUSS, J. L.; OPAL, S. M. Pulmonary sporotrichosis: Review of treatment and outcome. **Medicine**, 1986.

QUEIROZ-TELLES, F. et al. Subcutaneous mycoses. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 59–85, 2003.

RANGEL-GAMBOA, L. et al. Update of phylogenetic and genetic diversity of *Sporothrix schenckii* s.l.. **Medical Mycology**, v. 54, n. 3, p. 248–255, 2016.

RODRIGUES, A. M. et al. *Sporothrix schenckii* sensu stricto Isolated from soil in an Armadillo's Burrow. **Mycopathologia**, v. 177, p. 199–206, 2014.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical mycology**, v. 51, n. 4, p. 405–12, 2013.

SEVERO, L. C. et al. Widespread cutaneous lesions due to *Sporothrix schenckii* in a patient under a long term steroids therapy. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 1999.

SILVA-VERGARA, M. L. et al. Case report: Disseminated *Sporothrix brasiliensis* infection with endocardial and ocular involvement in an HIV-infected patient. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 477–480, 2012.

SILVA, M. Sporotrichosis in Colombia. **JAMA Archives of Dermatology Syphilology**, v. 65, n. 3, p. 355–356, 1952.

SILVA, M. B. T. DA et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867–1880, 2012.

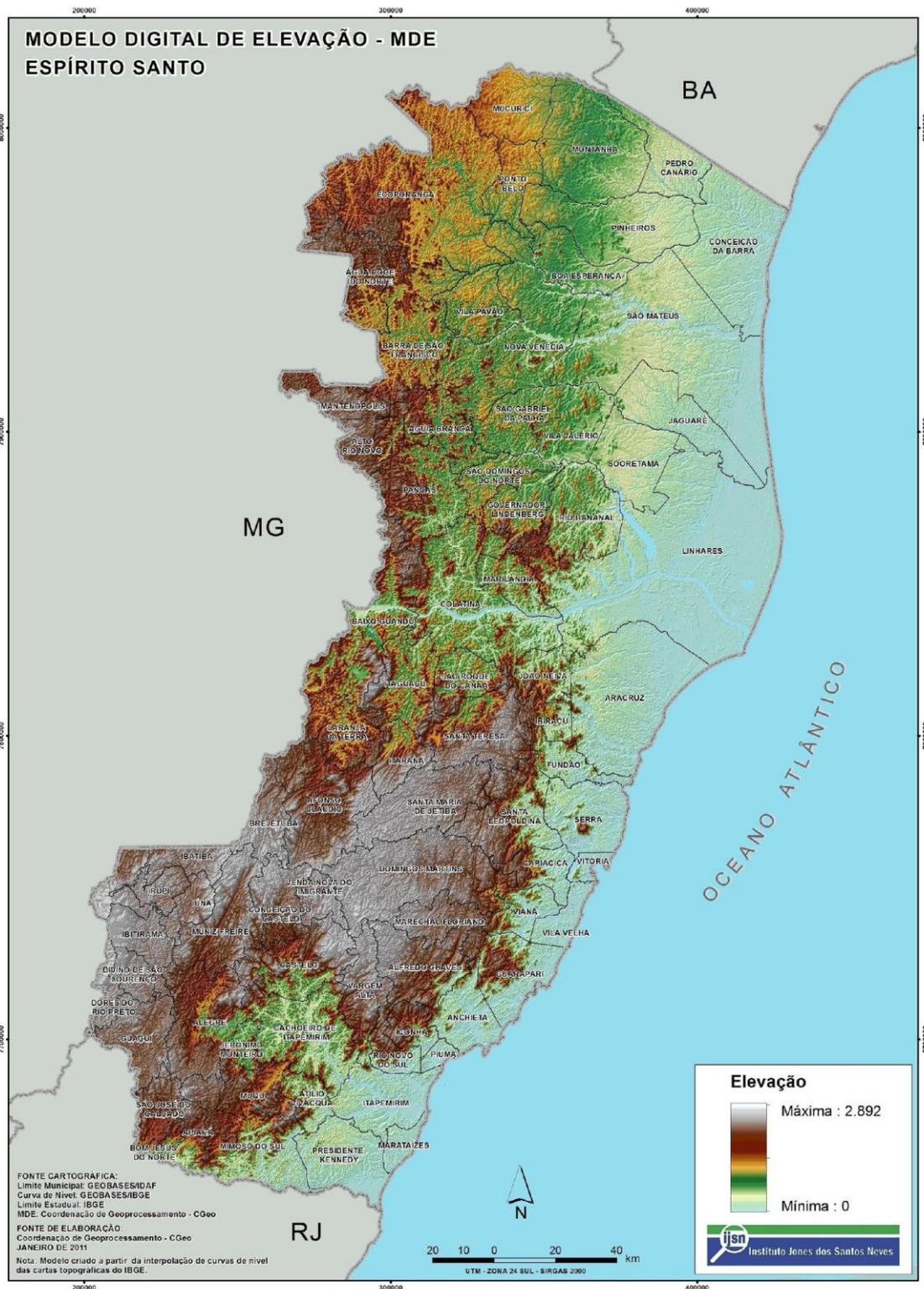
- SOLORZANO, S. et al. Esporotricosis cutánea diseminada con compromiso articular en una mujer con diabetes tipo 2. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, v. 32, n. 1, p. 187–190, 2015.
- SONG, Y. et al. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. 3, p. 313–318, 2013.
- SOTO, M. C. R. Sporotrichosis: The story of an endemic region in Peru over 28 years (1985 to 2012). **PLoS ONE**, v. 10, n. 6, p. 1–12, 2015.
- STOPIGLIA, C. D. O. et al. Susceptibility of species within the *Sporothrix schenckii* complex to a panel of killer yeasts. **Journal of Basic Microbiology**, v. 54, n. 6, p. 578–584, 2014a.
- STOPIGLIA, C. D. O. et al. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. **Medical Mycology**, v. 52, n. 1, p. 56–64, 2014b.
- SULLIVAN, D.; MORAN, G.; COLEMAN, D. Fungal diseases of humans. In: KAVANAGH, K. (Ed.). **Fungi: Biology and Applications**. England: The Atrium, 2005. p. 171–190.
- SUZUKI, K.; KAWASAKI, M.; ISHIZAKI, H. Analysis of restriction profiles of mitochondrial DNA from *Sporothrix schenckii* and related fungi. **Mycopathologia**, v. 103, n. 3, p. 147–51, 1988.
- TAKEDA, Y.; KAWASAKI, M.; ISHIZAKI, H. Phylogeny and molecular epidemiology of *Sporothrix schenckii* in Japan. **Mycopathologia**, v. 116, n. 1, p. 9–14, 1991.
- TÉLLEZ, M. D. et al. *Sporothrix schenckii* complex biology: environment and fungal pathogenicity. **Microbiology**, v. 160, p. 2352–2365, 2014.
- TRAVASSOS, L. R.; LLOYD, K. O. *Sporothrix schenckii* and related species of Ceratocystis. **Microbiological reviews**, v. 44, n. 4, p. 683–721, 1980.
- VÁSQUEZ-DEL-MERCADO, E.; ARENAS, R.; PADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. **Clinics in Dermatology**, v. 30, n. 4, p. 437–443, 2012.
- VETTORATO, R. et al. Sporotrichosis by *Sporothrix schenckii* sensu stricto with itraconazole resistance and terbinafine sensitivity observed in vitro and in vivo: Case report. **Medical Mycology Case Reports**, v. 19, p. 18–20, 2018.
- WorldClim - Global Climate Data**. Disponível em: <<http://worldclim.org/>>. Acesso em: 22 fev. 2017.
- YAMADA, K. et al. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide: a 24 year experience in São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 53, n. 2, p. 89–93, 2011.
- YAP, F. B. BIN. Disseminated cutaneous sporotrichosis in an immunocompetent individual. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 15, p. 727–729, 2011.
- YU, X. et al. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates of

clinical origin in Northeast China. **Mycopathologia**, v. 176, n. 1–2, p. 67–74, 2013.

ZHANG, Y. et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. **Persoonia**, v. 35, p. 1–20, 2015.

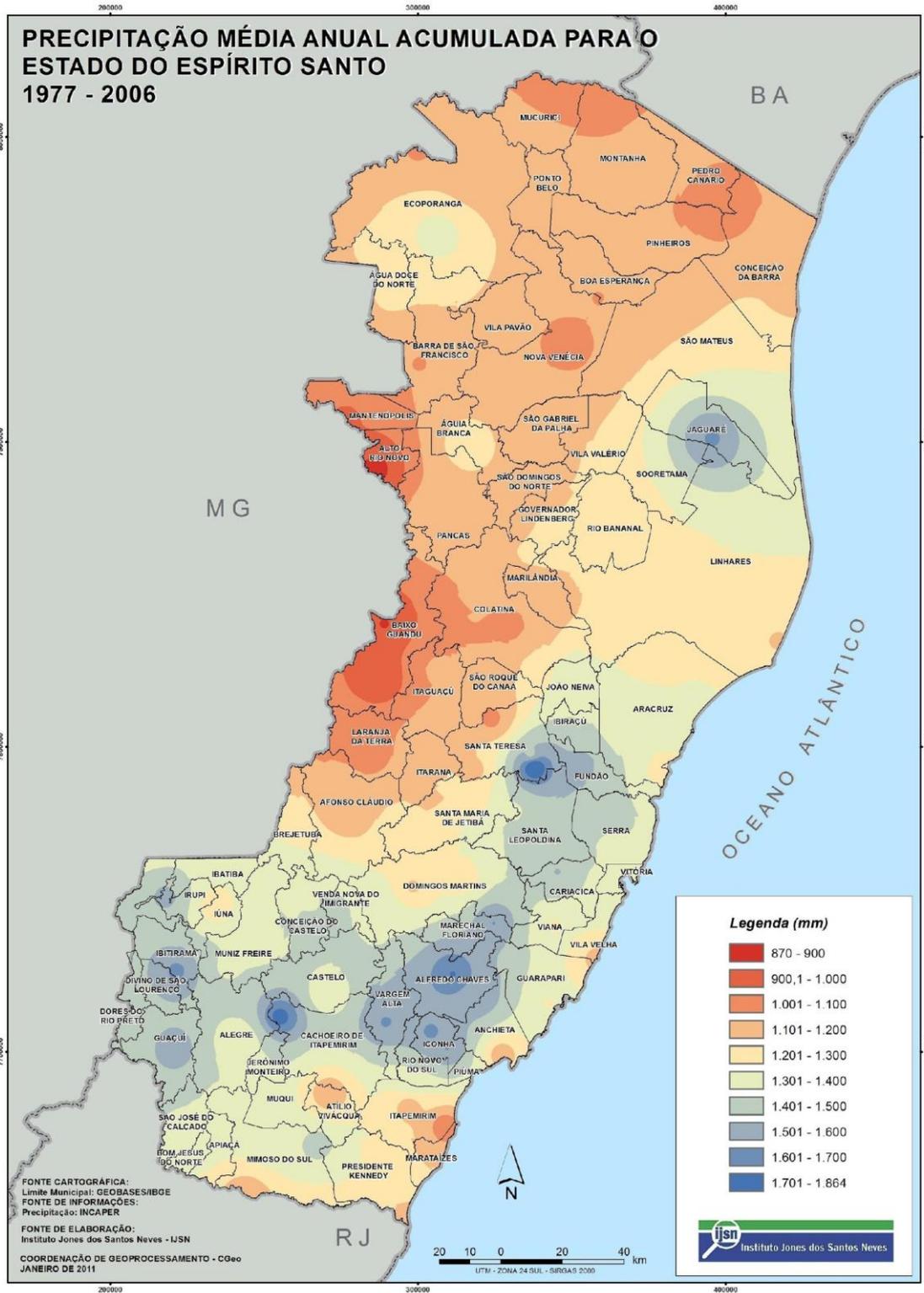
ZHOU, X. et al. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Fungal Diversity**, v. 66, n. 1, p. 153–165, 2014.

# ANEXO A



Modelo digital de elevação do estado do Espírito Santo. Fonte: Instituto Jones dos Santos Neves – IJSN. Disponível em: <http://www.ijsn.es.gov.br/mapas/>. Acessado em: Jan.2018.

ANEXO B



Precipitação média anual acumulada para o estado do Espírito Santo, entre 1977 e 2006.

Fonte: Instituto Jones dos Santos Neves – IJSN. Disponível em:

<http://www.ijsn.es.gov.br/mapas/>. Acessado em: Jan.2018.