

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

ALEXANDRE SOARES BIFANO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TERAPIA
ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE HUMANA**

Belo Horizonte

2025

ALEXANDRE SOARES BIFANO

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TERAPIA
ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE HUMANA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre.

Orientadores: Profa. Dra. Helena Duani e Prof. Dr. Unai Tupinambás

Belo Horizonte

2025

Bifano, Alexandre Soares.
B591e Eficácia e Segurança da Oxigenoterapia Hiperbárica como Terapia Adjuvante no Tratamento da Esporotricose Humana [recurso eletrônico]. / Alexandre Soares Bifano. - - Belo Horizonte: 2025.
112f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Unai Tupinambás.
Coorientador (a): Helena Duani.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Sporothrix. 2. Esporotricose. 3. Oxigenoterapia Hiperbárica. 4. Itraconazol. 5. Quimioterapia Adjuvante. 6. Dissertação Acadêmica. I. Tupinambás, Unai. II. Duani, Helena. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WR 300

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E
MEDICINA TROPICAL **ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**

Ao primeiro dia do mês de outubro de dois mil e vinte e cinco (01/10/2025), às 10:00 (dez) horas, na sala 062, andar térreo da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 478ª defesa de dissertação de **ALEXANDRE SOARES BIFANO**, número de registro 2024665750, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL. A presidência da sessão coube ao professor **UNAI TUPINAMBÁS**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. UNAI TUPINAMBÁS - ORIENTADOR (UFMG)**, **PROFA. HELENA DUANI – ORIENTAÇÃO DUPLA (UFMG)**, **PROF. RICARDO TOSHIO FUJIWARA (UFMG)**, **PROF. MATEUS RODRIGUES WESTIN (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constui sua **dissertação de Mestrado**, intitulada: **"EFICÁCIA E SEGURANÇA DA OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE HUMANA"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e, logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público, e decidiu considerar a dissertação **APROVADA**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato e ao público, pelo presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o presidente encerrou a sessão, sendo lavrada a presente ata que, depois de lida e aprovada, foi assinada eletronicamente por todos os membros tulares da Comissão Examinadora presente através do SEI (Sistema Eletrônico de Informações) do Governo Federal.

Belo Horizonte, 01 de outubro de 2025.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Mateus Rodrigues Wesn, Professor do Magistério Superior**, em 01/10/2025, às 16:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Unai Tupinambas, Professor do Magistério Superior**, em 01/10/2025, às 16:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Toshio Fujiwara, Professor do Magistério Superior**, em 02/10/2025, às 13:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Helena Duani, Professora do Magistério Superior**, em 04/10/2025, às 07:42, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **4585370** e o código CRC **6868D10C**.

Referência: Processo nº 23072.259203/2025-29 SEI nº 4585370

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

FACULDADE DE MEDICINA

Diretora: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do Departamento: Prof. Fernando Antônio Botoni

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DA SAÚDE:

INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

Prof. Eduardo Antonio Ferraz Coelho

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Profa. Denise Utsch Gonçalves

Profa. Maria Auxiliadora Parreiras Martins

Profa. Mariana Costa Duarte

Profa. Walderez Ornelas Dutra

Raquel Soares Bandeira Câmara (Representante discente)

AGRADECIMENTOS

Ao **Dr. Unai Tupinambás**, meu estimado orientador, expresso o mais profundo respeito e admiração. Sua sabedoria e orientação foram pilares essenciais em cada etapa deste trabalho. Sou grato por cada ensinamento desde o tempo de residência médica em infectologia. Sua valiosa orientação moldou não apenas este projeto, mas também minha visão como médico e pesquisador.

À **Dra. Helena Duani**, a inspiração por trás de cada linha e de cada descoberta desta dissertação, meu agradecimento transcende as palavras. Sua paixão, seu comprometimento e sua visão foram a chama que acendeu e manteve vivo este projeto. Agradeço por sua confiança, por seu incentivo constante e por ter me guiado com tanta sensibilidade e expertise. Este trabalho é, em grande parte, um reflexo do seu entusiasmo e da sua crença na importância da ciência para a vida das pessoas.

Aos **pacientes participantes**, que generosamente dedicaram seu tempo e confiaram a nós suas histórias, minha gratidão é imensa e sincera. Vocês são a verdadeira razão e o propósito deste estudo. Cada dado coletado representa uma vida, uma experiência, e é a partir de suas contribuições que podemos avançar no conhecimento e na busca por melhores tratamentos e cuidados em infectologia. Muito obrigado por sua inestimável colaboração.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste sonho, meu muito obrigado.

RESUMO

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por espécies de *Sporothrix*, adquirida principalmente por inoculação traumática de esporos fúngicos provenientes de solo, plantas ou através de arranhões e mordeduras de gatos infectados. A forma linfocutânea é a mais comum e pode levar vários meses a um ano para a cura completa, demandando uso prolongado de antifúngicos como itraconazol. Existem desafios no tratamento convencional, incluindo resposta clínica lenta, recorrência e toxicidade medicamentosa. A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem demonstrado propriedades antimicrobianas, melhora da oxigenação tecidual e efeitos imunomoduladores, potencialmente capazes de acelerar a cicatrização e melhorar o desfecho terapêutico.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar se a adição da OHB ao tratamento padrão com itraconazol reduz de forma segura o tempo até a cura em pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea, comparado ao tratamento apenas com itraconazol.

Trata-se de estudo prospectivo, não randomizado e não controlado por placebo, realizado entre maio de 2021 e dezembro de 2024, envolvendo pacientes com diagnóstico clínico e/ou microbiológico de esporotricose cutânea ou linfocutânea, estáveis clinicamente, com tolerância ao tratamento antifúngico e adesão ao protocolo. Os participantes foram alocados em dois grupos: (1) itraconazol isolado (200 ou 400 mg/dia) e (2) itraconazol (200 mg/dia) associado à OHB, até a cura clínica das lesões. A OHB foi administrada em câmara monoplace a 2,4 ATA por 90 min, três vezes por semana, até evidência de cicatrização. O desfecho primário foi o tempo até a cura clínica da lesão. Orientações clínicas e registros fotográficos foram realizados semanalmente no grupo OHB e mensalmente no grupo controle. Coleta de material para cultura fúngica foram realizadas em meio Mycosel e Sabouraud a 30 °C por até 30 dias. Análises estatísticas incluíram testes de Qui-quadrado, Fisher, Mann-Whitney e análise de sobrevivência (Log-Rank e modelo de Cox multivariado).

Foram incluídos 74 pacientes, sendo 61 no grupo itraconazol isolado e 13 no grupo OHB. As características demográficas e clínicas estavam equilibradas entre os grupos,

exceto pela distribuição geográfica e racial ($p < 0,001$). A forma linfocutânea foi predominante ($\approx 70\%$), com maioria de lesão em membros superiores. O tempo médio até a cura foi significativamente menor no grupo OHB (57,54 dias) em comparação ao grupo controle (208,53 dias; $p < 0,0001$), equivalente a uma recuperação 3,6 vezes mais rápida. O número médio de sessões de OHB foi 18,23. Na análise multivariada de Cox, a adição de OHB aumentou em 65 vezes a chance de cura antecipada (HR = 65,97; $p < 0,0001$). Sexo masculino apresentou tendência a cura mais rápida (HR = 1,62; $p = 0,0632$) e cada ano adicional de idade reduziu em 2 % a probabilidade de cura rápida (HR = 0,98; $p = 0,0771$). Não houve diferenças significativas em efeitos adversos clínicos ou laboratoriais entre os grupos. O grupo de OHB necessitou de menos antimicrobianos adicionais.

Oxigenoterapia hiperbárica como adjuvante ao itraconazol reduziu de forma significativa e segura o tempo de cura da esporotricose cutânea/linfocutânea, diminuindo o uso prolongado de antifúngicos. Estudos randomizados, controlados por placebos e mascarados de maior porte assim como análises de custo-efetividade são necessários para validar a inclusão rotineira da oxigenoterapia hiperbárica nos protocolos de tratamento.

Palavras-chave: *Sporothrix*; Esporotricose; Oxigenoterapia Hiperbárica; Itraconazol; Terapia Adjuvante; Infectologia Tropical.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by *Sporothrix* species, acquired mainly through traumatic inoculation of fungal spores from soil, plants, or through scratches and bites from infected cats. The lymphocutaneous form is the most common and may take several months to up to one year for complete healing, requiring prolonged use of antifungals such as itraconazole. There are challenges in conventional treatment, including slow clinical response, recurrence, and drug toxicity. Hyperbaric oxygen therapy (HBOT) has demonstrated antimicrobial properties, improvement in tissue oxygenation, and immunomodulatory effects, potentially capable of accelerating wound healing and improving therapeutic outcomes.

The main objective of this study was to evaluate whether the addition of HBOT to standard itraconazole treatment safely reduces the time to cure in patients with cutaneous/lymphocutaneous sporotrichosis, compared to itraconazole monotherapy.

This was a prospective, non-randomized, non-placebo-controlled study, conducted between May 2021 and December 2024, involving patients with clinical and/or microbiological diagnosis of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis, clinically stable, with tolerance to antifungal treatment and adherence to the protocol. Participants were allocated into two groups: (1) itraconazole alone (200 or 400 mg/day) and (2) itraconazole (200 mg/day) combined with HBOT, until clinical cure of lesions. HBOT was administered in a monoplace chamber at 2.4 ATA for 90 minutes, three times per week, until evidence of healing. The primary endpoint was the time to clinical cure of the lesion. Clinical evaluations and photographic records were performed weekly in the HBOT group and monthly in the control group. Fungal cultures were obtained using Mycosel and Sabouraud media at 30 °C for up to 30 days. Statistical analyses included Chi-square, Fisher's exact, Mann-Whitney tests, and survival analysis (Log-Rank and multivariate Cox model).

A total of 74 patients were included, with 61 in the itraconazole-only group and 13 in the HBOT group. Demographic and clinical characteristics were balanced between the groups, except for geographic and racial distribution ($p < 0.001$). The lymphocutaneous

form was predominant ($\approx 70\%$), with most lesions located on the upper limbs. The mean time to cure was significantly shorter in the HBOT group (57.54 days) compared to the control group (208.53 days; $p < 0.0001$), equivalent to a 3.6-fold faster recovery. The mean number of HBOT sessions was 18.23. In the multivariate Cox analysis, the addition of HBOT increased the likelihood of earlier cure by 65-fold (HR = 65.97; $p < 0.0001$). Male sex showed a trend toward faster healing (HR = 1.62; $p = 0.0632$), and each additional year of age reduced the probability of rapid cure by 2% (HR = 0.98; $p = 0.0771$). No significant differences were observed in clinical or laboratory adverse effects between groups. The HBOT group required fewer additional antimicrobials.

Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant to itraconazole significantly and safely reduced the time to cure of cutaneous/lymphocutaneous sporotrichosis, decreasing the need for prolonged antifungal therapy. Larger randomized, placebo-controlled, double-blind trials as well as cost-effectiveness analyses are needed to validate the routine inclusion of hyperbaric oxygen therapy in treatment protocols.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação em mapa mundial da distribuição da esporotricose humana	19
Figura 2. Representação da distribuição da esporotricose humana no Brasil	22
Figura 3. Desenho do estudo: fluxograma de delineamento do estudo, população estudada, critérios de inclusão e critérios de exclusão, alocação dos pacientes, objetivos geral e específicos	30
Figura 4: Representação ilustrativa da divisão dos pacientes entre os dois grupos estudados	36
Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para tempo até a cura	43

LISTA DE IMAGENS

- Imagem 1:** Sala de OHB na clínica hiperbárica de Manhauçu 33
- Imagem 2:** paciente feminina, 43 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do Início de OHB + itraconazol, durante o tratamento e ao final do tratamento com interrupção do itraconazol + OHB (Grupo Intervenção) 51
- Imagem 3:** paciente feminina, 42 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do Início do tratamento com OHB + itraconazol e final do tratamento com interrupção do itraconazol + OHB (Grupo Intervenção) 51
- Imagem 4:** paciente feminina, 29 anos, tabagista 2,5 anos maço, em uso de antidepressivo. Imagens do Início do tratamento com itraconazol + OHB; meados do tratamento com itraconazol + OHB; final do tratamento com itraconazol + OHB e 3 meses após o fim do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção) 52
- Imagem 5:** paciente masculino, 53 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do início do tratamento com itraconazol + OHB e final do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção) 53
- Imagem 6:** paciente masculino, 42 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do início do tratamento com itraconazol + OHB e final do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção) 53

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características clínicas e demográficas de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e de 13 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB em Belo Horizonte (MG) e sua região metropolitana assim como em Manhuaçu (MG) de 2021 a 2024. 37
- Tabela 2.** Características Clínicas de 61 pacientes com esporotricose cutânea a linfocutânea tratados com itraconazol apenas e de 13 pacientes tratados com itraconazol + OHB. 39
- Tabela 3.** Parâmetros laboratoriais de rotina em esporotricose (média \pm SD) de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e de 13 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB. 40
- Tabela 4.** Tratamentos Antimicrobianos utilizados pelos grupos itraconazol isolado e itraconazol + OHB. 44
- Tabela 5.** Tempo médio até a cura de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e; tempo médio até a cura e número médio de sessões de OHB de 13 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB. 44
- Tabela 6.** Razões de risco (Hazard Ratios) para cura rápida em subgrupos pré-definidos. 45

LISTA DE APÊNDICES

- **Apêndice 1.** Artigo encaminhado para submissão (revista PLOS Neglected Tropical Diseases). 59
- **Apêndice 2.** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. 97
- **Apêndice 3.** Protocolos de avaliação clínica semanal (grupo OHB) e mensal (grupo controle). 108

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

- **ANVISA** – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- **ATA** – Atmosferas Absolutas
- **CAAE** – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
- **CI** – Intervalo de Confiança
- **CIT** – Comissão Intergestores Tripartite
- **FIOCRUZ** – Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
- **GM/MS** – Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde
- **HBOT** – Hyperbaric Oxygen Therapy (Oxigenoterapia Hiperbárica)
- **HR** – Hazard Ratio (Razão de Risco)
- **IBGE** – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- **OHB** – Oxigenoterapia Hiperbárica
- **O2** – Oxigênio
- **PCR** – Proteína C Reativa
- **R** – Linguagem de Programação R para Análises Estatísticas
- **RCTs** - Randomized Controlled Trials
- **ROS** – Espécies Reativas De Oxigênio
- **SD** – Desvio-Padrão
- **SINAN** – Sistema de Informação de Agravos de Notificação
- **TALE** - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
- **TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- **UFMG** – Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1. Introdução	17
2. Referencial Teórico	19
3. Justificativa	27
4. Objetivos	28
4.1 Geral	28
4.2 Específicos	28
5. Materiais e Métodos	28
5.1 Delineamento do estudo	28
5.2 Local e População do Estudo	28
5.3 Critérios de inclusão e exclusão	29
5.4 Alocação dos pacientes entre os dois grupos de tratamento	30
5.5 Tratamento com OHB e itraconazol	31
5.6 Avaliação da resposta terapêutica	34
5.7 Coleta e processamento de culturas fúngicas	34
5.8 Análise estatística	34
6. Considerações Éticas	35
7. Resultados e Discussão	36
7.1 Características demográficas e clínicas dos participantes	36
7.2 Parâmetros laboratoriais	40
7.3 Tempo até a cura e análise de sobrevivência	42
7.4 Análise multivariada de fatores associados à cura rápida	45
7.5 Segurança e eventos adversos	50
7.6 Limitações	50
7.7 Imagens da evolução clínica de pacientes do grupo itraconazol + OHB	50
8. Considerações finais e perspectivas	53
9. Bibliografia	54
10. Apêndices	59

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose, micose subcutânea causada por fungos do gênero *Sporothrix*, que habitam o solo, vegetais e podem infectar animais, principalmente gatos, tornou-se uma zoonose emergente em diversas regiões do Brasil [1]. A forma mais frequente da doença é a linfocutânea, atingindo sobretudo adultos entre 30 e 40 anos, manifestando-se como nódulos indolores que evoluem para úlceras e acompanham trajeto linfático, especialmente em membros superiores e face [1]. No Brasil, a esporotricose ocupa posição de destaque como doença negligenciada devido à transmissão zoonótica, sobretudo em áreas socioeconomicamente vulneráveis e com infraestrutura sanitária precária [2]. Até janeiro de 2025, a esporotricose humana não era doença de notificação obrigatória no Brasil, dificultando o conhecimento real da magnitude do problema [3]. Este cenário foi mudado após inclusão da esporotricose humana na Lista Nacional de Notificação Compulsória. Esta medida foi oficializada pela Portaria GM/MS nº 6.734 de 18 de março de 2025. A decisão de tornar a esporotricose uma doença de notificação compulsória foi tomada durante a 1ª Reunião da Comissão Intergestores Tripartite (CIT) de 2025 [3]. A partir desta portaria brasileira, todos os casos suspeitos ou confirmados da doença devem ser registrados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) por serviços de saúde públicos e privados em todo o país.

O tratamento convencional baseia-se em antifúngicos sistêmicos, principalmente itraconazol ou terbinafina, administrados por meses a um ano até a completa resolução clínica [4]. Entretanto, muitos pacientes apresentam resposta clínica lenta, recorrência e efeitos adversos relacionados ao uso prolongado de medicações, além do risco de resistência fúngica [5]. Isso evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas adicionais que possam acelerar a cicatrização e reduzir a duração da terapia antifúngica.

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) consiste na administração de 100% de oxigênio (O₂) em ambiente pressurizado (câmara hiperbárica), elevando significativamente a pressão parcial de O₂ nos tecidos [7]. Isso promove aumento da oxigenação tecidual,

redução da inflamação, estimulação da angiogênese e potencialização do efeito de agentes antimicrobianos [7]. A OHB também modula o sistema imune ao favorecer a fagocitose e a liberação de mediadores anti-inflamatórios [8].

Estudos anteriores demonstraram benefícios da OHB como adjuvante em infecções persistentes e cicatrização de feridas crônicas [9]. Em infecções fúngicas invasivas, há relatos de melhora clínica e promissoras atividades antimicrobianas in vitro, incluindo inibição de biofilme de *Aspergillus fumigatus* e melhor sobrevida em modelo murino de aspergilose pulmonar [12]. No entanto, o uso de OHB em esporotricose permanece escasso na literatura, sem estudos de casos ou ensaios clínicos controlados que comprovem seu efeito adjuvante.

A motivação para a realização deste trabalho nasce da experiência clínica e de uma vocação pessoal que se entrelaçam em minha trajetória profissional. Escrevo de Manhuaçu, Minas Gerais, cidade com um pouco mais de 90.000 habitantes segundo o censo do IBGE, onde exerço a especialidade de infectologia tanto no serviço público quanto no setor privado, atuando diariamente no cuidado de pacientes acometidos por doenças consideradas negligenciadas. Paralelamente, coordeno uma clínica de oxigenoterapia hiperbárica, equipada com três câmaras monoplace, cujo foco é proporcionar terapias adjuvantes para o tratamento de diversas lesões e infecções crônicas.

O entusiasmo que me move advém da observação sistemática de resultados clínicos: feridas de múltiplas etiologias apresentaram cicatrização acelerada e qualidade de reparo tecidual significativamente superior quando submetidas à oxigenoterapia hiperbárica. Foi justamente esse padrão de melhora rápida, consistente e repetível que despertou a convicção de que valeria a pena investigar, de forma estruturada e controlada, o potencial adjuvante da OHB no manejo da esporotricose cutânea/linfocutânea humana.

Assim, munido da experiência dos meus orientadores em doenças infecciosas negligenciadas, do acesso direto a tecnologias em terapia hiperbárica e do compromisso ético com a inovação em saúde, propus este estudo para avaliar, de

modo rigoroso e científico, a eficácia e a segurança da oxigenoterapia hiperbárica associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

A esporotricose apresenta distribuição global, sendo relatada em todos os continentes, embora sua prevalência varie amplamente de acordo com fatores climáticos, socioeconômicos e ambientais. Trata-se da micose de implantação mais frequente no mundo, com maior incidência em áreas tropicais e subtropicais, onde as condições de temperatura e umidade favorecem a sobrevivência ambiental de *Sporothrix* spp. [XAVIER et al., 2023].



Figura 1: Representação em mapa mundial da distribuição da esporotricose humana (figura do autor) [26,34,35,36,37,38,39,40].

Nos países de clima temperado, como Estados Unidos, Japão e várias nações europeias, a doença ocorre predominantemente em casos esporádicos relacionados à

manipulação de solo, plantas e materiais orgânicos contaminados, com surtos localizados associados a atividades ocupacionais ou recreativas (ex.: jardinagem, cultivo de rosas). Nesses cenários, o agente mais frequentemente identificado é *Sporothrix schenckii sensu stricto*, com transmissão quase exclusivamente por via traumática cutânea, sem papel epidemiológico relevante para a via zoonótica [BARROS et al., 2011].

Na América Latina, a distribuição é mais ampla e heterogênea. Países como Brasil, Argentina, México, Colômbia, Peru e Venezuela registram surtos e casos endêmicos. No Brasil, o cenário epidemiológico apresenta peculiaridade única no mundo: a emergência de *Sporothrix brasiliensis* como principal agente etiológico, caracterizada por elevada virulência, maior capacidade de adaptação ao hospedeiro e, sobretudo, pela transmissão zoonótica sustentada por felinos domésticos (*Felis catus*). Essa via de transmissão, inicialmente restrita ao estado do Rio de Janeiro na década de 1990, expandiu-se progressivamente, alcançando até 2022 vinte e cinco dos vinte e seis estados brasileiros, além de casos importados relatados no Reino Unido e nos Estados Unidos [COGNIALLI et al., 2023].

Na Argentina, a doença é endêmica em várias províncias, principalmente no norte e nordeste, onde condições climáticas subtropicais se associam a intensa atividade agrícola. Embora *S. schenckii* seja o agente predominante, surtos atribuídos a *S. brasiliensis* importada do Brasil já foram documentados, destacando o potencial de disseminação regional pela movimentação de animais infectados. Casos isolados e pequenos surtos também são registrados no Chile, Paraguai e Uruguai, com padrão epidemiológico semelhante ao argentino [COGNIALLI et al., 2023].

Na América do Norte, os registros concentram-se no sul dos Estados Unidos e no México. No México, surtos relacionados a material vegetal contaminado, especialmente *Sphagnum* e madeira, permanecem como a principal forma de transmissão, com *S. schenckii* como espécie predominante [CHAKRABARTI et al., 2015]. Nos Estados Unidos, a doença ocorre esporadicamente, com maior incidência nos estados do sul e casos isolados em áreas rurais. Não há relatos de transmissão zoonótica sustentada nesses países [KAUFFMAN et al., 2007].

Na Ásia, a esporotricose é endêmica em países como China, Índia e Japão. Na China, a doença é relatada principalmente no norte e nordeste, com predominância de *S. globosa*, espécie caracterizada por menor virulência e ausência de transmissão zoonótica confirmada. Surtos sazonais no inverno têm sido atribuídos ao uso de palha e feno contaminados [ZHANG et al., 2015]. Na Índia, casos são documentados em áreas rurais, frequentemente relacionados à atividade agrícola, com *S. schenckii* predominante [CHAKRABARTI et al., 2015]. No Japão, embora historicamente prevalente, a incidência tem diminuído, mas *S. globosa* continua a ser o principal agente, associado a horticultura e manipulação de plantas ornamentais [YAMAMOTO et al., 2016].

Na África, os dados são mais escassos, mas casos esporádicos e surtos foram relatados em países como África do Sul e Sudão. Na África do Sul, a doença é associada ao contato com feno, madeira e espinhos contaminados, com *S. schenckii* como agente predominante. Não há evidências robustas de transmissão zoonótica sustentada no continente [GOVENDER et al., 2015].

Na Oceania, relatos isolados de esporotricose ocorrem na Austrália e na Nova Zelândia, geralmente associados a atividades de jardinagem ou contato com madeira contaminada. Nessas regiões a doença permanece rara, sem caráter endêmico e sem envolvimento de *S. brasiliensis* [MCCARTHY et al., 2014].

No Brasil, a esporotricose apresenta características epidemiológicas e clínicas singulares, distintas das observadas em outros países. Historicamente uma micose sapronótica causada por *Sporothrix schenckii* sensu stricto, adquirida principalmente por inoculação traumática em contato com solo e material vegetal contaminado, o cenário epidemiológico foi profundamente alterado a partir do final da década de 1990 com a emergência de *Sporothrix brasiliensis* como principal agente etiológico [BARROS et al.].



Figura 2. Representação da distribuição da esporotricose humana no Brasil (figura do autor) [25,28,29].

Sporothrix brasiliensis destaca-se por elevada virulência, baixa variabilidade genética intra espécie, sugerindo disseminação clonal e capacidade única de sustentar transmissão zoonótica de larga escala, especialmente a partir de felinos domésticos (*Felis catus*) com lesões altamente infecciosas [GREMIÃO et al., 2017]. A transmissão ocorre principalmente por arranhaduras, mordeduras ou contato direto com secreções, tornando-se, no contexto brasileiro, a principal via de infecção, em contraste com a predominância da transmissão sapronótica em outros países [BARROS et al., 2011].

O estado do Rio de Janeiro consolidou-se como epicentro da hiperendemia zoonótica. Entre 1998 e 2015, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (Fiocruz) registrou milhares de casos humanos e felinos, demonstrando a manutenção de uma cadeia de transmissão ativa por décadas [MCFARLANE et al., 2022]. A expansão geográfica de *S. brasiliensis* para estados vizinhos, como Minas Gerais, São Paulo,

Espírito Santo e para regiões distantes, como Pernambuco e Paraíba, reforça o potencial de dispersão dessa espécie, associada a deslocamentos de animais infectados e ausência de medidas de controle efetivas [ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA, 2022; COSTA et al., 2023].

Embora o *S. brasiliensis* seja responsável pela imensa maioria dos casos humanos e felinos no país — em determinadas regiões superando 85% e 95%, respectivamente [XAVIER et al., 2023] — outras espécies do complexo *Sporothrix* ainda estão presentes. *S. schenckii* sensu stricto mantém relevância em áreas rurais, vinculada a transmissão ambiental. Espécies como *S. globosa* e *S. luriei* são raras, com poucos isolados registrados em território nacional [RODRIGUES et al., 2014].

Esse perfil epidemiológico torna o Brasil o único país com uma epidemia urbana hiperendêmica de esporotricose zoonótica causada por *S. brasiliensis*, com implicações diretas para a saúde pública e para a formulação de políticas de vigilância epidemiológica integrada entre medicina humana e veterinária [GREMIÃO et al., 2017]; XAVIER et al., 2023]. Em síntese, embora *Sporothrix schenckii* e *S. globosa* predominem na maior parte do mundo, o Brasil representa um caso singular de hiperendemicidade associada a *S. brasiliensis* e à transmissão zoonótica em larga escala. Essa configuração epidemiológica reforça a necessidade de vigilância integrada em saúde humana e veterinária, além de ações coordenadas para conter a expansão geográfica da doença [XAVIER et al., 2023].

O grande montante da literatura cita que a via clássica de infecção ocorre por inoculação traumática de material contaminado na pele; entretanto, surtos zoonóticos envolvendo transmissão direta de gatos para humanos têm sido documentados [2].

Ao nível microbiológico, *Sporothrix* spp. apresentam fase micelial em temperatura ambiente e fase leveduriforme a 37 °C, característica que confere adaptabilidade ao tecido humano. Estudos genômicos comparativos indicam que cepas de *S. brasiliensis* exprimem elevados níveis de fatores de virulência — como glucanos de parede e proteases secretadas — favorecendo a invasão tecidual e a evasão das defesas do hospedeiro [3]. Além disso, a formação de biofilme em superfícies cutâneas e

dispositivos médicos tem sido demonstrada *in vitro*, o que dificulta a erradicação do patógeno e justifica a busca por intervenções adjuvantes capazes de romper tais estruturas protetoras [4].

Clinicamente, a forma linfocutânea representa mais de 70% dos casos, manifestando-se inicialmente como pápulas ou nódulos subcutâneos que evoluem para úlceras seguindo trajeto linfático, com predileção pelas extremidades superiores [1]. As apresentações fixa e extra cutâneas — incluindo ocular, pulmonar, osteoarticular e disseminada —, embora menos comuns, requerem alto índice de suspeição e confirmação diagnóstica por cultura fúngica, PCR e/ou biópsia, especialmente em pacientes imunocomprometidos, devido ao risco de complicações graves [6].

O itraconazol, triazólico que inibe a 14 α -desmetilase fúngica e bloqueia a síntese de ergosterol em membranas, é o tratamento de primeira linha para esporotricose. A dose habitual de 200 mg/dia por período de três a seis meses, estendendo-se até 12 meses em lesões extensas, alcança taxas de cura acima de 90% [4]. Entretanto, o uso prolongado está associado a hepatotoxicidade (elevação de transaminases e colestase), neuropatia periférica, exantemas cutâneos, cefaleia e risco de insuficiência cardíaca, além de interações medicamentosas via CYP3A4 e prolongamento do intervalo QT [5]. Contraindicações absolutas incluem hipersensibilidade ao fármaco, insuficiência hepática grave e insuficiência cardíaca descompensada; contraindicações relativas contemplam o uso concomitante de antagonistas dos canais de cálcio, benzodiazepínicos e medicamentos pró-arritmogênicos [4]. Alternativas terapêuticas, como terbinafina e iodeto de potássio, têm uso restrito devido à tolerabilidade reduzida e perfil adverso limitado [5].

Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB) — segurança e aplicação em infecções

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) consiste na inalação de oxigênio a 100% sob pressões habitualmente entre 2,0 e 3,0 ATA por sessões de 60 a 120 minutos, aumentando substancialmente a fração de oxigênio dissolvida no plasma e a entrega de oxigênio aos tecidos hipóxicos. Esse aporte intensificado potencializa processos reparativos — como angiogênese, proliferação de fibroblastos e síntese de colágeno —

e aumenta a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), fundamentais para o efeito microbicida dos neutrófilos (ORTEGA et al., 2021).

As indicações consagradas e reconhecidas por sociedades e consensos (ex.: Décima Conferência Europeia sobre Medicina Hiperbárica) incluem embolia gasosa, doença descompressiva, intoxicação por monóxido de carbono, feridas hipóxicas crônicas (úlceras de pé diabético e por radiação), osteomielite crônica refratária e lesões tardias por radiação; as contraindicações absolutas e relativas — tais como pneumotórax não drenado, otite média ativa, claustrofobia intensa, epilepsia não controlada e hipertensão arterial descompensada — são igualmente bem delineadas nas recomendações de prática clínica (MATHIEU; MARRONI; KOT, 2017).

Perfil de segurança acumulado

A experiência acumulada indica que a OHB, quando administrada dentro de parâmetros usuais ($\approx 2,0\text{--}3,0$ ATA; 60–120 min; protocolos que incluem pausas de ar), apresenta perfil de segurança aceitável, com eventos adversos graves sendo raros e, em geral, manejáveis com triagem e monitorização adequadas (ORTEGA ET AL., 2021). Os efeitos adversos mais frequentemente documentados são barotrauma otológico e sinusal, desconforto claustrofóbico, alterações visuais transitórias (miopia induzida) e, em casos isolados ou em pressões/tempos extremos, toxicidade por oxigênio com convulsão. Revisões sistemáticas apontam aumento de eventos adversos com elevação da pressão terapêutica e com cursos terapêuticos muito prolongados (>10 sessões), o que sugere necessidade de avaliação de risco/benefício e protocolos padronizados em estudos clínicos (ORTEGA ET AL., 2021).

Mecanismos antimicrobianos e plausibilidade biológica em infecções

Os mecanismos pelos quais a OHB pode exercer ação adjuvante em infecções incluem: (1) elevação das ROS (p. ex. superóxido, peróxido de hidrogênio) que podem danificar membranas e organelas microbianas; (2) correção da micro-hipóxia tecidual, melhorando a perfusão e aumentando a chegada de antifúngicos e células efetoras ao sítio da infecção; (3) estímulo da atividade fagocitária (neutrófilos, macrófagos) e

modulação de citocinas pró-inflamatórias favoráveis ao controle microbiano; e (4) alterações na matriz extracelular e na composição do biofilme que potencialmente aumentam a penetrabilidade de agentes antimicrobianos [7]. Esses mecanismos fornecem base teórico-mecanicista para a investigação da OHB como adjuvante em infecções, incluindo as fúngicas [17].

Evidência em infecções fúngicas — síntese crítica

A evidência clínica sobre OHB em micoses é escassa e composta majoritariamente por relatos de caso, séries retrospectivas e experiências de centros únicos; estudos experimentais (in vitro e modelos animais) mostram efeitos sobre proliferação e biofilme de fungos específicos, mas com caráter frequentemente fungistático e transitório (DHINGRA; BUCKEY; CRAMER, 2018).

Em infecções angio invasivas como mucormicose (zygomycosis), compilações de casos sugeriram benefícios na sobrevida quando OHB foi associada a antifúngicos e desbridamento cirúrgico, sobretudo em subgrupos (por exemplo, pacientes diabéticos), mas estas séries são retrospectivas, heterogêneas e sujeitas a viés de seleção e de publicação [8]. Na aspergilose, dados pré-clínicos demonstraram redução da proliferação e do biofilme de *Aspergillus fumigatus* após exposição hiperbárica, com modesta influência sobre desfechos em modelos animais; entretanto, o efeito direto tende a ser temporário e dependente do contexto experimental (DHINGRA ET AL., 2018).

Para micoses cutâneas/subcutâneas crônicas — como a esporotricose — não existem, até a presente data, ensaios clínicos randomizados que testem a OHB como adjuvante, e as séries clínicas são extremamente limitadas ou inexistentes, o que configura lacuna crítica na literatura e justifica investigação translacional e clínica específica [9,17].

Implicações para protocolos clínicos e segurança em pesquisas

Dado o perfil de segurança conhecido e a escassez de evidência robusta para micoses, recomenda-se que estudos prospectivos sobre OHB em infecções fúngicas adotem: (a) critérios de inclusão/exclusão estritos (observando contraindicações absolutas e

relativas); (b) protocolo padronizado de pressão, duração e número de sessões (por exemplo, 2,0–2,5 ATA, 60–90 minutos); (c) monitorização sistemática de eventos adversos (otológicos, oftalmológicos, neurológicos, respiratórios); (d) desfechos clínicos e microbiológicos padronizados (tempo até cura clínica, carga fúngica, necessidade de procedimentos adicionais); e (e) análise econômica e de impacto orçamentário, tendo em vista o custo e a infraestrutura necessários para OHB [14]. A execução de ensaios clínicos controlados é imprescindível para avançar do nível de evidência atual (relatos e séries) para recomendações formais de prática clínica em esporotricose e outras micoses cutâneas/subcutâneas.

Estratégia de busca para mapear a literatura

Para fundamentar a revisão e confirmar a escassez de estudos clínicos em micoses, foram consultadas bases eletrônicas (PubMed/Medline, PMC, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane CENTRAL, Google Scholar) até o final de setembro de 2025, utilizando termos combinados tais como “hyperbaric oxygen” OR “HBOT” AND (fungal OR fungi OR sporotrichosis OR aspergillus OR mucormycosis OR antifungal OR itraconazole). A triagem incluiu artigos em inglês, português e espanhol, abrangendo ensaios clínicos, séries de caso, revisões e estudos pré-clínicos. A busca confirmou abundância de revisões e de relatos em infecções severas (mucormicose, aspergilose) e escassez de RCTs ou estudos prospectivos específicos para esporotricose, corroborando a justificativa do presente estudo [1].

3. JUSTIFICATIVA

Apesar dos antifúngicos sistêmicos, em especial o itraconazol, serem a base do tratamento da esporotricose, há relatos frequentes de demora na cicatrização, recorrência de lesões e efeitos adversos prolongados [5]. Observa-se também a dificuldade de penetração do antifúngico em tecidos mal vascularizados e o eventual desenvolvimento de resistência fúngica [21]. A oxigenoterapia hiperbárica, por atuar aumentando a oxigenação tecidual e potencializar a ação antifúngica, surge como estratégia adjuvante promissora, mas carece de evidências clínicas controladas na esporotricose. O presente estudo justifica-se pela necessidade de alternativas que

acelerem a cura, diminuam o tempo de exposição aos antifúngicos e reduzam custos indiretos associados ao prolongamento do tratamento.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Avaliar a eficácia e segurança da oxigenoterapia hiperbárica, em adjuvância ao tratamento com itraconazol, na redução do tempo até a cura clínica de pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea.

4.2 Objetivos Específicos

1. Comparar o tempo médio até a cicatrização das lesões entre pacientes tratados com itraconazol isolado e aqueles que receberam itraconazol + OHB.
2. Quantificar o número médio de sessões de OHB necessárias para a cura em indivíduos no grupo itraconazol + OHB.
3. Analisar fatores demográficos e clínicos (sexo, idade, tipo clínico, localização da lesão) associados à cura rápida.
4. Avaliar a incidência de eventos adversos clínicos e laboratoriais nos grupos comparados.
5. Verificar a necessidade de uso de antimicrobianos adicionais em cada grupo.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Delineamento do Estudo

Estudo prospectivo, não randomizado, não mascarado, não placebo controlado, comparando dois grupos paralelos (itraconazol isolado versus itraconazol + OHB) para testar a hipótese de redução do tempo até a cura em pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea.

5.2 Local e População do Estudo

O estudo foi conduzido entre maio de 2021 e dezembro de 2024 no Serviço de Infectologia do Hospital das Clínicas da UFMG e na Clínica de Oxigenoterapia Hiperbárica de Manhuaçu. Participaram pacientes diagnosticados clinicamente e/ou por cultura fúngica de esporotricose cutânea ou linfocutânea, adolescentes e adultos (16–65 anos), estáveis clinicamente, sem comorbidades graves que comprometessem a tolerância à OHB ou ao itraconazol.

5.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Inclusão:

- Idade entre 16 e 65 anos;
- Diagnóstico clínico e/ou microbiológico de esporotricose cutânea ou linfocutânea;
- Estado clínico estável;
- Tolerância ao itraconazol e disposição para aderir ao protocolo de OHB, quando designado;
- Capacidade de compreender e consentir com o TCLE e/ou TALE por escrito.

Exclusão:

1. Gestantes e lactantes;
2. Condições que impedissem a realização da OHB (histórico de pneumotórax, DPOC grave, claustrofobia severa);
3. Imunossupressão acentuada (HIV com contagem de CD4 < 200 células/mm³, uso de quimioterápicos nos últimos 14 dias, corticoterapia acima de 0,5 mg/kg/dia de prednisona nos últimos 30 dias);
4. História de barotrauma significativo (lesão auditiva ou pulmonar relacionada à OHB prévia);
5. Participação em outro estudo clínico durante o período de amostragem;
6. Não adesão esperada ao cronograma de sessões de OHB ou acompanhamento clínico.

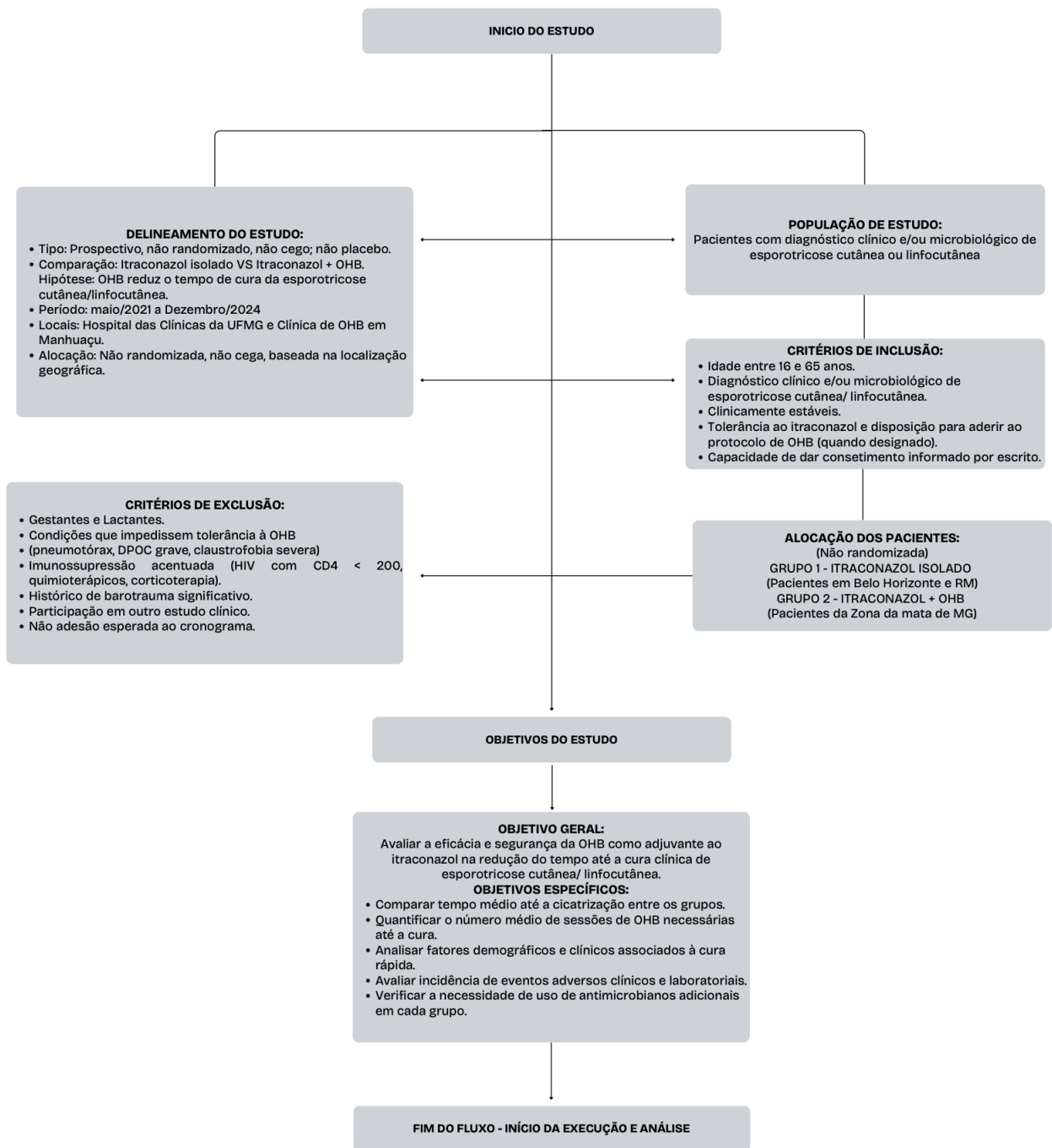


Figura 3. Desenho do estudo: fluxograma de delineamento do estudo, população estudada, critérios de inclusão e critérios de exclusão, alocação dos pacientes, objetivos geral e específicos.

5.4 Alocação dos pacientes entre os dois grupos de tratamento

Os pacientes elegíveis para participação no estudo foram alocados de forma não randomizada e não mascarada para os grupos “Itraconazol isolado” e “Itraconazol + OHB”.

A alocação dos pacientes nos dois grupos foi realizada de forma não randomizada, seguindo um critério geográfico previamente estabelecido. Pacientes residentes em Belo Horizonte e região metropolitana foram incluídos no grupo controle, recebendo apenas itraconazol, enquanto aqueles provenientes da Zona da Mata de Minas Gerais foram alocados no grupo intervenção, os quais receberam o itraconazol associado à OHB. Essa estratégia foi adotada devido à localização exclusiva da câmara hiperbárica utilizada no estudo, situada na cidade de Manhuaçu, o que inviabilizou logisticamente o acesso equitativo à terapia hiperbárica por pacientes de outras regiões.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para adultos e adolescentes, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) para adolescentes e os dados iniciais foram inseridos em formulário eletrônico.

5.5 Tratamento com OHB e Itraconazol

Grupo Controle (Itraconazol isolado):

- Itraconazol 200 mg/dia, observado uso no mínimo por 4 semanas, até cicatrização clínica. Em casos refratários, a dose foi ajustada para 400 mg/dia conforme critério médico. No presente estudo, definiu-se como casos refratários ao itraconazol aqueles em que os pacientes não apresentaram nenhuma resposta clínica favorável ou piora das lesões cutâneas ou linfocutâneas dentro de 60-90 dias após o início do tratamento antifúngico. Essa definição está alinhada com a literatura que descreve a refratariedade como a ausência de resposta clínica após várias semanas de terapia adequada, justificando, nesses casos, o ajuste da dose [4]. Em situações como essas, conforme descrito por Orofino-Costa et al., a dose de itraconazol pode ser aumentada de 200 mg/dia para 400 mg/dia, com o objetivo de alcançar níveis séricos eficazes para erradicação do patógeno [5]. Essa estratégia terapêutica exige acompanhamento

clínico e laboratorial rigoroso, principalmente em relação à função hepática, devido ao risco de hepatotoxicidade relacionado ao uso prolongado ou em doses elevadas do fármaco [6].

- Avaliação clínica e fotográfica mensal.

Grupo Intervenção (Itraconazol + OHB):

- Itraconazol 200 mg/dia, até cicatrização clínica.
- OHB: 100% de O₂ em câmara monoplace ECOBAR 850 (OXY, Brasil) a 2,4 ATA por 90 minutos, três vezes por semana (dias não consecutivos), seguindo guidelines internacionais [17–18]. As sessões prosseguiram até evidência clínica de cura das lesões.
- Monitoramento clínico semanal, incluindo registro fotográfico antes de iniciar os tratamentos e a cada cinco sessões ou previamente, se melhora significativa.
- Critérios para interromper OHB: (i) cicatrização completa; (ii) evento adverso grave relacionado à OHB; (iii) não adesão ao protocolo; (iv) nova contra-indicação detectada.

Protocolo de Oxigenoterapia Hiperbárica (OHB)

O protocolo de OHB foi padronizado de acordo com diretrizes internacionais [17,18]. As condições terapêuticas foram as seguintes: pressão de tratamento de 2,4 atmosferas absolutas (ATA); duração da sessão de 90 minutos; administração de oxigênio 100%, inalado diretamente no ambiente pressurizado da câmara, sem o uso de máscara facial ou capuz. Em casos de desconforto térmico durante a sessão, realizava-se "lavagem" de oxigênio ("lavagem" é a renovação de oxigênio presente no interior da câmara hiperbárica, função presente nas câmaras para propiciar melhor conforto térmico durante a terapia) para garantir a segurança e o conforto do paciente.

Antes da primeira sessão de OHB, todos os pacientes passaram por avaliação clínica para afastar contra indicações absolutas e relativas à terapia. Imediatamente antes de cada sessão, monitorava-se parâmetros clínicos, incluindo pressão arterial, frequência cardíaca, glicemia e saturação de oxigênio, a fim de detectar potenciais eventos

adversos, como otalgia, barotrauma e sintomas neurológicos indicativos de toxicidade por oxigênio. Todos os pacientes receberam orientações sobre efeitos colaterais esperados e a equipe multidisciplinar foi treinada para reconhecer e manejar prontamente possíveis complicações da terapia hiperbárica.

As sessões foram realizadas em câmara monoplace (modelo ECOBAR 850, OXY, Brasil), aprovada para uso humano pela ANVISA (registro nº 80009380005). Os pacientes foram submetidos a sessões de OHB três vezes por semana, em dias não consecutivos, permitindo intervalos adequados que favoreciam a recuperação tecidual e mantinham a adesão ao tratamento. A duração total da OHB variou conforme a evolução clínica de cada paciente, com acompanhamento por meio de exames clínicos e documentação fotográfica padronizada.



Imagem 1: Sala de OHB na clínica hiperbárica de Manhuaçu.

A descontinuação da OHB foi orientada pela evidência de cicatrização adequada das lesões, possibilitando ajustes individualizados para otimizar os resultados clínicos. A interrupção do tratamento foi considerada nas seguintes situações: (i) remissão completa das lesões, conforme avaliação clínica; (ii) ocorrência de eventos adversos graves, contraindicando continuidade; (iii) não adesão ao protocolo de tratamento; (iv)

surgimento de novas contraindicações à OHB identificadas durante o seguimento clínico.

5.6 Avaliação da Resposta Terapêutica

- **Desfecho primário:** tempo (em dias) até a cura clínica da lesão de esporotricose, definido pela regressão completa de nódulos, ulcerações e sinais inflamatórios.
- **Avaliação clínica:** parâmetros documentados em prontuário e questionários de pesquisa: número e tamanho de lesões, profundidade, nódulos, calor, edema, secreção, dor, prurido e sinais de progressão da infecção.
- **Registros fotográficos:** fotos padronizadas da lesão antes e a cada cinco sessões de OHB (grupo intervenção) ou antes e mensal (grupo controle) para documentar evolução.

5.7 Coleta e Processamento de Culturas Fúngicas

Quando disponíveis as amostras biológicas para diagnóstico seguiram o seguinte protocolo:

- Amostras (biópsia ou swab) de lesão foram inoculadas em meio Mycosel e Sabouraud Dextrose Agar, incubadas a 30 °C por até 30 dias.
- As colônias iniciais apresentam coloração branco-cremosa, úmida, evoluindo para superfície aveludada e reverso escurecido (preto).
- Microscopia revela hifas hialinas, conidióforos finos e conídios ovalados a arredondados em arranjos em flores, dispensando microcultivo adicional na identificação rotineira.

5.8 Análise Estatística

Cálculo amostral

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado utilizando o software R (versão 4.4.0), estabelecendo nível de confiança de 95%, poder estatístico de 80% e uma razão de 3.

Isso resultou em 52 pacientes que deveriam ser incluídos no estudo, utilizando o cálculo de amostra de Fleiss, sendo 13 pacientes no grupo OHB.

Análise Estatística dos Dados

Delineamento de estudo longitudinal foi empregado para avaliar pacientes que realizaram ou não OHB, com o objetivo de investigar associações entre características demográficas, clínicas e os desfechos dos pacientes ao longo do tempo. Variáveis categóricas foram resumidas por meio de frequências absolutas e relativas, enquanto variáveis contínuas, incluindo o tempo até a cura e o número de sessões de OHB, foram descritas utilizando medidas de tendência central e dispersão. A normalidade das variáveis contínuas foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

Para comparar os grupos e examinar associações, foram aplicados os testes do Qui-quadrado, exato de Fisher e Mann-Whitney, conforme apropriado. O tempo até a cura foi analisado utilizando técnicas de análise de sobrevivência. Inicialmente, foram realizadas análises bivariadas utilizando o teste de Log-rank para preditores categóricos e modelos paramétricos de sobrevivência — especificamente distribuições Exponencial, Weibull e Log-Normal — para preditores contínuos. Esses modelos foram comparados com um modelo nulo (sem covariáveis) utilizando o teste da razão de verossimilhança. As variáveis que apresentaram associação potencial na análise bivariada foram incluídas em um modelo multivariado de regressão de riscos proporcionais de Cox. A seleção de variáveis foi realizada por meio de uma abordagem stepwise, combinando os métodos de eliminação regressiva (backward) e seleção progressiva (forward).

6. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto teve parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (CAAE 81319924.9.0000.8095 e 76717223.4.0000.5149). A participação foi voluntária, todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e ou TALE. Os dados foram anonimizados e armazenados em sistema restrito. As sessões hiperbáricas seguiram normas da ANVISA para uso de OHB (registro do equipamento 80009380005).

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Características Demográficas e Clínicas dos Participantes

Entre maio de 2021 e dezembro de 2024, 74 pacientes atenderam aos critérios de elegibilidade, sendo 61 alocados para o grupo de tratamento com Itraconazol isolado e 13 para Itraconazol + OHB. A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas iniciais.

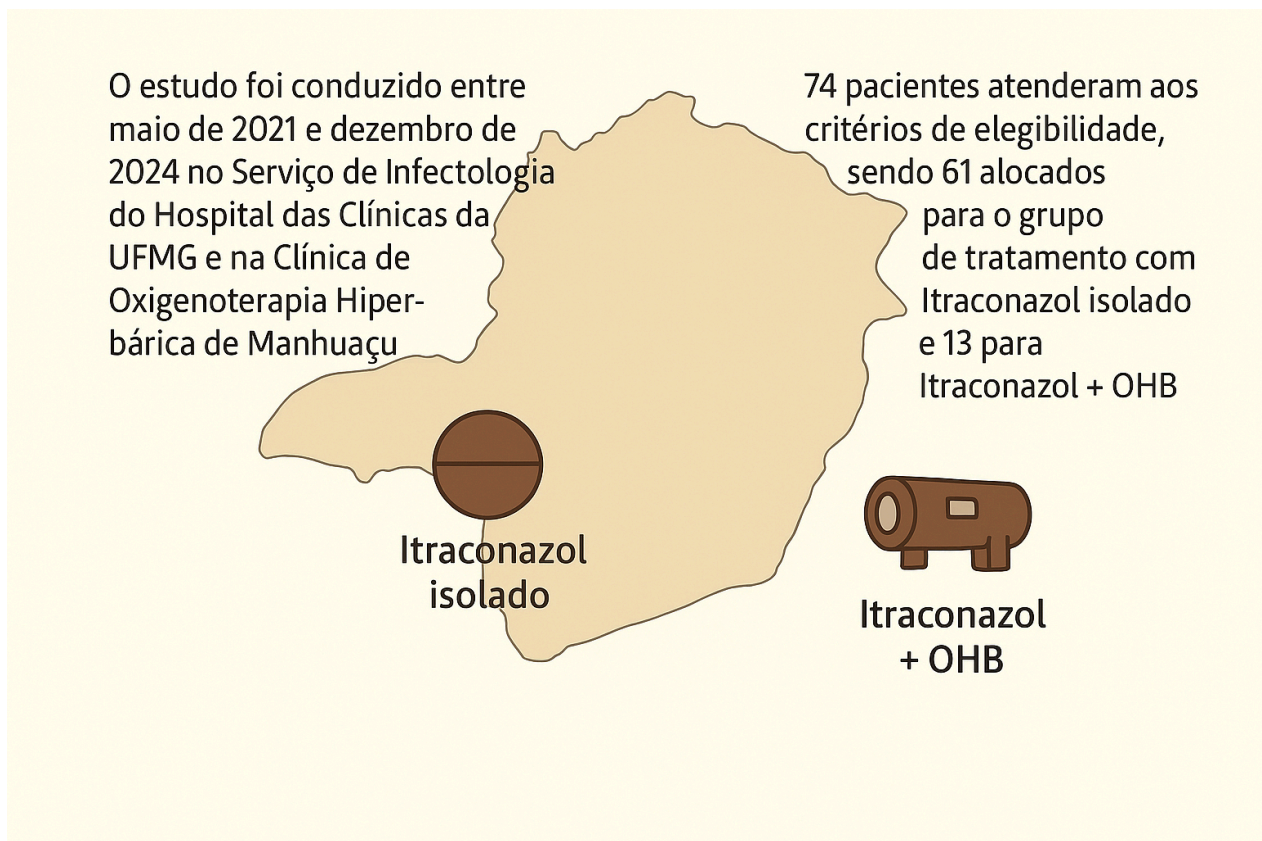


Figura 4: Representação ilustrativa da divisão dos pacientes entre os dois grupos estudados (figura do autor).

Tabela 1. Características clínicas e demográficas de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e de 13 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB em Belo Horizonte (MG) e sua região metropolitana assim como em Manhuaçu (MG) de 2021 a 2024.

Variável	Itraconazol isolado (n = 61)	Itraconazol + OHB (n = 13)	p-valor
Sexo biológico			0,539
Feminino	39 (63,93 %)	7 (53,85 %)	
Masculino	22 (36,07 %)	6 (46,15 %)	
Idade (%)			0,493
< 60 anos	43 (70,49 %)	11 (84,62 %)	
≥ 60 anos	18 (29,51 %)	2 (15,38 %)	
Média idade (SD)	51,39 ± 16,83	46,23 ± 16,32	0,317*
Raça/Cor de pele (%)			0,001
Branca	3 (4,92 %)	6 (46,15 %)	
Parda (ou mista)	51 (83,61 %)	7 (53,85 %)	
Preta	7 (11,48 %)	0 (0,00 %)	
Local de residência (%)			0,000
Belo Horizonte	42 (68,85 %)	1 (7,69 %)	
RM Belo Horizonte	18 (29,51 %)	0 (0,00 %)	
Zona da Mata (MG)	1 (1,64 %)	12 (92,31 %)	
Cultura microbiológica (%)	33 (54,10 %)	8 (61,54 %)	0,855*
Não realizada	28 (45,90 %)	5 (38,46 %)	
Biópsia	24 (39,34 %)	1 (7,69 %)	0,006
Swab	9 (14,75 %)	7 (53,85 %)	0,006
Contato com solo/jardinagem (%)			0,003
Não	53 (86,89 %)	6 (46,15 %)	
Sim	8 (13,11 %)	7 (53,85 %)	
Contato com gatos (%)			0,336

Variável	Itraconazol isolado (n = 61)	Itraconazol + OHB (n = 13)	p-valor
Não	8 (13,11 %)	0 (0,00 %)	
Sim	53 (86,89 %)	13 (100,00 %)	
Vacinação antirrábica do gato (%)			0,000
Desconhecido	50 (81,97 %)	5 (38,46 %)	
Não	10 (16,39 %)	1 (7,69 %)	
Sim	1 (1,64 %)	7 (53,85 %)	
Comorbidades (%)			0,022*
Ausentes	14 (22,95 %)	9 (69,23 %)	
Diabetes mellitus	3 (4,92 %)	0 (0,00 %)	
Hipertensão	18 (29,51 %)	0 (0,00 %)	
Hipertensão + DM	9 (14,75 %)	0 (0,00 %)	
Tabagismo	4 (6,56 %)	0 (0,00 %)	
> 3 comorbidades	3 (4,92 %)	1 (7,69 %)	
Outras**	10 (16,39 %)	3 (23,08 %)	
PA sist. (Média ± SD)	125,44 ± 16,27	125,92 ± 17,73	0,868
PA diast. (Média ± SD)	78,58 ± 9,57	84,31 ± 17,12	0,367
FC (Média ± SD)	76,04 ± 12,41	79,46 ± 10,24	0,316*

* teste de Mann-Whitney

** Outras: ansiedade, transtorno depressivo, fibromialgia, hipotireoidismo, dislipidemia.

A distribuição por sexo, idade e apresentação clínica foi semelhante entre os grupos, reforçando o equilíbrio obtido pela seleção dos pacientes incluídos no estudo. A maior proporção de culturas por swab no grupo OHB possivelmente reflete preferência por método menos invasivo, facilitando diagnóstico em clínicas de OHB.

Tabela 2: Características Clínicas de 61 pacientes com esporotricose cutânea a linfocutânea tratados com itraconazol apenas e de 13 pacientes tratados com itraconazol + OHB.

<u>Característica</u>	<u>Itraconazol apenas (n=61)</u>	<u>Itraconazol + OHB (n=13)</u>	<u>Valor de p</u>
Classificação clínica			
Cutâneo fixo	18 (29,51%)	5 (38,46%)	0,526
Linfocutâneo	43 (70,49%)	8 (61,54%)	0,526
Localização das lesões			
Mais de quatro segmentos	2 (3,28%)	0 (0,00%)	1,000
Membros inferiores	8 (13,11%)	2 (15,38%)	1,000
Membros superiores	51 (83,61%)	11 (84,62%)	1,000
Febre			
Não	57 (93,44%)	13 (100,00%)	1,000
Sim	4 (6,56%)	0 (0,00%)	1,000
Perda de peso			
Não	56 (91,80%)	13 (100,00%)	0,579
Sim	5 (8,20%)	0 (0,00%)	0,579
Linfonodos cervicais			
Não	61 (100,00%)	10 (76,92%)	0,004
Sim	0 (0,00%)	3 (23,08%)	0,004
Linfonodos axilares			
Não	50 (81,97%)	11 (84,62%)	1,000
Sim	11 (18,03%)	2 (15,38%)	1,000*
Linfonodos nos braços			
Não	28 (45,90%)	8 (61,54%)	0,472*
Sim	33 (54,10%)	5 (38,46%)	0,472
Linfonodos inguinais			
Não	60 (98,36%)	13 (100,00%)	1,000
Sim	1 (1,64%)	0 (0,00%)	1,000
Edema de membros inferiores			

<u>Característica</u>	<u>Itraconazol apenas (n=61)</u>	<u>Itraconazol + OHB (n=13)</u>	<u>Valor de p</u>
Não	59 (96,72%)	13 (100,00%)	1,000
Sim	2 (3,28%)	0 (0,00%)	1,000

A esporotricose linfocutânea foi a forma predominante da doença em ambos os grupos, acometendo 70,49% dos pacientes no grupo de itraconazol isolado e 61,54% no grupo OHB. A maior parte das lesões estava localizada nos membros superiores (Tabela 2). Sintomas sistêmicos, como febre, perda de peso e linfadenopatia nas regiões cervical, axilar ou inguinal, foram incomuns em ambos os grupos, assim como edema de membros inferiores. Por outro lado, o aumento de linfonodos nos braços foi observado em 54% dos pacientes do grupo itraconazol isolado e em 38% no grupo OHB, provavelmente devido ao frequente acometimento de membros superiores.

7.2 Parâmetros Laboratoriais

Os exames laboratoriais de seguimento como enzimas hepáticas, enzimas pancreáticas, função renal e hemograma foram comparados (Tabela 3). Em ambos os grupos não houve alterações clinicamente relevantes nem diferenças estatísticas que indicassem toxicidade significativa.

Tabela 3. Parâmetros laboratoriais de rotina em esporotricose (média \pm SD) de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e de 13 com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB.

<u>Parâmetro</u>	<u>Itraconazol isolado (n = 61)</u>	<u>Itraconazol + OHB (n = 13)</u>	<u>p-valor</u>
AST (U/L)			
Primeiro valor	26,87 \pm 13,50	22,33 \pm 8,14	0,531
Valor máximo	34,16 \pm 31,89	23,60 \pm 11,50	0,723
ALT (U/L)			
Primeiro valor	26,87 \pm 26,45	17,44 \pm 7,07	0,105
Valor máximo	36,49 \pm 47,25	21,60 \pm 11,65	0,282
Fosfatase Alcalina (U/L)			

Parâmetro	Itraconazol isolado (n = 61)	Itraconazol + OHB (n = 13)	p-valor
Primeiro valor	104,33 ± 57,29	76,00 ± 21,86	0,251
Valor máximo	101,84 ± 52,67	67,67 ± 8,33	0,207
GGT (U/L)			
Primeiro valor	54,29 ± 77,84	42,33 ± 47,11	0,406
Valor máximo	61,60 ± 79,75	25,75 ± 13,94	0,164
Bilirrubina Total (mg/dL)			
Primeiro valor	0,56 ± 0,25	0,67 ± 0,47	0,492
Valor máximo	0,66 ± 0,28	0,69 ± 0,65	0,376
Bilirrubina Direta (mg/dL)			
Primeiro valor	0,25 ± 0,24	0,33 ± 0,20	0,142
Valor máximo	0,24 ± 0,19	0,36 ± 0,29	0,358
Amilase (U/L)			
Primeiro valor	68,59 ± 21,95	26,75 ± 52,83	0,211*
Valor máximo	78,24 ± 24,21	19,00	0,100
Lipase (U/L)			
Primeiro valor	62,98 ± 32,43	21,50 ± 3,54	0,000*
Valor máximo	75,32 ± 41,29	106,00	0,281
Creatinina (mg/dL)			
Primeiro valor	0,84 ± 0,21	1,05 ± 0,30	0,098
Valor máximo	0,86 ± 0,22	1,00	0,312
Hemoglobina (g/dL)			
Primeiro valor	14,07 ± 1,64	13,38 ± 1,89	0,342*
Hemácias (milhões/mm³)			
Primeiro valor	4,50 ± 0,38	4,45 ± 0,47	0,524
Leucócitos (células/mm³)			
Primeiro valor	7.277,26 ± 2.020,86	7.768,56 ± 3.516,93	0,987
Neutrófilos (células/mm³)			
Primeiro valor	4.783,30 ± 1.721,07	5.156,56 ± 2.811,34	0,855

Parâmetro	Itraconazol isolado (n = 61)	Itraconazol + OHB (n = 13)	p-valor
Linfócitos (células/mm³)			
Primeiro valor	1.527,38 ± 742,26	1.874,89 ± 908,22	0,318*
Eosinófilos (células/mm³)			
Primeiro valor	128,39 ± 103,22	181,43 ± 258,41	0,401
Plaquetas (células/mm³)			
Primeiro valor	298.793,10 ± 94.246,40	232.444,44 ± 38.649,42	0,050

* teste de Mann-Whitney

Não há indícios de hepatotoxicidade ou nefrotoxicidade clinicamente relevantes, confirmando a segurança das terapias. A diferença na lipase inicial não teve repercussão clínica. Plaquetas iniciais marginalmente inferiores no grupo OHB ($p = 0,050$) sem impacto significativo.

7.3 Tempo Até a Cura e Análise de Sobrevida

O desfecho principal – tempo até a cura clínica – foi analisado via Kaplan-Meier (Figura 5) e comparado por Log-Rank, revelando diferença significativa ($p < 0,0001$):

- **Itraconazol isolado (n = 61):** Tempo médio 208,53 dias.
- **Itraconazol + OHB (n = 13):** Tempo médio 57,54 dias.
- **Razão:** Recuperação 3,6 vezes mais rápida com OHB.

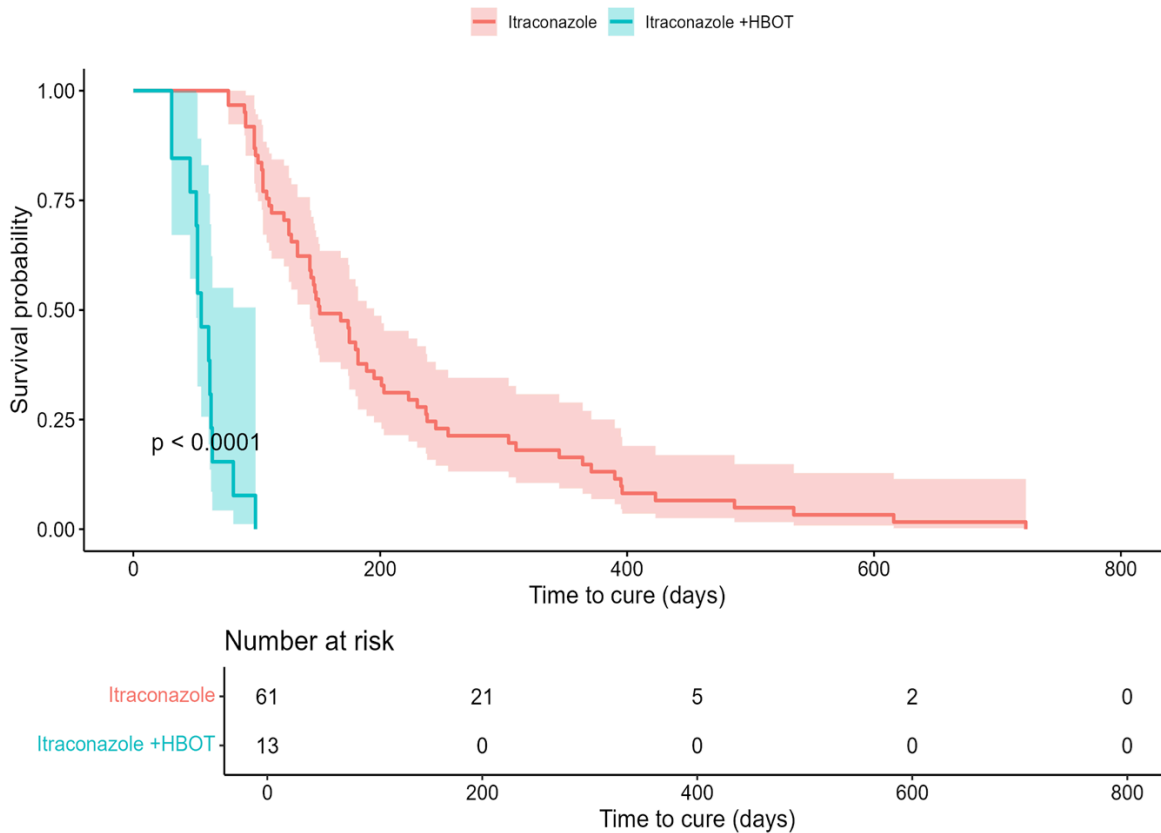


Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier para tempo até a cura:

- Comparação entre Itraconazol versus Itraconazol + OHB (Log-Rank, $p < 0,0001$).

A significativa redução no tempo até a cura no grupo OHB confirma o impacto terapêutico da OHB como adjuvante, alinhando-se a dados de outras infecções hipóxicas [11]. A curva de sobrevivência reforça que a maioria dos pacientes tratados com OHB cicatrizou antes de 60 dias, enquanto no grupo controle houve ampla variabilidade até cerca de 240 dias. A diferença racial sugere fatores socioeconômicos ou de acesso aos serviços, mas não invalida o benefício da OHB.

Uma proporção maior de pacientes no grupo de itraconazol isolado usou medicações antimicrobianas adicionais (52,46%) em comparação com o grupo OHB (38,46%), não sendo esta diferença estatisticamente relevante. Todos os pacientes no grupo OHB receberam itraconazol na dose de 200 mg/dia, enquanto 13% dos pacientes no grupo

de itraconazol isolado receberam dose mais alta (400 mg/dia). | $4,72 \pm 5,59$ | $3,62 \pm 5,36$ | $0,430$ |.

Tabela 4: Tratamentos Antimicrobianos utilizados pelos grupos itraconazol isolado e itraconazol + OHB.

Tratamento	Itraconazol apenas (n=61)	Itraconazol + OHB (n=13)	Valor de p
Itraconazol 200 mg/dia	53 (86,9%)	13 (100,0%)	0,336
Itraconazol 400mg/dia	8 (13,11%)	0 (0,00%)	0,336
Uso de antimicrobianos			0,442
Nenhum	29 (47,54%)	8 (61,54%)	0,442
Amoxicilina	1 (1,64%)	1 (7,69%)	0,442
Amoxicilina + Cefalexina	1 (1,64%)	0 (0,00%)	0,442
Amoxicilina + Doxiciclina	0 (0,00%)	1 (7,69%)	0,442
Amoxicilina + Clavulanato	13 (21,31%)	2 (15,38%)	0,442
Amoxicilina+Clavulanato+Azitromicina	3 (4,92%)	0 (0,00%)	0,442
Amoxicilina+Clavulanato+Cefalexina	4 (6,56%)	0 (0,00%)	0,442
Azitromicina	1 (1,64%)	0 (0,00%)	0,442
Cefalexina	8 (13,11%)	1 (7,69%)	0,442
Doxiciclina	1 (1,64%)	0 (0,00%)	0,442
Duração (dias, média \pm DP)	$4,72 \pm 5,59$	$3,62 \pm 5,36$	0,430

Tabela 5: Tempo médio até a cura de 61 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol somente e; tempo médio até a cura e número médio de sessões de OHB de 13 pacientes com esporotricose cutânea/linfocutânea tratados com itraconazol + OHB.

Medida	Itraconazol apenas (n=61)	Itraconazol + OHB (n=13)
Tempo médio total de tratamento até a cura (dias)	208,53	57,54

Medida	Itraconazol apenas (n=61)	Itraconazol + OHB (n=13)
Número médio de sessões de OHB	0	18,23

Pacientes submetidos à OHB apresentaram tempos de cicatrização significativamente mais curtos (Tabela 5 e Figura 5). O tempo médio até a cura foi de 208,53 dias no grupo de itraconazol isolado versus 57,54 dias no grupo itraconazol + OHB, indicando uma recuperação 3,6 vezes mais rápida. O número médio de sessões de OHB foi de 18,23.

7.4 Análise Multivariada de Fatores Associados à Cura Rápida

Na Tabela 6, o modelo de Cox identifica fatores independentes para cura antecipada:

Tabela 6. Razões de risco (Hazard Ratios - HR) para cura rápida em subgrupos pré-definidos.

Variável	Não hiperbárica (61)			Hiperbárica (13)			Valor -p
	HR	Alteração (%)	I.C. 95% (HR)	HR	Alteração (%)	I.C. 95% (HR)	
Paciente em terapia Hiperbárica	-	-	-	65,970	6497,00 %	(21,08, 206,50)	<0,0001
Sexo (Masculino vs. Feminino)	1,620	62,00%	(0,97, 2,71)	106,920	10592,00 %	(64,14, 178,24)	0,063
Idade	0,985	1,50%	(0,97, 1,00)	65,010	6401,00 %	(63,90, 66,13)	0,077
Local de Acometimento (Membros Inferiores vs. mais de 4 locais)	0,365	63,50%	(0,07, 1,85)	24,090	2309,00 %	(4,74, 122,39)	0,224
Local de Acometimento (Membros superiores vs. mais de 4 locais)	0,212	78,80%	(0,05, 0,94)	13,992	1299,20 %	(3,17, 61,85)	0,041
Classificação Clínica (Linfocutânea vs. Cutânea Fixa)	1,860	86,00%	(0,99, 3,51)	122,760	12176,00 %	(65,05, 231,66)	0,055

A OHB foi fator independentemente associado à cura precoce, com alta magnitude de efeito. Sexo masculino e forma linfocutânea mostraram tendência de cura mais rápida.

Na análise multivariada, o fator mais fortemente associado à redução do tempo até a cura clínica foi a inclusão dos pacientes no grupo terapia hiperbárica. O tratamento com oxigenoterapia hiperbárica associada ao itraconazol apresentou um Hazard ratio (HR) de 65,970, com um intervalo de confiança de 95% entre 21,08 a 206,50 ($p < 0,0001$), o que representa um aumento de 6497% na chance de cura mais rápida em comparação ao grupo controle, evidenciando um impacto altamente significativo do tratamento adjuvante com OHB.

Quanto ao sexo, observou-se uma tendência de maior velocidade de cura entre os homens (HR = 1,620; IC95%: 0,97–2,71) em comparação às mulheres no grupo controle, embora o resultado não tenha atingido significância estatística ($p = 0,063$). No grupo terapia hiperbárica, o HR foi expressivamente maior (106,920), mas essa estimativa deve ser interpretada com cautela, dada a amplitude do intervalo de confiança (64,14–178,24), refletindo possível viés amostral ou interação com outras variáveis.

A idade dos pacientes não demonstrou associação estatisticamente significativa com o tempo até a cura clínica ($p = 0,077$), embora se observe uma leve tendência de pior desfecho com o avanço da idade (HR = 0,985), o que equivale a uma redução de cerca de 1,5% na chance de cura mais rápida para cada ano adicional de idade.

Em relação ao local de acometimento das lesões, pacientes com lesões nos membros inferiores tiveram menor chance de cura rápida quando comparados àqueles com múltiplos locais (>4), com HR = 0,365 (redução de 63,5 % na chance de cura mais rápida; IC95%: 0,07–1,85), resultado sem significância estatística ($p = 0,224$). Por outro lado, lesões localizadas nos membros superiores apresentaram associação estatisticamente significativa com maior chance de cura rápida (HR = 0,212 no grupo controle e HR = 13,992 no grupo hiperbárico; $p = 0,041$), sugerindo que o acometimento de extremidades superiores está associado a melhor resposta terapêutica, especialmente quando associada à OHB.

A forma clínica da doença parece influenciar os desfechos: participantes com apresentação linfocutânea tiveram um HR de 1,860 em comparação à forma cutânea

fixa, representando uma chance 86% maior de cura mais rápida (IC95 %: 0,99–3,51; $p = 0,055$), à beira da significância estatística. No grupo terapia hiperbárica, esse efeito foi ainda mais pronunciado (HR = 122,760), reforçando a hipótese de que a combinação de OHB e apresentação linfocutânea é especialmente benéfica.

O presente estudo avaliou o uso da OHB como terapia adjuvante ao itraconazol na esporotricose. Os resultados demonstraram que a combinação de OHB e itraconazol melhorou o tratamento da esporotricose cutânea e linfocutânea e reduziu a duração da terapia (57,54 dias no grupo OHB vs. 208,53 dias no grupo com apenas itraconazol). A análise multivariada revelou que pacientes tratados com OHB tiveram **65 vezes** mais chances de cicatrização mais rápida. O sexo masculino também esteve associado a um aumento de **1,6 vezes** na probabilidade de recuperação acelerada, enquanto o aumento da idade se correlacionou negativamente com a velocidade de cicatrização.

O benefício observado da OHB na aceleração da cicatrização alinha-se com seus mecanismos de ação propostos. Os tempos de cura mais rápidos com OHB são consistentes com achados no manejo de lesões graves de tecidos moles de membros [13] e de úlceras do pé diabético, em que a OHB mostrou potencial para aumentar as taxas de cicatrização [14] e reduzir o risco de amputação [16]. No contexto de infecções fúngicas invasivas, para as quais o itraconazol é frequentemente utilizado, estudos indicam um possível papel da OHB como terapia adjunta [19]. Por exemplo, trabalhos *in vitro* demonstraram que a OHB pode inibir a formação de biofilme fúngico, como no caso de *Aspergillus fumigatus*, elevando os níveis de oxigênio tecidual e potencializando a atividade antifúngica [12]. Além disso, em modelo murino de aspergilose pulmonar invasiva, a OHB retardou a progressão da doença e prolongou a sobrevivência, embora não tenha atingido inibição robusta do crescimento fúngico *in vivo* com tratamento uma vez ao dia [19]. Dada a semelhança na patogênese fúngica e nos micro ambientes hipóxicos, esses achados podem ser aplicáveis a outras infecções fúngicas profundas, como a esporotricose, conforme demonstrado neste estudo.

A cicatrização mais rápida reduz a duração da terapia antifúngica, diminui o risco de complicações e melhora a qualidade de vida dos pacientes [9] com potencial de redução dos custos. Além disso, o fato de todos os pacientes do grupo OHB terem

recebido dose padrão de itraconazol de 200 mg/dia, enquanto parte do grupo controle necessitou de 400 mg/dia, sugere um efeito sinérgico da OHB com os antifúngicos [20]. A menor necessidade de antimicrobianos adicionais no grupo OHB também é relevante, especialmente diante da crescente preocupação com a resistência antimicrobiana [21] e do potencial para reduzir interações medicamentosas e efeitos adversos, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa .

Isso é particularmente importante em pacientes imunocomprometidos ou com comorbidades que prejudicam a cicatrização, para os quais agentes antifúngicos isolados podem ser insuficientes. Comorbidades como HIV, doenças cardiovasculares e diabetes são comuns na esporotricose e podem agravar a evolução da doença [1]. Indivíduos imunossuprimidos, como portadores de HIV/Aids, receptores de transplante e em uso prolongado de corticosteroides, podem desenvolver formas graves de infecções fúngicas e se beneficiar deste esquema terapêutico [1]. Nossos achados podem ter aplicabilidade mais ampla em casos complicados ou refratários. Pacientes resistentes a tratamentos convencionais em outras micoses, como zigomicose, relataram melhoras clínicas e microbiológicas após inclusão de OHB em seus protocolos [10].

Um fator crítico na adoção da OHB para esporotricose linfocutânea é o custo do tratamento [22]. Cada sessão em câmara monoplace ECOBAR 850 custa, em média, R\$ 1.738,68 (≈ US\$ 307,81) [23]. Durante o estudo, o grupo OHB realizou em média 18,23 sessões, resultando num custo aproximado de US\$5.611,37 por paciente. Apesar do alto custo inicial, os benefícios clínicos observados — redução drástica do tempo de cura e diminuição de antimicrobianos adicionais — podem compensar o investimento ao reduzir custos indiretos com consultas, exames e internações. Em outras condições, como cistite hemorrágica por radiação em oncologia, a OHB mostrou-se custo-efetiva ao reduzir procedimentos e hospitalizações [24], assim como em úlceras do pé diabético comparada ao cuidado padrão [14]. Portanto, embora a OHB esteja disponível no SUS para poucas indicações, seu perfil de custo-efetividade incremental apoia sua inclusão em protocolos clínicos, especialmente se forem realizados estudos farmacoeconômicos em larga escala.

A principal força do nosso estudo é a magnitude do efeito: cicatrização **3,6 vezes** mais rápida e **65 vezes** maior probabilidade de cura antecipada no grupo OHB, corroborando seu benefício terapêutico. A menor necessidade de antimicrobianos adicionais reforça a eficácia da OHB como adjuvante, indicando melhor controle da infecção.

Atualmente, não há estudos clínicos avaliando OHB na esporotricose. Embora relatos de casos e pequenos ensaios sejam promissores, limitações como heterogeneidade de desenhos, características dos pacientes e protocolos de OHB (pressão, duração, número de sessões), além da falta de seguimento a longo prazo, restringem a generalização [13]. O tamanho amostral, adequado pela magnitude do efeito, pode limitar sub análises e existir viés de confundidores não mensurados, como adesão ao tratamento e suporte socioeconômico.

A associação de sexo masculino e menor idade à cicatrização rápida sugere a importância da estratificação de pacientes para otimizar o uso da OHB. Pesquisas futuras devem explorar esses subgrupos e identificar preditores de resposta para direcionar os pacientes que mais se beneficiariam do tratamento.

Há base clínica para o uso de OHB na esporotricose, pois a entrega do fármaco é prejudicada em tecidos pouco vascularizados ou necróticos, como nas lesões [2]. Contudo, as diretrizes atuais ainda não reconhecem a OHB, focando em antifúngicos. A Sociedade Brasileira de Dermatologia recomenda termoterapia, criocirurgia e eletrocirurgia como adjuvantes e menciona fotodinâmica combinada com itraconazol [4].

Portanto, reconhece-se a necessidade de estudos controlados mais robustos para validar nossos resultados. Outras investigações serão cruciais para entender a sinergia entre OHB e itraconazol. Ensaio randomizados sobre eficácia da OHB em esporotricose e outras micoses devem avaliar como diferentes protocolos (níveis de pressão, duração, frequência de sessões) afetam a disseminação fúngica e os mecanismos de cura, determinando o valor da OHB como componente de rotina.

Nossos resultados apontam o potencial da OHB como adjuvante eficaz ao itraconazol no tratamento da esporotricose linfocutânea. A OHB auxiliou a cicatrização mais rápida

e cura das lesões em pacientes com esporotricose cutânea e linfocutânea. Embora novos ensaios randomizados sejam necessários, este estudo reforça a evidência de que a OHB pode melhorar desfechos em infecções com cicatrização comprometida ou resistência antifúngica.

7.5 Segurança e Eventos Adversos

Não houve registro de eventos adversos graves relacionados à OHB. Parâmetros vitais (pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e saturação periférica de oxigênio) foram monitorados em todas as sessões. Não houve registro de otalgia, barotrauma ou sinais de toxicidade neurológica. Não houve interrupção de OHB por intolerância. Exames laboratoriais não demonstraram toxicidade hepática ou renal atribuível ao protocolo. O uso de antimicrobianos adicionais foi menor no grupo OHB (38,46 %) comparado ao grupo controle (52,46 %; $p = 0,442$), sugerindo menor risco de complicações secundárias, embora não seja estatisticamente relevante.

7.6 Limitações

O estudo apresenta limitações relevantes, entre elas a ausência de randomização dos participantes e o número reduzido de indivíduos no braço submetido à OHB, o que compromete a robustez das inferências. Soma-se a isso a heterogeneidade geográfica e racial da amostra, a possível influência de fatores socioeconômicos não mensurados e a inexistência de uma análise farmacoeconômica detalhada. Para confirmar os achados e fundamentar recomendações clínicas, são necessários estudos com maior tamanho amostral, desenho metodológico mais rigoroso e seguimento prolongado.

7.7 Imagens da evolução clínica de pacientes do grupo itraconazol + OHB



Imagem 2: Paciente mulher cis, 43 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do Início de OHB + itraconazol, durante o tratamento e ao final do tratamento com interrupção do itraconazol + OHB (Grupo Intervenção).



Imagem 3: Paciente mulher cis, 42 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do Início do tratamento com OHB + itraconazol e final do tratamento com interrupção do itraconazol + OHB (Grupo Intervenção).



Imagem 4: Paciente mulher cis, 29 anos, tabagista 2,5 anos maço, em uso de antidepressivo. Imagens do Início do tratamento com itraconazol + OHB; meados do tratamento com itraconazol + OHB; final do tratamento com itraconazol + OHB e 3 meses após o fim do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção).



Imagem 5: Paciente homem cis, 53 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do início do tratamento com itraconazol + OHB e final do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção).



Imagem 6: Paciente homem cis, 42 anos, sem comorbidades prévias. Imagens do início do tratamento com itraconazol + OHB e final do tratamento com itraconazol + OHB (Grupo Intervenção).

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

A associação da OHB ao tratamento com itraconazol resultou em uma redução significativa no tempo médio até a cura clínica da esporotricose cutânea/linfocutânea, diminuindo de 208,53 para 57,54 dias ($p < 0,0001$), o que corresponde a uma recuperação 3,6 vezes mais rápida. Na análise pelo modelo de regressão de Cox, a utilização da OHB aumentou em 65 vezes a chance de cura precoce (HR = 65,97; $p < 0,0001$). Observou-se que o sexo masculino e a forma linfocutânea da doença apresentaram tendência à cura mais rápida, enquanto que cada ano adicional de idade reduziu em aproximadamente 2% a probabilidade de recuperação antecipada.

Importante destacar que não foram identificadas toxicidades clínicas ou laboratoriais significativas atribuíveis às terapias. Além disso, os pacientes que receberam OHB necessitaram de menor quantidade de antimicrobianos adicionais ao longo do

tratamento, o que sugere um melhor controle clínico da infecção. Embora a oxigenoterapia hiperbárica represente um custo inicial elevado, a expressiva redução no tempo de tratamento, associada à diminuição de custos indiretos, sustenta a necessidade de análises mais aprofundadas de custo-efetividade para avaliar sua incorporação rotineira aos protocolos terapêuticos.

Este trabalho fornece evidências robustas de que a OHB, como adjuvante ao itraconazol, acelera a cura da esporotricose cutânea/linfocutânea. A magnitude dos resultados sugere sinergia terapêutica, abrindo caminho para incluir a OHB em protocolos de tratamento, especialmente em casos refratários ou pacientes com difícil cicatrização.

Futuros estudos devem:

- Realizar ensaios clínicos multicêntricos randomizados e duplo-mascarados para validar externamente os achados.
- Investigar diferentes esquemas de pressão, duração e frequência de sessões de OHB para determinar protocolo padronizado.
- Avaliar de forma detalhada a farmacoeconomia, comparando custo total (direto e indireto) de tratamento convencional versus OHB adjuvante.
- Explorar marcadores imuno-moleculares para entender mecanismos de sinergia entre OHB e itraconazol.
- Analisar subgrupos (crianças, imunocomprometidos, comorbidades específicas) para personalizar indicação de OHB.

A incorporação da OHB em diretrizes clínicas da esporotricose poderá reduzir significativamente o ônus do tratamento prolongado, melhorar qualidade de vida dos pacientes e otimizar a alocação de recursos em saúde.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rabello VBS, Almeida MA, Bernardes-Engemann AR, Almeida-Paes R, de Macedo PM, Zancopé-Oliveira RM. The Historical Burden of Sporotrichosis in Brazil: a Systematic Review of Cases Reported from 1907 to 2020. *Braz J Microbiol.* 2022;53:231–244. doi:10.1007/s42770-021-00658-1

2. Alvarez CM, Oliveira MME, Pires RH. Sporotrichosis: A Review of a Neglected Disease in the Last 50 Years in Brazil. *Microorganisms*. 2022;10:2152. doi:10.3390/microorganisms10112152
3. Ministério da Saúde. Esporotricose humana passa a ser de notificação compulsória. Brasília; 2025 [citado 14 abr 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-notificacao-compulsoria>
4. Orofino-Costa R, Freitas DFS, Bernardes-Engemann AR, Rodrigues AM, Talhari C, Ferraz CE, et al. Esporotricose humana: recomendações da Sociedade Brasileira de Dermatologia para o manejo clínico, diagnóstico e terapêutico. *An Bras Dermatol*. 2000 [atualizado 2022];97(1):19–23. doi:10.1016/j.abdp.2022.09.026
5. Belda Jr W, Passero LF, Casolato AT. Lymphocutaneous Sporotrichosis Refractory to First-Line Treatment. *Case Reports in Dermatological Medicine*. 2021;2021:9453701. doi:10.1155/2021/9453701
6. Barros MB de L, Schubach A de O, do Valle ACF, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38:529–535. doi:10.1086/381200
7. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;109:440–447. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.142
8. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:515–517. doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01170.x
9. Patel SH, Joseph JJ, Gandhi TR, Mehta A, Shah A. A Review of Emerging Evidence and Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Intensive Care Med*. 2025;40:341–351. doi:10.1177/08850666241313136
10. Park AN, Raj A, Bajda J, Gorantla VR. Narrative Review: Pyoderma Gangrenosum. *Cureus*. 2024:e51805. doi:10.7759/cureus.51805

11. Kwee E, Borgdorff M, Schepers T, Halm JA, Winters HAH, Weenink RP, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of severe lower limb soft tissue injuries: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024;50:1093–1100. doi:10.1007/s00068-023-02426-2
12. Dhingra S, Buckey JC, Cramer RA. Hyperbaric Oxygen Reduces *Aspergillus fumigatus* Proliferation In Vitro and Influences In Vivo Disease Outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62:e01953-17. doi:10.1128/AAC.01953-17
13. Yang L, Kong J, Xing Y, Pan L, Li C, Wu Z, et al. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy and negative pressure wound therapy for hard-to-heal wounds: a systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2024;33:950–957. doi:10.12968/jowc.2022.0213
14. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24:178–183. doi:10.1017/S0266462308080252
15. Mackay K, Thompson R, Parker M, Pedersen J, Kelly H, Loynd M, et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers – A literature review. *J Diabetes Complications*. 2025;39:108973. doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.108973
16. Damineni U, Divity S, Gundapaneni SRC, Burri RG, Vadde T. Clinical Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17:e78655. doi:10.7759/cureus.78655
17. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:864. doi:10.3390/medicina57090864
18. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017;47:24–32. doi:10.28920/dhm47.1.24-32
19. Cimsit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7:1015–1026. doi:10.1586/eri.09.76

20. Waller SB, Dalla Lana DF, Quatrin PM, Ferreira MRA, Fuentefria AM, Mezzari A. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. *Braz J Microbiol.* 2021;52:73–80. doi:10.1007/s42770-020-00307-z
21. Segal E. Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Invasive Fungal Infections: A Single-Center Experience. *Clin Microbiol Infect.* 2007;9:355–357.
22. Tabela CBHPM. Disponível: https://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM_2016.pdf
23. Feldmeier JJ, Kirby JP, Gelly HB, Robins M, Peters J, Gruhn P, et al. Controlled CMS Data Demonstrates a Cost and Clinical Advantage for Hyperbaric Oxygen for Radiation Cystitis. *Undersea Hyperb Med.* 2024;51:145–157.
24. Saghadzadeh S, Rinoldi C, Schot M, Kashaf SS, Sharifi F, Jalilian E, et al. Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;127:138–166. doi:10.1016/j.addr.2018.04.008
25. ANAIS BRASILEIROS DE DERMATOLOGIA. Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. *An Bras Dermatol*, v. 97, n. 6, p. 757-777, 2022.
26. Barros, M. B. L. et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, pathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*, v. 86, n. 4, p. 581-590, 2011.
27. Costa, F. V. et al. Epidemiological and molecular characterization of *Sporothrix brasiliensis* isolates from domestic cats in Paraíba, Brazil. *Ciência Rural*, v. 53, n. 2, p. e20220017, 2023.
28. Gremião, I. D. F. et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: Cat to human transmission. *PLoS Pathogens*, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.
29. Mcfarlane, A. et al. The ongoing zoonotic epidemic of *Sporothrix brasiliensis* in Rio de Janeiro, Brazil: current status and challenges. *J Fungi*, v. 8, n. 7, p. 749, 2022.
30. Oliveira, M. M. E. et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Brazil: case report. *Mycopathologia*, v. 172, p. 147-152, 2011.

31. Rodrigues, A. M. et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 6, p. e2958, 2014.
32. Rodrigues, A. M. et al. Animal transmission of sporotrichosis. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v. 62, p. e73, 2020.
33. Xavier, M. O. et al. *Sporothrix brasiliensis*: Epidemiology, therapy, and recent developments. *J Fungi (Basel)*, v. 9, n. 9, p. 921, 2023.
34. Chakrabarti, A., Bonifaz, A., Gutierrez-Galhardo, M. C., Mochizuki, T., & Li, S. (2015). Global epidemiology of sporotrichosis. *Medical Mycology*, 53(1), 3-14.
35. Cognialli, R. C. R., Cáceres, D. H., Bastos, F.A.G. , D., Cavassin, F. B., Lustosa, B. P. R., P.R. Vicente, V. A., Breda, G. L., Santos-Weiss, I., & Queiroz-Telles, F. (2023). Rising Incidence of *Sporothrix brasiliensis* Infections, Curitiba, Brazil, 2011–2022. *Emerging Infectious Diseases*, 29(7), 1330–1339. DOI:10.3201/eid2907.230155.
36. Kauffman, C. A., Bustamante, B., Chapman, S. W., & Pappas, P. G. (2007). Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 45(10), 1255–1265. DOI:10.1086/522765.
37. Zhang, X., Hu, Z., Xi, L., Shang, B., Li, X., Shi, D., Hou, D., Li, H., & Liu, W. (2015). Epidemiological and Clinical Characteristics of Sporotrichosis in Northeast China. *Mycoses*, 58(12), 705–711. DOI:10.1111/myc.12398.
38. Yamamoto, A., Ito, T., Tada, Y., Kawakami, Y., & Sawamura, D. (2016). Human sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Japan: A review of 57 cases. *Journal of Dermatology*, 43(12), 1409-1413. DOI: 10.1111/1346-8138.13459.
39. Govender, N. P., Maphanga, T. G. Zulu, T. G., Patel, J., Walaza, S., Jacobs, C., ... & Choto, R. (2015). An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 9(9), e0004096. DOI:10.1371/journal.pntd.0004096.
40. McCarthy, M. J., Zhang, R., Li, S., & Hu, Z. (2014). Molecular epidemiology of *Sporothrix globosa* in China: Evidence for a clonal outbreak. *Journal of Clinical Microbiology*, 52(2), 405-410. DOI:10.1128/JCM.02875-13.

10. APÊNDICES

Apêndice 1. Artigo encaminhado para submissão (revista PLOS Neglected Tropical Diseases).

PLOS Neglected Tropical Diseases

Adjuvant hyperbaric oxygen therapy reduces the duration of sporotrichosis treatment

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNTD-D-25-01090
Full Title:	Adjuvant hyperbaric oxygen therapy reduces the duration of sporotrichosis treatment
Short Title:	Hyperbaric oxygen therapy and sporotrichosis treatment
Article Type:	Research Article
Keywords:	sporotrichosis; hyperbaric oxygen therapy; Sporothrix spp; Standard treatment; adjunctive treatment.
Corresponding Author:	Helena Duani UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais Belo Horizonte, Minas Gerais BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Helena Duani
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Helena Duani Alexandre Soares Bifano Frederico Figueiredo Amâncio Shinfay Maximilian Liu Lilian Mesquita Gomes César Macieira Unai Tupinambás Túlio Pinho Navarro
Order of Authors Secondary Information:	
Abstract:	<p>Background</p> <p>Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by <i>Sporothrix</i> spp., typically acquired through traumatic inoculation of fungal spores from soil, plants and infected cat scratches. The disease manifests in various clinical forms, including lymphocutaneous, ocular, bone, and disseminated infections. Standard treatment relies on prolonged administration of antifungals such as itraconazole, terbinafine, and potassium iodide, often requiring months for complete resolution. Moreover, treatment challenges include slow clinical response, recurrence, and potential drug toxicity. Hyperbaric oxygen therapy has been investigated as a potential adjuvant for invasive fungal infections due to its antimicrobial properties, enhanced tissue oxygenation, and immunomodulatory effects, which may contribute to improved healing and therapeutic outcomes.</p> <p>Methods</p> <p>Patients with a confirmed diagnosis of cutaneous/lymphocutaneous sporotrichosis were divided into two groups to receive either itraconazole or itraconazole plus hyperbaric oxygen therapy. The primary outcomes were time to cure and therapeutic response. The intervention group was assessed weekly through clinical parameters and photographic records, and the control group was assessed monthly.</p>

	<p>Results</p> <p>Patients who received hyperbaric oxygen therapy experienced a much shorter healing time than those who did not. The average time until a cure was 208.53 days in the itraconazole group compared to 57.54 days in the itraconazole plus hyperbaric oxygen therapy group. Patients in the Hyperbaric oxygen therapy group received an average of 18.23 hyperbaric sessions and were 65 times more likely to achieve faster healing than those who did not. Notably, with each additional year of age, the chances of rapid healing decreased by 2%.</p> <p>Conclusion</p> <p>Our findings suggest that adjuvant hyperbaric oxygen therapy significantly accelerates the healing of fixed cutaneous/lymphocutaneous sporotrichosis. The results also highlight hyperbaric oxygen therapy's potential to enhance treatment efficacy and reduce the burden of prolonged antifungal therapy. These results support further investigation of this valuable adjunctive treatment in the management of sporotrichosis.</p>
Suggested Reviewers:	<p>Alexandre Sampaio Moura UNIFENAS: Universidade Jose do Rosario Vellano alexandresampaio@pbh.gov.br Alexandre Sampaio Moura is a professor at Unifenas and an infectious diseases specialist at Hospital Eduardo de Menezes. He has vast experience in infectious diseases, which aligns closely with the scope of this manuscript. His expertise will contribute valuable and informed insights to the peer review process.</p> <p>Bram Spruijtenburg Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen b.spruijtenburg@cwz.nl Bram Spruijtenburg is a biologist from the Netherlands with experience in genotyping Sporothrix schenckii. His expertise in molecular characterization and sporotrichosis research makes him particularly well qualified to review this manuscript. His contributions will help ensure the scientific rigor and accuracy of the work.</p> <p>Isabela Dias Lauar UNIFENAS: Universidade Jose do Rosario Vellano belalauar@gmail.com Isabela Dias Lauar is an infectious diseases physician and professor at Unifenas. She has significant experience in the management and research of infectious diseases. Her clinical and academic background make her well suited to provide an informed and constructive review of this manuscript.</p> <p>Ligia Neves Scuarcialupi University of Sao Paulo Faculty of Veterinary Medicine and Husbandry: Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina Veterinaria e Zootecnia ligia.scuarcialupi@usp.br Ligia Neves Scuarcialupi has extensive experience in data collection, analysis, and manuscript preparation. As a faculty member at the University of São Paulo in Veterinary Preventive Medicine and Animal Health, she brings relevant expertise that will contribute to a thorough and critical evaluation of this manuscript.</p>
Opposed Reviewers:	
Additional Information:	
Question	Response
Government Employee	No - No authors are employees of the U.S. government.
Are you or any of the contributing authors an employee of the United States government?	

<p>Manuscripts authored by one or more US Government employees are not copyrighted, but are licensed under a CC0 Public Domain Dedication, which allows unlimited distribution and reuse of the article for any lawful purpose. This is a legal requirement for US Government employees.</p> <p>This will be typeset if the manuscript is accepted for publication.</p>	
<p>Financial Disclosure</p> <p>Enter a financial disclosure statement that describes the sources of funding for the work included in this submission. Review the submission guidelines for detailed requirements. View published research articles from PLOS Neglected Tropical Diseases for specific examples.</p> <p>This statement is required for submission and will appear in the published article if the submission is accepted. Please make sure it is accurate.</p> <p>Funded studies Enter a statement with the following details:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initials of the authors who received each award • Grant numbers awarded to each author • The full name of each funder • URL of each funder website • Did the sponsors or funders play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript? <p>Did you receive funding for this work?</p>	<p>The author(s) received no specific funding for this work.</p>
<p>Competing Interests</p> <p>On behalf of all authors, disclose any competing interests that could be perceived to bias this work.</p>	<p>I, Helena Duani, and all co-authors declare that we have no financial, personal, or professional competing interests that could be construed to have influenced the work reported in this manuscript.</p>

<p>This statement will be typeset if the manuscript is accepted for publication.</p> <p>Review the instructions link below and PLOS NTDs' competing interests policy to determine what information must be disclosed at submission.</p>	
<p>Data Availability</p> <p>Provide a Data Availability Statement in the box below. This statement should detail where the data used in this submission can be accessed. This statement will be typeset if the manuscript is accepted for publication.</p> <p>Before publication, authors are required to make all data underlying their findings fully available, without restriction. Review our PLOS Data Policy page for detailed information on this policy. Instructions for writing your Data Availability statement can be accessed via the Instructions link below.</p>	<p>All data are in the manuscript.</p>

Cover Letter

Cover Letter

Dear Editors of *PLOS Neglected Tropical Diseases*,

We are pleased to submit our manuscript entitled "**Adjuvant hyperbaric oxygen therapy reduces the duration of sporotrichosis treatment**" for consideration for publication in *PLOS Neglected Tropical Diseases*.

This study is highly suitable for *PLOS Neglected Tropical Diseases* because it addresses a critical gap in the management of sporotrichosis, a neglected fungal infection that affects vulnerable populations worldwide. Our work demonstrates that the use of adjuvant hyperbaric oxygen therapy, in combination with itraconazole, significantly reduces the treatment duration compared to standard antifungal therapy alone. To our knowledge, this is the first controlled study to systematically evaluate this therapeutic approach and quantify its impact on time to clinical cure.

We believe this research will inspire the NTDs community by highlighting a promising, accessible adjunctive intervention that could improve patient outcomes and reduce the burden of prolonged antifungal therapy. Importantly, hyperbaric oxygen therapy is already available in several public healthcare centers in Brazil and can be integrated into the Brazilian Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS). This facilitates the adoption of this strategy in endemic regions, especially in resource-limited settings where sporotrichosis is highly prevalent.

Shortening treatment duration has critical implications for adherence, cost of care, and quality of life. Moreover, this study advances our understanding of NTD treatment strategies by providing evidence for the role of hyperbaric oxygen therapy as a valuable adjunctive tool in managing chronic fungal infections.

We appreciate your consideration of our manuscript and believe it will be of significant interest to clinicians, researchers, and policymakers involved in the prevention and management of neglected tropical diseases.

Sincerely,
Helena Duani
PhD, Associate Professor, Internal Medicine, UFMG.

hduani@gmail.com

Telephone: 31-98305-6583

1 **Title:** Adjuvant hyperbaric oxygen therapy reduces the duration of sporotrichosis
2 treatment

3 **Short title:** Hyperbaric oxygen therapy and sporotrichosis treatment

4 **Authors and Affiliations:**

5 Helena Duan^{1,2}, Alexandre Soares Bifano², Frederico Figueiredo Amâncio³, Shinfay
6 Maximilian Liu⁴, Lillian Mesquita Gomes⁴, César Maciel⁵, Unaí Tupinambás^{1,2}, Túlio
7 Pinho Navarro^{6,7}

8 1. Serviço de Infectologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG,
9 Belo Horizonte, MG, Brasil.

10 2. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, Faculdade de
11 Medicina, Belo Horizonte, MG, Brasil.

12 3. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo
13 Horizonte, MG, Brasil.

14 4. Unidade Laboratório de Análises Clínicas, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais –
15 UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.

16 5. Núcleo de Educação em Saúde Coletiva, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

17 6. Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG Belo
18 Horizonte, MG, Brasil.

19 7. Programa de Pós-graduação Ciências Aplicadas à Cirurgia e à Oftalmologia, Faculdade de Medicina,
20 Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG Belo Horizonte, MG, Brasil

21

22 **Corresponding author:** Helena Duan, e-mail: hduani@gmail.com.

23

24

25

26

27 **Abstract**

28 **Background:** Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by *Sporothrix spp.*,
29 typically acquired through traumatic inoculation of fungal spores from soil, plants and
30 infected cat scratches. The disease manifests in various clinical forms, including
31 lymphocutaneous, ocular, bone, and disseminated infections. Standard treatment
32 relies on prolonged administration of antifungals such as itraconazole, terbinafine, and
33 potassium iodide, often requiring months for complete resolution. Moreover, treatment
34 challenges include slow clinical response, recurrence, and potential drug toxicity.
35 Hyperbaric oxygen therapy has been investigated as a potential adjuvant for invasive
36 fungal infections due to its antimicrobial properties, enhanced tissue oxygenation, and
37 immunomodulatory effects, which may contribute to improved healing and therapeutic
38 outcomes.

39 **Methods:** Patients with a confirmed diagnosis of cutaneous/lymphocutaneous
40 sporotrichosis were divided into two groups to receive either itraconazole or
41 itraconazole plus hyperbaric oxygen therapy. The primary outcomes were time to cure
42 and therapeutic response. The intervention group was assessed weekly through
43 clinical parameters and photographic records, and the control group was assessed
44 monthly.

45 **Results:** Patients who received hyperbaric oxygen therapy experienced a much
46 shorter healing time than those who did not. The average time until a cure was 208.53
47 days in the itraconazole group compared to 57.54 days in the itraconazole plus
48 hyperbaric oxygen therapy group. Patients in the Hyperbaric oxygen therapy group
49 received an average of 18.23 hyperbaric sessions and were 65 times more likely to

50 achieve faster healing than those who did not. Notably, with each additional year of
51 age, the chances of rapid healing decreased by 2%.

52 **Conclusion:** Our findings suggest that adjuvant hyperbaric oxygen therapy
53 significantly accelerates the healing of fixed cutaneous/lymphocutaneous
54 sporotrichosis. The results also highlight hyperbaric oxygen therapy's potential to
55 enhance treatment efficacy and reduce the burden of prolonged antifungal therapy.
56 These results support further investigation of this valuable adjunctive treatment in the
57 management of sporotrichosis.

58

59 **Author Summary**

60 Sporotrichosis is a skin infection caused by a fungus found in soil, plants and infected
61 cats. People usually catch it through small cuts, scrapes and infected cat scratches.
62 The most common type of this disease is lymphocutaneous, which can take several
63 months or even a year to fully heal. Therefore, long-term treatment with antifungal
64 medications like itraconazole may cause several side effects. In this study, we
65 explored whether adding hyperbaric oxygen therapy (HBOT), a treatment where
66 patients breathe pure oxygen in a pressurized chamber, could help patients recover
67 faster. We compared two groups of patients — one group received only itraconazole,
68 and the other group received itraconazole plus HBOT. The results showed that
69 patients who received HBOT got better much faster — on average, in about 58 days
70 — compared to those who only took itraconazole, who needed more than 200 days to
71 heal. Interestingly, as people get older, their chances of healing quickly decrease by
72 about 2% each year. Our findings suggest that HBOT could be a helpful addition to

73 standard treatment, speeding up recovery and reducing the risks linked to long-term
74 use of antifungal drugs.

75

76 **Introduction**

77 Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by *Sporothrix spp.*, typically
78 acquired through contact of the fungus with lesioned skin or mucous membranes,
79 scratches or bites from infected animals, most commonly cats, and injuries caused by
80 thorns, straw, or wood splinters [1].

81 Brazil is considered the epicenter of zoonotic transmission, especially of sporotrichosis
82 transmitted by cats [2]. The primary etiological agent identified in Brazil is *Sporothrix*
83 *brasiliensis*, but cases involving *S. schenckii* and *S. lurai* have also been reported [2].

84 Sporotrichosis is considered a neglected tropical disease due to the difficulty in
85 controlling zoonotic transmission, the limited resources and knowledge for diagnosis,
86 and the socioeconomic impact on affected populations [2]. Notably, the areas most
87 affected by sporotrichosis in Brazil are marked by environmental and infrastructural
88 vulnerability [1]. In addition, until January 2025, there was no compulsory notification
89 for human sporotrichosis in Brazil [3], which impaired understanding of the real
90 disease burden. This scenario makes it difficult to offer resources and implement
91 effective public health measures to diagnose and control the disease.

92 In the past 20 years, the metropolitan region of Rio de Janeiro has been Brazil's most
93 important endemic area [4], with many sporotrichosis cases reported [5]. Lately, new
94 endemic regions have emerged, accompanied by outbreaks and the identification of
95 new pathogenic species [6].

96 The disease is presented in different clinical forms, such as lymphocutaneous, fixed
97 cutaneous, ocular, pulmonary, osteoarticular, meningeal, and disseminated [7]. The
98 lymphocutaneous sporotrichosis is the most common type [7], affecting patients
99 between 30 and 40 years old [1]. On the skin, sporotrichosis usually begins on a finger
100 or hand as a small, painless nodule, which gradually grows and develops into an open
101 sore or ulcer. The lesion grows along the lymphatic vessels, mainly affecting the limbs
102 and face [7].

103 Sporotrichosis standard treatment relies on prolonged administration of antifungals
104 such as itraconazole or terbinafine, often requiring months to a year for complete
105 resolution. Therefore, treatment challenges include slow clinical response, recurrence,
106 and potential drug toxicity [7]. Despite advances in antifungal therapy, some forms of
107 sporotrichosis may exhibit resistance or intolerance to these medications, highlighting
108 the need for alternative treatments [8].

109 HBOT is a therapeutic administration of 100% oxygen (O₂) in a pressurized
110 environment, significantly increasing the partial pressure of oxygen in the tissues [9].
111 This increases tissue oxygenation, reduces inflammation, stimulates angiogenesis,
112 and may potentiate the effects of antifungal agents [9]. Additionally, HBOT can
113 modulate the immune response by promoting phagocytosis and the release of anti-
114 inflammatory mediators [10].

115 HBOT has been investigated as a potential adjuvant in the treatment of various
116 medical conditions, such as persistent infections and chronic wounds [11], including
117 invasive fungal infections [9]. For instance, HBOT has been shown to improve
118 symptom relief and promote wound healing in inflammatory skin diseases such as
119 pyoderma gangrenosum when used alongside corticosteroids and

120 immunosuppressants [12]. Moreover, studies show that HBOT effectively improves
121 wound healing, reduces tissue necrosis, reduces infection, and reduces the likelihood
122 of long-term complications when used as adjunctive therapy for severe lower limb soft
123 tissue injuries [13].

124 In hard-to-heal wounds, HBOT combined with negative pressure wound therapy
125 demonstrated a better wound healing rate and healing time [14]. However, the use of
126 HBOT for diabetic foot ulcers lacks strong clinical evidence of benefits [15]. Despite
127 that, there have been reports of lower rates of major amputations, enhanced ulcer
128 healing, and reductions in ulcer size and depth with HBOT treatment compared to
129 standard care [16].

130 The role of HBOT in sporotrichosis remains largely unexplored. There is a lack of
131 clinical evidence for its use despite its antimicrobial properties, enhanced tissue
132 oxygenation, and immunomodulatory effects, which may contribute to improved
133 healing and therapeutic outcomes [9].

134 In this context, there is a need to investigate the effectiveness of adjuvant HBOT
135 treatment on sporotrichosis. Therefore, this work aimed to evaluate if hyperbaric
136 oxygen therapy could improve lymphocutaneous sporotrichosis standard treatment,
137 decreasing the time needed for patients to heal.

138 **Methods**

139 **Ethics statement**

140 This study was approved by the Ethics Committee under the following CAEE numbers
141 (Certificate of Presentation for Ethical Consideration): 81319924.9.0000.8095 and
142 76717223.4.0000.5149. Participation was voluntary, and written informed consent
143 was obtained from each patient or their legal representative.

144 **Study design**

145 A prospective study was conducted involving patients with a clinical and/or
146 microbiological diagnosis of cutaneous/lymphocutaneous sporotrichosis treated by the
147 infectious diseases department of the Manhuaçu Hyperbaric Clinic and the Infectious
148 Diseases Clinics at Hospital das Clínicas from the Federal University of Minas Gerais
149 (UFMG) between may 2021 and december 2024 (Figure 1).

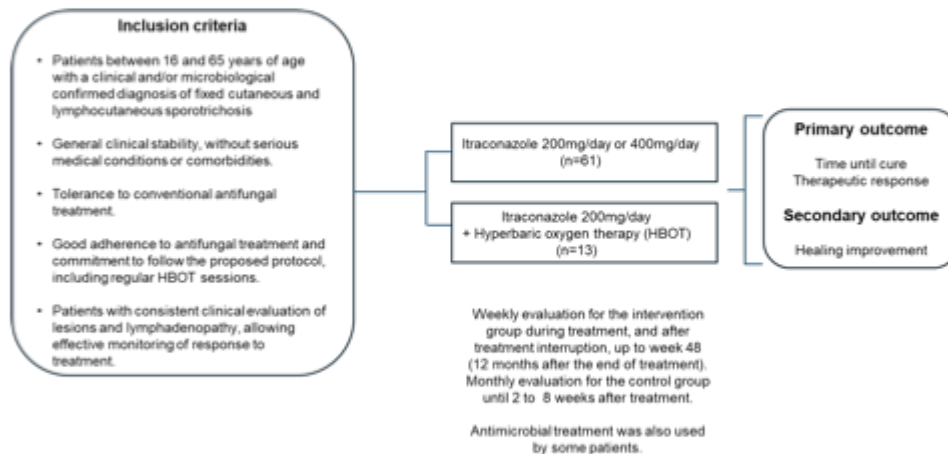
150 Patients between 16 and 65 years of age, with a clinical and/or microbiological
151 confirmed diagnosis of lymphocutaneous or fixed cutaneous sporotrichosis and
152 general clinical stability, without severe medical conditions or comorbidities that may
153 significantly interfere with response to treatment or participation in HBOT sessions,
154 were included in the study. Other inclusion criteria were tolerance to conventional
155 antifungal treatment, good adherence to antifungal therapy, and commitment to follow
156 the proposed protocol, including regular HBOT sessions and adequate clinical
157 evaluation of lesions and lymphadenopathy, allowing effective monitoring of treatment
158 response.

159 Exclusion criteria included: 1) pregnancy and lactation; 2) uncontrolled chronic
160 diseases such as diabetes mellitus, cardiac failure, or other medical conditions with
161 increased risk associated with HBOT; 3) patients with conditions that prevent tolerance
162 to HBOT, such as a history of pneumothorax, severe chronic obstructive pulmonary
163 disease, or severe claustrophobia; 4) patients with severe immunosuppression,
164 whether due to underlying medical conditions or the use of immunosuppressive
165 medications; 5) patients with a documented history of significant adverse reactions to
166 HBOT, such as otologic, sinus, or pulmonary barotrauma; 6) patients currently
167 participating in other clinical studies to avoid interference with results or confusion in

168 data analysis; 7) patients unable to adhere to treatment schedule, including regular
 169 HBOT sessions, which could compromise data consistency and integrity.

170 Candidates who meet the inclusion and exclusion criteria were randomized to receive
 171 either standard antifungal treatment (200 or 400 mg/day Itraconazole) or standard
 172 antifungal treatment (200mg/day itraconazole) combined with HBOT until lesion cure.
 173 Some patients in both groups also used antibiotic treatment during the study. Patients
 174 were treated until complete improvement/healing of the lesion, which typically occurs
 175 within 4 to 24 weeks.

176



177

178 **Figure 1: Study design.**

179

180 **Hyperbaric oxygen therapy (HBOT)**

181 The hyperbaric oxygen therapy (HBOT) protocol was standardized in accordance with
 182 international guidelines [17,18]. The therapeutic conditions were as follows: treatment
 183 pressure of 2.4 atmospheres absolute (ATA); session duration of 90 minutes; and

184 administration of 100% oxygen, inhaled directly within the chamber pressurized
185 environment, without the use of a face mask or hood. Oxygen flushing was performed
186 in cases of thermal discomfort during the session to ensure patient safety and comfort.

187 Before the first session, patients underwent a clinical assessment to rule out absolute
188 and relative contraindications to HBOT. During each session, clinical parameters were
189 monitored, including blood pressure, heart rate and oxygen saturation to detect
190 potential adverse events, including otalgia, barotrauma, and neurological symptoms
191 indicative of oxygen toxicity. All patients received counseling on expected side effects,
192 and the multidisciplinary care team was trained to promptly recognize and manage
193 potential complications related to hyperbaric therapy.

194 All sessions were conducted in a monoplace hyperbaric chamber (ECOBAR 850
195 model, manufactured by OXY, Brazil), approved for human use by the Brazilian Health
196 Regulatory Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA; ANVISA
197 registration no. 80009380005).

198 Patients underwent HBOT sessions three times per week, on non-consecutive days,
199 allowing adequate intervals to promote tissue recovery while maintaining treatment
200 adherence. The total duration of HBOT varied according to the clinical progression of
201 each patient. The follow-up was conducted through clinical examinations and
202 standardized photographic documentation (details are described in the next section).

203 HBOT discontinuation was guided by evidence of adequate wound healing, allowing
204 individualized adjustments to optimize clinical outcomes. Discontinuation of HBOT
205 was considered in the following situations: (i) complete remission of lesions, as
206 determined by clinical evaluation; (ii) occurrence of serious adverse events
207 contraindicating further treatment; (iii) patient non-adherence to the treatment

208 protocol; and (iv) newly emerging contraindications to HBOT identified during clinical
209 follow-up.

210 **Therapeutic response assessment**

211 The primary outcome was time to cure, with weekly (for HBOT group) or monthly (for
212 control group) evaluations of patient clinical progress. The therapeutic response was
213 assessed using clinical parameters documented in medical records and research
214 questionnaires, including the number and size of lesions, depth, nodulation, heat,
215 edema, secretion, pain, pruritus, and infection progression. Additionally, photographic
216 records were used to track lesion evolution every five HBOT sessions or earlier if
217 substantial lesion improvement was observed. Fungal culture growth was analyzed,
218 and routine sporotrichosis consultation exams were also reviewed. After treatment
219 completion, clinical progress was monitored every four weeks until week 48 based on
220 medical record data. For the control group clinical progress was monitored every
221 month until 2 to 8 weeks after treatment.

222 **Microbiological culture**

223 Fungal cultures were performed by inoculating samples onto Mycosel and Sabouraud
224 Dextrose agar, followed by incubation at 30°C for at least 30 days. Colonies
225 suggestive of *Sporothrix spp.* initially appeared white to cream and moist, later
226 developing a velvety surface and a darkened reverse that progressively became
227 entirely black. Microscopic examination revealed thin, hyaline hyphae with slender
228 conidiophores and small, oval to round conidia arranged in floral patterns, often
229 resembling daisies or chrysanthemums.

230 Based on the initial clinical impression and the macroscopic characteristics of colony
231 growth, combined with the observed micromorphology, it is often unnecessary to
232 perform microculture of *Sporothrix spp.* for its identification.

233 **Statistical analysis**

234 **Sample size calculations**

235 The sample size calculation was performed using the software R (version 4.4.0),
236 setting a 95% confidence level, 80% Power and Ratio of 3. This resulted in 52 patients
237 that should be included in the study using the Fleiss sample calculation, being 13
238 patients in the HBOT group.

239 **Data Statistical Analysis**

240 A longitudinal study design was employed to evaluate patients who did or did not
241 undergo HBOT, aiming to investigate associations between demographic, clinical
242 characteristics and patient outcomes over time. Categorical variables were
243 summarized using absolute and relative frequencies, whereas continuous variables,
244 including time to healing and the number of HBOT sessions, were described using
245 measures of central tendency and dispersion. The normality of continuous variables
246 was assessed using the Shapiro-Wilk test.

247 To compare groups and examine associations, the Chi-square test, Fisher's exact test,
248 and the Mann-Whitney test were applied, as appropriate. Time to healing was
249 analyzed using survival analysis techniques. Initially, bivariate analyses were
250 conducted using the Log-rank test for categorical predictors and parametric survival
251 models—specifically Exponential, Weibull, and Log-Normal distributions—for
252 continuous predictors. These models were compared to a null model (without
253 covariates) using the likelihood ratio test. Variables showing potential association in

254 the bivariate analysis were entered into a multivariate Cox proportional hazards
 255 regression model. Variable selection was performed using a stepwise approach,
 256 combining backward elimination and forward selection methods.

257

258 Results

259 Patient characteristics

260 Most patient characteristics were well-balanced between the two groups (**Table 1**).
 261 However, a higher proportion of patients in the itraconazole-only group were of Brown
 262 or mixed race and resided in Belo Horizonte. In contrast, patients in the itraconazole
 263 + HBOT group were predominantly White, Brown or mixed race and lived in the Zona
 264 da Mata region of Minas Gerais.

265

266 **Table 1:** Patient characteristics.

		Itraconazole only (n=61)		Itraconazole + HBOT (n= 13)		P- value
		N	%	N	%	
Sex	Female	39	63.93%	7	53.85%	0.539
	Male	22	36.07%	6	46.15%	0.539
Age	< 60 years	43	70.49%	11	84.62%	0.493
	≥ 60 years	18	29.51%	2	15.38%	0.493
	Average age (SD)	51.39 (16.83)		46.23 (16.32)		0.317
Race	White	3	4.92%	6	46.15%	0.001
	Brown or mixed race	51	83.61%	7	53.85%	0.001

	Black	7	11.48%	0	0.00%	0.001
	Belo Horizonte	42	68.85%	1	7.69%	0.000
City of residence	Greater Belo Horizonte metropolitan area	18	29.51%	0	0.00%	0.000
	Zona da Mata of Minas Gerais	1	1.64%	12	92.31%	0.000
Microbiological culture	No	28	45.90%	5	38.46%	0.855
	Yes	33	54.10%	8	61.54%	0.855
Culture material	Not performed	28	45.90%	5	38.46%	0.006
	Biopsy	24	39.34%	1	7.69%	0.006
	Swab	9	14.75%	7	53.85%	0.006
Contact with soil, ground, or gardening	No	53	86.89%	6	46.15%	0.003
	Yes	8	13.11%	7	53.85%	0.003
Contact with cats	No	8	13.11%	0	0.00%	0.336
	Yes	53	86.89%	13	100.00%	0.336
Cat vaccinated against rabies	Unknown	50	81.97%	5	38.46%	0.000
	No	10	16.39%	1	7.69%	0.000
	Yes	1	1.64%	7	53.85%	0.000
Alcoholic beverages consume	No	51	83.61%	10	76.92%	0.688
	Yes	10	16.39%	3	23.08%	0.688
Previous illnesses / comorbidities	No	14	22.95%	9	69.23%	0.022
	Diabetes Mellitus	3	4.92%	0	0.00%	0.022
	Hypertension	18	29.51%	0	0.00%	0.022
	Hypertension and Diabetes Mellitus	9	14.75%	0	0.00%	0.022

Smoking	4	6.56%	0	0.00%	0.022
More than 3 comorbidities	3	4.92%	1	7.69%	0.022
Other	10	16.39%	3	23.08%	0.022
Systolic blood pressure (Average \pm SD)	125.44 \pm 16.27		125.92 \pm 17.73 0.868		
Diastolic blood pressure (Average \pm SD)	78.58 \pm 9.57		84.31 \pm 17.12 0.367		
Heart rate or pulse rate (Average \pm SD)	76.04 \pm 12.41		79.46 \pm 10.24 0.316		

267

268 More than 50% of patients in both groups had microbiological cultures performed
 269 through biopsy or lesion swab. In the itraconazole-only group, 86.89% of patients
 270 reported no contact with soil, ground, or gardening, while in the itraconazole + HBOT
 271 group, 53.85% reported soil contact. Notably, all patients in the HBOT group had
 272 contact with cats compared to 86.89% in the itraconazole-only group.

273 Regarding comorbidities, 69.23% of patients in the HBOT group reported no previous
 274 illnesses, and 7.69% had more than three comorbidities. In contrast, only 22.95% of
 275 patients in the itraconazole-only group had no comorbidities. Approximately 30% of all
 276 patients had hypertension.

277

278 **Clinical parameters**

279 Lymphocutaneous sporotrichosis was the predominant form of the disease in both
 280 groups, affecting 70.49% of patients in the itraconazole-only group and 61.54% in the
 281 HBOT group. Most lesions were located on the upper limbs (**Table 2**).

282 Systemic symptoms such as fever, weight loss, and lymphadenopathy in the cervical,
 283 axillary, or inguinal regions were uncommon in both groups, as was lower limb edema.
 284 Conversely, lymph node enlargement in the arms was observed in 54% of patients in
 285 the itraconazole-only group and 38% in the HBOT group, likely due to the frequent
 286 involvement of upper limbs.

287 **Table 2:** Clinical features.

		Itraconazole only (n=61)		Itraconazole + HBOT (n= 13)		P- value
		N	%	N	%	
Patient's clinical classification	Fixed cutaneous	18	29.51%	5	38.46%	0.526
	Lymphocutaneous	43	70.49%	8	61.54%	0.526
Site of involvement	More than four sites/segments	2	3.28%	0	0.00%	1.000
	Lower limbs	8	13.11%	2	15.38%	1.000
	Upper limbs	51	83.61%	11	84.62%	1.000
Fever	No	57	93.44%	13	100.00%	1.000
	Yes	4	6.56%	0	0.00%	1.000
Weight loss	No	56	91.80%	13	100.00%	0.579
	Yes	5	8.20%	0	0.00%	0.579
Cervical lymph nodes	No	61	100.00%	10	76.92%	0.004
	Yes	0	0.00%	3	23.08%	0.004
Axillary lymph nodes	No	50	81.97%	11	84.62%	1.000
	Yes	11	18.03%	2	15.38%	1.000
Lymph nodes in the arms	No	28	45.90%	8	61.54%	0.472
	Yes	33	54.10%	5	38.46%	0.472

Inguinal lymph nodes	No	60	98.36%	13	100.00%	1.000
	Yes	1	1.64%	0	0.00%	1.000
Edema of lower limbs	No	59	96.72%	13	100.00%	1.000
	Yes	2	3.28%	0	0.00%	1.000

288

289 Routine sporotrichosis laboratory tests were also reviewed, and we did not observe
 290 any alteration or improvement on these measurements between the two groups (**Table**
 291 **3**).

292

293 **Table 3.** Routine sporotrichosis laboratory tests.

		Itraconazole only (n=61)	Itraconazole + HBOT (n= 13)	P-value
		Average ± SD	Average ± SD	
Aspartate Aminotransferase	first value	26.87± 13.50	22.33± 8.14	0.531
	highest value	34.16± 31.89	23.60± 11.50	0.723
Alanine Aminotransferase	first value	26.87± 26.45	17.44± 7.07	0.105
	highest value	36.49± 47.25	21.60± 11.65	0.282
Alkaline Phosphatase	first value	104.33± 57.29	76.00± 21.86	0.251

	highest value	101.84± 52.67	67.67± 8.33	0.207
	first value	54.29± 77.84	42.33± 47.11	0.406
Gamma-Glutamyl Transferase	highest value	61.60± 79.75	25.75± 13.94	0.164
	first value	0.56± 0.25	0.67± 0.47	0.492
Total bilirubin	highest value	0.66± 0.28	0.69± 0.65	0.376
	first value	0.25± 0.24	0.33± 0.20	0.142
Direct bilirubin	highest value	0.24± 0.19	0.36± 0.29	0.358
	first value	68.59± 21.95	26.75± 52.83	0.211
Amylase	highest value	78.24± 24.21	19.00	0.100
	first value	62.98± 32.43	21.50± 3.54	0.000
Lipase	highest value	75.32± 41.29	106.00	0.281
	first value	0.84± 0.21	1.05± 0.30	0.098
Creatinine	highest value	0.86± 0.22	1.00	0.312
Hemoglobin (first value after treatment start)		14.07± 1.64	13.38± 1.89	0.342

Red blood cells (first value after treatment start)	4.50± 0.38	4.45± 0.47	0.524
Total white blood cell count (first value after treatment start)	7277.26 ± 2020.86	7768.56± 3516.93	0.987
Neutrophils (first value after treatment start)	4783.30± 1721.07	5156.56± 2811.34	0.855
Lymphocytes (first value after treatment start)	1527.38± 742.26	1874.89± 908.22	0.318
Eosinophils (first value after treatment start)	128.39± 103.22	181.43± 258.41	0.401
Platelets (first value after treatment start)	298793.10± 94246.40	232444.44± 38649.42	0.050

294

295 **Treatment response**

296 A greater proportion of patients in the itraconazole-only group used additional
297 antimicrobial medications (52.46%) compared to those in the HBOT group (38.46%).

298 All patients in the HBOT group received itraconazole at a dose of 200 mg/day, while
299 13% of patients in the itraconazole-only group received a higher dose (400 mg/day)

300 **(Table 4).**

301

302

303

304

305 **Table 4:** Antimicrobial Treatments.

		Itraconazole		Itraconazole		P- value
		only		+ HBOT		
		(n=61)		(n= 13)		
		N	%	N	%	
Treatment with antifungal medication	Itraconazole 200 mg/day	53	86.9%	13	100.00%	0.336
	Itraconazole 400 mg/day	8	13.11%	0	0.00%	0.336
Treatment with antimicrobial medication	No	29	47.54%	8	61.54%	0.442
	Amoxicillin	1	1.64%	1	7.69%	0.442
	Amoxicillin + Cephalexin	1	1.64%	0	0.00%	0.442
	Amoxicillin + Doxycycline	0	0.00%	1	7.69%	0.442
	Amoxicillin clavulanate	13	21.31%	2	15.38%	0.442
	Amoxicillin clavulanate + Azithromycin	3	4.92%	0	0.00%	0.442
	Amoxicillin clavulanate + Cephalexin	4	6.56%	0	0.00%	0.442
	Azithromycin	1	1.64%	0	0.00%	0.442
	Cephalexin	8	13.11%	1	7.69%	0.442
	Doxycycline	1	1.64%	0	0.00%	0.442
Duration of prescribed antimicrobial treatment (days - average ± SD)		4.72 ± 5.59		3.62 ±5.36		0.430

306

307

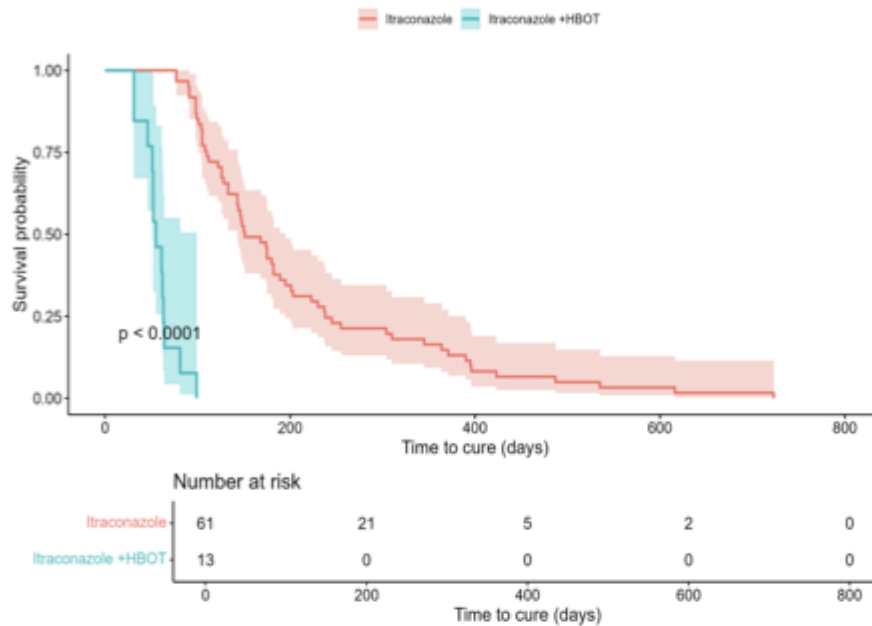
308 Patients who underwent HBOT experienced significantly shorter healing times (**Table**
 309 **5 and Figure 2**). The average time to cure was 208.53 days in the itraconazole-only
 310 group versus 57.54 days in the itraconazole + HBOT group, indicating a 3.6-fold faster
 311 recovery. The average number of HBOT sessions was 18.23.

312

313 **Table 5:** Average time until cure and average number of HBOT sessions

	Itraconazole only (n= 61)	Itraconazole + HBOT (n=13)
Average total treatment time until cure (days)	208.53	57.54
Average number of hyperbaric sessions	0	18.23

314



315

316 **Figure 2:** Kaplan-Meier curves for time to cure: a) comparing Itraconazole vs. Itraconazole +
 317 HBOT. Log-Rank test, $p < 0.0001$. b) comparing race/skin color white, mixed and black. Log-
 318 Rank test, $p = 0.0016$.

319

320 In the HBOT group, treatment response was also documented through photographic
 321 records, which demonstrated lesion improvement or complete healing by
 322 approximately day 60 in more severe cases and by around day 30 in more superficial
 323 lesions (Figure 3).



324

325 **Figure 3:** Photographic records monitoring treatment evolution and lesion healing over time
 326 on HBOT treatment group.

327

328 We compared pre-defined subgroups through multivariate analysis to assess the
 329 likelihood that HBOT improves healing time (**Table 6**). Firstly, patients receiving HBOT
 330 were 65 times more likely to achieve rapid healing than those who did not. Additionally,
 331 male patients were 1.6 times more likely to heal quickly than females. Each additional
 332 year of age was associated with a 2% decrease in the likelihood of rapid healing.

333

334 **Table 6:** Relative chances of rapid cure in pre-specified subgroups.

Subgroups	Hazard ratio (HR)	p-value
Hyperbaric oxygen therapy	65.97	6.21e ⁻¹³
Male sex	1.62	0.0632

Age	0.98	0.0771
Clinical classification - Lymphocutaneous	1.86	0.0552
Lower limb involvement	0.36	0.2239
Upper limb involvement	0.21	0.041

335

336

337 **Discussion**

338 This study assessed the impact of HBOT as an adjuvant treatment to itraconazole for
339 sporotrichosis. The results demonstrated that HBOT in combination with itraconazole
340 improved cutaneous and lymphocutaneous sporotrichosis treatment and decreased
341 therapy duration (57.54 days for HBOT group vs. 208.53 days for itraconazole-only
342 group). A multivariate analysis revealed that patients treated with HBOT were 65 times
343 more likely to achieve faster healing. Male sex was also associated with a 1.6-fold
344 increase in likelihood of faster recovery, whereas increasing age was negatively
345 correlated with healing speed.

346 The observed benefit of HBOT in accelerating wound healing aligns with its proposed
347 mechanisms of action. The faster healing times observed with HBOT are consistent
348 with findings in the management of severe lower limb soft tissue injuries [13] and
349 diabetic foot ulcers, where HBOT has been investigated for its potential to enhance
350 wound healing rates [15] and reduce amputation risks [16]. In the context of invasive
351 fungal infections, for which itraconazole is often used, studies suggest a potential role
352 for HBOT as an adjunctive therapy [19]. For instance, *in vitro* studies have shown that
353 HBOT can inhibit fungal biofilm formation, such as with *Aspergillus fumigatus*, by
354 elevating tissue oxygen levels and enhancing antifungal activity [19]. Furthermore, in

355 a murine model of invasive pulmonary aspergillosis, HBOT showed promise in slowing
356 disease progression and extending survival, although robust fungal growth inhibition
357 *in vivo* with once-daily treatment was not achieved [19]. Given the similarities in fungal
358 pathogenesis and oxygen-deprived microenvironments, these findings may also be
359 applicable to other deep fungal infections, such as sporotrichosis, as demonstrated in
360 the present study.

361 Faster healing reduces the duration of antifungal therapy, lowers the risk of
362 complications, and improves patient quality of life [9]. Additionally, the fact that all
363 patients in the HBOT group received a standard itraconazole dose of 200 mg/day,
364 while a subset of the itraconazole-only group required a higher dose (400 mg/day),
365 suggests that HBOT may exert a synergistic effect with antifungal agents [20]. The
366 reduced need for additional antimicrobials in the HBOT group is also noteworthy,
367 especially given the increasing concern about antimicrobial resistance [21] and the
368 potential to limit drug interactions and adverse effects.

369 This is particularly relevant for immunocompromised patients or those with
370 comorbidities that impair wound healing [22], for whom single antifungal agents might
371 not be sufficient. Comorbidities such as HIV infection, cardiovascular diseases, and
372 diabetes are common among sporotrichosis patients and could worsen the disease
373 progression [1]. Immunocompromised individuals, such as those with HIV/AIDS, solid
374 organ transplant recipients, and patients undergoing long-term corticosteroid therapy,
375 may develop severe forms of fungal infections, including sporotrichosis, and could
376 benefit from this treatment combination [22]. Our findings may have broader
377 applicability, particularly for patients with complicated or treatment-resistant
378 sporotrichosis. It has been shown that patients' refractory to conventional treatments
379 for other infectious diseases, like zygomycosis, demonstrate clinical and

380 microbiological improvements after the inclusion of HBOT in their therapeutic protocols
381 [10].

382 A major factor in adopting HBOT for lymphocutaneous sporotrichosis is the treatment
383 cost. Each HBOT session performed in the ECOBAR 850 single-person chamber has
384 an approximate unit cost of R\$ 1,738.68 (BRL) [23], which is equivalent to about
385 \$307.81 USD per session (based on the average exchange rate of 1 USD = 5.10 BRL
386 (as of April 2025). During the study, patients in the HBOT group underwent an average
387 of 18.23 sessions. Therefore, the average total cost of hyperbaric treatment per patient
388 was approximately \$5,611.37. Despite the high initial cost, data from the present study
389 suggest that the investment may be offset by the clinical benefits observed, such as a
390 marked reduction in healing time and decreased need for additional antimicrobials.
391 These outcomes indicate a positive impact not only on individual recovery but also on
392 the reduction of indirect healthcare system costs, including medical appointments,
393 diagnostic tests, and hospitalizations. Indeed, HBOT reduced symptoms of radiation
394 cystitis in cancer patients and decreased procedures and hospitalizations
395 demonstrating cost-effectiveness when used together with routine interventions [24].
396 Similarly, it has been shown that HBOT is cost-effective compared with standard care
397 in the treatment of diabetic foot ulcers [25]. Therefore, although HBOT has been
398 incorporated into Brazil's public health system (SUS) for a limited number of
399 conditions, its implementation remains challenging and difficult to access. HBOT
400 shows a promising incremental cost-effectiveness profile that supports its inclusion in
401 clinical protocols, particularly if further large-scale pharmacoeconomic studies are
402 conducted.

403 The main strength of our results is the magnitude of the effect observed. A 3.6-fold
404 faster recovery time and a 65-fold increased likelihood of rapid healing in the HBOT
405 group strongly suggest a significant therapeutic benefit. The finding that the HBOT
406 group required fewer additional antimicrobial medications provides further support for
407 the efficacy of HBOT as an adjuvant therapy, potentially indicating improved control of
408 the infection.

409 Currently, there are no clinical studies evaluating HBOT in the treatment of
410 sporotrichosis. Although case reports and small trials indicate promising results,
411 general limitations include heterogeneity in study designs, patient characteristics, and
412 HBOT protocols, such as pressure, duration and number of sessions, as well as lack
413 of comprehensive long-term follow-up data [13]. These factors may restrict the
414 generalizability of findings.

415 The sample size of our study is adequate considering the magnitude of the response
416 in the HBOT group but may restrict generalizability and limit subgroup analyses.
417 Moreover, potential for unmeasured confounders should be considered when
418 interpreting the results. There could also be other confounding factors associated with
419 a higher chance of recovery, such as treatment adherence and socioeconomic
420 support.

421 The identification of factors like male sex and younger age being associated with a
422 higher likelihood of rapid healing in the HBOT group suggests that patient stratification
423 might be important to optimize the use of this adjunctive therapy. Further research
424 should explore these subgroup effects and identify features of HBOT responsiveness
425 to determine which patient populations are most likely to benefit from the treatment.

426 There is a clinical rationale for using HBOT in sporotrichosis, based on the observation
427 that drug delivery is impaired in poorly vascularized or necrotic tissues, such as
428 sporotrichosis lesions [26]. However, HBOT is not officially recognized in current
429 treatment guidelines, which remain focused on antifungal therapies [7]. The Brazilian
430 Society of Dermatology recommends thermotherapy, cryosurgery, and electrosurgery
431 as adjuvant treatment options [7]. It also states that there have been reports of
432 successful use of photodynamic therapy, either alone or in combination with
433 intermittent doses of itraconazole [7].

434 Therefore, we must acknowledge the need for more robust, controlled studies to
435 validate our observed results. Mechanistic investigations will be crucial to understand
436 the underlying synergy between HBOT and antifungal agents such as itraconazole.
437 Moreover, randomized controlled trials on the efficacy of HBOT in sporotrichosis and
438 other fungal infections should investigate how different HBOT protocols, such as
439 pressure levels, session duration, and frequency, affect fungal dissemination and cure
440 mechanisms. This approach will help to determine HBOT value as a routine
441 component of sporotrichosis treatment.

442 **Conclusion**

443 Our results support the potential of HBOT as an effective combination to itraconazole
444 in the treatment of lymphocutaneous sporotrichosis. HBOT promoted faster healing
445 and reduced the need for additional antimicrobial agents. While further randomized
446 trials are needed, this study adds to the growing evidence that HBOT may enhance
447 outcomes in infections marked by impaired healing or antifungal resistance.

448

449

450 **Acknowledgments**

451 Not applicable.

452

453 **Author Contributions**

454 All authors contributed to the study conception and design. Material preparation and
455 data collection were performed by ASB, LMG, SML, FFA and HD. Analysis was
456 performed by CM, ASB, and HD. The first draft of the manuscript was written by ASB,
457 CM, FFA, UT, TPN and HD and all authors commented on previous versions of the
458 manuscript. All authors read and approved of the final manuscript.

459

460 **References**

- 461 1. Rabello VBS, Almeida MA, Bernardes-Engemann AR, Almeida-Paes R, de
462 Macedo PM, Zancopé-Oliveira RM. The Historical Burden of Sporotrichosis in
463 Brazil: a Systematic Review of Cases Reported from 1907 to 2020. *Braz J*
464 *Microbiol.* 2022;53: 231–244. doi:10.1007/s42770-021-00658-1
- 465 2. Alvarez CM, Oliveira MME, Pires RH. Sporotrichosis: A Review of a Neglected
466 Disease in the Last 50 Years in Brazil. *Microorganisms.* 2022;10: 2152.
467 doi:10.3390/microorganisms10112152
- 468 3. Esporotricose humana passa a ser de notificação compulsória. In: Ministério da
469 Saúde [Internet]. [cited 14 Apr 2025]. Available: [https://www.gov.br/saude/pt-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-notificacao-compulsoria)
470 [br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-notificacao-compulsoria)
471 [notificacao-compulsoria](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-notificacao-compulsoria)

- 472 4. Barros MB de L, Schubach TMP, Gutierrez Galhardo MC, Schubach A de O,
473 Monteiro PCF, Reis RS, et al. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de
474 Janeiro. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2001;96: 777–779.
475 doi:<https://doi.org/10.1590/S0074-02762001000600006>
- 476 5. Barros MB de L, Schubach A de O, do Valle ACF, Gutierrez Galhardo MC,
477 Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis
478 epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect*
479 *Dis*. 2004;38: 529–535. doi:10.1086/381200
- 480 6. Camandaroba LM, Soares-Neto RF, de Oliveira FS, Saraiva MN, Tenório MDL,
481 Oliveira PD, et al. First Case of Sporotrichosis in a Child in a Nonendemic
482 Region of Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43: e256–e257.
483 doi:10.1097/INF.0000000000004333
- 484 7. Rosane Orofino-Costa, Dayvison Francis Saraiva Freitas, Andréa Reis
485 Bernardes-Engemann, Anderson Messias Rodrigues, Carolina Talhari, Claudia
486 Elise Ferraz, et al. Esporotricose humana: recomendações da Sociedade
487 Brasileira de Dermatologia para o manejo clínico, diagnóstico e terapêutico.
488 CrossRef Listing of Deleted DOIs. 2000 [cited 9 Apr 2025].
489 doi:10.1016/j.abdp.2022.09.026
- 490 8. Belda Jr. W, Domingues Passero LF, Stradioto Casolato AT. Lymphocutaneous
491 Sporotrichosis Refractory to First-Line Treatment. *Case Reports in*
492 *Dermatological Medicine*. 2021;2021: 9453701. doi:10.1155/2021/9453701

- 493 9. Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, Baghi HB. Hyperbaric oxygen therapy:
494 Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections. *Biomedicine &*
495 *Pharmacotherapy*. 2019;109: 440–447. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.142
- 496 10. John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Hyperbaric oxygen as an adjunctive
497 treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11: 515–517.
498 doi:10.1111/j.1469-0691.2005.01170.x
- 499 11. Patel SH, Joseph JJ, Gandhi TR, Mehta A, Shah A. A Review of Emerging
500 Evidence and Clinical Applications of Hyperbaric Oxygen Therapy. *J Intensive*
501 *Care Med*. 2025;40: 341–351. doi:10.1177/08850666241313136
- 502 12. Park AN, Raj A, Bajda J, Gorantla VR. Narrative Review: Pyoderma
503 Gangrenosum. *Cureus*. 2024 [cited 14 Apr 2025]. doi:10.7759/cureus.51805
- 504 13. Kwee E, Borgdorff M, Schepers T, Halm JA, Winters HAH, Weenink RP, et al.
505 Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the management of severe lower limb
506 soft tissue injuries: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2024;50:
507 1093–1100. doi:10.1007/s00068-023-02426-2
- 508 14. Yang L, Kong J, Xing Y, Pan L, Li C, Wu Z, et al. Adjunctive hyperbaric
509 oxygen therapy and negative pressure wound therapy for hard-to-heal wounds: a
510 systematic review and meta-analysis. *J Wound Care*. 2024;33: 950–957.
511 doi:10.12968/jowc.2022.0213
- 512 15. Mackay K, Thompson R, Parker M, Pedersen J, Kelly H, Loynd M, et al. The
513 role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers - A
514 literature review. *J Diabetes Complications*. 2025;39: 108973.
515 doi:10.1016/j.jdiacomp.2025.108973

- 516 16. Damineni U, Divity S, Gundapaneni SRC, Burri RG, Vadde T. Clinical
517 Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy for Diabetic Foot Ulcers: A Systematic
518 Review. *Cureus*. 2025;17: e78655. doi:10.7759/cureus.78655
- 519 17. Ortega MA, Fraile-Martinez O, García-Montero C, Callejón-Peláez E, Sáez
520 MA, Álvarez-Mon MA, et al. A General Overview on the Hyperbaric Oxygen
521 Therapy: Applications, Mechanisms and Translational Opportunities. *Medicina*
522 (Kaunas). 2021;57: 864. doi:10.3390/medicina57090864
- 523 18. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on
524 Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical
525 indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*.
526 2017;47: 24–32. doi:10.28920/dhm47.1.24-32
- 527 19. Dhingra S, Buckey JC, Cramer RA. Hyperbaric Oxygen Reduces *Aspergillus*
528 *fumigatus* Proliferation In Vitro and Influences In Vivo Disease Outcomes.
529 *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62: e01953-17. doi:10.1128/AAC.01953-17
- 530 20. Cimşit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective
531 agent. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009;7: 1015–1026. doi:10.1586/eri.09.76
- 532 21. Waller SB, Dalla Lana DF, Quattrin PM, Ferreira MRA, Fuentefria AM,
533 Mezzari A. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. *Braz J*
534 *Microbiol*. 2021;52: 73–80. doi:10.1007/s42770-020-00307-z
- 535 22. Segal E. Hyperbaric Oxygen in the Treatment of Invasive Fungal Infections: A
536 Single-Center Experience. 2007;9: 355–7.

- 537 23. Tabela CBHPM. [cited 28 May 2025]. Available:
538 https://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM_2016.pdf
- 539 24. Feldmeier JJ, Kirby JP, Gelly HB, Robins M, Peters J, Gruhn P, et al.
540 Controlled CMS Data Demonstrates a Cost and Clinical Advantage for
541 Hyperbaric Oxygen for Radiation Cystitis. *Undersea Hyperb Med.* 2024;51: 145–
542 157.
- 543 25. Chuck AW, Hailey D, Jacobs P, Perry DC. Cost-effectiveness and budget
544 impact of adjunctive hyperbaric oxygen therapy for diabetic foot ulcers. *Int J*
545 *Technol Assess Health Care.* 2008;24: 178–183.
546 doi:10.1017/S0266462308080252
- 547 26. Saghazadeh S, Rinoldi C, Schot M, Kashaf SS, Sharifi F, Jalilian E, et al.
548 Drug delivery systems and materials for wound healing applications. *Advanced*
549 *Drug Delivery Reviews.* 2018;127: 138–166. doi:10.1016/j.addr.2018.04.008

Apêndice 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e TALE.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DE ACORDO COM A RESOLUÇÃO CNS 196/96

PROJETO: Oxigenoterapia Hiperbárica como Tratamento Adjuvante na Esporotricose Linfocutânea Humana: uma otimização da cicatrização.

Você está sendo convidada (a) como voluntária (a) a participar desse projeto de pesquisa.

JUSTIFICATIVA, OBJETIVOS E PROCEDIMENTOS:

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelo fungo *Sporothrix* spp. O tratamento padrão inclui a administração de antifúngicos, como o itraconazol. No entanto, a infecção pode se tornar crônica e de difícil resolução, exigindo abordagens terapêuticas alternativas. A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem sido explorada como um tratamento adjuvante potencialmente benéfico em infecções fúngicas invasivas, devido às suas propriedades antimicrobianas e de aumento da oxigenação tecidual. Este estudo apresenta a análise de uma série de casos investigando a eficácia da OHB como tratamento adjuvante em pacientes com esporotricose em uso de itraconazol.

Nesse estudo retrospectivo, dados de prontuários dos participantes serão coletados e divididos de forma não cega em dois grupos. Os participantes do grupo controle serão aqueles que foram tratados com terapia antifúngica padrão (itraconazol) e os participantes do grupo da intervenção serão aqueles que foram tratados com terapia antifúngica padrão associado a oxigenoterapia hiperbárica em sessões diárias ou intercaladas, a depender da indicação médica. Os dados serão coletados até o momento da cura ou alta do paciente.

1. **Objetivo geral:** esta pesquisa busca identificar se a OHB pode potencializar a eficácia dos antifúngicos no tratamento da esporotricose linfocutânea, reduzindo a duração no tempo de tratamento e/ou causando a diminuição na incidência de recidivas, gerando uma estratégia terapêutica mais abrangente e eficaz.

Nossos Objetivos específicos:

- Identificar se a OHB pode potencializar a cura da esporotricose linfocutânea, diminuindo o tempo de tratamento total e uso de antifúngicos.

- Avaliar se o uso de OHB adjuvante gera melhor e mais rápida cicatrização das lesões fúngicas da esporotricose linfocutânea.
- Avaliar se há menor incidência de efeitos adversos aos antifúngicos quando se associa OHB adjuvante ao tratamento padrão da esporotricose linfocutânea.
- Identificar se há melhor custo benefício na associação de OHB à terapia padrão da esporotricose linfocutânea.

Serão registrados parâmetros clínicos por meio de pesquisa da descrição em prontuário do aspecto clínico e imagem fotográfica das lesões, como número e tamanho das lesões, profundidade, nodulação, calor, edema, presença de secreção, dor, prurido e progressão da infecção. Os exames analisados serão aqueles realizados na rotina dos pacientes em tratamento para esporotricose. Os dados serão pesquisados através de consulta ao prontuário das anotações médicas realizadas nas consultas dos pacientes durante o tratamento até a alta ou cura da esporotricose.

As sessões de Oxigenoterapia Hiperbárica serão aquelas realizadas na Clínica de Medicina Hiperbárica de Manhuaçu (não custeada pelo paciente) e o antifúngico usado pelo paciente (itraconazol) não será fornecido aos pacientes, sendo este medicamento fornecido pelo Sistema Único de Saúde - SUS.

2. GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO: Você será esclarecido (a) sobre este projeto de ensino em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou perda de benefícios.

Os resultados (originais) do exame clínico, laboratoriais, de imagens ou de outro ficarão em seu poder e permanecerão confidenciais. Seu nome ou o material que indique a sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada na CLÍNICA de medicina hiperbárica de Manhuaçu.

3. **Possíveis riscos ao paciente** em relação a esta pesquisa:

Riscos Relacionados a Sigilo e Confidencialidade:

- Vazamento de Informações Identificáveis:

- Acidental: Erros humanos, falhas em sistemas de segurança ou configurações incorretas podem levar ao vazamento acidental de dados sensíveis.
- Intencional: Ações maliciosas de indivíduos internos ou externos podem resultar em vazamentos deliberados de dados com o objetivo de obter vantagens pessoais ou financeiras.
- Violação da Privacidade:
 - Divulgação Indevida: A divulgação de informações confidenciais sobre os participantes pode levar à exposição de dados sensíveis, como histórico médico, informações demográficas e estilo de vida.
 - Uso Indevido: Os dados coletados podem ser utilizados para fins não autorizados, como discriminação, assédio ou decisões prejudiciais relacionadas a seguros ou empregos.
- Desanonimização:
 - Combinação de Dados: A combinação de dados de diferentes fontes pode permitir a identificação de indivíduos, mesmo que os dados originais tenham sido anonimizados.
 - Informações Únicas: A presença de informações únicas ou raras nos dados pode facilitar a identificação de indivíduos.
- Acesso Não Autorizado de funcionários a informações sigilosas:
 - Funcionários: Os funcionários com acesso aos dados podem utilizá-los de forma indevida, violando a confiança dos participantes.
 - Hackers: Ataques cibernéticos podem resultar no acesso não autorizado aos dados, expondo-os a riscos.
- Falta de Atualização das Informações de Contato:
 - Dificuldade em Comunicar Riscos: Caso ocorra algum incidente de segurança, pode ser difícil entrar em contato com os participantes para informá-los sobre o ocorrido e tomar as medidas adequadas.

4. Medidas para Mitigar os Riscos:

- a) Anonimização Rigorosa: Remover todos os identificadores diretos e indiretos dos dados.
- b) Criptografia: Utilizar métodos de criptografia para proteger os dados em trânsito e em repouso.
- c) Controle de Acesso: Implementar um sistema de controle de acesso rigoroso, garantindo que apenas pessoas autorizadas tenham acesso aos dados.
- d) Auditoria de Segurança: Realizar auditorias regulares para identificar e corrigir vulnerabilidades.
- e) Treinamento: Oferecer treinamento aos pesquisadores e equipe sobre segurança de dados e proteção de informações confidenciais.
- f) Plano de Resposta a Incidentes: Desenvolver um plano detalhado para responder a incidentes de segurança de dados.
- g) Atualização das Informações de Contato: Manter as informações de contato dos participantes atualizadas, sempre que possível.

Ao abordar esses riscos de forma proativa, os pesquisadores podem garantir a proteção dos dados dos participantes e a integridade da pesquisa.

Conforme a Resolução CNS nº 466/2012, item IV.3.h), todas as informações coletadas neste estudo serão tratadas de forma confidencial. Apenas a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, e estes serão armazenados em ambiente seguro, utilizando medidas de proteção para evitar o acesso não autorizado. A sua identidade será preservada ao longo de todo o estudo, e os resultados serão apresentados de forma agregada, garantindo o seu anonimato.

5. Custos da Participação, Ressarcimento e Indenização

- a) Custos da Participação: a sua participação neste estudo não acarretará nenhum custo financeiro para você.
- b) A fim de garantir o seu bem-estar e facilitar a sua participação nesta pesquisa, todas as despesas que você e seu acompanhante incorrerem em decorrência da sua participação serão reembolsadas. Isso inclui, mas não se limita a, custos com transporte, alimentação e outras despesas relacionadas à pesquisa. Essa

garantia está em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012.

- c) Indenização por Danos: Em caso de ocorrência de qualquer dano decorrente da sua participação nesta pesquisa, você terá direito à indenização, conforme legislação vigente. É importante ressaltar que serão tomadas todas as medidas para minimizar os riscos e garantir a sua segurança durante o estudo.

Sendo assim:

A sua participação nesta pesquisa é voluntária e você pode se retirar a qualquer momento, sem qualquer prejuízo. Em caso de danos à sua saúde ou bem-estar decorrentes da sua participação, você terá direito à indenização, conforme previsto na Resolução CNS nº 466/2012. Essa resolução garante que os participantes de pesquisas tenham seus direitos protegidos e sejam devidamente compensados por quaisquer danos sofridos. É importante ressaltar que a equipe de pesquisa tomará todas as medidas necessárias para minimizar os riscos, mas a ocorrência de eventos adversos, embora improváveis, não pode ser totalmente descartada. Para mais informações sobre seus direitos e sobre o processo de indenização, consulte a referida resolução.

5.1. Foco na proteção e indenização: *esta pesquisa visa garantir o seu bem-estar e contribuirá para o avanço científico. Conforme a Resolução CNS nº 466/2012, seus direitos como participante estão protegidos, incluindo o direito à indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa. O pesquisador principal dispõe de seguro de responsabilidade civil.*

5.2. Da importância dos princípios éticos: *a presente pesquisa segue os princípios éticos estabelecidos pela Resolução CNS nº 466/2012, que priorizam a sua segurança e bem-estar. Um desses princípios é a beneficência, que busca maximizar os benefícios e minimizar os riscos da pesquisa.*

6. Confidencialidade e Anonimato

Conforme determina a Resolução CNS nº 466/2012, todas as informações coletadas neste estudo serão tratadas de forma confidencial e seus dados pessoais serão mantidos em sigilo. Apenas a equipe de pesquisa terá acesso aos dados, e estes

serão armazenados em ambiente seguro, utilizando medidas de proteção para evitar o acesso não autorizado. A sua identidade será preservada ao longo de todo o estudo, e os resultados serão apresentados de forma agregada, garantindo o seu anonimato.

A Resolução CNS nº 466/2012, que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, atribui ao pesquisador uma série de responsabilidades cruciais para garantir a ética e a segurança dos participantes.

Ainda, salientamos as Principais Responsabilidades do Pesquisador:

- Obter aprovação do CEP: Antes de iniciar qualquer pesquisa, o pesquisador deve submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para análise e aprovação.
- Garantir o consentimento livre e esclarecido: O pesquisador deve assegurar que todos os participantes compreendam os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios da pesquisa, e que concedam seu consentimento livre e esclarecido por escrito.
- Respeitar a dignidade humana: O pesquisador deve tratar todos os participantes com respeito e dignidade, evitando qualquer tipo de discriminação ou exploração.
- Minimizar os riscos: O pesquisador deve tomar todas as medidas necessárias para minimizar os riscos e o desconforto aos participantes, buscando sempre o bem-estar deles.
- Assegurar a confidencialidade: O pesquisador deve garantir a confidencialidade das informações dos participantes, utilizando medidas de segurança adequadas para proteger os dados.
- Informar os participantes sobre os resultados da pesquisa: Ao final da pesquisa, o pesquisador deve informar os participantes sobre os resultados relevantes, de forma clara e acessível.
- Comunicar ao CEP qualquer evento adverso: O pesquisador deve comunicar ao CEP qualquer evento adverso que ocorra durante a pesquisa, como reações adversas a medicamentos ou lesões.

- Manter registros adequados: O pesquisador deve manter registros completos e precisos de todos os aspectos da pesquisa, incluindo os dados dos participantes, os procedimentos realizados e os eventos adversos.

Em resumo, o pesquisador é o responsável por garantir que a pesquisa seja realizada de forma ética e segura, respeitando os direitos e a dignidade dos participantes. A Resolução CNS nº 466/2012 estabelece um marco normativo importante para a proteção dos seres humanos envolvidos em pesquisas científicas no Brasil.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE:

Eu, _____ confirmo dar o meu consentimento para o uso de meus dados clínicos e laboratoriais, de forma sigilosa, para publicação médica para fins de pesquisa.

Foi-me explicado que o material fornecido tem valor para pesquisa. Portanto, aceito que o material seja mostrado para equipes de profissionais (ou seja, os profissionais de saúde, incluindo estudantes) e publicados no site do projeto, revistas, livros didáticos, em qualquer forma ou meio (incluindo todas as formas de publicação ou distribuição eletrônica), em qualquer lugar do mundo sem limite de tempo. Eu também entendo que é possível que o material seja visto pelo público em geral. Todo o material ou parte dele pode ser utilizado em conjunto para fins de pesquisa científica e divulgação de resultados.

Eu entendo que uma vez que o material é disponibilizado para fins de pesquisa ou de ensino (o que inclui a publicação), a recuperação do material pode não ser possível. Eu entendo que nenhuma taxa será paga para o uso do material, seja agora ou em qualquer momento no futuro.

Confirmo que a finalidade para a qual o material pode ser utilizado foi explicada para mim em termos que eu entendi. Foi claro para mim que a recusa de consentir em nada afeta a minha assistência médica.

Em caso de dúvidas poderei solicitar a presença do Dr Alexandre S. Bifano no telefone (31) 999703621 na Clínica MHM onde está sediado esse projeto, endereço: Rua Professora Mary Pinto Coelho Campos, 100, Alfa Sul, Manhuaçu, MG, 36904-207

Declaro que concordo em participar desse estudo, recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	
Nome	Assinatura do Pesquisador	
Nome	Assinatura da Testemunha	

____/____/____

TALE

Título: Entendendo melhor a esporotricose: sua ajuda é importante!

Oi!

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre uma doença de pele chamada esporotricose. Os cientistas estão buscando formas de melhorar o tratamento dessa doença.

Por que você foi convidado?

Você foi escolhido porque já teve esporotricose e fez tratamento. Sua experiência pode ajudar a encontrar um tratamento ainda melhor para outras pessoas com a mesma doença.

O que vai acontecer?

Os pesquisadores vão analisar os seus documentos médicos para ver como foi o seu tratamento. Eles vão comparar o seu tratamento com o tratamento de outras pessoas que tiveram a mesma doença.

Quais são os benefícios?

Ao participar deste estudo, você estará ajudando a encontrar um tratamento mais eficaz para a esporotricose. Isso pode beneficiar muitas outras pessoas no futuro.

Quais são os riscos?

Embora os estudos de caso-controle com pesquisa em prontuários tragam benefícios significativos para a pesquisa médica, é importante ressaltar que, **diretamente para o paciente, os riscos são mínimos**. Afinal, a pesquisa ocorre após o tratamento e não envolve novas intervenções no paciente.

No entanto, existem alguns riscos indiretos que podem ser considerados:

- Violação da privacidade: Apesar das medidas de segurança e anonimização, existe sempre um risco, ainda que pequeno, de que informações confidenciais do paciente sejam expostas, o que poderia causar constrangimento ou outros danos.
- Uso indevido dos dados: Há a possibilidade, embora remota, de que os dados coletados sejam utilizados para fins diferentes daqueles aprovados no projeto de pesquisa, o que poderia violar os direitos do paciente.
- Impacto psicológico: Em alguns casos, a participação em um estudo de pesquisa pode gerar ansiedade ou preocupações em relação ao futuro, especialmente se o paciente estiver passando por um momento difícil.

Para minimizar esses riscos, é fundamental que:

- O consentimento informado seja claro e completo: O paciente deve ser informado sobre todos os aspectos da pesquisa, incluindo os possíveis riscos, e deve dar seu consentimento livre e esclarecido para a utilização de seus dados.
- A confidencialidade seja garantida: Os dados dos pacientes devem ser armazenados de forma segura e acessíveis apenas aos pesquisadores autorizados.
- A pesquisa seja aprovada por um comitê de ética: O comitê de ética em pesquisa deve avaliar o projeto e garantir que os direitos dos pacientes sejam protegidos.

É importante ressaltar que os benefícios da pesquisa médica, que podem levar a melhores tratamentos e diagnósticos, superam em muito os riscos para os pacientes individuais.

Em resumo, os riscos diretos para o paciente em estudos de caso-controle com pesquisa em prontuários são mínimos. Os principais riscos estão relacionados à privacidade e à utilização indevida dos dados. No entanto, com as devidas precauções, esses riscos podem ser minimizados..

É importante saber:

- Sua participação é voluntária: Você pode dizer não a qualquer momento, sem nenhum problema.
- Seus dados serão mantidos em segredo: Ninguém saberá que você participou deste estudo.
- Você pode parar de participar a qualquer momento: Se você mudar de ideia, pode parar de participar a qualquer momento, sem precisar dar explicações.

Como será o estudo?

- **Grupo 1:** São aqueles pacientes que receberam um medicamento chamado itraconazol, que é um tratamento comum para a esporotricose.
- **Grupo 2:** São os pacientes que receberam itraconazol e também realizaram o tratamento chamado oxigenoterapia hiperbárica.

Se você concorda em participar, por favor, assine abaixo:

Nome do Adolescente

Data ___/___/___

Apêndice 3. Protocolo de Avaliação Clínica.

Contexto epidemiológico:

Exposição:

Contato com terra, solo, jardinagem? Sim. Não.Contato com outro animal que não gato? Sim. Não.Contato com gatos? Sim. Não. Quantos gatos? _____.Gato doente? Sim. Não.Gato vacinado contra raiva? Sim. Não.Gato está vivo em observação? Sim. Não.Indicado profilaxia ou vacina contra raiva? Sim. Data: ___/___/___ Não.Vacinas anti-tetânica: Sim. Data: ___/___/___ Não.Paciente faz uso de bebida alcoólica? Sim. Quantidade _____ Não.História de doença hepática? Sim. Qual? _____ Não.Mulheres em idade fértil: b-hcg realizado? Sim. Resultado: positivo, negativo. Não.

Vacinas	Data dose 1	Data dose 2	Data dose 3	Data dose 4
Hepatite A				
HPV				
Pneumo 13				
Pneumo 23				
Meningo C				
Covid-19				
Tríplice Viral				
Dupla adulto (dT)				
Febre Amarela				
Influenza				

Comorbidades: (exemplo: HAS, DM, neuropatia, dislipidemia, hipotireoidismo)

Doença	Data de início	Medicações em uso	Medicações em uso	Especialista que acompanha

Exames laboratoriais:

Exames	Data:	Data:	Data:
Hb / Hemácias			
VCM / HCM			
Global de leucócitos			
Segmentados			
Linfócitos			
Plaquetas			
Creatinina			
Albumina			
RNI / PTTa			
EPF			
Vit b12			
ácido fólico			
ácido úrico			
TSH			
Glicemia de Jejum			
Hb glicada			
Colesterol total			
LDL / HDL			
PSA			
FA			
GGT			
Na, K, Ca, Mg, Cl			
Sangue oculto fezes			
BT/BD/BI			
TGO/TGP			
amilase			
lipase			
beta HCG			

Exame Físico:

Pressão arterial: _____ x _____ mmHG Frequência cardíaca: _____ bpm

Frequência respiratória: _____ IRPM Frequência de pulso _____ ppm

	Normal	Alterado	Observação
Estado geral			
Coloração de Mucosas			
Hidratação			
Nível de consciencia			
Linfonodos cervicais			
Linfonodos axilares			
Linfonodos supraclav			
<u>Linfonodos braços*</u>			
Linfonodos inguinais			
Sistema Respiratório	MVF, sem RA _____	Sibilos_/roncos___/ crepitações _____	
Tórax, expansibilidade			
Eupneico?			
Sist Cardíaco	Sim: _____ RCR em 2t, pulsos cheios, sem sopros		
Edema de MMII			
Abdome	Sim : _____ Plano, normotenso, indolor, sem fígado ou baço palpáveis.	Baço: Fígado:	
Locomotor			
Sistema Nervoso			
<u>Pele*</u>			

Lista de Problemas desta consulta:

Conduta:

1a- Terapia antifúngica prescrita ? Sim _____ // Não _____ // Não indicada [] // Iniciada: []

Qual?
1b- Oxigenoterapia hiperbárica? Sim _____ // Não _____ // Não indicada [] // Iniciada: []
Sessões

2- Oriento sobre atualização do cartão de vacinas. Prescrito alguma vacina? Qual?

3- Oriento sobre dieta, atividade física (se possível), sono, uso regular das medicações, acompanhamento de pressão arterial no Centro de Saúde. Oriento sobre não uso de bebida alcoólica durante o tratamento. Oriento sobre retorno mensal com exames.

4- Solicito exames de revisão laboratorial da esporotricose:

5- Retorno em ____/____/____.

6- Outras condutas:

Responsável pelo atendimento: _____.