

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PAULA GONÇALVES VIANA

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA
ESPOROTRICOSE FELINA E CANINA

Rio de Janeiro

2020

PAULA GONÇALVES VIANA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA
ESPOROTRICOSE FELINA E CANINA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Ciências.

Orientadores: Dr. Sandro Antonio Pereira e Dra. Isabella Dib Ferreira Gremião

Rio de Janeiro

2020

Viana, Paula Gonçalves.

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA
ESPOROTRICOSE FELINA E CANINA / Paula Gonçalves Viana. - Rio de
janeiro, 2020.
119 f.; il.

Tese (Doutorado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas,
Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2020.

Orientador: Sandro Antonio Pereira.

Co-orientadora: Isabella Dib Ferreira Gremião.

Bibliografia: f. 93-109

1. Esporotricose. 2. Cães e gatos. 3. Terbinafina. 4. Efetividade. 5. Efeitos
colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. I. Título.

PAULA GONÇALVES VIANA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA
ESPOROTRICOSE FELINA E CANINA**

Tese apresentada ao curso de pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutora em Ciências.

Orientadores: Dr. Sandro Antonio Pereira

Dra. Isabella Dib Ferreira Gremião

BANCA EXAMINADORA

Dr. Dayvison Francis Saraiva Freitas (Presidente)
Doutor em Medicina
Fundação Oswaldo Cruz

Dr. Fábio Otero Ascoli
Doutor em Ciências Biológicas
Universidade Federal Fluminense

Dra. Erica Guerino dos Reis
Doutora em Ciências
Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Denise Torres da Silva
Doutora em Ciências
Fundação Oswaldo Cruz

Dra. Lusiele Guaraldo
Doutora em Farmacologia
Fundação Oswaldo Cruz

À minha mãe e aos meus cães Caxuxa (*in
memoriam*) e Jhow.

AGRADECIMENTOS

AO MEU ORIENTADOR, DR. SANDRO ANTONIO PEREIRA, OBRIGADA POR TER ME ACEITO COMO ESTAGIÁRIA, CAPACITAÇÃO, ALUNA DE MESTRADO E ALUNA DE DOUTORADO. AGRADEÇO POR TODOS OS ENSINAMENTOS E POR TODA CONFIANÇA AO LONGO DESSES NOVE ANOS.

À MINHA ORIENTADORA, DRA. ISABELLA DIB FERREIRA GREMIÃO, AGRADEÇO A AMIZADE, PACIÊNCIA E CADA PALAVRA DE INCENTIVO. OBRIGADA POR TODA GENTILEZA E POR ESTAR SEMPRE DISPONÍVEL A ME AJUDAR.

AO DR. DAYVISON FRANCIS SARAIVA FREITAS PELO ACOMPANHAMENTO, SUGESTÕES E CORREÇÕES EM TODAS AS ETAPAS DESTE ESTUDO. OBRIGADA POR TODA ATENÇÃO, CARINHO E COMPREENSÃO.

À MINHA FAMÍLIA, EM ESPECIAL A MINHA MÃE, QUE É MEU EXEMPLO DE FORÇA E VITÓRIA. OBRIGADA POR TUDO, SEM ELA NÃO CHEGARIA AONDE CHEGUEI.

AO MEU NAMORADO, BRUNO, POR TODA FORÇA, PALAVRAS DE INCENTIVO, COMPREENSÃO NOS MOMENTOS DE ESTRESSE. OBRIGADA POR TODO AMOR, CARINHO E PELA PACIÊNCIA.

AOS AMIGOS PELAS PALAVRAS DE INCENTIVO E POR COMPREENDER A MINHA AUSÊNCIA EM VÁRIOS MOMENTOS.

À FAMÍLIA LAPCLIN-DERMZOO, DR. RODRIGO, DR. MANOEL, ADILSON, ANA CAROLINE, ARTUR, JÉSSICA BOECHAT, RENATO, VALÉRIA, THAÍS NASCIMENTO, EMÍLIA, SHANNA, LUCAS, FRED. AOS QUE NÃO ESTÃO MAIS NO SERVIÇO, MAS QUE FIZERAM E FAZEM PARTE DA MINHA VIDA: LUISA, DRA. TÂNIA, DR. FABIANO, BEATRIZ, ÉRICA, JÉSSICA NUNES, MARINA FURTADO, MONIQUE, TUANNE, VIVIANE, SARA, JULIANA MARIA, KAROLINE, IASMIN, AMANDA, CAROLINA PEREIRA, CAROLINA PERIÉ, CARLA HONSE, CARLOS, DENISE AMARO (*IN MEMORIAM*), DENISE TORRES, ELAINE, THAÍS LEAL, MARINA CASTRO, RAPHAEL, ROBERTA, INGRID, THATYANA. OBRIGADA A TODOS OS ESTAGIÁRIOS, ALUNOS DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E CAPACITAÇÃO QUE AINDA ESTÃO NO LABORATÓRIO E A TODOS QUE PASSARAM

AO LONGO DESSES NOVE ANOS. É UM AGRADECIMENTO ESPECIAL AOS MEUS BRAÇOS DIREITO E ESQUERDO: ANNA, ISABELA MARIA E MARIA, OBRIGADA POR TODA AJUDA, TRABALHO EM EQUIPE E AMIZADE! VOCÊS FORAM MUITO IMPORTANTES NO DESENVOLVIMENTO DESSE PROJETO.

A TODOS QUE FAZEM PARTE DA EQUIPE DA PÓS-GRADUAÇÃO, INCLUINDO OS FUNCIONÁRIOS DA COORDENAÇÃO, QUE SEMPRE TIVERAM PACIÊNCIA EM ESCLARECER DÚVIDAS E RESOLVER PROBLEMAS, E AOS PROFESSORES, POR TODOS OS ENSINAMENTOS.

À COMISSÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), PELA CONCESSÃO DA BOLSA DE DOUTORADO, NO ANO DE 2016.

À FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (FAPERJ), PELA CONCESSÃO DA BOLSA NOTA 10 DE DOUTORADO, NO ANO DE 2018.

A TODOS QUE DIRETA OU INDIRETAMENTE FIZERAM PARTE DESSA CONQUISTA.

A verdadeira coragem é ir atrás de seus sonhos mesmo quando todos dizem que ele é impossível. (Cora Coralina)

VIANA, Paula Gonçalves. **Avaliação da resposta terapêutica da terbinafina na esporotricose felina e canina.** 119f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

RESUMO

Esporotricose é causada por fungos do gênero *Sporothrix*, que infectam humanos e animais. O itraconazol é o medicamento de escolha no tratamento felino e canino, entretanto, casos de falha terapêutica são descritos. A terbinafina possui excelente atividade *in vitro* frente a isolados clínicos de *Sporothrix* sp.. No entanto, existe apenas um estudo sobre o uso da terbinafina no tratamento da esporotricose felina, cujo resultado foi inconclusivo, e não foram encontrados estudos sobre o uso desse antifúngico na terapêutica de cães com essa micose. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar o uso da terbinafina no tratamento de gatos e cães com esporotricose. Foi realizado um estudo prospectivo e descritivo em gatos e cães com diagnóstico definitivo de esporotricose, acompanhados no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz (2017-2019). Foram incluídos 54 gatos e 24 cães, os quais foram submetidos mensalmente a exame clínico geral e exames laboratoriais. O tratamento consistiu na administração oral de terbinafina na dose inicial de 30 mg/kg, a cada 24 horas. Nos casos de resposta clínica insatisfatória, a dose foi aumentada progressivamente a cada mês até 60 mg/kg, a cada 24 horas. A maioria dos gatos era macho, sem raça definida, em bom estado geral, com acesso à rua, provenientes do município do Rio de Janeiro. Houve predomínio de gatos com lesões cutâneas em uma única localização anatômica, sendo a úlcera o tipo mais frequente. Sinais extracutâneos estavam presentes na maioria dos felinos, principalmente espirros. Dos gatos que apresentaram lesão em mucosa, todos tiveram comprometimento da mucosa nasal. Apenas 18,2% dos gatos obtiveram a cura clínica, porém houve um alto índice de perda de seguimento terapêutico (44,4%). A frequência de reações adversas foi alta, sendo as gastrointestinais as mais frequentes (40,7%). A terbinafina foi efetiva em 18,5% dos casos felinos., mesmo utilizando uma dose mediana alta do medicamento. Os cães, na sua maioria, eram machos, sem raça definida, em bom estado geral, residentes no município do Rio de Janeiro. A forma clínica cutânea localizada foi a mais frequente, assim como as úlceras foram as lesões mais frequentes. Dos cães que apresentaram lesão em mucosa, todos tiveram a mucosa nasal acometida. Os sinais extracutâneos estavam presentes na maioria dos caninos, principalmente espirros. A terbinafina foi efetiva em 41,7% dos casos caninos. A frequência de reações adversas foi baixa (19%) nos cães tratados, sendo as gastrointestinais as mais frequentes. Os resultados do presente estudo demonstraram que a efetividade da terbinafina em gatos foi baixa, no entanto é uma alternativa para o tratamento da esporotricose canina.

Palavras-chave: Esporotricose. Cães. Gatos. Terbinafina. Efetividade. Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

VIANA, Paula Gonçalves. **Evaluation of the therapeutic response of terbinafine in feline and canine sporotrichosis.** 119f. Thesis [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2020.

ABSTRACT

Sporotrichosis is caused by fungi of the genus *Sporothrix*, which infect humans and animals. Itraconazole is the drug of choice in the feline and canine treatment, however, cases of therapeutic failure are described. Terbinafine has excellent in vitro activity against clinical isolates of *Sporothrix* sp.. However, there is only one study on the use of terbinafine in the treatment of feline sporotrichosis, which had an inconclusive result, and no studies have been found on the use of this antifungal in the treatment of dogs with this mycosis. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the use of terbinafine in the treatment of cats and dogs with sporotrichosis. A prospective and descriptive study was carried out in cats and dogs with a definitive diagnosis of sporotrichosis, followed up at the Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonoses in Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases/Fiocruz (2017-2019). Fifty-four cats and 24 dogs were included, which underwent a clinical examination and laboratory tests once a month. The treatment consisted of oral administration of terbinafine at the initial dose of 30 mg/kg, every 24 hours. In cases of unsatisfactory clinical response, the dose was progressively increased every month to 60 mg/kg, every 24 hours. Most cats were male, mixed breed, in good general condition, with access to outdoors and from the city of Rio de Janeiro. There was a predominance of cats with cutaneous lesions in a single anatomical location, with ulcers being the most frequent type of lesion. Extracutaneous signs were present in most cats, mainly sneezing. Of the cats that presented mucosal lesions, all had nasal mucosa involvement. Only 18.2% of the cats achieved clinical cure, but there was a high rate of loss from therapeutic follow-up (44.4%). The frequency of adverse reactions was high, with gastrointestinal reactions being the most frequent (40.7%). Terbinafine was effective in 18.5% of the feline cases, even using a high median dose of the drug. Most of the dogs were male, mixed breed, in good general condition and from the city of Rio de Janeiro. The localized cutaneous clinical form was the most frequent, as well as ulcers were the most frequent lesions. Of the dogs that presented mucosal lesions, all had lesions in the nasal mucosa. Extracutaneous signs were present in most canines, mainly sneezing. Terbinafine was effective in 41.7% of the canine cases. The frequency of adverse reactions was low in the treated dogs, with gastrointestinal being the most frequent (19%). The results of the present study demonstrated that the effectiveness of terbinafine in cats was low, however, it is an alternative for the treatment of canine sporotrichosis.

Keywords: Sporotrichosis. Dogs. Cats. Terbinafine. Effectiveness. Drug-related side effects and adverse reactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Frequência dos sinais respiratórios apresentados por 27 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 57
- Figura 2 - Frequência do tipo de lesão cutânea em 52 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 57
- Figura 3 - Frequência da localização de lesões mucosas de 15 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 58
- Figura 4 - Frequência dos desfechos dos 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 59
- Figura 5 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesões cutâneas ulceradas em cabeça, pescoço e tórax (a, c, e); cicatrização das lesões após tratamento com terbinafina (b, d, f)..... 60
- Figura 6 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesão úlcera em abdome (a); cicatrização da lesão após tratamento com terbinafina (b)..... 60
- Figura 7 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando úlceras e gomas em cabeça e orelhas (a, c); falha terapêutica após tratamento com terbinafina (b, d)..... 61
- Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável sinais respiratórios até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 64
- Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável lesão em mucosa até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 65
- Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável aumento de dose até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 66
- Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável efeitos adversos clínicos até a falha terapêutica em gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 67
- Figura 12 - Frequência dos sinais respiratórios de 16 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019)..... 70

Figura 13 - Frequência das lesões cutâneas de 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	71
Figura 14 - Frequência dos desfechos dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/ INI/Fiocruz (2017-2019).....	72
Figura 15 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesões ulceradas em plano nasal, membro anterior e bolsa escrotal (a, c); cicatrização da lesão após tratamento com terinafina (b, d).....	73
Figura 16 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando úlcera ao redor do olho direito (a); cicatrização da lesão após tratamento com terinafina (b).....	74
Figura 17 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando nódulo ulcerado no plano nasal e nariz (a,c); falha terapêutica após tratamento com terbinafina (b, d).....	74
Figura 18 - Curva de Kaplan-Meier para a variável sinais respiratórios até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	77
Figura 19 - Curva de Kaplan-Meier para a variável lesão em mucosa até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	78
Figura 20 - Curva de Kaplan-Meier para a variável aumento de dose até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas e epidemiológicas dos 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	55
Tabela 2 - Distribuição das características clínicas dos 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	56
Tabela 3 - Frequência de alterações de enzimas hepáticas, ureia e creatinina dos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	62
Tabela 4 - Características clínicas e terapêuticas dos gatos com esporotricose, com desfecho cura clínica, falha terapêutica e óbito por esporotricose, submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	63
Tabela 5 - Distribuição das características sociodemográficas e epidemiológicas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	68
Tabela 6 - Distribuição das características clínicas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	69
Tabela 7 - Frequência de alterações de enzimas hepáticas, ureia e creatinina dos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	75
Tabela 8 - Características clínicas e terapêuticas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).....	76

LISTA DE SIGLAS

ALT	Alanina aminotrasferase
BHI	Brain Heart Infusion Broth (Infusão de Cérebro e Coração)
Ceua	Comissão de Ética no Uso de Animais
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática)
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
GGT	Gama glutamil transferase
GSS	Grocott`s Silver Stain (Impregnação pela prata de Grocott)
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Lapclin-Dermzoo	Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos
PAS	Ácido Periódico de Schiff
PCR	Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase)
SRD	Sem raça definida
SSKI	Solução saturada de iodeto de potássio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Esporotricose e o gênero <i>Sporothrix</i>	17
1.2 Histórico	19
1.3 Aspectos epidemiológicos	21
1.4 Esporotricose zoonótica.....	24
1.5 Esporotricose felina	25
1.6 Esporotricose canina	28
1.7 Diagnóstico	29
1.8 Tratamento	32
1.8.1 Azólicos.....	33
1.8.2 Iodetos	35
1.8.3 Associação itraconazol e iodeto de potássio.....	38
1.8.4 Anfotericina B.....	398
1.8.5 Terbinafina	40
1.8.6 Outros tratamentos.....	41
2. JUSTIFICATIVA.....	43
3. OBJETIVOS.....	44
3.1 Objetivo Geral.....	44
3.2 Objetivos Específicos.....	44
4. METODOLOGIA	45
4.1 Desenho do estudo.....	45
4.1.1 Esporotricose felina.....	45
4.1.2 Esporotricose canina.....	45
4.2 Casuística	45
4.3 Critérios de elegibilidade.....	45
4.3.1 Critérios de inclusão.....	45
4.3.2 Critérios de exclusão.....	46
4.4 Local de realização do estudo	46
4.5 Procedimentos de inclusão e acompanhamento	46
4.5.1 Exame clínico.....	46
4.5.2 Coleta de sangue	47
4.5.3 Coleta de secreção nasal e exsudato de lesão cutânea	47
4.5.4 Exame citopatológico	47
4.5.5 Biópsia	48
4.5.6 Diagnóstico	48
4.5.7 Documentação fotográfica digital	48

4.6 Tratamento	498
4.7 Seguimento terapêutico	509
4.8 Seguimento pós-terapêutico	50
4.9 Critérios para a interrupção definitiva do protocolo previsto	50
4.10 Desfechos	50
4.11 Definição dos termos utilizados	51
4.11.1 Características clínicas felinas	52
4.11.2 Características clínicas caninas	52
4.12 Armazenamento e análise de dados	532
4.12.1 Esporotricose canina e felina	53
4.12.2 Variáveis da análise de sobrevida	53
4.12.3 Análise de sobrevivência	543
5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	55
6. RESULTADOS.....	56
6.1 Gatos	56
6.1.1 Características demográficas, epidemiológicas e clínicas da população estudada	56
6.2 Cães	69
6.2.1 Características demográficas, epidemiológicas e clínicas da população estudada	69
6.2.2 Frequência dos desfechos e características terapêuticas	72
7. DISCUSSÃO	81
7.1 Gatos	81
7.2 Cães	87
8. CONCLUSÕES.....	92
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
ANEXOS	111

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esporotricose e o gênero *Sporothrix*

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por fungos termodimórficos do gênero *Sporothrix*, que acomete seres humanos e animais (RIPPON, 1988). É uma doença de caráter subagudo a crônico, geralmente limitada à pele e ao tecido subcutâneo, embora possa tornar-se disseminada (KWON-CHUNG; BENNET, 1992). Alguns autores caracterizam a esporotricose como uma micose de implantação, já que a infecção pode acometer, além da pele e tecido subcutâneo, vasos linfáticos, músculos, cartilagem e tecido ósseo (QUEIROZ-TELLES et al., 2011).

A infecção geralmente ocorre pela inoculação traumática de *Sporothrix* sp. proveniente do solo ou matéria vegetal ou por meio da transmissão zoonótica, principalmente pela arranhadura, mordedura ou contato com exsudato das lesões cutâneas de gatos doentes (BARROS et al., 2011).

Espécies do gênero *Sporothrix* são encontradas em plantas, solo e matéria orgânica em decomposição. A distribuição geográfica é universal, apresentando predileção por regiões com climas temperados e tropicais (RIPPON, 1988).

Sporothrix spp. na natureza ou em meio de cultura a 25°C cresce na forma filamentosa; enquanto que em parasitismo ou em meio de cultura a 37°C, encontra-se na fase leveduriforme (KWON-CHUNG E BENNET, 1992). Em meio de infusão de cérebro e coração (BHI) a 37°C, ocorre a conversão para fase leveduriforme. Microscopicamente, observam-se células fúngicas redondas, ovais ou em forma de naveta (RIPPON, 1988).

Historicamente, a esporotricose foi atribuída a uma única espécie, *Sporothrix schenckii* (BARROS et al., 2011). Entretanto, estudos moleculares demonstraram que *S. schenckii* constitui um complexo de sete espécies de interesse clínico, discriminadas filogeneticamente como *S. schenckii* (*sensu stricto*), *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. luriei* e *S. chilensis* (MARIMON et al., 2007; MARIMON et al., 2008; RODRIGUES et al., 2016; ROMEO et al., 2011).

As espécies *S. brasiliensis* e *S. globosa*, juntamente com *S. schenckii* (*sensu stricto*) e *S. luriei* compõem o clado patogênico do gênero *Sporothrix*. No entanto, as

espécies consideradas clinicamente relevantes são *S. schenckii*, *S. brasiliensis* e *S. globosa*, enquanto *S. luriei* tem um baixo impacto clínico-epidemiológico dentro deste gênero. *Sporothrix chilensis*, *S. pallida* e *S. mexicana*, que compõem o clado ambiental, estão associadas a infecções ocasionais (LOPES-BEZERRA et al., 2018; RODRIGUES et al., 2015; RODRIGUES et al., 2016).

Sporothrix brasiliensis tem sido descrita como uma espécie emergente, altamente patogênica para humanos e animais (ARRILLAGA-MONCRIEFF et al., 2009; MARIMON et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011b; RODRIGUES et al., 2013a; SILVA-VERGARA et al., 2012). *Sporothrix brasiliensis* é a espécie mais virulenta do gênero *Sporothrix* (ISHIDA et al., 2014), sendo o agente etiológico mais prevalente da esporotricose humana e animal no país (BOECHAT et al., 2018; MACÊDO-SALES et al., 2018; MONTENEGRO et al., 2014; OLIVEIRA et al., 2011b; RODRIGUES et al., 2013b; SANCHOTENE et al., 2015; SOUZA et al., 2018).

É importante ressaltar que *S. brasiliensis* foi identificada em amostras clínicas dos casos mais graves de esporotricose humana relatados no Brasil nos últimos anos (OROFINO-COSTA et al., 2013; SILVA-VERGARA et al., 2012). Almeida-Paes et al. (2014) demonstraram, em humanos, que algumas manifestações clínicas incomuns da esporotricose, como infecção disseminada em pacientes imunocompetentes e reação de hipersensibilidade, são associadas a *S. brasiliensis*.

Sporothrix schenckii (*sensu stricto*), considerada a segunda espécie mais patogênica do gênero *Sporothrix*, apresenta uma distribuição mundial, tendo sido relatados casos em seres humanos e animais no continente Americano (Estados Unidos (EUA), Brasil, Peru, Argentina, Venezuela, Colômbia, Bolívia, Guatemala e México), Europa (França, Itália, e Reino Unido), África do Sul e Ásia (Japão) (MADRID et al., 2009; MARIMON et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011b; ROMEO et al., 2011).

Sporothrix globosa é uma espécie de distribuição mundial e está associada à via clássica (saprofítica) de transmissão para humanos, tendo sido isolada no Reino Unido, Espanha, Itália, EUA, China, Japão e Índia (CHAKRABARTI et al., 2015), além do México, Guatemala e Colômbia (MADRID et al., 2009). Em 2014 foi relatado o primeiro caso autóctone em Portugal (DE OLIVEIRA et al., 2014). No Brasil, foram descritos casos nos estados do Rio de Janeiro (DE OLIVEIRA et al., 2010), Minas

Geraiis, Ceará, Goiás (RODRIGUES et al., 2013b) e Espírito Santo (DE ARAUJO et al., 2015; OLIVEIRA et al., 2013).

Sporothrix pallida é uma espécie encontrada no ambiente e considerada não patogênica. Entretanto, Morrison et al. (2013) descreveram um caso de ceratite fúngica causada por essa espécie, em uma paciente humana, proveniente de Atlanta, nos EUA.

Sporothrix luriei era anteriormente conhecida como *Sporothrix schenckii* var. *luriei*. Após estudos, essa denominação foi alterada, por meio de análises filogenéticas, quando foi demonstrada uma clara distinção genética entre *S. luriei* e as demais espécies do complexo (MARIMON et al., 2008). Sendo considerada uma espécie clínica rara, foi isolada na África do Sul (MARIMON et al., 2008), Índia (PADHYE et al., 1992) e em um caso de esporotricose canina no Brasil (OLIVEIRA et al., 2011a).

Sporothrix mexicana, anteriormente limitada ao território do México (MARIMON et al., 2007), foi isolada em solo na Austrália, em amostra de paciente humano de Portugal e em três casos humanos no Brasil (DIAS et al., 2011; RODRIGUES et al., 2013b).

Sporothrix chilensis foi descrita no Chile por Rodrigues et al. (2015). Essa espécie foi identificada de isolados provenientes do ambiente e de pacientes humanos.

1.2 Histórico

O médico Benjamin Schenck, em 1898 nos EUA, descreveu o primeiro caso de esporotricose humana em um paciente do sexo masculino, que apresentava um abscesso em dedo com linfangite nodular em antebraço. O isolamento do fungo foi realizado pelo micologista Erwin F. Smith, que identificou o fungo como pertencente ao gênero *Sporothrichum* (SCHENCK, 1898).

Em 1900, também nos EUA, Hektoen e Perkins descreveram o segundo caso de esporotricose humana. Este paciente era um menino que apresentava lesão no dedo após trauma com um martelo. Após o isolamento do fungo, os autores denominaram o agente como *Sporothrix schenckii* (HEKTOEN; PERKINS, 1900).

Os primeiros casos de esporotricose humana na Europa foram descritos em 1903, na França, por De Beurmann e Ramond, e o fungo isolado das lesões dos pacientes foi denominado *Sporothrichum beurmanni* por Matruchot e Ramond em 1905 (RIPPON, 1988).

Entre 1903 e 1912, De Beurmann e Gougerot (1912) relataram mais de 200 casos da doença e descreveram as principais formas clínicas e a terapêutica da esporotricose.

No Brasil, o primeiro caso de esporotricose humana foi descrito por Lutz e Splendore (1907) em São Paulo. Estes mesmos autores descreveram pela primeira vez a infecção natural em animais (ratos) e a possibilidade de infecção humana por mordedura destes animais.

Em 1910, Matruchot descreveu novamente o microrganismo, nomeando-o como *Sporotrichum schenckii*. Esta nomenclatura foi utilizada erroneamente até a década de 1960, quando um estudo propôs diferenças na conidiogênese entre os gêneros *Sporothrix* e *Sporotrichum*, sugerindo que o nome correto do agente causador da esporotricose fosse *Sporothrix schenckii* (CHARMICHAEL, 1962).

No Rio de Janeiro, Terra e Rabelo (1912) descreveram o primeiro caso humano de esporotricose (DONADEL et al., 1993), e Leão et al. (1934), o primeiro caso de esporotricose animal em uma mula. Após este relato, casos humanos também foram registrados na Bahia, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Acre e Pernambuco (DONADEL et al., 1993).

A susceptibilidade de gatos à infecção por *S. schenckii* foi demonstrada experimentalmente no início do século passado (DE BEURMANN et al., 1909). No entanto, a primeira citação da doença naturalmente adquirida em gatos foi feita por Singer e Muncie (1952) em Nova York, nos EUA. No Brasil, o primeiro relato de esporotricose felina foi em 1956 a partir de um gato proveniente de Cambuquira, Minas Gerais (FREITAS et al., 1956). No Rio de Janeiro, casos isolados de esporotricose felina vinham sendo observados desde a década de 1980 (CRUZ, 2013). No entanto, a primeira descrição de um caso felino ocorreu somente em 1998 (BARONI et al., 1998).

Em 1915, foi descrito por Meyer, na França, o primeiro caso de esporotricose canina e entre 1957 e 1964 foram descritos os primeiros casos de esporotricose canina no Brasil, sendo estes provenientes de Recife, Rio Grande do Sul e São

Paulo (LONDERO et al., 1964; MIGLIANO et al., 1963; SOUZA, 1957). Até o momento, poucos estudos sobre esporotricose canina foram publicados, e na sua maioria, em forma de relato de caso (BERNSTEIN et al., 2007; CAFARCHIA et al., 2007; CROTHERS et al., 2009; FILGUEIRA, 2009; GONSALES et al., 2014; GUTERRES et al., 2014; MADRID et al., 2007; MADRID et al., 2012; MASCARENHAS et al., 2018; MORIELLO et al., 1988; RAMOS et al., 2017; ROSSI et al., 2013; SYKES et al., 2001; VIANA et al., 2018; WHITTEMORE; WEBB, 2007).

Até o momento, a maior casuística de esporotricose canina é proveniente da região metropolitana do Rio de Janeiro, na qual os autores relataram a ocorrência dessa micose em 247 cães em um período de 16 anos (1998-2014) (SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016). Desde então, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI), unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, vem diagnosticando um grande número de casos humanos e animais dessa micose no Rio de Janeiro, que é considerada a primeira epidemia associada à transmissão zoonótica na literatura mundial (BARROS et al., 2008; BARROS et al., 2011; GREMIÃO et al., 2015; SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2006; SILVA et al., 2012; VIANA, 2016).

1.3 Aspectos epidemiológicos

Ao longo das duas últimas décadas, a esporotricose tem sido uma importante infecção fúngica devido às mudanças em sua epidemiologia, distribuição, evolução taxonômica e múltiplos surtos. A doença apresenta distribuição mundial, principalmente em regiões tropicais e subtropicais (CHAKRABARTI et al., 2015). Segundo Zhang et al. (2015) as regiões geográficas mais endêmicas são China, África do Sul e Brasil, sendo que atualmente este último apresenta o maior número de casos de esporotricose humana e animal. Além desses três países, sua ocorrência já foi relatada na América Latina (Argentina, Colômbia, Chile, Guatemala, México, Peru), Ásia (Índia, Japão, Malásia), EUA, Europa e Austrália (CHAKRABARTI et al., 2015).

Epidemias de esporotricose ocorrendo em amplas áreas geográficas ou elevado número de casos, geralmente estão relacionados a uma fonte de infecção comum no ambiente (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004). A primeira epidemia de esporotricose humana ocorreu na África do Sul na década de 1940, quando mais de 3.000 trabalhadores de uma mina de ouro foram infectados pelo fungo, que foi isolado da madeira de sustentação dos túneis das minas (HELM; BERMAM, 1947; QUINTAL, 2000). O maior surto de esporotricose humana descrito nos EUA ocorreu na década de 1980, no qual 84 trabalhadores de 15 estados adquiriram a doença ao participar de um programa de reflorestamento, sendo esses casos relacionados ao contato com um tipo de musgo contaminado com *S. schenckii* (COLES et al., 1992).

Davies e Troy (1996) descreveram 48 casos de esporotricose felina durante um período de 40 anos, nos EUA. Alguns anos depois, Crothers et al. (2009) realizaram um estudo retrospectivo entre 1987 e 2007, no qual descreveram quatro casos caninos e 14 casos felinos provenientes do nordeste da Califórnia.

No Brasil, a maior série de casos da doença incluía oito casos felinos (FREITAS et al., 1965), até a descrição de 44 cães e 347 gatos provenientes do Rio de Janeiro (SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2006). Esta endemia de esporotricose está em curso no Rio de Janeiro desde 1998, sendo a primeira sob a forma de zoonose encontrada na literatura (FREITAS et al., 2014).

Essa micose é um problema de saúde pública no estado, devido ao aumento do número de casos humanos, felinos e caninos. O INI/Fiocruz, principal centro de referência para o tratamento dessa micose no Brasil, diagnosticou 4.517 casos humanos (1991 - 2015), 4.798 casos felinos (1998 - 2016) e 247 casos caninos (1998 - 2014) (FALCÃO, 2018; FIGUEIREDO et al., 2017; SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016). A esporotricose canina e felina tem sido registrada em outros estados do Brasil ao longo dos últimos 22 anos, especialmente no Rio Grande do Sul (MADRID et al., 2012; NOBRE et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2011a; POESTER et al., 2018; SANCHOTENE et al., 2015) e São Paulo (LARSSON et al., 1989; MONTENEGRO et al., 2014; RODRIGUES et al., 2013a; ROSSI et al., 2013). No entanto, até o momento, o número de casos descritos nos dois maiores estados nestes estados, são inferiores ao que é descrito no Rio de Janeiro, destacando a gravidade da situação epidemiológica nessa região (PEREIRA et al., 2014). Além do Sul e do Sudeste, há relatos no Centro-Oeste (CORDEIRO et al., 2011;

FERNANDES et al., 2004), e Nordeste (ARAÚJO et al., 2016; FILGUEIRA et al., 2009; MARQUES-MELO et al., 2014; NUNES et al., 2011; SILVA et al., 2018a).

As informações sobre a incidência da doença não são conhecidas e estão limitadas aos dados gerados por publicações científicas (BARROS et al., 2011). Atualmente, a notificação obrigatória é feita nos estados do Rio de Janeiro e Pernambuco, além dos municípios de Guarulhos (SP), Conselheiro Lafaiete (MG) e Belo Horizonte (MG), Salvador (BA), Natal (RN) e João Pessoa (PB), dentre alguns outros que vêm determinando tal notificação nos últimos anos. O Rio de Janeiro foi o primeiro estado em que a esporotricose humana e animal se tornou uma doença de notificação obrigatória (2013 e 2014, respectivamente).

Silva et al. (2012) relataram que o número de casos da epidemia no estado do Rio de Janeiro ultrapassou os cerca de 3.000 casos descritos na década de 1940 na África do Sul, uma vez que na instituição de referência estudada, detectou-se mais de 4.000 casos de esporotricose humana, sendo 1.848 entre 1997-2007 e 2.340 de 2008-11, o que então caracteriza esta endemia como a maior mundial.

A análise de dados epidemiológicos e socioambientais demonstrou que a endemia de esporotricose no Rio de Janeiro apresenta um perfil característico, com distribuição pela região metropolitana da capital, principalmente nas áreas com baixo nível socioeconômico e ambiental (BARROS et al., 2010), além da presença do gato (SILVA et al., 2012). Não foi relacionada ao nível de escolaridade, mas influenciada pelos hábitos e estilos de vida da população (SILVA et al., 2012). No Brasil, em especial no estado do Rio de Janeiro, o grupo de risco para aquisição da esporotricose são mulheres acima de 40 anos, donas de casa e que cuidam de gatos com esporotricose (BARROS et al., 2008; SCHUBACH et al., 2008). Algumas profissões são consideradas como grupo de risco ocupacional, como agricultores, floricultores, jardineiros, mineiros, fazendeiros e outras que apresentem facilidade de exposição ao fungo (RIPPON, 1988). Posteriormente, foram incluídos nesse grupo os médicos veterinários, estudantes de veterinária e trabalhadores de clínicas veterinárias como faxineiros, auxiliares e atendentes (BARROS et al., 2004; SILVA et al., 2015; YEGNESWARAN et al., 2009).

1.4 Esporotricose zoonótica

Em virtude da elevada quantidade de leveduras encontradas nas lesões cutâneas, os gatos são os principais animais envolvidos na transmissão de *Sporothrix* sp. para o ser humano (BARROS et al., 2008; MIRANDA et al., 2018), cães (SCHUBACH et al., 2006; VIANA et al., 2018) e outros gatos (SCHUBACH et al., 2004).

Outra espécie animal envolvida na transmissão zoonótica é o tatu, no qual foi isolado *S. schenckii* (*sensu stricto*) de sua toca (RODRIGUES et al., 2014). Apesar de haver relatos de transmissão da doença através de mordidas ou arranhaduras de outros animais como ratos, ratazanas, esquilos, cavalos e cães, essas outras espécies não demonstram um potencial zoonótico significativo (PEREIRA et al., 2015).

A transmissão zoonótica da esporotricose vem sendo relatada no Brasil nas duas últimas décadas, especialmente na região metropolitana do Rio de Janeiro (BARROS et al., 2001; BARROS et al., 2004; BARROS et al., 2010; BARROS et al., 2011; FALCÃO, 2018; FREITAS et al., 2014; MADRID et al., 2009; MARQUES et al., 1993; SANCHOTENE et al., 2015; SCHUBACH et al., 2008; SILVA et al., 2012).

Além do Brasil, a esporotricose zoonótica associada a gatos infectados foi descrita em casos isolados ou em surtos nos EUA (REED et al., 1993; REES; SWARTZBERG, 2011), Malásia (TANG et al., 2012; ZAMRI-SAAD et al., 1990), México (BOVE-SEVILHA et al., 2008), Índia (YEGNESWARAN et al., 2009), Argentina (ETCHECOPAZ et al., 2019; FERNÁNDEZ et al., 2015) e Panamá (RIOS et al., 2018).

O Rio de Janeiro é considerado como local hiperendêmico para esporotricose associada à transmissão por gatos doentes (FREITAS et al., 2015). Entretanto, há casos de esporotricose felina e transmissão zoonótica em outras regiões do país como São Paulo, Espírito Santo, Minas Gerais, Brasília, Rio Grande do Sul, Santa Catarina, Paraná e Pará. Recentemente, a doença vem sendo diagnosticada nos estados do nordeste, tais como Alagoas, Paraíba, Bahia, Rio Grande do Norte e Pernambuco (GREMIÃO et al., 2020; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2015; MARQUES-MELO et al., 2014; NOGUEIRA et al., 1995).

1.5 Esporotricose felina

Além do Brasil, a esporotricose felina já foi descrita nos EUA, México, Argentina, Malásia, Espanha, Alemanha, Austrália, Japão e Tailândia (DUANGKAEW et al., 2019; ETCHECOPAZ et al., 2019; GREMIÃO et al., 2017).

O gato é o animal mais acometido pela esporotricose, principalmente devido às suas características comportamentais, como esfregar-se no solo, hábitos de caça, brigas, disputa por fêmea e suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar, o que os tornam mais expostos a *Sporothrix* sp. Além disso, o hábito de afiar as garras em árvores e madeiras e seus hábitos higiênicos, como enterrar suas fezes, pode contribuir para a dispersão ambiental do fungo (PEREIRA et al., 2015; SCHUBACH et al., 2000).

Adicionalmente, gatos com lesão cutânea, ao “se lamberem” frequentemente, podem indiretamente colonizar a cavidade oral e trato digestivo (DUNSTAN et al., 1986), tornando a mordedura eficaz para a transmissão/implantação do fungo em outros animais e seres humanos (MONTENEGRO et al., 2014).

O isolamento do fungo presente nas cavidades nasal e oral, como também em fragmentos de unhas, exsudato de lesões cutâneas e mucosas, órgãos internos e sangue de gatos (SCHUBACH et al., 2001; SCHUBACH et al., 2003a; SCHUBACH et al., 2003b; SCHUBACH et al., 2004), associado aos relatos de casos humanos de esporotricose, demonstram a importância do gato como fonte de infecção (BARROS et al., 2010; FRANCESCONI et al., 2011; FREITAS et al., 2010; MACÊDO-SALES et al., 2018; PEREIRA et al., 2010; PEREIRA et al., 2014; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

O perfil da população de gatos com esporotricose permanece inalterado desde os primeiros relatos da doença. Os gatos machos, jovens - adultos, não castrados e com acesso à rua, são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do fungo, transmitindo-o a outros animais e seres humanos (DAVIES; TROY, 1996; DUNSTAN et al., 1986).

Entre os gatos, a transmissão ocorre principalmente por meio de arranhões, mordidas e contato com exsudato de lesões cutâneas (SCHUBACH et al., 2004), que geralmente apresentam alta carga fúngica (MIRANDA et al., 2018), mas

também pode ocorrer por meio do contato com ambiente contendo *Sporothrix* spp. (SCHUBACH et al., 2004). É importante ressaltar que a transmissão de *Sporothrix* spp. entre os gatos, através da inoculação direta de células leveduriformes (mais virulenta que a forma micelial), representa uma alternativa e uma melhor forma de dispersão da doença, diferente da via clássica de infecção, na qual as hifas saprófitas do fungo estão no solo e planta, e são a fonte de infecção (RODRIGUES et al., 2013b).

A importância do ambiente como fonte de infecção de *S. brasiliensis* para felinos e outros hospedeiros não é elucidada. Apenas um estudo mostrou o isolamento de *S. brasiliensis* a partir de fezes coletadas no intestino delgado de dois gatos submetidos à necropsia, bem como de fezes coletadas em uma pilha de areia em São Paulo. Fezes de gatos doentes podem dispersar o fungo no solo, criando um reservatório ambiental para *S. brasiliensis* e se tornando uma nova fonte de infecção para animais ou humanos (MONTENEGRO et al., 2014). Na Argentina, *S. brasiliensis* também foi isolado do solo (toca do tatu) (CORDOBA et al., 2018). Além disso, um estudo que avaliou o genoma de *S. brasiliensis*, em comparação a outros fungos ambientais, sugere sua modificação do nicho ecológico, sendo evolutivamente mais adaptado ao parasitismo de mamíferos que de plantas (TEIXEIRA et al., 2014).

Em gatos, a infecção pode iniciar de forma subclínica e evoluir para lesões cutâneas múltiplas e comprometimento sistêmico fatal, associado ou não à presença de sinais extracutâneos (SCHUBACH et al., 2004).

Os gatos podem apresentar mais de uma forma da doença concomitantemente. Em alguns casos, a esporotricose felina assemelha-se à forma disseminada da doença em seres humanos imunocomprometidos (SCHUBACH et al., 2004). No entanto, formas graves da esporotricose felina ocorrem independentemente de fatores imunossupressores. Em gatos com esporotricose, coinfectados ou não, com os vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) ou da Leucemia Felina (FeLV), não foram observadas, até o momento, diferenças significativas na resposta terapêutica (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

As lesões cutâneas mais frequentes em gatos são nódulos e úlceras. A maioria dessas lesões está localizada na cabeça, extremidades dos membros e

cauda (ROSSER; DUNSTAN, 2006; REIS et al., 2016). Entretanto, lesões cutâneas podem não estar presentes em alguns casos (SCHUBACH et al., 2004). Linfadenite, linfangite nodular ascendente e lesões mucosas podem estar presentes nos gatos com esporotricose. Febre, desidratação, perda de peso e anorexia também podem ser observadas (SCHUBACH et al., 2004). A presença de sinais respiratórios é frequente em gatos com esporotricose, principalmente os espirros, que podem estar associados a lesões localizadas na região nasal, inclusive em mucosa (SCHUBACH et al., 2004).

O sucesso no tratamento de gatos com esporotricose, depende do número e da localização das lesões, da presença de sinais respiratórios e do quadro clínico geral (SCHUBACH et al., 2012). Gremião et al. (2015) observaram uma maior frequência de lesões refratárias à terapia antifúngica associada a casos de lesões na região nasal. Gatos com esporotricose possuindo acometimento da mucosa nasal, tiveram um tempo médio de cura mais longo (REIS et al., 2016; SOUZA et al., 2018). A ocorrência de sinais respiratórios é associada à falha do tratamento e ao óbito (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2010; ROCHA et al., 2018; SOUZA et al., 2018).

Na esporotricose felina, o amplo espectro de manifestações clínicas, a gravidade da doença e os baixos índices de cura clínica observados na endemia do Rio de Janeiro podem estar associados à espécie fúngica (BOECHAT et al., 2015). Além da carga fúngica, a presença de acentuado infiltrado inflamatório piogranulomatoso, a extensão das lesões para a mucosa e a forma disseminada da doença são um indicativo da alta virulência do agente circulante na área endêmica do Rio de Janeiro (GREMIÃO et al., 2015; SCHUBACH et al., 2003a).

Segundo Miranda et al. (2016), mesmo na ausência de fatores imunossupressores, outros fatores além da virulência do fungo podem possibilitar a ocorrência da doença grave em gatos. Nesse estudo, os autores relacionam o aumento da carga fúngica com granulomas mal formados nos gatos com esporotricose, sugerindo que a resposta imune celular possa estar envolvida no controle da doença. Sendo assim, os animais que apresentaram bom estado geral, lesões localizadas, resposta bem organizada e carga fúngica baixa estavam com níveis aumentados de células CD4+, enquanto os animais com uma condição geral

ruim, lesões disseminadas e carga fúngica alta estavam relacionados à existência de um padrão de resposta com aumento de células CD8+.

1.6 Esporotricose canina

Estudos que envolvam a esporotricose canina são escassos (SCHUBACH et al., 2006) e na sua maioria limitados a relatos de caso. O primeiro caso foi descrito na França (MEYER, 1915). No Brasil, os primeiros casos foram provenientes de Recife, Rio Grande do Sul e São Paulo (LONDERO et al., 1964; MIGLIANO et al., 1963; SOUZA, 1957).

Relatos de casos isolados de esporotricose canina foram descritos nos EUA (Minnesota, Flórida, Colorado e Los Angeles), Itália e Brasil, sendo dois casos no Rio Grande do Sul, dois no Rio Grande do Norte e um em São Paulo (BERNSTEIN et al., 2007; CAFARCHIA et al., 2007; FILGUEIRA, 2009; FILGUEIRA et al., 2017; GONSALES et al., 2015; GUTERRES et al., 2014; MADRID et al., 2012; MORIELLO et al., 1988; SYKES et al., 2001; WHITTEMORE; WEBB, 2007).

Casos esporádicos também foram relatados em estudos realizados por longos períodos. Na Califórnia foram descritos 4 casos em 20 anos (CROTHERS et al., 2009), já, no Brasil, foram relatados 9 casos em 18 anos, em São Paulo (ROSSI et al., 2013), e no Rio Grande do Sul, 11 casos em 10 anos (MADRID et al., 2007). Porém, a maior casuística mundial é proveniente do Rio de Janeiro, descrita por Schubach et al. (2006) e Viana (2016), que relataram 247 casos caninos em um período de 16 anos.

Nos cães, alguns relatos apontam que a transmissão ocorra pela introdução do fungo, quando esses animais entram em contato com lascas de madeira ou espinhos com *Sporothrix* sp., sendo por isso frequente em cães de caça (ROSSER; DUNSTAN, 2006). Entretanto, no Brasil, observa-se também que a infecção no cão pode estar associada a um contato prévio com gatos infectados, em alguns casos provenientes da própria residência. Em estudo realizado no Rio de Janeiro, os autores relataram a ocorrência de 44 caninos com esporotricose, e observaram que os gatos foram a principal fonte de infecção para esses cães, já que a maior parte

relatou contato prévio com felinos infectados. Nesse estudo, a esporotricose felina antecedeu a ocorrência da doença nos cães e nos seus responsáveis, com os quais os gatos tiveram contato (SCHUBACH et al., 2006).

A esporotricose nos cães é usualmente caracterizada por lesões cutâneas na cabeça, incluindo orelhas e tórax. Raramente é descrito o acometimento osteoarticular e formas disseminadas nesses animais (SYKES et al., 2001). As lesões mais frequentemente observadas são úlceras e nódulos (SCHUBACH et al., 2006). Em caninos, são relatadas três apresentações clínicas: cutânea localizada ou forma fixa cutânea, cutânea linfática e cutânea disseminada (CROTHERS et al., 2009; PEREIRA et al., 2015; SCOTT et al., 1996). As lesões não costumam ser dolorosas ou pruriginosas, sendo difícil detectar o fungo no exsudato das lesões cutâneas, estando geralmente os animais em bom estado geral (SCOTT et al., 1996).

Schubach et al. (2006) demonstraram que cerca de 40% dos cães com esporotricose apresentaram lesões cutâneas únicas, sendo estas encontradas com maior frequência na região nasal, seguido pelos membros anteriores. O acometimento da mucosa nasal esteve presente em 20% dos cães avaliados. Outros sinais como a linfangite e a linfadenomegalia regional foram também observados por esses autores em alguns cães. Sinais extracutâneos como espirros, linfadenomegalia generalizada, secreção nasal, dispneia, perda de peso, vômito e anorexia estiveram presentes em quase 41% dos cães. Adicionalmente, 84% dos cães e 15 dos seus respectivos tutores com esporotricose tiveram contato com gatos com esporotricose.

1.7 Diagnóstico

O método padrão de referência para o diagnóstico da esporotricose é o isolamento do fungo em meio de cultura (RIPPON, 1988). De acordo com o tipo e a localização da lesão, diferentes amostras biológicas podem ser coletadas para isolamento do fungo em meio de cultura (SCHUBACH et al., 2002). Secreção nasal e exsudato de lesões cutâneas ou mucosas podem ser obtidas por meio de um

swab estéril (SCHUBACH et al., 2003b). Também podem ser enviados para o cultivo, fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas obtidos por biópsia, aspirado de conteúdo purulento ou seropurulento proveniente de abscesso não ulcerado (SCHUBACH et al., 2004a), sangue (SCHUBACH et al., 2003a), unhas (SCHUBACH et al., 2001) ou lavado broncoalveolar (LEME et al., 2007).

A cultura pode ser realizada inicialmente em meio de ágar Sabouraud dextrose acrescido de cloranfenicol ou ágar Mycosel a 25°C por cinco a sete dias, podendo, às vezes, ser um tempo maior. Após o crescimento de um fungo hialino na forma filamentosa, que com o tempo adquire a capacidade de produzir melanina, este é inoculado em meio BHI e incubado a 37°C por cinco a sete dias, visando à conversão do fungo para a fase leveduriforme, com aspecto cremoso e coloração amarelada, finalizando assim o diagnóstico micológico (BARROS et al., 2011; RIPPON, 1988). As culturas sem crescimento fúngico devem ser mantidas por pelo menos quatro semanas para serem consideradas negativas (RIPPON, 1988). O cultivo micológico caracteriza o fungo como *Sporothrix* spp. ou *Sporothrix schenckii* sensu lato. Para a caracterização das espécies, é necessária a aplicação de técnicas morfológicas, fisiológicas e moleculares (OLIVEIRA et al., 2011b).

Nos cães, a taxa de isolamento fúngico foi mais alta quando foram utilizados fragmentos de lesões cutâneas obtidos por biópsia (SCHUBACH et al., 2006).

O exame citopatológico é utilizado rotineiramente no diagnóstico da esporotricose felina, observando-se grande quantidade de estruturas leveduriformes arredondadas, ovais ou em forma de charuto no interior dos macrófagos e neutrófilos ou no meio extracelular (PEREIRA et al., 2011; SILVA et al., 2015; SILVA et al., 2018b). A sensibilidade dos exames citopatológicos provenientes de lesões cutâneas de gatos com diagnóstico de esporotricose variou de 78,9% a 87% (PEREIRA et al., 2011; SILVA et al., 2015; SILVA et al., 2018b). É um método rápido, prático e de baixo custo para diagnóstico presuntivo da esporotricose felina. Entretanto, nos cães, devido à escassez de leveduras nas lesões cutâneas, a sensibilidade deste método é baixa no diagnóstico de caninos com essa micose (SANTOS et al., 2007). O exame citopatológico é recomendado principalmente em áreas endêmicas e onde exista dificuldade em se realizar a cultura fúngica, permitindo dessa forma, a implementação de medidas preventivas e de controle desta zoonose.

O histopatológico é uma importante ferramenta de diagnóstico na esporotricose canina e felina (BARROS et al., 2005; RODRÍGUES; SARMIENTO, 1998; SILVA et al., 2018b). No exame histopatológico dos gatos, predominam lesões granulomatosas supurativas com granulomas malformados, estes apresentam uma predominância de macrófagos e frequentemente grande quantidade de leveduras (MIRANDA et al., 2013). Usando esta técnica para diagnóstico da esporotricose canina, foram encontradas predominantemente lesões granulomatosas supurativas, com infiltrado granulomatoso difuso, que apresentam uma diferenciação epitelióide predominante de fagócitos mononucleares. As leveduras foram encontradas somente em lesões granulomatosas supurativas, nas quais as colorações por impregnação da prata Grocott (GSS) e ácido periódico de Schiff (PAS) revelaram a presença de leveduras em 41,9% e 19,8%, respectivamente (MIRANDA et al., 2009). Santos e colaboradores (2007) relataram a importância das colorações GSS e PAS no diagnóstico diferencial da esporotricose canina. A imuno-histoquímica é um método complementar que pode ser aplicado para melhorar a sensibilidade do diagnóstico histológico. Esta técnica também é utilizada no diagnóstico da esporotricose canina e felina (MIRANDA et al., 2011; SILVA et al., 2018b). Nos cães, a sensibilidade para detecção de leveduras foi de 65,5% (MIRANDA et al., 2011).

Técnicas sorológicas têm sido recentemente adotadas como ferramentas auxiliares para o diagnóstico, monitoramento do tratamento e nas recidivas da esporotricose humana (BERNARDES-ENGEMANN et al., 2015; OROFINO-COSTA et al., 2017). Devido à sensibilidade e especificidade, o método de ensaio imunoenzimático (ELISA- “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”) pode ser utilizado como triagem para detecção de anticorpos de *Sporothrix* spp. no soro de gatos com esporotricose (FERNANDES et al., 2011).

Este método de ELISA é considerado de fácil realização, rápido e barato, mas sua aplicação na rotina diagnóstica ainda não foi estabelecida, pois o novo teste ELISA que foi desenvolvido para gatos, só está disponível, até a presente data, para laboratórios particulares no Rio de Janeiro e em São Paulo. Com relação aos cães, até o momento não existem estudos.

Técnicas de diagnóstico molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR-“Polymerase Chain Reaction”), são ferramentas para o diagnóstico da esporotricose, e de importância epidemiológica, pois identifica a espécie do gênero

Sporothrix (LOPES-BEZERRA et al., 2018). Como espécies diferem principalmente em relação à epidemiologia, virulência e sensibilidade antifúngica, a identificação específica é altamente desejável.

1.8 Tratamento

O tratamento da esporotricose felina, diferente do que é geralmente observado nos casos humanos, muitas vezes representa um desafio (PEREIRA et al., 2010). O tempo de tratamento é longo, a administração dos fármacos por via oral é complicada e a adesão do tutor ao tratamento é baixa. A cura, a falha terapêutica, a recorrência e as reações adversas ocorrem independentes do esquema terapêutico utilizado (SCHUBACH et al., 2004).

A adesão ao tratamento, é um fator que pode interferir na evolução clínica do animal. A dificuldade de administrar medicamento por via oral por um longo período e manter o gato isolado, são fatores que contribuem para o abandono do tratamento (BARROS et al., 2010). O abandono do tratamento também pode ocorrer quando o tutor do gato não observa mais lesões no animal e decide interromper o tratamento, o que pode levar ao reaparecimento da doença, interferindo no processo de cura (CHAVES et al., 2013; NASCIMENTO, 2019). Adicionalmente, é importante a persistência e cooperação do tutor do felino para o sucesso do tratamento, já que alguns gatos não apresentam uma boa resposta terapêutica (GREMIÃO et al., 2015).

Atualmente, o itraconazol e o iodeto de potássio são os medicamentos mais utilizados para o tratamento da esporotricose felina, sendo o primeiro considerado o de eleição (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016). O iodeto de sódio, a terbinafina, a termoterapia local, a anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões cutâneas e a criocirurgia representam outras opções de tratamento (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2009).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da esporotricose canina são itraconazol, cetoconazol e o iodeto de potássio (SCHUBACH et al., 2012), sendo os dois primeiros os mais usados (SCHUBACH et al., 2006). A esporotricose canina é

uma doença de bom prognóstico, pois os cães geralmente respondem bem ao tratamento sistêmico com azólicos. Além disso, foram descritos cinco casos nos quais foi observada cura clínica espontânea e que permaneceram livres de lesões por até quatro anos de acompanhamento (SCHUBACH et al., 2006).

As reações adversas mais comuns durante o tratamento da esporotricose em cães e gatos envolvem alterações no trato gastrointestinal, sendo mais observada a ocorrência de hiporexia, anorexia, vômito e diarreia. Além disso, as elevações de enzimas hepáticas são frequentes (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

1.8.1 Azólicos

Os antifúngicos azólicos são divididos em duas subclasses de fármacos: os imidazólicos e os triazólicos. Todos os azólicos inibem o sistema de enzimas associadas ao citocromo P450, bloqueando a desmetilação do lanosterol e por consequência inibindo a síntese do ergosterol (DODDS et al., 2006). Os azólicos não podem ser administrados junto com medicamentos metabolizados por este sistema de enzima (digoxina, varfarina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, cisaprida, astemizol, triazolam, midazolam, lovastatina/sinvastatina, antagonistas de H-2, e hipoglicemiantes orais) devido ao grande potencial de toxicidade (MAHAJAN et al., 2014).

1.8.1.1 Cetoconazol

O cetoconazol é um imidazólico utilizado para o tratamento de micoses superficiais e sistêmicas (DODDS et al., 2006). É fungistático, porém em altas concentrações possui ação fungicida (CATALÁN; MONTEJO, 2006; JAHAM et al., 2000). Apresenta baixa seletividade, inibe tanto o citocromo P450 do fungo, quanto dos mamíferos, resultando na ocorrência de elevada toxicidade hepática (WILLARD

et al., 1986). Apesar de ser bem absorvido pelo trato gastrointestinal, precisa de um pH ácido para maior biodisponibilidade, sendo melhor absorvido quando administrado com alimento. Possui distribuição na pele e tecido subcutâneo. As reações adversas mais frequentes são anorexia, náusea e vômito (GREENE, 2012; JAHAM et al., 2000).

A dose clássica recomendada para o tratamento da esporotricose felina e canina varia entre 5-10 mg/kg, a cada 24 horas (SCHUBACH, 2006; SCHUBACH et al., 2012). Entretanto, em caso de falha terapêutica, doses maiores (13,5-27 mg/kg, a cada 12 ou 24 horas) podem ser utilizadas (PEREIRA et al., 2010).

O cetoconazol é um medicamento de baixo custo utilizado no tratamento da esporotricose em cães e gatos (PEREIRA et al., 2010; SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2012). Porém, na esporotricose felina, está associado a uma maior ocorrência de reações adversas quando comparado ao itraconazol, que é o medicamento de escolha (GREMIÃO et al., 2015).

Em um estudo a eficácia e segurança do tratamento com cetoconazol foi avaliada em 598 gatos com esporotricose, a cura clínica foi observada em 28,6% dos gatos que utilizaram o cetoconazol oral (13,5-27mg/Kg/dia), num tempo mediano de tratamento de 28 semanas e em 41% dos casos houve ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais (PEREIRA et al., 2010).

1.8.1.2 Itraconazol

O itraconazol é um triazólico que apresenta atividade fungistática, mas pode ter ação fungicida dependendo da concentração administrada e da susceptibilidade do fungo, além de possuir alta seletividade às enzimas do citocromo P-450 fúngico, resultando em menor ocorrência de reações adversas em comparação ao cetoconazol (HEIT; RIVIERE, 1995; PLUMB, 2006).

Este fármaco é uma substância altamente lipofílica, extensamente ligada a proteínas circulantes, mas praticamente insolúvel a um pH fisiológico. Para ser absorvido, deve dissolver-se no trato gastrointestinal, o que pode ser problemático.

No entanto, uma vez dissolvido é altamente permeável e facilmente difundido através do epitélio intestinal (LESTNER; HOPE, 2013; MAWBY et al., 2014).

Recomenda-se a administração do itraconazol em cápsula junto com alimentos ou bebidas ácidas, pois o meio ácido facilita a sua absorção (DODDS et al., 2006; LESTNER; HOPE, 2013). Sendo assim, a biodisponibilidade das cápsulas duplica quando administrado após a refeição. Sua absorção é prejudicada pela administração com agentes que aumentam o pH gástrico (inibidores da bomba de prótons), ou em pacientes com acloridria (DODDS et al., 2006; LESTNER; HOPE, 2013).

A dose clássica recomendada para o tratamento da esporotricose canina e felina varia entre 5-10 mg/kg, a cada 24 horas (SCHUBACH et al., 2006; SCHUBACH et al., 2012). Entretanto, outros autores utilizaram doses maiores (8,3-27,7 mg/kg e 100 mg/gato, a cada 24 horas) para atingir a cura clínica da esporotricose nos gatos (MIRANDA et al., 2018; PEREIRA et al., 2010).

Em em 175 gatos com esporotricose, foi avaliada a eficácia e segurança do tratamento com itraconazol oral na dose de 30-100 mg a cada 24 horas (8,3-27,7mg), sendo a cura clínica obtida em 38,3% dos casos, num tempo mediano de tratamento de 26 semanas. A frequência de efeitos adversos gastrointestinais foi de 30,9%, inferior à relatada com cetoconazol (Pereira et al., 2010).

Apesar do itraconazol ser considerado o medicamento de escolha na esporotricose felina, casos de falha terapêutica, baixos índices de cura e longo tempo de tratamento são relatados (GREMIÃO et al., 2011; GREMIÃO et al., 2015; ROCHA et al., 2018). Adicionalmente, o itraconazol é metabolizado pela isoenzima 3A4 citocromo P450 no fígado, interagindo com vários medicamentos, limitando o seu uso (ITRACONAZOLE. In: DRUGDEX® System electronic version, 2019).

1.8.2 Iodetos

Em 1903, Sabouraud (RIPPON, 1988) descreveu o uso dos iodetos na esporotricose. Durante muitos anos estes compostos foram considerados a terapia

de eleição na esporotricose cutânea e linfocutânea em humanos devido ao baixo custo e efetividade (COSTA et al., 2013; STERLING et al., 2000).

Os iodetos pertencem ao grupo químico dos iodetos inorgânicos. O iodeto de potássio é um sal composto de 76% de iodo e 23% de potássio (STERLING et al., 2000). É um composto fotossensível e possui propriedades ligeiramente higroscópicas, sendo altamente solúvel em água (COSTA et al., 2013). Após sua ingestão, é rapidamente absorvido pelo trato intestinal e distribuído para o espaço extracelular, com 90% da dose administrada por via oral excretada na urina. Suor, leite materno e fezes correspondem a outras formas de excreção (STERLING et al., 2000).

O mecanismo de ação antifúngica dos iodetos permanece desconhecido (KAUFFMAN, 1995), porém acredita-se que o iodeto de potássio atue por meio da modulação da resposta inflamatória (TORRES-MENDOZA et al., 1997) e aumento da resposta imune (GOUGEROT, 1950). Estudos *in vitro* sugerem que a conversão de iodeto de potássio em iodo, por alguma via desconhecida e em concentrações adequadas, poderia lesionar a levedura *in vivo* (TORRES-MENDOZA et al., 1997). Outros estudos sugerem que o iodeto de potássio inibe significativamente a quimiotaxia neutrofílica no sangue periférico, a qual é observada *in vivo* quando este é administrado por via oral a uma dose de 15 mg/kg/dia, durante três dias (HONMA et al., 1990; STERLING et al., 2000). Especula-se que o iodo participe de reações de halogenação por mieloperoxidases, que são fundamentais para a ação dos fagócitos (STERLING et al., 2000). Este mecanismo também ajuda a compreender, em parte, a utilidade do fármaco contra outras doenças infecciosas (TORRES-MENDOZA et al., 1997).

1.8.2.1 Iodeto de Potássio

No Brasil, o primeiro relato da terapia com iodeto de potássio na esporotricose felina ocorreu em 1956 (FREITAS et al., 1956). Poucos estudos descreveram o uso da solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) em gatos com esporotricose. A dose de SSKI recomendada na literatura veterinária é de 20 mg/kg a 40 mg/kg, a

cada 12 ou 24 horas (DUNSTAN et al., 1986; GONZALEZ et al., 1989; MACKAY et al., 1986).

SSKI é a apresentação farmacêutica utilizada em pacientes humanos, porém muitos não aderem ao tratamento por conta do gosto metálico, do esquema terapêutico e das reações adversas (MAHAJAN et al., 2014; YAMADA et al., 2011). Como em humanos, a administração da solução saturada em gatos é difícil. Sendo assim, houve a necessidade de avaliar a efetividade desse fármaco em outra apresentação farmacêutica.

O iodeto de potássio em cápsula é uma alternativa para o tratamento da esporotricose felina. Reis et al. (2012) descreveram o uso do iodeto de potássio na dose de 2,5 a 20 mg/kg a cada 24 horas em 48 gatos com esporotricose. A cura clínica foi obtida em 47,9% dos casos. Reações adversas clínicas e laboratoriais foram observadas, sendo frequente a ocorrência de hiporexia, anorexia, vômito e diarreia, além de elevações das enzimas hepáticas.

1.8.2.2 Iodeto de Sódio

A utilização do iodeto de sódio no tratamento da esporotricose felina foi descrita pela primeira vez em 1983 por Nusbaum e colaboradores, e até o momento existem poucos relatos de casos. A apresentação clássica do iodeto de sódio é a solução saturada, a ser administrado na dose de 10 mg/kg a cada 12 horas (SCHUBACH et al., 2012). Carvalho et al. (2018) descreveram a efetividade do iodeto de sódio em cápsulas na dose de 5 mg/kg a cada 24 horas em gatos com esporotricose sem tratamento prévio. A cura clínica foi observada em 31,6%, num tempo mediano de tratamento de 22,6 semanas. Reações adversas clínicas e laboratoriais foram observadas em 52,6% e 15,7% dos casos, respectivamente.

Apesar de ser uma opção no tratamento da esporotricose felina, há poucos estudos com o uso desse medicamento, e a cura clínica foi descrita em alguns casos (CARVALHO et al., 2018; CROTHERS et al., 2009; SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2012).

Os gatos devem ser monitorados durante o tratamento com os iodetos, pois podem apresentar reações adversas clínicas e laboratoriais. Sinais de iodismo,

como, apatia, sinais gastrointestinais e elevação das enzimas hepáticas e dos níveis de ureia e creatina sérica, foram relatados (CARVALHO et al., 2018; NOBRE et al., 2002). Alterações cardíacas foram associadas ao tratamento com iodeto de sódio com doses mais elevadas (40 mg/kg a cada 12h) (BURKE et al., 1982). Em caso de intolerância, o medicamento deve ser suspenso temporariamente e pode ser reintroduzido em doses mais baixas (DUNSTAN et al., 1986; REIS et al., 2012; YAMADA et al., 2011).

1.8.3 Associação itraconazol e iodeto de potássio

Estudos anteriores demonstraram alta taxa de cura clínica com associação do itraconazol e iodeto de potássio no tratamento da esporotricose felina, tornando-se opção de tratamento efetiva em gatos virgens de tratamento, principalmente aqueles apresentando lesões na região nasal (REIS et al., 2016), como também em gatos refratários ao itraconazol (ROCHA et al., 2018).

A associação de itraconazol 100 mg/gato a cada 24 horas e iodeto de potássio 2,5-20 mg/kg a cada 24 horas foi utilizada em 30 gatos com esporotricose virgens de tratamento, sendo a cura clínica observada em 96,15%, com mediana de tratamento de 14 semanas. As reações adversas clínicas e laboratoriais mais observadas foram hiporexia, emagrecimento e elevação das enzimas hepáticas (REIS et al., 2016).

Em 38 gatos com esporotricose não responsiva ao itraconazol, a associação de itraconazol 100 mg/gato a cada 24 horas e iodeto de potássio em cápsulas 2,5-10 mg/kg a cada 24 horas apresentou resposta clínica satisfatória, com 63% de cura clínica. Emagrecimento, hiporexia e elevação das enzimas hepáticas foram as reações adversas clínicas e laboratoriais mais observadas (ROCHA et al., 2018).

1.8.4 Anfotericina B

A anfotericina B desoxicolato é um antibiótico macrolídeo poliênico sintetizado naturalmente pelo actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Possui ação fungistática quando administrada em doses baixas e ação fungicida em dose mais altas, sendo a sua atividade farmacológica dose-dependente (PEREIRA et. al., 2009). Sua principal atividade fungicida tem sido atribuída à sua capacidade para provocar a auto-oxidação da membrana citoplasmática e a liberação de radicais livres letais (MAHAJAN et al., 2014).

O mecanismo de ação da anfotericina B se dá pela sua interação com o ergosterol, esteroide exclusivo da parede celular fúngica, levando à formação de poros através das membranas lipídicas. Em seguida, ocorre a alteração da permeabilidade celular, permitindo o escape de constituintes citoplasmáticos como pequenos íons e metabólitos, principalmente íons potássio, provocando um desequilíbrio eletrolítico e homeostático, resultando na inibição do crescimento e eventualmente em morte celular (FILLIPIN; SOUZA, 2006).

Apesar deste fármaco possuir maior afinidade pelo ergosterol, muitos de seus efeitos adversos resultam de sua capacidade em ligar-se ao colesterol e outros constituintes da membrana celular de mamíferos (FILLIPIN; SOUZA, 2006; MARTINEZ, 2006).

Mesmo com a sua elevada toxicidade e a introdução de antifúngicos azólicos sistêmicos na década de 1980, seu uso é recomendado como medicamento de escolha no tratamento da esporotricose disseminada e na maioria das micoses sistêmicas que acometem pacientes imunocomprometidos, devido a sua efetividade e espectro de ação (FILLIPIN; SOUZA, 2006; MAHAJAN et al., 2014).

A anfotericina B, administrada por via subcutânea ou intralesional, também é recomendada no tratamento da esporotricose felina refratária ao itraconazol (GREMIÃO et al., 2011). Alguns autores relataram a cura clínica desses animais, que utilizaram a associação do itraconazol oral com anfotericina B via subcutânea (RODRIGUES et al., 2009) e associação de itraconazol oral com anfotericina B intralesional (GREMIÃO et al., 2015).

As formulações lipídicas da anfotericina B são menos nefrotóxicas que a forma convencional e seu uso é indicado para o tratamento das formas

disseminadas de esporotricose. Pereira et al. (2015) utilizaram a anfotericina B lipossomal via intravenosa associada ao itraconazol oral em gatos com esporotricose refratária ao itraconazol e iodeto de potássio, entretanto, nenhum animal obteve a cura clínica com esse esquema terapêutico.

1.8.5 Terbinafina

A terbinafina, pertencente à classe das alilaminas, possui ação fungicida (GREENE; CALPIN, 2012). Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da enzima esqualeno epoxidase, diminuindo a síntese do ergosterol, e assim levando ao rompimento da membrana celular, resultando na morte da célula fúngica (BALFOUR; FAULDS, 1992).

É um medicamento que apresenta maior seletividade pela célula fúngica, pois não se liga às enzimas do citocromo P-450, apresentando um menor risco de interações medicamentosas comparado aos azólicos e não interfere no processo de produção de hormônios esteroides, mesmo em altas doses. Apresenta natureza lipofílica e queratofílica, o que leva ao seu acúmulo no tecido adiposo e queratina (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2011; JAHAM et al., 2000; PAPICH et al., 2003; VICKERS et al., 1999).

No Brasil, a terbinafina é encontrada na forma de comprimidos de 125 mg e 250 mg para uso oral. Possui boa absorção por via oral (mais de 70%), e a ingestão de alimentos, principalmente ricos em gordura, aumenta a sua absorção. Acumula-se na pele, nos cabelos/pelos e nas unhas, em concentrações associadas à atividade fungicida (GREENE; CALPIN, 2012; TERBINAFINE. In: DRUGDEX® System electronic version, 2017).

A terbinafina é utilizada no tratamento de humanos com esporotricose cutânea, linfocutânea e mucosa, apresentando resposta satisfatória ao tratamento (FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011; HEIDRICH et al., 2011; HULL & VISMER, 1992; KAUFMAN et al., 2007; SONG et al., 2010). Um estudo realizado por Francesconi et al. (2009) demonstrou a boa resposta da terbinafina 250 mg a cada 24 horas, em pacientes humanos com esporotricose. Em um outro

estudo, dessa vez comparando a terbinafina (250 mg a cada 24 horas) ao itraconazol (100 mg a cada 24 horas), foi demonstrado que a terbinafina foi tão efetiva e segura quanto o triazólico (FRANCESCONI et al., 2011).

Em cães e gatos, além da esporotricose, este medicamento é indicado no tratamento de dermatofitose, onicomicose, candidíase, aspergilose, blastomicose, criptococose, histoplasmose e malasseziose (GREENE; CALPIN, 2012; MORIELLO, 2004; NOBRE et al., 2002).

A terbinafina apresenta excelente atividade antifúngica *in vitro* frente a isolados de *Sporothrix* sp. provenientes de humanos, caninos e felinos (ALVARADO-MEIRNEZ; TORRES-RODRIGUEZ, 2007; BORBA-SANTOS et al., 2015; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2008; HAY, 1999; KOHLER et al., 2004; MEINERZ et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011a; SILVEIRA et al., 2009; ZHANG et al., 2011). Machado e colaboradores, em 2015, demonstraram a boa resposta *in vitro* da terbinafina em 47 isolados de *S. brasiliensis* de gatos provenientes de um estudo clínico realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (Lapclin-Dermzoo)/INI/Fiocruz.

Em relação às reações adversas da terbinafina, em um estudo feito com dez gatos saudáveis, foi observado vômito em quatro deles, seguido por prurido facial e reação de hipersensibilidade cutânea em dois desses gatos (FOUST et al., 2007). A administração desse medicamento com alimento pode prevenir vômitos (GREENE; CALPIN, 2012). Em cães, na dose de 30 mg/kg uma vez ao dia, foi observado aumento leve a moderado das transaminases hepáticas quando os animais foram tratados por 3 a 18 semanas (GREENE; CALPIN, 2012).

1.8.6 Outros tratamentos

Existem outros tratamentos não medicamentosos descritos para a esporotricose felina, são eles: termoterapia local, crioterapia e ressecção cirúrgica (PEREIRA et al., 2009; SOUZA et al., 2015).

O crescimento das espécies de *Sporothrix* é inibido em temperaturas acima de 37°C (RODRIGUES et al., 2013b). Isso foi descoberto em 1950, acidentalmente

após a remissão espontânea de lesões de esporotricose em um paciente que apresentava febre (VASQUEZ-DEL-MERCADO et al., 2012). A termoterapia é recomendada no tratamento da forma cutânea da esporotricose em pacientes gestantes com esporotricose, ou que apresentam reações adversas graves aos azólicos, iodetos ou terbinafina (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004).

A terapia por meio de calor local (42°C) deve ser realizada na lesão por 30 minutos, duas vezes ao dia, até sua cicatrização. Poucos são os relatos sobre sua utilização na esporotricose humana e felina e sua efetividade permanece pouco avaliada (VASQUEZ-DEL-MERCADO et al., 2012; MAHAJAN et al., 2014).

Hiruma et al. (1992), obtiveram boa resposta clínica com a termoterapia em pacientes com esporotricose cutânea fixa e linfocutânea. Honse et al. (2010) relataram cura clínica de um gato com lesão cutânea por esporotricose após termoterapia local. O tratamento foi realizado por 15 minutos, duas vezes ao dia durante sete semanas. Porém, segundo os mesmos autores, seu uso é limitado, pois depende da localização das lesões, da colaboração do animal, do estabelecimento do momento adequado para suspensão da terapia e da dificuldade na determinação da temperatura adequada.

A crioterapia é uma técnica que consiste no congelamento de tecidos biológicos levando à sua destruição. Essa técnica é utilizada no tratamento de doenças neoplásicas não responsivas, doenças degenerativas e doenças inflamatórias (GONG et al., 2018; RIVERA et al., 2018; TRINDADE et al., 2018). Alguns estudos apresentaram bons resultados utilizando nitrogênio líquido em jato no tratamento da esporotricose humana (BARGMAN, 1995; FERREIRA et al., 2011; FICHMAN et al., 2018). Souza et al. (2015) relataram resultados satisfatórios utilizando a associação da criocirurgia com o itraconazol, e observaram redução do tempo de tratamento na esporotricose felina.

A ressecção cirúrgica foi relatada em humanos e animais quando ocorre falha da terapia medicamentosa utilizada (CORGOZINHO et al., 2006; GREMIÃO et al., 2006; HIRANO et al., 2006; KOGA et al., 2003).

2. JUSTIFICATIVA

O elevado número de casos de esporotricose em seres humanos, gatos e cães provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro vem sendo descrito ao longo dos últimos 22 anos.

Estudos clínicos com diferentes antifúngicos têm sido realizados pelo grupo de pesquisa do Lapclin-Dermzoo na esporotricose animal, no intuito de aumentar o conhecimento sobre a terapêutica dessa micose e proporcionar novas opções para resolutividade dos casos, com melhoria de seu prognóstico.

Atualmente, as opções terapêuticas para a esporotricose em seres humanos e animais são limitadas, sendo o itraconazol o medicamento de eleição.

Em relação à susceptibilidade antifúngica de *Sporothrix* spp. à terbinafina, estudos com isolados humanos, felinos e caninos demonstraram uma excelente resposta *in vitro* (ALVARADO-MEIRNEZ; TORRES-RODRIGUEZ, 2007; BORBA-SANTOS et al., 2015; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2008; HAY, 1999; KOHLER et al., 2004; MEINERZ et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011a; SILVEIRA et al., 2009; ZHANG et al., 2011). A efetividade desse medicamento foi descrita em casos de esporotricose humana, nas formas cutânea, linfocutânea e mucosa (FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011; HEIDRICH et al., 2011; HULL & VISMER, 1992; KAUFMAN et al., 2007; SONG et al., 2010). No entanto, não foram realizados estudos clínicos com a terbinafina no tratamento da esporotricose canina e felina para a verificação da correspondência dos resultados *in vitro* e *in vivo*.

Neste contexto, a efetividade e a segurança da terbinafina na esporotricose humana, assim como a carência de conhecimento sobre a sua utilização na esporotricose animal e os bons resultados nos testes de susceptibilidade *in vitro* utilizando isolados de *S. brasiliensis* provenientes de gatos do Rio de Janeiro, motivaram a elaboração deste estudo. Portanto, espera-se que a terbinafina possa representar uma opção terapêutica efetiva e segura, sendo uma alternativa ao medicamento de eleição, para o tratamento de cães e gatos com esporotricose.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a resposta terapêutica da terbinafina em gatos e cães com esporotricose, atendidos no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever os aspectos demográficos, epidemiológicos e clínicos de cães e gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, de 2017 a 2019.
- Descrever a efetividade e a segurança da terbinafina na terapêutica da esporotricose canina e felina;
- Descrever o tempo de tratamento até a cura clínica em cães e gatos tratados com terbinafina.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

4.1.1 Esporotricose felina

Foi realizado um estudo descritivo, prospectivo e longitudinal em gatos com diagnóstico definitivo de esporotricose, tratados com terbinafina via oral 30–40 mg/kg/dia, no período de 2017-2019.

4.1.2 Esporotricose canina

Foi realizado um estudo descritivo em cães com diagnóstico definitivo de esporotricose, tratados com terbinafina via oral 30 mg/kg/dia, no período de 2017-2019.

4.2 Casuística

Foi utilizada uma amostra de conveniência, constituída por 24 cães e 54 gatos, que preencheram os critérios de elegibilidade do estudo e cujos responsáveis concordaram em participar do estudo e assinaram o termo de consentimento.

4.3 Critérios de elegibilidade

4.3.1 Critérios de inclusão

- Isolamento de *Sporothrix* spp. a partir de espécimes clínicos dos animais em meio de cultura;
- Ausência de tratamento prévio com antifúngicos orais sistêmicos;

- Peso mínimo de 3,0 kg na primeira visita;
- Idade superior a 6 meses e inferior a 8 anos.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Gestantes e nutrizes;
- Uso de corticoides e/ou antineoplásicos;
- Presença de alterações clínicas classificadas a partir do grau 3 no primeiro atendimento (ANEXO A).

4.4 Local de realização do estudo

O estudo foi realizado no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz.

4.5 Procedimentos de inclusão e acompanhamento

Os animais foram submetidos a exame clínico geral e coleta de ao menos uma das amostras biológicas para execução de exames laboratoriais visando diagnóstico de esporotricose e acompanhamento laboratorial: sangue, exsudato proveniente de lesão cutânea, secreção nasal e fragmento de lesão cutânea.

4.5.1 Exame clínico

Foi realizado histórico/anamnese e exame físico. O exame físico compreendeu a avaliação do estado geral, palpação de linfonodos, pesagem do

animal e inspeção de mucosas, pelos e pele, sempre observando o aspecto clínico, a localização e o número de lesões.

4.5.2 Coleta de sangue

Foram coletados aproximadamente 5 mL de sangue total dos animais após sedação, seguido de tricotomia e antissepsia local com álcool a 70%, de veia jugular externa (gatos) ou cefálica (cães), para a realização de hemograma completo e bioquímica sérica (ureia, creatinina, alanina aminotransferase - ALT e gama glutamil transferase - GGT).

4.5.3 Coleta de secreção nasal e exsudato de lesão cutânea

O exsudato de lesão cutânea e/ou secreção nasal foi coletado por meio de *swab* estéril, diretamente das lesões cutâneas ulceradas e/ou de uma das narinas, semeado em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e em ágar Mycosel, e encaminhado para o Laboratório de Micologia/INI/Fiocruz para realização da cultura micológica.

4.5.4 Exame citopatológico

O exame citopatológico (*imprint*) consistiu na impressão de uma lâmina de vidro sobre a lesão cutânea ulcerada. As lâminas foram coradas pelo método Panótico Rápido e observadas ao microscópio óptico em objetiva de 100X em óleo de imersão.

4.5.5 Biópsia

Após sedação com cloridrato de quetamina 10% (10–15 mg/kg) associado ao maleato de acepromazina 1% (0,1 mg/kg) aplicados por via intramuscular e anestesia local infiltrativa com cloridrato de lidocaína 2% (sem vasoconstrictor), foram coletados dois fragmentos para biópsia cutânea do bordo da lesão com *punch* (3 mm). O primeiro fragmento foi encaminhado para a realização da cultura micológica, conservado em salina estéril. O outro foi fixado em formalina tamponada a 10% e encaminhado para o Serviço de Anatomia Patológica do INI, para realização do exame histopatológico.

4.5.6 Diagnóstico

Os métodos diagnósticos foram realizados em colaboração com os serviços responsáveis: Laboratórios de Micologia, Patologia Clínica e Serviço de Anatomia Patológica.

4.5.7 Documentação fotográfica digital

Os animais foram fotografados com câmera digital nas consultas de inclusão e de seguimento (mensais) para o acompanhamento e o registro da evolução clínica.

4.6 Tratamento

Para o tratamento dos gatos, foram manipuladas cápsulas de terbinafina, em farmácia externa privada de acordo com a dose prescrita, e armazenadas em frascos identificados contendo 35 cápsulas. Para o tratamento dos cães, foi utilizada a terbinafina em comprimido (EMS[®]), comprada em farmácia. Os medicamentos foram dispensados mensalmente pelo Lapclin-Dermzoo e sem ônus para os tutores, sendo administrados pelos mesmos aos animais em seus domicílios.

O tratamento da esporotricose felina consistiu na administração oral de cápsulas de terbinafina na dose de 30–40 mg/kg, a cada 24 h. O tratamento da esporotricose canina consistiu na administração oral de comprimidos de terbinafina na dose de 30 mg/kg, a cada 24 h. Nos casos de ausência de resposta clínica satisfatória e de reações adversas após 4 semanas, a dose de terbinafina foi aumentada até 60 mg/kg, a cada 24 h.

A duração máxima do tratamento foi de seis meses, conforme o tempo de tratamento previamente descrito para o itraconazol (medicamento de eleição) (PEREIRA et al., 2010; VIANA, 2016). Os animais cujo desfecho foi falha terapêutica, foram mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico com itraconazol no Lapclin-Dermzoo.

Os animais que apresentaram reações adversas clínicas classificadas como grau 2 (anexo A) tiveram o medicamento interrompido temporariamente até que os valores retornassem aos limites de normalidade, com reintrodução do medicamento.

Animais que apresentaram piora do quadro clínico determinada pela progressão das lesões existentes, surgimento de novas lesões ou exacerbação dos sinais extracutâneos relacionados à esporotricose, independentemente do tempo durante o tratamento, foram retirados do estudo e mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico com o itraconazol no Lapclin-Dermzoo.

4.7 Seguimento terapêutico

Durante o tratamento com a terbinafina, os animais foram acompanhados mensalmente por exames clínico e laboratoriais (hemograma completo e bioquímica sérica). O critério adotado para definir cura clínica foi a cicatrização de todas as lesões cutâneas e/ou mucosas e o desaparecimento completo dos sinais clínicos inicialmente apresentados. O tratamento foi mantido por mais um mês após a cura clínica, quando o animal recebeu alta.

4.8 Seguimento pós-terapêutico

Os animais que obtiveram a cura clínica, retornaram ao Lapclin-Dermzoo para acompanhamento clínico e laboratorial após três meses da alta e foram submetidos a exame clínico geral e coleta de material biológico para realização de exames laboratoriais (hemograma completo e bioquímica sérica), além de documentação fotográfica digital.

Em casos de recidiva, os animais foram mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico no Lapclin-Dermzoo e receberam o itraconazol.

4.9 Critérios para a interrupção definitiva do protocolo previsto

- Por decisão do responsável pelo paciente;
- Gestação durante o estudo;
- Falha terapêutica;
- Interrupção definitiva motivada por alterações clínicas, hematológicas e/ou bioquímicas grau 3 (ANEXO A, B, C e D).

4.10 Desfechos

- Cura clínica;
- Falha terapêutica;
- Óbito;
- Abandono.

4.11 Definição dos termos utilizados

Melhora clínica: regressão do tamanho e/ou do número de lesões nos animais com esporotricose.

Cura clínica: cicatrização completa de todas as lesões cutâneas e/ou mucosas e o desaparecimento dos sinais clínicos inicialmente apresentados.

Cicatrização da lesão: epitelização total com ausência de crostas, descamação, infiltração e eritema.

Sequela: alteração funcional que persiste após a cura clínica.

Falha terapêutica: estagnação ou piora do quadro clínico após 4 semanas em uso de terbinafina até 60 mg/kg a cada 24 horas.

Piora clínica: Progressão dos sinais extracutâneos e das lesões existentes ou surgimento de novas lesões durante o tratamento, determinada pelo aumento do número e/ou tamanho, da descamação, da infiltração e eritema da lesão com aparecimento ou exacerbação de crostas.

Resposta clínica insatisfatória: ausência ou interrupção de melhora clínica por 30 dias consecutivos.

Recidiva: reaparecimento da(s) lesão(ões) no mesmo local do processo anterior no período que corresponde ao tempo de seguimento pós-terapêutico.

Reinfecção exógena: aparecimento de nova lesão em local diferente do processo anterior no período que corresponde ao tempo de seguimento pós-terapêutico.

Interrupção temporária do tratamento: cães e gatos que apresentaram reações adversas clínicas (anorexia ou hiporexia e/ou vômito).

Interrupção definitiva do tratamento: retirada definitiva dos medicamentos por fatores explicitados no item 4.9.

Reação adversa a medicamento (RAM): “reação prejudicial e não intencional a produto veterinário medicinal que ocorre em doses normalmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas”.

Abandono do tratamento/Perda de seguimento: não comparecimento para avaliação clínica/laboratorial em duas revisões mensais consecutivas.

Óbito por esporotricose: ocasionado por complicações diretamente relacionadas à esporotricose.

Óbito por outras causas: não ocasionado diretamente pela esporotricose.

4.11.1 Características clínicas felinas

L1: Lesões cutâneas e/ou mucosas em um sítio anatômico;

L2: Lesões cutâneas e/ou mucosas em dois sítios anatômicos não contíguos;

L3: Lesões cutâneas e/ou mucosas em três ou mais sítios anatômicos não contíguos;

4.11.2 Características clínicas caninas

Forma cutânea fixa: uma ou algumas lesões em um local

Forma linfocutânea: acometimento de vasos linfáticos

Forma cutânea disseminada: mais de uma lesão em locais não contíguos

Forma mucosa: acometimento de uma ou mais mucosas.

Tempo de infecção até o início de tratamento: os cães foram agrupados em dois grupos, um sendo os animais que iniciaram o tratamento em até quatro

semanas e outro grupo de animais que iniciaram o tratamento após quatro semanas de início dos sinais clínicos.

4.12 Armazenamento e análise de dados

Os dados coletados durante as consultas foram armazenados em banco de dados informatizado, e posteriormente analisados utilizando-se o programa Statistical Package for the Social Sciences 16.0.

4.12.1 Esporotricose canina e felina

Foi realizada uma análise exploratória do banco de dados. No caso de variáveis contínuas (idade e peso) foram usadas medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (mínimo e máximo). A normalidade das variáveis quantitativas foi rejeitada pelo teste de Shapiro-Wilk.

No caso de variáveis categóricas (sexo, estado geral, forma clínica, localização das lesões, sinais respiratórios, reações adversas clínicas, laboratoriais e desfecho), foram realizadas análises de frequência.

4.12.2 Variáveis da análise de sobrevida

Foram utilizadas as variáveis: presença de lesão cutânea, em mucosa e sinais respiratórios, tempo de infecção até o início dos sinais clínicos, acesso à rua, castrado, presença de reações adversas clínicas, aumento de dose e modo de administração da cápsula de terbinafina.

4.12.3 Análise de sobrevivência

Foi utilizado o método não paramétrico de Kaplan-Meier (KM) para avaliar o evento falha terapêutica (óbito por esporotricose e falha terapêutica). A censura foi considerada quando houve abandono do tratamento, cura ou óbito por outras causas.

O tempo foi calculado pela diferença entre a data do evento (falha ou óbito por esporotricose) e a data do primeiro atendimento. No caso da censura, esta foi calculada pela diferença entre a data do primeiro atendimento e a data da última avaliação no caso de abandono e cura, ou a data do óbito por outras causas.

As curvas de sobrevivência foram estratificadas por diversas variáveis e comparadas pelos testes de Log-rank. Quando o teste de Log-rank apresentou diferença significativa, a comparação entre as curvas foi representada graficamente, para facilitar a visualização. Tempos de sobrevivência menores indicam uma ocorrência mais rápida de eventos de falha no grupo, ou seja, um pior prognóstico.

P-valores < 0,05 indicaram testes estatisticamente significativos. Devido à crítica ao uso de p-valores (WASSERSTEIN; LAZAR, 2016), principalmente decorrente do efeito de tamanho amostral, optou-se por descrever diferenças visualmente importantes entre os grupos.

5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos realizados nos cães e gatos foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (Ceua)/Fiocruz, sob os números de licença LW-12/17 e LW-17/17.

6. RESULTADO

6.1 Gatos

6.1.1 Características demográficas, epidemiológicas e clínicas da população estudada

Noventa gatos foram atendidos durante o período do estudo. Destes, 54 foram incluídos e iniciaram o protocolo terapêutico estabelecido. Trinta e seis gatos não foram incluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previstos no estudo.

Os gatos do presente estudo tinham idade mediana de 24 meses (6-96 meses). As demais características sociodemográficas e epidemiológicas encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas e epidemiológicas dos 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

Variável	N	%
Sexo		
Macho	39	72,2
Fêmea	15	27,8
Raça		
SRD	49	90,7
Siamês	05	9,3
Acesso à rua		
Sim	42	77,8
Não	12	22,2
Município		
Rio de Janeiro	40	74,1
Duque de Caxias	05	9,2
São Gonçalo	04	7,4
Nova Iguaçu	03	5,5
São João de Meriti	01	1,9
Mesquita	01	1,9

SRD sem raça definida
Fonte: Própria autora.

Com relação às características clínicas, a mediana do peso foi 3,7 kg (3-6,3 kg) e a mediana do tempo de infecção até o início do tratamento foi 4 semanas (1-24

semanas). As demais características clínicas encontram-se descritas na tabela 2. O espirro foi o sinal respiratório mais frequente, estando presente em 21 (n=54, 38,9%) gatos. Os felinos apresentaram um ou mais sinais respiratórios associados, como pode ser observado na figura 1.

Tabela 2 - Distribuição das características clínicas de 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

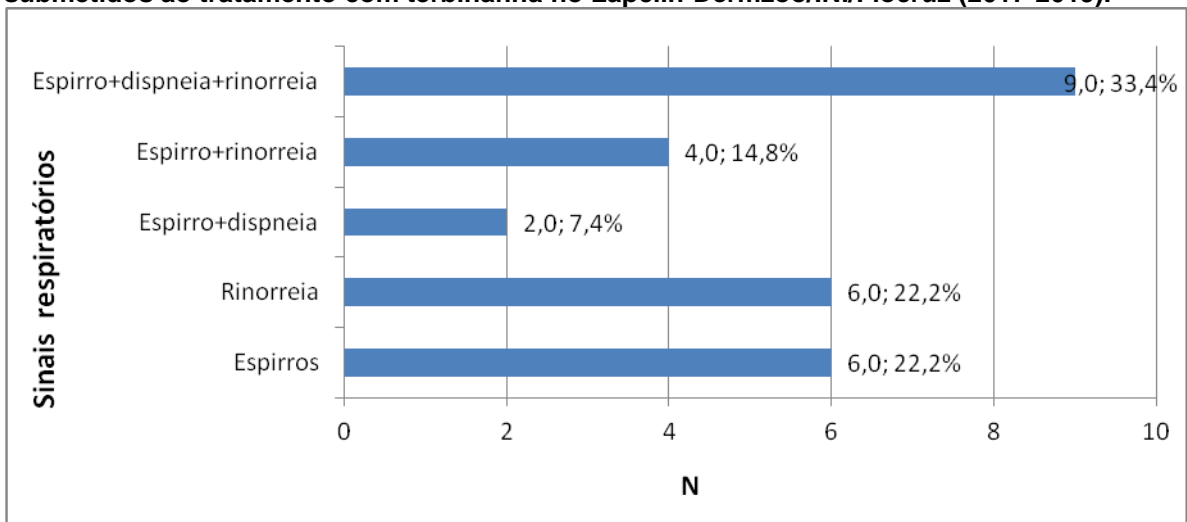
Variável	N	%
Estado geral		
Bom	51	94,4
Regular	03	5,6
Castrado		
Não	27	50,0
Sim	27	50,0
Linfadenomegalia		
Presente	33	61,1
Regional	23	69,7
Generalizada	10	30,3
Ausente	21	38,9
Sinais respiratórios		
Presente	27	50,0
Ausente	27	50,0
Obstrução nasal		
Presente	23	42,6
Ausente	31	57,4
Lesão em mucosa		
Presente	15	27,8
Ausente	39	72,2
Distribuição de lesões cutâneas e/ou mucosas		
L1	25	46,3
L2	07	13,0
L3	22	40,7

L1 Lesão cutânea e/ou mucosas em 1 sítio anatômico; L2 Lesões cutâneas e/ou mucosas em 2 sítios anatômicos não contíguos; L3 Lesões cutâneas e/ou mucosas em 3 ou mais sítios anatômicos não contíguos.

Fonte: própria autora.

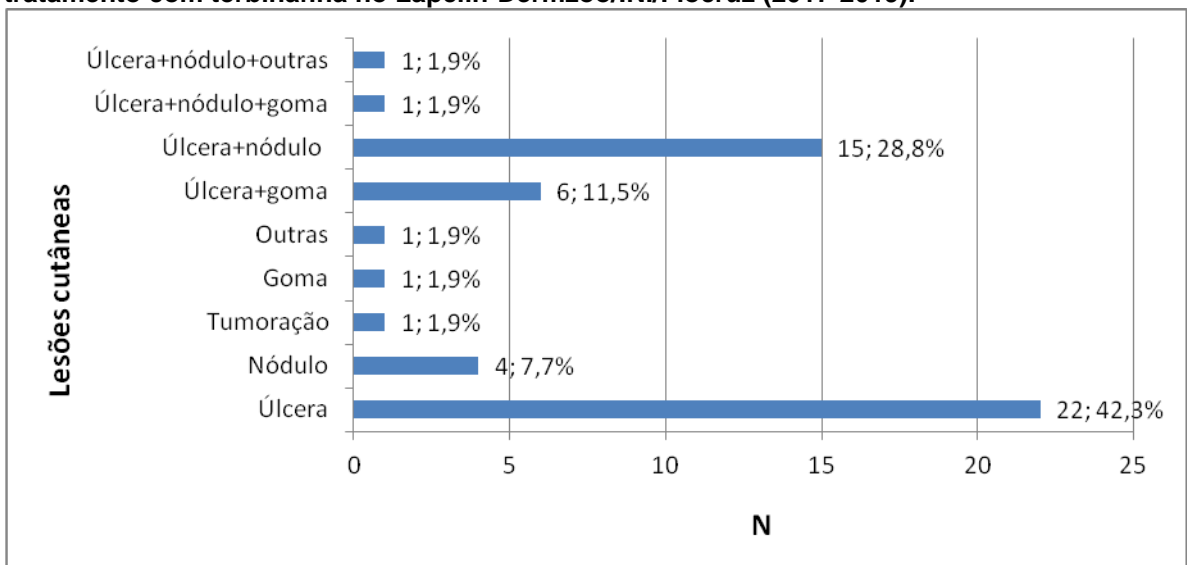
Dos 54 gatos incluídos no estudo, 52 (96,3%) apresentaram lesões cutâneas, sendo a úlcera a lesão mais frequente e observada em 45 (n=54; 83,3%) gatos. Observamos que os gatos apresentaram um tipo de lesão cutânea ou a combinação de duas ou mais, conforme descrito na figura 2. Com relação à lesão em mucosa, 14 (n=54; 25,9%) gatos apresentaram lesão em mucosa nasal. Observamos acometimento de mais de uma mucosa em um mesmo animal, conforme detalhado na figura 3.

Figura 1 - Frequência dos sinais respiratórios apresentados por 27 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclín-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



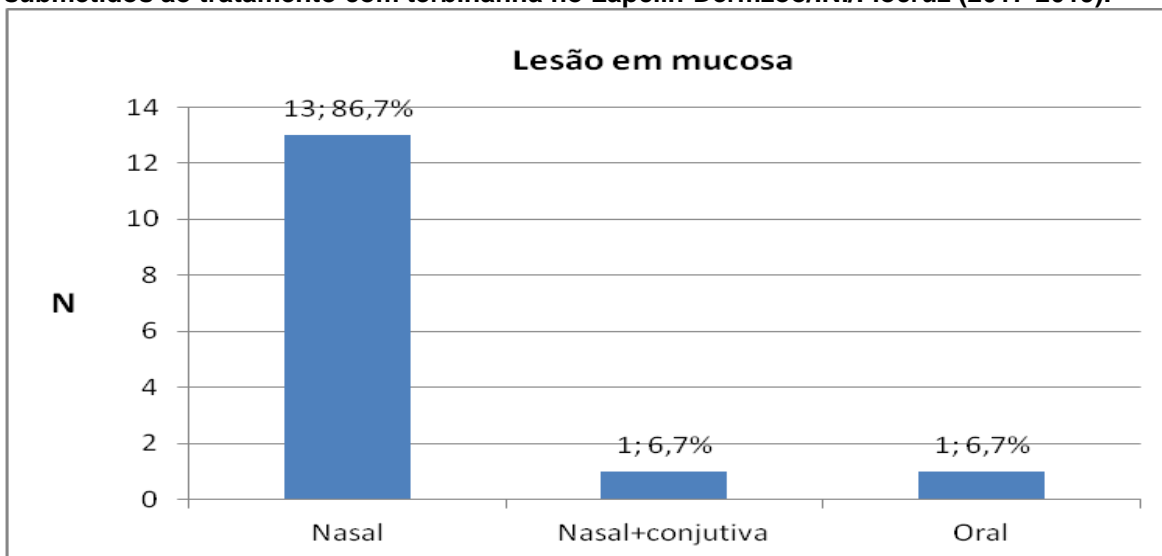
Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.
Fonte: Própria autora.

Figura 2 - Frequência do tipo de lesão cutânea em 52 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclín-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.
Fonte: Própria autora.

Figura 3 - Frequência da localização de lesões mucosas de 15 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.

Fonte: Própria autora.

6.1.2. Frequência dos desfechos e características terapêuticas

A mediana de dose inicial da terbinafina foi de 44,1 mg/kg, a cada 24 horas (30-52,6 mg/kg, a cada 24 horas). Com relação ao desfecho do tratamento (figura 4), a cura clínica foi observada em 10 gatos (18,5%), (figura 5 e 6), em 18 casos (33,3%) houve falha terapêutica (figura 7), 2 gatos (3,7%) foram a óbito (um caso devido à evolução da esporotricose e outro por causa não conhecida e em 24 pacientes (44,4%) houve abandono de tratamento. A maioria dos gatos que tiveram como desfecho a falha terapêutica foi devido à piora, seguida por estagnação do quadro clínico. A mediana do tempo de tratamento até a cura clínica foi 18,5 semanas (5-56 semanas). Um felino apresentou recidiva sete semanas após a cura clínica e três (30%) gatos retornaram para seguimento pós-alta sem sinais clínicos de esporotricose.

Figura 4 - Frequência dos desfechos dos 54 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.
Fonte: Própria autora.

Figura 5 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesões cutâneas ulceradas em cabeça, pescoço e tórax (A, C e E); cicatrização das lesões após tratamento com terbinafina (B, D e F).



Figura 6 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesão ulcerada em abdome (A); cicatrização da lesão após tratamento com terbinafina (B).

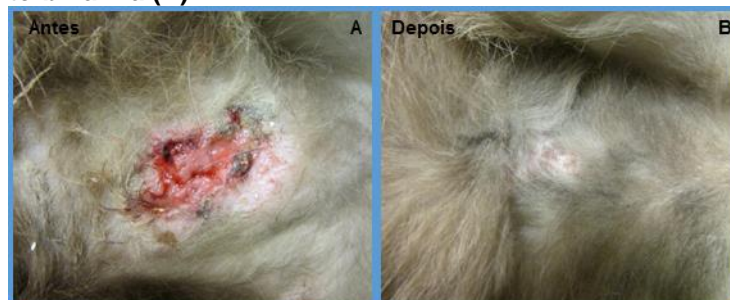


Figura 7 - Gato com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesões ulceradas e nodulares em cabeça e orelhas (A, C); falha terapêutica após tratamento com terbinafina (B, D).



Com relação ao modo como os tutores administraram a cápsula de terbinafina, 17 (n=33; 51,5%) relataram ter aberto a cápsula e administrado seu conteúdo junto ao alimento.

Durante o tratamento, 10 felinos (n=36; 27,8%) precisaram de aumento de dose da terbinafina devido à ausência de resposta clínica, dos quais quatro tiveram como desfecho a cura clínica. Adicionalmente, quatro gatos apresentaram reação adversa clínica e oito, laboratorial. Neste grupo de gatos, a falha terapêutica foi observada em três casos e houve abandono de tratamento em três casos.

Vinte e dois (n=54; 40,7%) gatos apresentaram reações adversas clínicas (anorexia, hiporexia, vômito, emagrecimento e diarreia) durante o tratamento, dos quais cinco tiveram a cura clínica como desfecho. A falha terapêutica foi observada em 11 casos, abandono de tratamento em cinco casos e um foi a óbito por causa não relacionada à esporotricose. Esses animais fizeram uso de medicamentos hepatoprotetores e/ou tiveram o tratamento interrompido temporariamente.

Hemograma e bioquímica sérica foram realizados em todos os animais, porém, para fins de análise, consideramos 32 gatos que tiveram mais de um seguimento. Onze (n=32; 34,4%) gatos apresentaram alterações hematológicas classificadas como grau 1. Observamos que destes 32 pacientes, todos tinham

diminuição de hematócrito e sete, diminuição de hemoglobina.

Com relação às enzimas hepáticas e aos níveis séricos de ureia e creatinina, os felinos apresentaram alterações classificadas como leve (ALT e GGT) e/ou grau 1 ou grau 2 (ureia e creatinina) (tabela 3).

Tabela 3 - Frequência de alterações de enzimas hepáticas, ureia e creatinina dos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

Alterações bioquímicas	Gatos (N)	%
ALT	7 (32)	21,9
GGT	12 (32)	37,5
Ureia	13 (29)*	44,8
Creatinina	5 (29)*	17,2

*Perda de amostra devido à hemólise ou insuficiência de amostra, ALT= alanina aminotransferase, GGT= gama glutamil transferase.

Fonte: própria autora.

As características clínicas e terapêuticas dos gatos incluídos nesse estudo com desfecho cura clínica, falha terapêutica e óbito por esporotricose, estão descritas na tabela 4.

Tabela 4 - Características clínicas e terapêuticas dos gatos com esporotricose, com desfecho cura clínica, falha terapêutica e óbito por esporotricose, submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

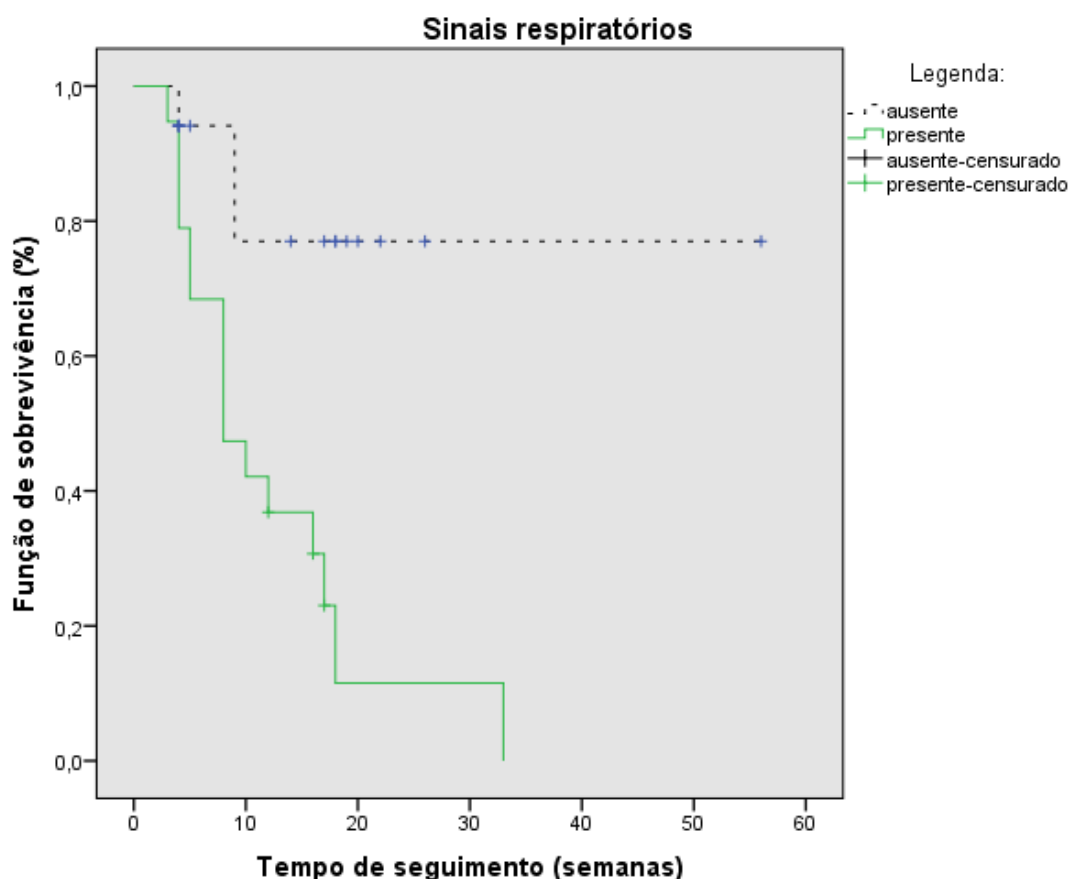
Gato	Sexo	Acesso à rua	Castrado	Estado geral	Lesão Cutânea	Lesão mucosa respiratório	Sinal	Linfadenomegalia	Distribuição de lesão	Aumento de dose	Reação adversa clínica	Desfecho
1	M	sim	não	bom	sim	não	sim	não	L3	não	sim	FT
2	M	sim	não	bom	sim	não	sim	sim	L3	não	sim	FT
4	F	sim	sim	bom	sim	não	não	não	L1	não	não	CC
5	M	sim	sim	bom	sim	não	não	não	L1	sim	não	CC
6	M	sim	não	bom	sim	não	sim	sim	L3	sim	sim	FT
12	M	sim	não	bom	sim	sim	sim	sim	L1	não	não	FT
17	F	sim	sim	bom	sim	não	sim	sim	L1	não	não	FT
18	M	não	sim	bom	sim	não	não	sim	L2	não	sim	CC
20	M	sim	não	bom	sim	não	sim	não	L2	sim	não	CC
21	M	sim	sim	bom	sim	não	não	sim	L1	sim	sim	CC
22	M	não	sim	bom	sim	sim	sim	sim	L1	sim	sim	FT
23	F	sim	sim	bom	não	sim	sim	não	L1	não	sim	FT
24	F	não	não	bom	sim	não	não	sim	L1	não	sim	CC
29	M	não	sim	regular	sim	sim	sim	não	L3	não	não	OE
30	F	sim	sim	bom	sim	não	sim	não	L1	não	sim	FT
34	F	sim	não	bom	sim	não	não	sim	L3	não	sim	CC
35	M	não	não	bom	sim	não	não	sim	L1	sim	não	FT
36	F	sim	sim	bom	sim	não	sim	não	L1	não	sim	CC
38	M	não	não	bom	sim	não	não	não	L3	não	sim	FT
41	M	sim	sim	bom	sim	não	não	não	L1	não	não	CC
43	M	sim	sim	bom	sim	não	sim	sim	L3	não	sim	FT
46	M	sim	sim	bom	sim	não	sim	não	L1	sim	não	CC
47	M	não	sim	bom	sim	sim	sim	sim	L1	não	sim	FT
49	M	sim	sim	bom	sim	não	não	sim	L3	não	sim	FT
50	M	não	sim	bom	sim	não	sim	sim	L1	não	sim	FT
51	M	não	não	bom	sim	não	não	sim	L2	não	não	FT
52	F	sim	sim	bom	sim	não	não	sim	L2	não	não	FT
53	M	sim	não	bom	sim	não	não	sim	L2	não	não	FT
54	F	sim	sim	bom	não	sim	sim	sim	L1	não	não	FT

Legenda: FT=falha terapêutica; CC=cura clínica; OE=óbito por esporotricose; M=macho; F= fêmea. L1 Lesões cutâneas em 1 sítio anatômico; L2 Lesões cutâneas em 2 sítios anatômicos não contíguos; L3 Lesões cutâneas em 3 ou mais sítios anatômicos não contíguos.

Fonte: própria autora.

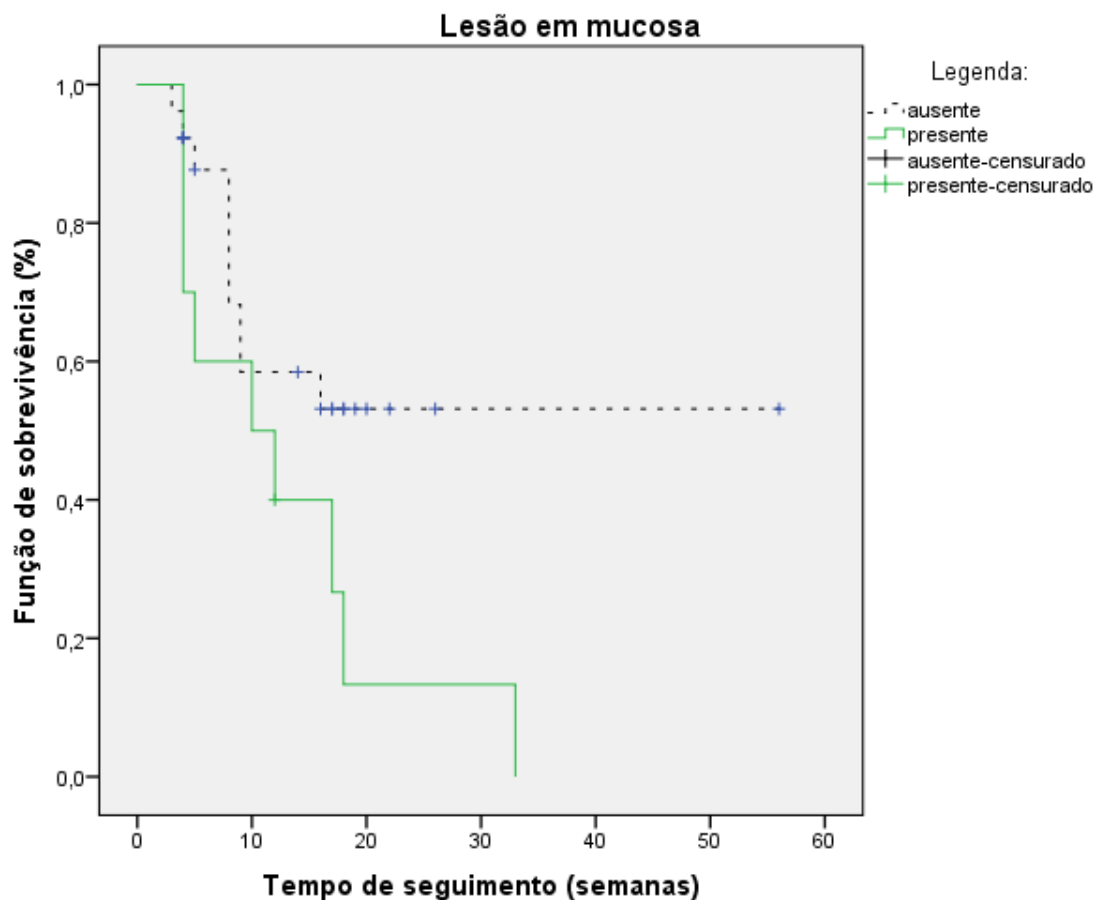
Observou-se que o tempo decorrido até a ocorrência da falha terapêutica foi menor entre os gatos que apresentavam sinais respiratórios em relação aos gatos sem sinais respiratórios ($p=0,001$) (Figura 8).

Figura 8 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável sinais respiratórios até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



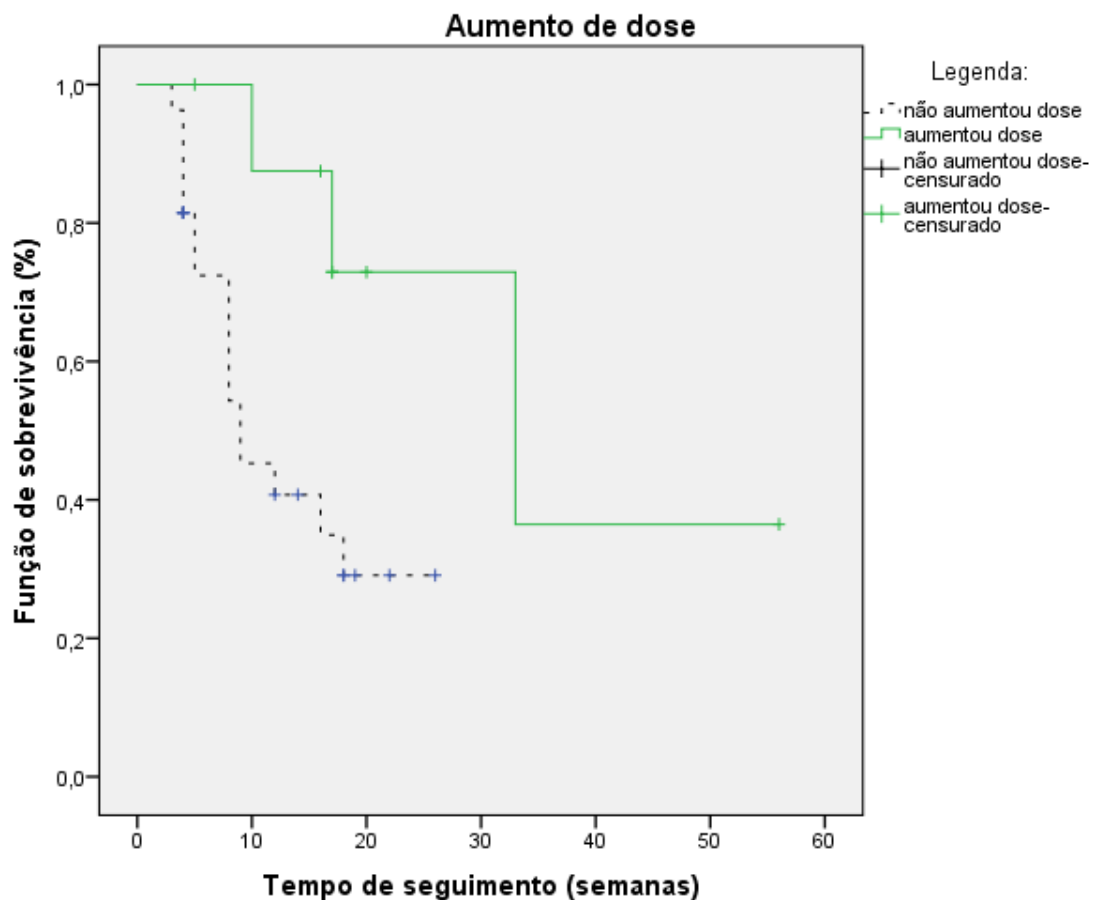
Embora não significativo ($p=0,054$), observamos que gatos apresentando lesões mucosas apresentaram menor tempo de evolução até a falha terapêutica do que os gatos sem lesão mucosa. Entretanto, isso ficou evidente apenas a partir de 10 semanas de seguimento como observado na curva de Kaplan-Meier (Figura 9).

Figura 9 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável lesão em mucosa até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



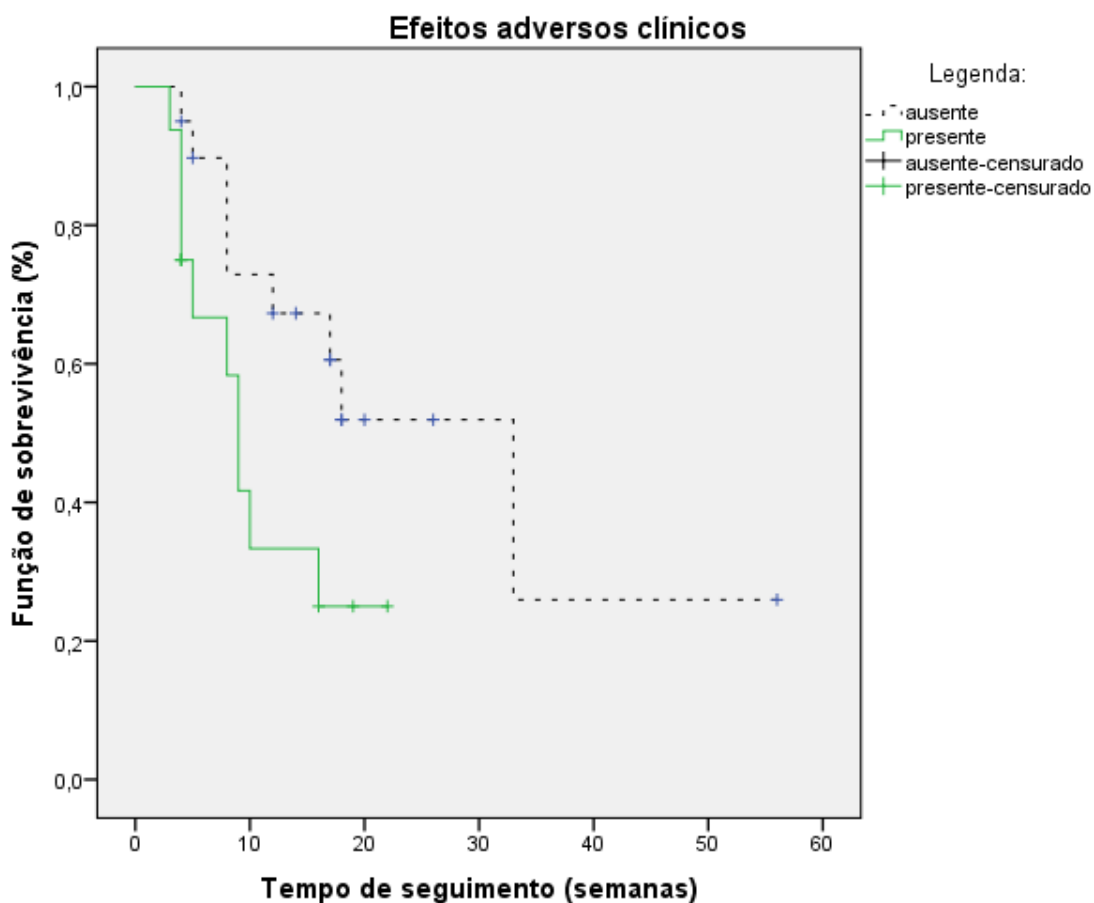
O tempo decorrido até a falha terapêutica foi menor entre os felinos que não necessitaram de aumento de dose da terbinafina quando comparados àqueles que tiveram a dose aumentada ($p= 0,028$) (Figura 10).

Figura 10 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável aumento de dose até a falha terapêutica em gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



O tempo de evolução até a falha terapêutica foi menor entre os gatos que apresentaram reações adversas clínicas quando comparados aos gatos sem reações ($p=0,039$) (Figura 11).

Figura 11 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável reações adversas clínicas até a falha terapêutica em gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



O tempo até a falha terapêutica não apresentou diferença quando estratificado pelas variáveis acesso à rua ($p=0,761$), tempo de infecção até início do tratamento ($p=0,069$), *status* reprodutivo (castrado) ($p=0,781$), modo de administração da cápsula de terbinafina ($p=0,553$).

6.2 Cães

6.2.1 Características demográficas, epidemiológicas e clínicas da população estudada

Cinquenta e três cães foram pré-incluídos no estudo. Destes, 24 foram incluídos e iniciaram o protocolo terapêutico estabelecido. Vinte e nove cães não foram incluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade previstos no estudo.

Os cães do presente estudo tinham idade mediana de 60 meses (8-96 meses). As demais características sociodemográficas e epidemiológicas encontram-se descritas na tabela 5.

Tabela 5 - Distribuição das características sociodemográficas e epidemiológicas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

Variável	N	%
Sexo		
Macho	17	70,8
Fêmea	07	29,2
Raça		
SRD	14	58,3
Yorkshire	03	12,5
Poodle	02	8,3
Outras	05	20,8
Contato com gato		
Sim	14	58,3
Não	10	41,7
Possível forma de transmissão		
Desconhecido	12	50,0
Arranhadura/mordedura de gato	11	45,8
Contato corporal com gato	01	4,2
Município		
Rio de Janeiro	16	66,7
Duque de Caxias	05	20,8
São João de Meriti	02	8,3
Araruama	01	4,2

SRD=sem raça definida.
Fonte: própria autora.

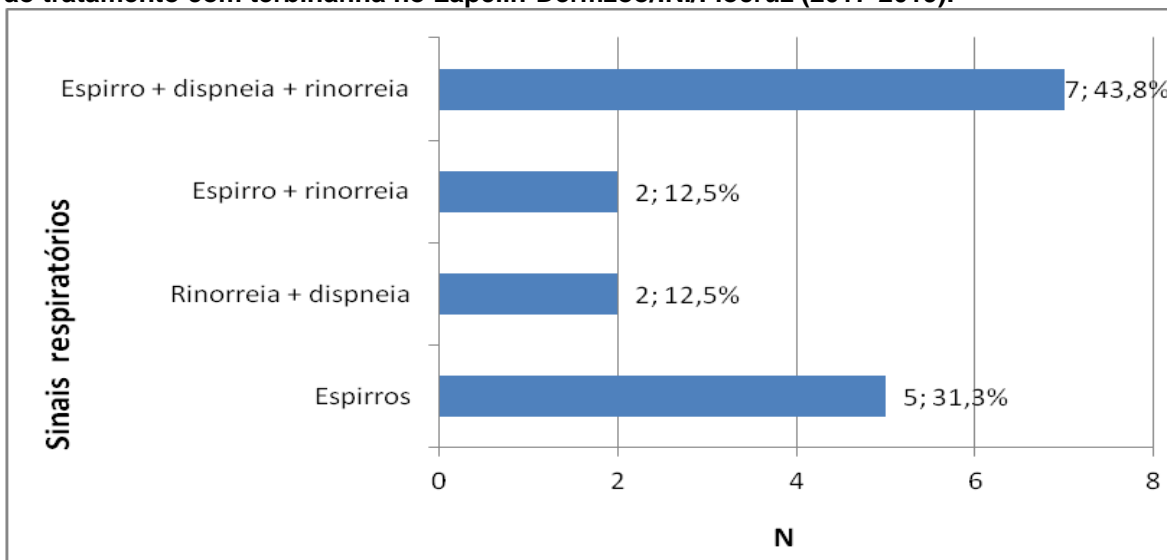
Com relação aos dados clínicos, a mediana do peso foi 10,6 kg (3,3-36,1 kg). As características clínicas encontram-se descritas na tabela 6. O espirro foi o sinal respiratório mais frequente, estando presente em 14 (n=24, 58,3%) cães. Como pode ser observado na figura 12, os caninos apresentaram um ou mais sinais respiratórios associados.

Tabela 6 - Distribuição das características clínicas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

Variável	N	%
Estado geral		
Bom	20	83,3
Regular	03	12,5
Péssimo	01	4,2
Linfadenomegalia		
Ausente	15	62,5
Presente	09	37,5
Regional	07	77,8
Generalizada	02	22,2
Sinais respiratórios		
Presente	16	69,6
Ausente	08	30,4
Rinite funcional		
Presente	10	41,7
Ausente	14	58,3
Forma Clínica		
Cutânea localizada	11	45,8
Cutânea disseminada	04	16,7
Cutânea localizada+mucosa	05	20,8
Cutânea disseminada+mucosa	02	8,3
Mucosa	02	8,3

Fonte: própria autora.

Figura 12 - Frequência dos sinais respiratórios de 16 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



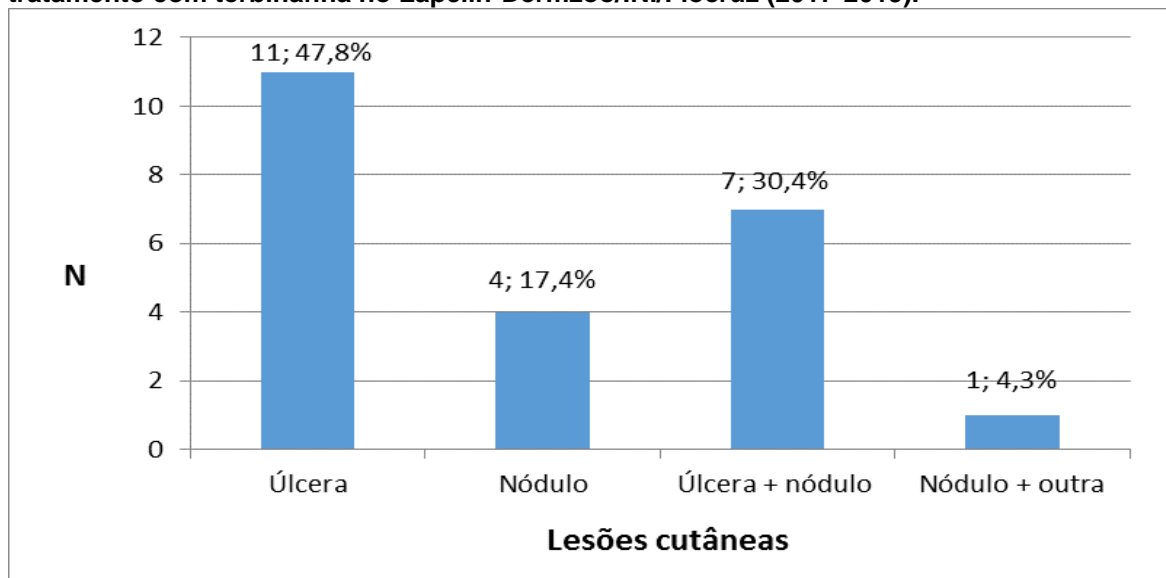
Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.

Fonte: Própria autora.

Dos 24 cães avaliados, 23 apresentaram lesão cutânea (95,8%), principalmente úlcera (n=18; 75%). Observamos que os cães apresentaram um tipo de lesão cutânea ou a combinação de dois ou mais tipos, conforme descrito na figura 13.

Com relação à presença de lesão em mucosa, esta foi observada em 7 (n=7; 29,2%) cães, sendo todas localizadas na mucosa nasal. Cabe ressaltar que dois pacientes apresentaram somente lesão em mucosa nasal, sem lesão cutânea.

Figura 13 - Frequência das lesões cutâneas de 23 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.
Fonte: Própria autora.

6.2.2 Frequência dos desfechos e características terapêuticas

A mediana de dose inicial da terbinafina foi 37 mg/kg (30-51,4 mg/kg) a cada 24 horas. Com relação ao desfecho de tratamento (Figura 14), 10 (41,7%) cães obtiveram cura (Figura 15 e 16), 8 (33,3%) tiveram falha terapêutica (Figura 17) e 3 (12,5%) foram a óbito, sendo dois por esporotricose e outro por causa não relacionada; em 3 (12,5%) casos houve abandono de tratamento. Um cão apresentou recidiva 23 semanas após a cura clínica e 6 (n=10, 60%) cães retornaram no seguimento pós-alta sem sinais clínicos de esporotricose.

Figura 14 - Frequência dos desfechos dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/ INI/Fiocruz (2017-2019).



Legenda: Os números indicam frequência e percentual, respectivamente.
Fonte: Própria autora.

Figura 15 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando lesões ulceradas em plano nasal (A, C, D e E), membro anterior (G) e bolsa escrotal (I); cicatrização das lesões após tratamento com terbinafina (B, F, H e J).



Figura 16 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando úlcera ao redor do olho direito (A); cicatrização da lesão após tratamento com terbinafina (B).



Figura 17 - Cão com esporotricose atendido no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz, apresentando nódulo ulcerado no plano nasal e nariz (A, C); falha terapêutica após tratamento com terbinafina (B, D).



A mediana do tempo de tratamento dos cães até a cura clínica foi 21,5 semanas (8-30 semanas). Durante o tratamento, 10 (n=24; 41,7%) cães precisaram de aumento de dose da terbinafina devido à ausência de resposta clínica, dos quais apenas um recebeu alta. A falha terapêutica foi observada em seis casos, abandono de tratamento em dois casos e óbito por outras causas foi observado em um caso. Adicionalmente, três cães tiveram reação adversa clínica e seis, laboratoriais.

Quatro (n=24; 19,0%) caninos apresentaram reações adversas clínicas durante o tratamento, sendo estas: hiporexia, emagrecimento, vômito e diarreia. Destes cães, dois receberam alta e outros dois tiveram falha terapêutica.

Os exames laboratoriais foram realizados em todos os animais, porém, para efeito de análise, consideramos 20 cães que tiveram mais de um seguimento terapêutico. Um (n=20; 5%) cão apresentou alteração hematológica classificada como grau 1, relacionado à diminuição do hematócrito e hemoglobina.

Com relação às enzimas hepáticas e os níveis de ureia e creatina sérica, os caninos apresentaram alterações classificadas como leve (ALT e GGT) e/ou grau 1 ou grau 2 (ureia e creatinina) (tabela 7).

Tabela 7 - Frequência de alterações de enzimas hepáticas, ureia e creatinina dos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

Alterações bioquímicas	Cães (N)	%
ALT	7 (15)*	46,7
GGT	8 (15)*	53,3
Ureia	3 (15)*	20
Creatinina	3 (14)*	21,4

*Perda de amostra devido à hemólise ou insuficiência de amostra, ALT= alanina aminotransferase, GGT= gama glutamii transferase.

Fonte: própria autora.

As características clínicas e terapêuticas dos cães incluídos nesse estudo estão descritas na tabela 8.

Tabela 8 - Características clínicas e terapêuticas dos 24 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).

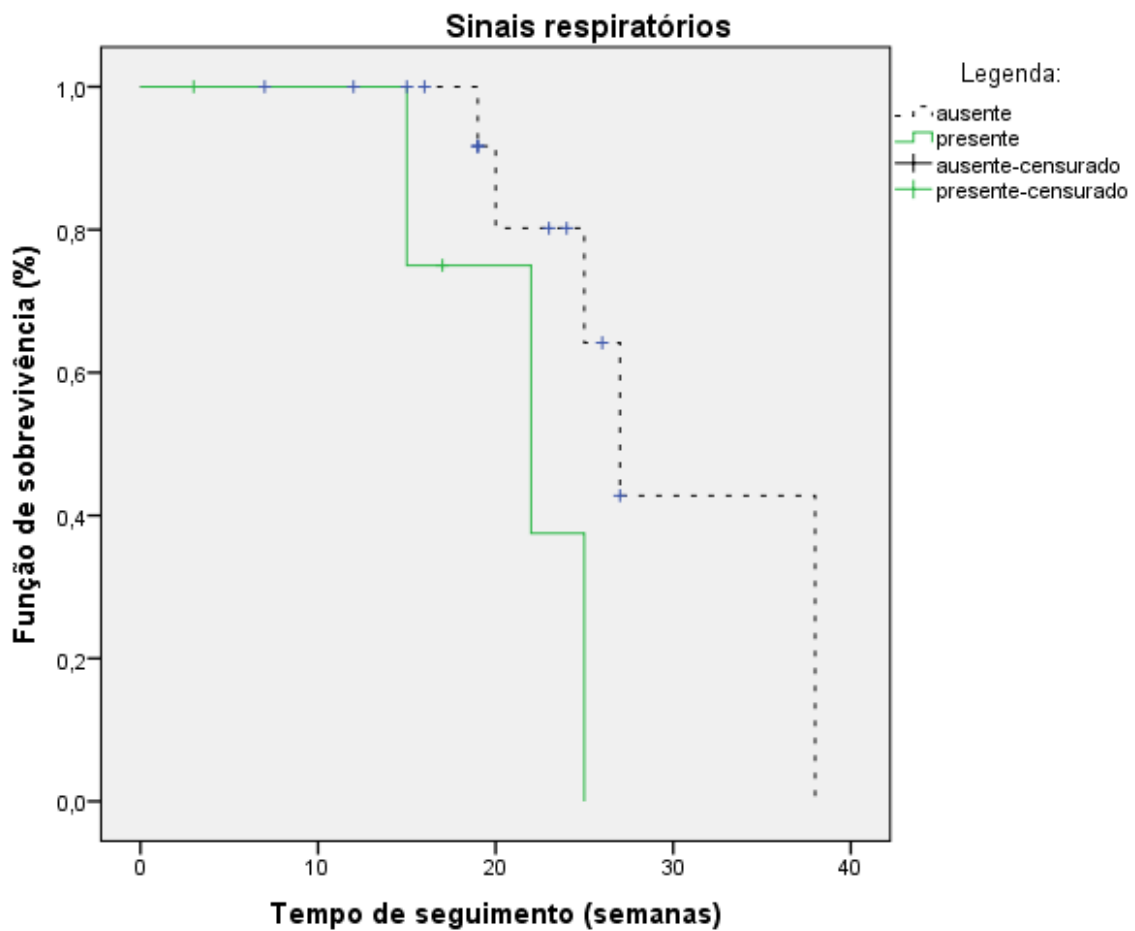
Cão	Sexo	Estado geral	Sinais respiratórios	Linfadenomegalia	Forma clinica	Aumento dose	Reação adversa clínica	Desfecho
1	M	bom	sim	sim	mucosa	não	não	cura clínica
2	M	bom	sim	não	cutânea disseminada	não	não	falha terapêutica
3	M	regular	sim	não	cutânea localizada+mucosa	sim	hiporexia, emagrecimento	falha terapêutica
4	F	bom	não	não	cutânea localizada	não	não	cura clínica
5	M	bom	sim	sim	cutânea localizada	não	emagrecimento	cura clínica
6	M	bom	sim	sim	cutânea localizada	sim	vômito	falha terapêutica
7	M	bom	não	sim	cutânea localizada	sim	não	óbito por causa não relacionada
8	F	bom	sim	sim	cutânea disseminada+mucosa	sim	não	abandono de tratamento
9	M	bom	não	não	cutânea localizada	não	não	cura clínica
10	M	regular	não	não	cutânea disseminada	sim	hiporexia, vômito, diarreia	cura clínica
11	M	bom	sim	não	cutânea localizada+mucosa	sim	não	abandono de tratamento
12	M	bom	não	não	cutânea localizada	sim	não	falha terapêutica
13	M	bom	sim	não	cutânea disseminada	não	não	falha terapêutica
14	M	bom	sim	sim	cutânea localizada	sim	não	falha terapêutica
15	M	pessimo	sim	S/l	cutânea disseminada	N/A	N/A	óbito por esporotricose
16	F	bom	não	não	cutânea localizada	N/A	N/A	abandono de tratamento
17	M	bom	sim	sim	cutânea localizada	sim	não	falha terapêutica
18	M	bom	sim	não	cutânea localizada+mucosa	sim	não	falha terapêutica
19	F	bom	sim	sim	cutânea localizada+mucosa	não	não	cura clínica
20	F	bom	sim	não	mucosa	não	não	cura clínica
21	F	regular	sim	sim	cutânea disseminada+mucosa	N/A	N/A	óbito por esporotricose
22	M	bom	não	não	cutânea localizada	não	não	cura clínica
23	M	bom	sim	não	cutânea localizada+mucosa	não	não	cura clínica
24	M	bom	não	não	cutânea localizada	não	não	cura clínica

M=macho; F=fêmea; MPD = membro posterior direito; MPE = membro posterior esquerdo; MAD = membro anterior direito; MAE = membro anterior esquerdo; N/A = não se aplica; S/l=sem informação

Fonte: própria autora

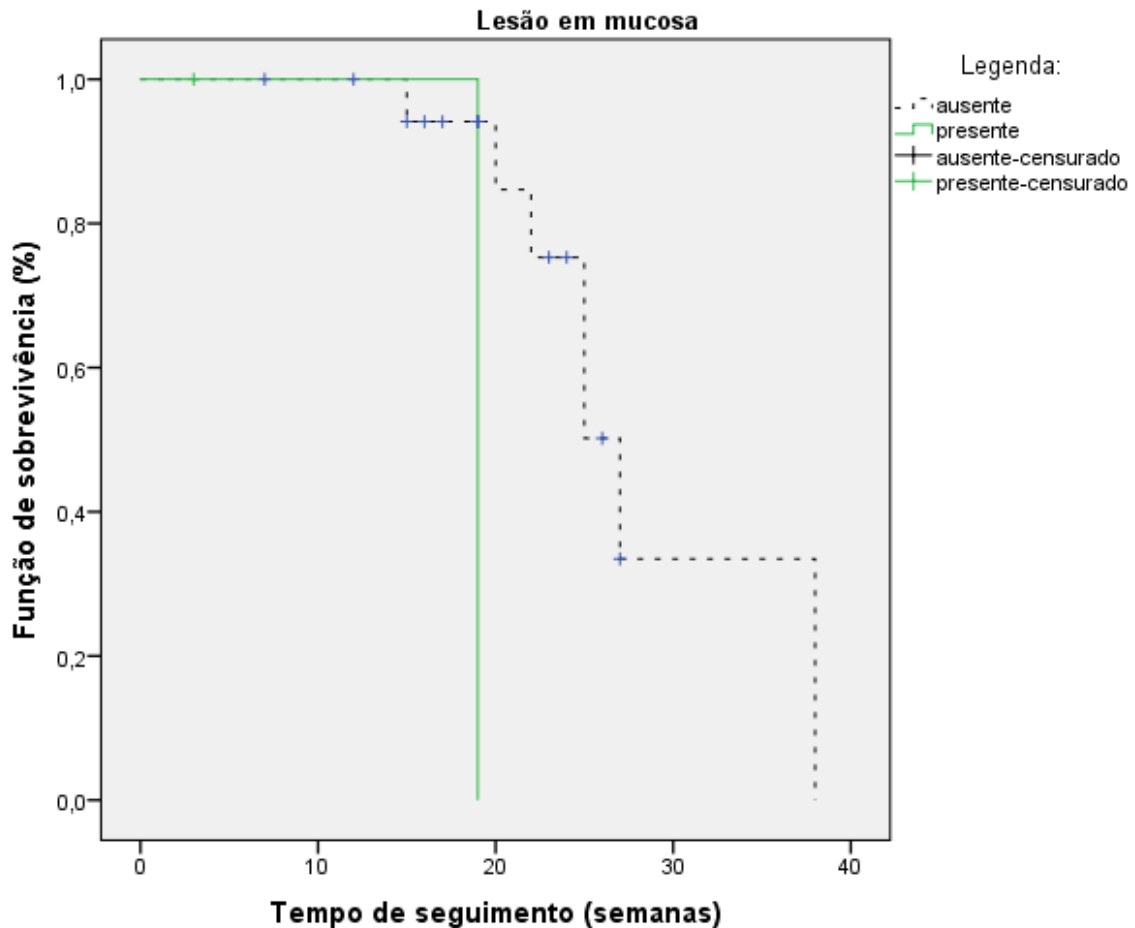
O tempo decorrido até a falha terapêutica foi menor entre os cães que apresentavam sinais respiratórios do que entre os animais sem sinais respiratórios ($p=0,042$) (Figura 18).

Figura 18 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável sinais respiratórios até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



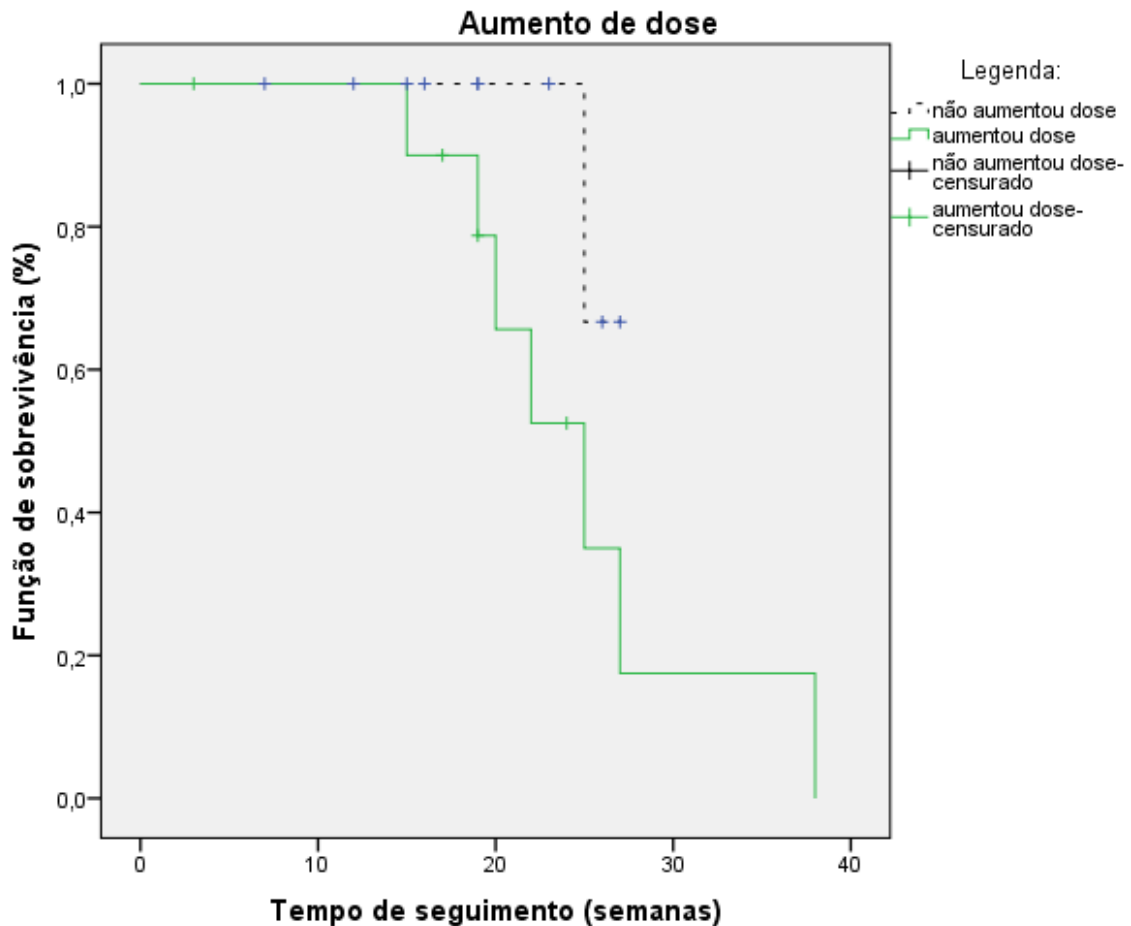
Observamos que os cães com lesões mucosas apresentaram menor tempo até a falha terapêutica do que os cães sem lesão mucosa ($p=0,011$) (Figura 19).

Figura 19 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável lesão em mucosa até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



Embora não significativo ($p=0,105$), observamos que os caninos que tiveram aumento de dose apresentaram menor tempo até a falha terapêutica do que os animais sem lesão mucosa. Entretanto, isso fica evidente na curva de Kaplan-Meier apenas a partir de 10 semanas de seguimento (Figura 20).

Figura 20 - Curva de Kaplan-Meier descrevendo a variável aumento de dose até a falha terapêutica nos cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2019).



O tempo até a falha terapêutica não apresentou diferença quando estratificado pela variável reações adversas clínicas ($p=0,542$).

Um artigo foi publicado no periódico Mycopathologia descrevendo dois casos de esporotricose canina, tratados com terbinafina, cujo desfecho foi cura clínica, além de uma revisão sobre o tratamento da esporotricose canina (Anexo E).

7. DISCUSSÃO

A esporotricose permanece como uma doença negligenciada no Rio de Janeiro. O grupo de pesquisa do Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz vem realizando estudos terapêuticos sobre a esporotricose animal, devido à hiperendemia que ocorre na região metropolitana do Rio de Janeiro. O tratamento dessa doença em animais, principalmente os gatos, persiste como um desafio para o médico veterinário e os tutores.

Ao longo dos últimos 22 anos, estudos clínicos com diferentes medicamentos têm sido realizados com intuito de buscar novas opções terapêuticas e aumentar os índices de cura da esporotricose animal (CARVALHO et al., 2018; MIRANDA et al., 2018; REIS et al., 2016; ROCHA et al., 2018; SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016).

A terbinafina apresenta excelentes resultados nos testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* frente a isolados de *S. brasiliensis* provenientes de seres humanos, cães e gatos (ALMEIDA-PAES et al., 2017; ESPINEL-INGROFF et al., 2017; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2008; VIANA et al., 2017). Esse medicamento mostrou-se efetivo e seguro no tratamento da esporotricose humana (FRANCESCONI et al., 2009). Entretanto, sua utilização no tratamento da esporotricose animal é pouco descrita (SCHUBACH et al., 2004; VIANA et al., 2017), o que motivou a elaboração deste estudo.

Esse estudo avaliou a efetividade e a segurança da terbinafina no tratamento de 54 gatos e 24 cães com esporotricose, provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro, sendo esta a maior casuística de animais com essa micose tratados com esse medicamento até o momento.

7.1 Gatos

Neste estudo, a alta prevalência de gatos machos, adultos jovens, sem raça definida, com acesso à rua, proveniente do município do Rio de Janeiro e que

apresentavam-se em bom estado geral, corrobora os resultados de estudos prévios realizados no Brasil (MACÊDO-SALES et al., 2018; MIRANDA et al., 2018; PEREIRA et al., 2010, PEREIRA et al., 2014; POESTER et al., 2018; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004; SOUZA et al., 2018). De acordo com os autores supracitados, gatos não castrados foram os mais acometidos, o que difere do observado no presente estudo. Isso pode ser explicado pelo aumento do número de castrações de animais em decorrência de uma maior frequência de campanhas educativas sobre guarda responsável e de castração promovidas por algumas prefeituras de municípios do estado do Rio de Janeiro e Organizações Não Governamentais (ONGs), as quais vêm ocorrendo nos últimos anos.

Sinais respiratórios e linfadenomegalia são os sinais extracutâneos mais frequentes em gatos com esporotricose (CARVALHO et al., 2018; DE SOUZA et al., 2018; MACÊDO-SALES et al., 2018; PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2012; SOUZA et al., 2018), os quais também estiveram presentes na maioria dos felinos incluídos neste estudo. Os sinais respiratórios, observados na maioria dos gatos com falha terapêutica, corroboram estudos anteriores que demonstraram que os sinais respiratórios estão associados a um prognóstico desfavorável (PEREIRA et al., 2010; SOUZA et al., 2018).

Com relação à distribuição das lesões cutâneas, na população felina estudada houve predomínio de lesões cutâneas em um sítio anatômico (L1), diferente dos achados descritos por outros autores que observaram a maioria dos gatos apresentando lesões cutâneas em três ou mais sítios anatômicos não contíguos (L3) (MIRANDA et al., 2018; REIS et al., 2016; SOUZA et al., 2018). No presente estudo, a mediana do tempo de infecção até o início do tratamento foi 4 semanas, o que pode justificar a maior parte dos gatos pertencerem ao grupo L1, diferente do que ocorreu em outros estudos, nos quais houve predomínio de gatos do grupo L3 e apresentaram maior tempo mediano de infecção até o início do tratamento (8 semanas) (PEREIRA et al., 2014; REIS et al., 2016). Apesar da maioria dos gatos incluídos neste trabalho serem classificados como L1, nem sempre isso significa que apresentaram um quadro clínico menos grave que os gatos dos grupos L2 e L3, já que foi observado que gatos do grupo L1 podem apresentar sinais respiratórios, os quais já foram relacionados a desfecho desfavorável. Adicionalmente, gatos classificados como L1 podem apresentar um

quadro clínico mais grave, devido à presença de várias lesões cutâneas, lesão em mucosa e sinais respiratórios.

A maioria dos gatos avaliados apresentava lesão cutânea, sendo a úlcera a mais frequente. Entre os gatos, a transmissão pode ocorrer também por meio de contato com exsudato de lesões cutâneas (BARROS et al., 2008; SCHUBACH et al., 2004), as quais geralmente apresentam alta carga fúngica (MIRANDA et al., 2018). Além disso, o acometimento de mucosas é frequente em gatos, especialmente o da mucosa nasal, combinado ou não à rinorreia e espirros, o que foi observado no presente estudo, corroborando outros autores (CARVALHO et al., 2018; DE SOUZA et al., 2018; MACÊDO-SALES et al., 2018; MIRANDA et al., 2018; PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; ROCHA et al., 2018; SCHUBACH et al., 2004; SOUZA et al., 2018). Na esporotricose felina, lesões em mucosa nasal são de difícil resolução (GREMIÃO et al., 2015). Todos os gatos do estudo que obtiveram cura clínica não apresentavam lesão em mucosa nasal. Portanto, a terbinafina pode ser considerada como uma opção para os gatos com esporotricose apresentando somente lesão cutânea.

A terbinafina (30 mg, a cada 24 horas) como monoterapia e associada ao itraconazol (5 a 10 mg/kg, a cada 24 horas), foi utilizada no tratamento da esporotricose felina em um estudo. Porém não há informação sobre a taxa de cura clínica da terbinafina (SCHUBACH et al., 2004). A taxa de cura clínica da terbinafina no tratamento da esporotricose felina (18,2%) foi baixa quando comparada às descritas por outros autores da mesma região endêmica que utilizaram a monoterapia com itraconazol: 33,8% (SCHUBACH et al., 2004), 38,3% (PEREIRA et al., 2010), 50,6% (REIS, 2016), 71% (SOUZA et al., 2018) e 77% (MIRANDA et al., 2018). É importante ressaltar que a comparação entre os resultados deve ser realizada com cautela devido às diferenças do desenho dos estudos.

A maior frequência de desfechos desfavoráveis (falha terapêutica e óbito por esporotricose) foi observada em gatos que apresentavam sinais clínicos representativos de maior gravidade, tais como lesões cutâneas em mais de um sítio anatômico não contíguo, lesão na mucosa nasal e sinais respiratórios. A falha terapêutica ocorreu principalmente devido à piora, seguida por estagnação do quadro clínico. Observamos uma frequência alta de reações adversas nesses animais, não sendo possível aumentar a dose da terbinafina. Nestes casos, a terapia

com a terbinafina foi interrompida e substituída por outro esquema terapêutico conforme o quadro clínico de cada caso.

No presente trabalho, a dose mediana da terbinafina foi 44,1 mg/kg a cada 24 horas (30-52,6 mg/kg, a cada 24 horas). Schubach et al. (2004) utilizaram a dose de 30 mg a cada 24 horas no tratamento da esporotricose felina, enquanto outros trabalhos descreveram o uso da terbinafina para o tratamento de dermatofitose felina em doses que variaram entre 5-45 mg/kg (BOEHM; MUELLER, 2019; MANCIANTI et al., 1999; MORIELLO et al., 2004; MORIELLO et al., 2013; MORIELLO et al., 2017; NUTTALL et al., 2008). A opção pela utilização de dose mais elevada de terbinafina neste estudo em relação ao descrito em estudo anterior sobre esporotricose em gatos (SCHUBACH et al., 2004) se deu pelos resultados inconclusivos do mesmo e pelo fato da esporotricose ser uma micose subcutânea que em alguns casos felinos pode apresentar caráter sistêmico (SCHUBACH et al., 2003).

Um estudo realizado com humanos com esporotricose tratados com terbinafina, relatou-se que a taxa de cura clínica foi dose dependente, ou seja, a frequência de cura foi maior entre as pessoas que receberam dose mais alta do medicamento (CHAPMAN, et al., 2004). No presente estudo, durante o tratamento, 10 gatos precisaram de aumento de dose da terbinafina devido à ausência de resposta clínica, porém não encontramos estudos que descreveram alteração da dose desse medicamento no tratamento de micoses em gatos. No entanto, apesar do aumento da dose, a taxa de cura clínica foi baixa, pois apenas quatro gatos obtiveram cura clínica. Adicionalmente, o tempo decorrido até a falha terapêutica foi significativamente menor entre os felinos sem aumento de dose quando comparado aos animais com aumento de dose.

Os resultados do presente estudo sugerem que a terbinafina foi mais efetiva nos casos felinos apresentando lesões cutâneas localizadas em um único sítio anatômico, ausência de lesão na mucosa nasal e de sinais respiratórios.

Em relação à apresentação da terbinafina, utilizamos a formulação em cápsulas, devido à necessidade de adequação de dose ao peso corporal dos felinos, maior conveniência e facilidade na administração comparada ao medicamento em comprimido, uma vez que frequentemente os tutores têm dificuldade de administrar comprimidos para gatos. Sendo assim, no presente estudo foi permitido ao tutor

abrir a cápsula. Observamos que não houve diferença estatística com o tempo até a falha terapêutica e modo de administração da cápsula. Não encontramos trabalhos na literatura com o uso da terbinafina em cápsula.

A mediana do tempo de tratamento até a cura clínica com a terbinafina foi 18,5 semanas, enquanto em estudos com monoterapia com itraconazol variou de 15-33,8 semanas (PEREIRA et al., 2010; REIS, 2016; SCHUBACH et al., 2004; SOUZA et al., 2018). Mesmo a terbinafina possuindo menor tempo de tratamento em relação aos estudos de Pereira et al. (2010) e Schubach et al. (2004), esse medicamento apresentou menor taxa de cura clínica.

A maioria dos gatos do presente estudo apresentou reações adversas clínicas (anorexia, vômito, emagrecimento e diarreia) durante o tratamento, com frequência superior ao observado com uso de itraconazol (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016). Além disso, esses animais apresentaram um menor tempo até a falha terapêutica quando comparados aos animais sem reações adversas. Essas reações foram reversíveis após o uso de hepatoprotetores ou interrupção temporária do tratamento. Entretanto, não encontramos estudos sobre reações adversas clínicas à terbinafina em gatos com esporotricose, somente em humanos, em que o autor descreve reações adversas gastrointestinais e em baixa frequência (CHAPMAN et al., 2004; FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011). No trabalho de Chapman et al., (2004), realizado com humanos, a frequência de reações adversas clínicas foi maior no grupo de pessoas que receberam dose mais alta do medicamento. Em um estudo realizado com gatos com dermatofitose e tratados com terbinafina (BALDA et al., 2007), a ocorrência de reações adversas clínicas foi inferior ao presente estudo, o que pode ser explicado pela menor dose utilizada (20 mg/kg) e tamanho amostral (n=6) do estudo.

Em relação às reações adversas laboratoriais, apesar dos trabalhos utilizarem amplamente a terbinafina para o tratamento da dermatofitose felina, não encontramos na literatura trabalhos que relatem a ocorrência destas reações. No presente estudo, observamos que a ocorrência de alterações das enzimas hepáticas foi inferior a estudo prévio com monoterapia com itraconazol e similar para ureia e creatinina (REIS, 2016).

Estudos sobre esporotricose felina no estado do Rio de Janeiro que abordaram o abandono de tratamento demonstraram um percentual que variou de

23,8 a 38,5%. O abandono de tratamento ocorreu principalmente quando o tutor observava a melhora das lesões cutâneas e/ou sinais clínicos, não retornando para o acompanhamento clínico e terapêutico (CHAVES et al., 2013; NASCIMENTO, 2019; SCHUBACH et al., 2004). No presente estudo, a taxa de abandono de tratamento foi muito alta entre os gatos. Apesar dos contatos telefônicos, das consultas mensais com hora marcada, do atendimento especializado e sem ônus para os tutores e do fornecimento gratuito de medicamento, muitos não retornaram para as consultas de revisão, e alguns optaram por alterar a terapia para itraconazol por conta própria ou por orientação do médico veterinário não participante do estudo.

A monoterapia com terbinafina apresentou baixa taxa de cura com a dose utilizada e foi menos efetiva que os relatos com o itraconazol nos gatos incluídos no presente estudo. Uma importante opção terapêutica no tratamento da esporotricose felina é associação do itraconazol ao iodeto de potássio, que demonstrou alta taxa de cura em gatos virgens de tratamento, principalmente naqueles apresentando lesões na região nasal (Reis et al., 2016), como também em gatos refratários ao azólico (Rocha et al., 2018). É possível que a resposta terapêutica da terbinafina seja mais efetiva quando associada ao iodeto de potássio. Estudos futuros são necessários para se avaliar a resposta da terbinafina associada ao iodeto de potássio.

A terbinafina é usualmente indicada para o tratamento de micoses superficiais e cutâneas (BOEHM; MUELLER, 2019; MANCIANTI et al., 1999; MORIELLO et al., 2004; MORIELLO et al., 2013; MORIELLO et al., 2017; NUTTALL et al., 2008). Seu uso na terapêutica de micoses subcutâneas é pouco frequente (SCHUBACH et al., 2004; FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011). Ainda assim, os excelentes resultados obtidos nos testes de susceptibilidade *in vitro* contra *S. brasiliensis* (BORBA-SANTOS et al., 2015; CORDOBA et al., 2018; ETCHECOPAZ et al., 2019), além da efetividade e segurança descritas no tratamento da esporotricose cutânea e linfocutânea humana (FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011) motivaram a elaboração deste estudo clínico em cães e gatos. Outra indicação para o uso deste medicamento na esporotricose em animais seria a contra-indicação da administração de itraconazol devido a alguma interação medicamentosa (a qual raramente ocorre em animais, principalmente

gatos) ou intolerância ao iodeto de potássio ou quando ocorrer falha de tratamento com cetoconazol, itraconazol e iodeto de potássio

Em resumo, os resultados do presente estudo sugerem que a prescrição desse medicamento pode se dar em casos pontuais após criteriosa avaliação de benefícios para o paciente, pelo médico veterinário.

7. 2 Cães

Diferente do que ocorre na esporotricose felina e humana, estudos sobre a esporotricose canina são escassos, limitando-se a relatos de casos isolados ou séries de casos (BERNSTEIN et al., 2007; CAFARCHIA et al., 2007; CROTHERS et al., 2009; FILGUEIRA, 2009; GUTERRES et al., 2014; MADRID et al., 2007; MADRID et al., 2012; MORIELLO et al., 1988; ROSSI et al., 2013; SYKES et al., 2001; WHITTEMORE; WEBB, 2007).

Neste estudo, a maioria dos cães era macho, sem raça definida e adulto (idade mediana=5 anos), similar aos achados descritos em outros estudos realizados na região metropolitana do Rio de Janeiro e que incluiu a maior série de casos caninos de esporotricose até o momento (SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016).

A maioria dos cães do presente estudo era proveniente do município do Rio de Janeiro, corroborando estudos anteriores (SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016). Esta região possui o maior número de casos de esporotricose animal e humana (BARROS et al., 2010; GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2014; SHUBACH et al., 2004a). Um trabalho anterior que analisou a distribuição geográfica dos casos de esporotricose felina e humana atendidos no INI/Fiocruz, destacou além do Rio de Janeiro, Duque de Caxias e São João de Meriti como os municípios com maior casuística de esporotricose felina e humana (BARROS et al., 2010). Estes mesmos autores observaram que, embora a doença tenha se expandido para municípios vizinhos, os casos atendidos no INI/Fiocruz se concentraram na área metropolitana e o município do Rio de Janeiro é o mais populoso e com o maior número de casos. Há, ainda, o fato da dificuldade de deslocamento a partir de

municípios mais distantes, notadamente considerando que o tutor precisa transportar o animal, o que deixa a amostra enviesada, como ocorre nos demais estudos realizados na mesma instituição.

Em relação à possível forma de transmissão de *Sporothrix* sp., em 50% dos casos os tutores informaram arranhadura/mordedura de gato, superior ao achado de Viana (2016). A maioria dos tutores relataram que os cães do presente estudo tiveram contato com gato, corroborando os achados de Schubach et al. (2006) e Viana (2016). Ao contrário do que é observado no Brasil, a esporotricose canina é frequente em cães que exercem a atividade de caça, sugerindo que a infecção ocorra pela introdução do fungo, quando esses animais entram em contato com lascas de madeiras ou espinhos com *Sporothrix* sp. (ROSSER; DUNSTAN, 2006).

No presente estudo, 83% dos cães apresentavam-se em bom estado geral, corroborando os achados de Schubach et al. (2006) e Viana (2016). A presença de sinais respiratórios, principalmente espirros e rinorreia, foi observada em aproximadamente 70% dos cães incluídos no presente estudo, o que está de acordo os achados de trabalhos anteriores (SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016). A linfadenomegalia é outro sinal extracutâneo frequentemente descrito, o qual também foi observado nos cães avaliados neste estudo (37,5%). É importante ressaltar que um animal pode apresentar mais de um sinal extracutâneo, conforme foi observado nesse estudo.

A classificação das formas clínicas da esporotricose em cães utilizada neste estudo foi adaptada da classificação utilizada em seres humanos (Barros et al., 2011). Nos cães, as formas clínicas relatadas são: cutânea localizada ou forma fixa cutânea, cutânea linfática e cutânea disseminada (CROTHERS et al., 2009; ROSSER; DUNSTAN, 2006; SCOTT et al., 1996). No presente estudo, os cães foram classificados de acordo com a apresentação clínica, sendo realizada uma adaptação quando o cão apresentava uma ou duas formas clínicas associadas, com presença ou não de sinais extracutâneos. Nossos achados indicam que a forma cutânea localizada foi a mais frequente, corroborando os achados de Schubach et al. (2006).

Com relação ao tipo de lesão mais encontrada, observamos uma maior frequência de úlcera. Nossos achados estão em consonância com o que foi descrito previamente por outros autores (MASCARENHAS et al., 2018; SCHUBACH et al.,

2006; VIANA, 2016). A maioria dos cães apresentava lesão em região de plano nasal e nariz, assim como descrito por Schubach et al. (2004). A explicação para o maior acometimento da região nasal dos cães se deve muito provavelmente à maior exposição da mesma durante as brigas com gatos e pelo hábito de farejar.

O acometimento de mucosa nasal é frequente em cães (SCHUBACH et al., 2006; VIANA, 2016). No presente estudo, observamos a cura clínica de dois cães com lesão unicamente na mucosa nasal. Lesões mucosas tratadas com êxito utilizando a terbinafina em animais não haviam sido anteriormente descritas. Em humanos, foi descrito apenas um relato de cura clínica de esporotricose nasal com terbinafina, administrada devido à recidiva clínica após tratamento com itraconazol associado ao iodeto de potássio (HEIDRICH et al., 2011).

A taxa de cura clínica dos cães tratados com terbinafina foi de 41,7%, equivalente ao cetoconazol (42,8%) e inferior ao itraconazol (54,2%) (VIANA, 2016). Entretanto, a comparação entre os resultados apresenta limitações devido às diferenças do desenho dos estudos. Geralmente, o tratamento da esporotricose canina tem um bom prognóstico em comparação com a doença felina (SCHUBACH et al., 2012). Neste estudo, a taxa de cura clínica dos cães foi superior à dos gatos.

A mediana do tempo de tratamento com a terbinafina foi de 21,5 semanas, superior à de estudos prévios da mesma região, que foi de 10 semanas (SCHUBACH et al., 2006) com itraconazol, 14 semanas (SCHUBACH et al., 2006) e 20 semanas (VIANA, 2016) com cetoconazol e inferior à do itraconazol (24 semanas) (VIANA, 2016). Um maior tempo de tratamento na esporotricose canina foi associado à presença de sinais respiratórios (VIANA, 2016). É importante ressaltar que os sinais respiratórios foram observados na maioria dos cães do presente estudo.

No presente trabalho, a dose mediana de terbinafina foi de 37 mg/kg (30-51,4 mg/kg), porém não encontramos estudos sobre dose de terbinafina para tratamento da esporotricose canina. Outros trabalhos descrevem o uso da terbinafina para o tratamento de dermatofitose canina em doses que variam de 10-40 mg/kg/dia (BOEHM; MORIELLO, 2004; MORIELLO et al., 2017; MUELLER, 2019).

Durante o tratamento, 47,6% dos cães precisaram de aumento de dose da terbinafina devido à falta de resposta clínica e destes, apenas um obteve cura clínica. Adicionalmente, cães para os quais a dose necessitou ser aumentada

apresentaram tempo mais curto até a ocorrência da falha terapêutica, provavelmente pela maior gravidade desses casos em relação àqueles que não necessitaram de aumento da dose.

Foi observada, ainda, uma baixa frequência de reações adversas clínicas durante o tratamento (hiporexia, emagrecimento, vômito e diarreia) corroborando estudo anterior (SCHUBACH et al., 2006). As reações adversas clínicas foram reversíveis após o uso de hepatoprotetores ou interrupção temporária do tratamento. Entretanto, não encontramos estudos sobre reações adversas clínicas à terbinafina em cães com esporotricose, somente em humanos, nos quais os autores descrevem reações adversas gastrointestinais e em baixa frequência (CHAPMAN et al., 2004; FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011). O tempo até a falha terapêutica não apresentou diferença quando estratificado pela variável reações adversas clínicas. Em trabalhos realizados com cães com dermatofitose e tratados com terbinafina, a ocorrência de reações adversas clínicas foi baixa (BOEHM; MULLER, 2019; MORIELLO et al., 2017), semelhante ao observado nos cães deste estudo. Entretanto, as doses utilizadas no presente trabalho foram mais altas.

Em relação às reações adversas laboratoriais, os trabalhos que descreveram o uso da terbinafina para o tratamento da dermatofitose e malasseziose em cães não relataram a ocorrência destas reações. No presente estudo, observamos que a frequência de aumento das enzimas hepáticas foi superior a estudo prévio com cães que utilizou a monoterapia com azólicos (SCHUBACH et al., 2006).

Foi observado que cães com lesões mucosas, nasal principalmente, e sinais respiratórios, apresentaram tempo de tratamento mais curto até a falha terapêutica. Embora em cães a correlação entre desfechos desfavoráveis e presença de sinais respiratórios e lesão na mucosa nasal ainda não esteja confirmada, na esporotricose felina esses sinais foram associados à falha terapêutica e óbito (PEREIRA et al., 2010; SOUZA et al., 2018).

Os resultados do presente estudo sugerem que a terbinafina representa uma alternativa terapêutica para esporotricose canina, tanto em casos com lesões cutâneas localizadas ou somente lesão de mucosa nasal, apresentando ou não sinais respiratórios. Além disso, cães que não respondam ao tratamento com a monoterapia com itraconazol e que não possam fazer uso desse antifúngico devido

às interações medicamentosas ou que apresentam intolerância ao iodeto de potássio, poderiam se beneficiar com a terbinafina.

Apesar de não ter sido realizada uma avaliação de custo-efetividade neste estudo, o preço da terbinafina pode ser um empecilho para a utilização em animais, principalmente em cães de médio e grande porte.

8. CONCLUSÕES

Diante dos resultados obtidos neste estudo foi possível chegar às seguintes conclusões:

- A maioria dos gatos era adulto, macho, sem raça definida, proveniente do município do Rio de Janeiro, em bom estado geral e apresentava lesões cutâneas em um sítio anatômico. A úlcera e o espirro foram os sinais clínicos mais frequentes.
- A maior parte dos cães do presente estudo era adulto, macho, sem raça definida, proveniente do município do Rio de Janeiro, tinha contato com gato e apresentava-se em bom estado geral. A forma clínica mais observada foi a cutânea localizada. A úlcera e o espirro foram os sinais clínicos mais frequentes.
- A efetividade da terbinafina no tratamento da esporotricose felina foi baixa, mesmo utilizando uma dose mediana alta do medicamento;
- Embora a terbinafina na dose utilizada neste estudo tenha provocado reações adversas clínicas e laboratoriais em gatos, estas foram reversíveis após a interrupção do tratamento e/ou intervenção medicamentosa;
- O tempo mediano de tratamento necessário até cura clínica dos gatos foi semelhante ao descrito para o medicamento de eleição para esporotricose felina;
- A terbinafina foi efetiva em 41,7% dos casos caninos;
- A frequência de reações adversas clínicas foi baixa nos cães tratados, as quais foram reversíveis após a interrupção do tratamento e/ou intervenção medicamentosa;

- Na esporotricose canina, o tempo mediano de tratamento até a cura clínica encontrou-se dentro da variação descrita na literatura para o itraconazol e cetoconazol.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-PAES, R.; OLIVEIRA M. M. E.; FREITAS, D. F. et al. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, v. 8, n. 9, p. e3094, 2014.

ALVARADO-RAMÍREZ, E.; TORRES-RODRIGUEZ, J. M. In vitro susceptibility of *Sporothrix schenckii* to six antifungal agents determined using three different methods. **Ant. Ag. Chemot.**, v. 51, n. 7, p. 2420-2423, 2007.

ARAÚJO, A. K. L.; LEAL, C. A. S. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: relato de caso [article in portuguese]. **Pub. Vet.**, v. 10, p. 816-820, 2016.

ARRILLAGA-MONCRIEFF, I.; CAPILLA, J.; MAYAYO, E. et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 15, n. 7, p. 651-655, 2009.

BALFOUR, J. A.; FAULDS D. Terbinafine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial mycoses. **Drugs.**, V. 43, n. 5, p. 259-284, 1992.

BARGMAN, H. Successful treatment of cutaneous sporotrichosis with liquid nitrogen: report of three cases. **Mycoses**, v. 38, n. 7-8, p. 285-287, 1995.

BARONI, F. A; CAMPOS, S. G.; DIREITO, G. M. Esporotricose em gatos (Descrição de um caso). **Ver. Bras. Med. Veterin.**, n. 20, v. 1, p. 25-27, 1998.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, T. M. P.; GUTIERREZ GALHARDO, M. C. et al. Sporotrichosis: an Emergent Zoonosis in Rio de Janeiro. **Mem. Inst. Osw. Cr.**, v. 96, n. 6, p. 777-779, 2001.

BARROS, M. B. L. Estudo de uma série de casos de esporotricose atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro. (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Medicina (Doenças Infecciosas e Parasitárias) - UFRJ, Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, Rio de Janeiro. 138 p. 2004.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; DO VALLE, A. C. F. et al. Positive Montenegro skin test among patients with sporotrichosis in Rio de Janeiro. **Acta. Top.**, n. 93, p. 41-47, 2005.

BARROS, M. B.; SCHUBACH, A. O.; SCHUBACH, T. M. et al. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. **Epidemiol. Infect.**, n. 136, v. 9, p. 1192-1196, 2008a.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O. et al. A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. **Rev. Panam. Sal. Pub.**, v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.

BARROS, M. B. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 24, n. 4, p. 633–654, 2011.

BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; DE LIMA BARROS, M.; ZEITUNE, T. et al. Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: a follow-up study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak. **Med. Mycol.**, p. 28-33, 2015.

BERNSTEIN, J. Á.; COOK, H. E.; GILL, A. F. et al. Cytologic diagnosis of generalized cutaneous sporotrichosis in a hunting hound. **Vet. Clin. Pathol.**, n. 36, v. 1, 2007.

BUSTAMANTE, B.; CAMPOS, P. E. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. **Expe. ver. of Anti-Infective Therap.**, v. 2, n. 1, p. 85-94, 2004.

BOECHAT, J. S. Caracterização fenotípica e molecular de isolados clínicos de *Sporothrix* spp. provenientes de gatos do Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas; 2015.

BOECHAT, J. S.; OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R. et al. Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. **Mem. Inst. Osw. Cr.**, v. 113, p. 185–196, 2018.

BOEHM, T. M. S. A.; MUELLER, R. S. Dermatophytose bei Hund und Katze – ein Update. **Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere**, n. 47, v. 04, p. 257–268, 2019.

BORBA-SANTOS, L. P.; RODRIGUES, A. M.; GAGINI, T. B. et al. Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* isolates to amphotericin B, azoles, and terbinafine. **Med. Micol.**, v. 53, n. 2, p. 178-188, 2015.

BOVE-SEVILHA, P.; MAYORGA-RODRÍGUEZ, J.; HERNÁNDEZ-HERNÁNDEZ, O. Esporotricosis transmitida por gato doméstico. Reporte de un caso. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v. 36, n. 1, p. 33-35, 2008.

BURKE, M.; GRAUER, G.; MACY, D. Successful treatment of cutaneolymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, n. 19, p. 542-547, 1982.

BUSTAMANTE, B.; CAMPOS, P. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. **Exp. Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 2, n. 1, p. 85-94, 2004.

CAFARCHIA, C.; SASANELI, M.; LIA, R. P. et al. Lymphocutaneous and nasal sporotrichosis in a dog from southern Italy: case report. **Mycopathologia**, n. 163, p. 75-79, 2007.

CARVALHO, B. W.; PEREIRA, S. A.; FIGUEIREDO, A. B. F. et al. Iodeto de sódio: uma alternativa de tratamento para a esporotricose felina? **Acta. Sci. Vet.**, v. 46, p. 1618, 2018.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. **Rev. Iber. Micol.**, v. 23, p. 39-49, 2006.

CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. et al. Global epidemiology of sporotrichosis. **Med. Mycol.**, v. 53, p. 3-14, 2015.

CHAPMAN, S. W.; PAPPAS, P.; KAUFFMANN, C. et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day⁻¹) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. **Mycoses**, n. 47, v. 1-2, p. 62-68, 2004.

CHAVES, A. R.; CAMPOS, M. P.; BARROS, M. B. L. et al. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis - Study of 147 cases. **Zoon. Pub. Heal.**, v. 60, n. 2, p.149-153, 2013.

CHARMICHAEL, J. W. *Chrysosporium* and some other aleuriosporic Hyphomycetes. **Can. J. Bot.**, n. 40, p. 1137-1173, 1962.

COLES, F. B.; SCHUCHAT, A.; HIBBS, J. R. et al. A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. **Am. J Epidemiol.**, v. 136, n. 4, p. 475-87, 1992.

CORDEIRO, F. N.; BRUNO, C. B.; PAULA, C. D. et al. Familial occurrence of zoonotic sporotrichosis. **An. Bras. Dermatol.**, n. 86, p. 121-124, 2011.

CÓRDOBA, S.; ISLA, G.; SZUSZ, W. et al. Molecular identification and susceptibility profile of *Sporothrix schenckii sensu lato* isolated in Argentina. **Mycoses**, n. 61, v. 7, p. 441-448, 2018.

CORGOZINHO, K. B.; SOUZA, H. J. M.; NEVES, A. et al. Um caso atípico de esporotricose felina. **Acta. Sci. Vet.**, v. 34, n. 2, p. 167-170, 2006.

COSTA, R. O.; MACEDO, P. M.; CARVALHAL, A. et al. Use of potassium iodide in Dermatology: updates on an old drug. **An. Bras. Dermatol.**, n. 88, v. 3, p. 396-302, 2013.

CROTHERS, S. L.; WHITE, S. D.; IHRKE, P. J. et al. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). **Vet. Dermatol.**, v. 20, n. 4, p. 249-259, 2009.

CRUZ, L. C. H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. **Vet e Zootec**, n. 20, p. 08-28, 2013.

DAVIES, C; TROY, G. C. Deep mycotic infections in cats. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, n. 32, v. 5, p. 380-391, 1996.

DE ARAUJO, M. L.; RODRIGUES, A. M.; FERNANDES, G. F. et al. Human sporotrichosis beyond the epidemic front reveals classical transmission types in Espirito Santo, Brazil. **Mycoses**, n. 58, v. 8, p. 485-490, 2015.

DE BEURMANN, L.; GOUGEROT, H.; VAUCHER, A. B. Sporotrichose expérimentale du chat. **Compt. Rend. Soci. Biolog.**, v. 66, p. 338-340, 1909.

DE BEURMANN, L.; GOUGEROT, H. Les sporotrichoses. Paris: Librairie Félix Alcan; 1912.

DE OLIVEIRA, M. M.; DE ALMEIDA-PAES, R.; DE MEDEIROS MUNIZ, M. et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Rio de Janeiro, Brazil: case report. **Mycopathologia**, n. 169, v. 5, p. 359-363, 2010.

DE OLIVEIRA, M. M.; VERISSIMO, C.; SABINO, R. et al. First autochthone case of sporotrichosis by *Sporothrix globosa* in Portugal. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, n. 78, v. 4, p. 388-390, 2014.

DIAS, N. M.; OLIVEIRA M. M.; SANTOS C. et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix mexicana*, Portugal. **Emerg. Infect. Dis.**, n. 17, v. 10, p. 1975-1976, 2011.

DODDS, A. E. S.; LEWIS, R.; LEWIS, J. S. et al. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. **Clin. Infect. Dis.**, n. 46 (Suppl 1), p. 28-39, 2006.

DONADEL, K.; REINOSO, Y.; OLIVEIRA, J. et al. Esporotricose: revisão. **An. Bras. Dermatol.**, v. 68, n. 1, p. 45-52, 1993.

DUANGKAEW, L.; YURAYART, C.; LIMSIVILAI, O. et al. Cutaneous sporotrichosis in a stray cat from Thailand. **Med. Mycol. Case Rep.**, n. 21, v. 23, p. 46-49, 2019.

DUNSTAN, R. W.; LANGHAM, R. F.; REIMANN, K. A. et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 15, n. 1, p. 37-45, 1986.

ETCHECOPAZ, A. N.; LANZA, N.; TOSCANINI, M. A. et al. Sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* in Argentina: Case report, molecular identification and *in vitro* susceptibility pattern to antifungal drugs. **J. Mycol. Med.**, 15:100908, 2019 Oct. doi: 10.1016/j.mycmed.2019.100908.

FALCÃO, E. M. M. Hospitalizações e mortalidade por esporotricose no Brasil com ênfase no estado do Rio de Janeiro: uma análise de 25 anos. 2018. 96 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

FERNANDES, C. G. N.; MOURA, S. T.; DANTAS, A. F. M. et al. Feline Sporotrichosis - Clinical and Epidemiological Aspects: Case Reports (Cuiabá, Mato Grosso, Brazil) [article in portuguese]. **MedVep Rev. Cient. Med. Vet. Peq. An.**, n. 2, p. 39-43, 2004.

FERNANDES, G. F.; LOPES-BEZERRA, L. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R. et al. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. **Vet. Microbiol.**, n. 147, v. 3-4, p. 445-449, 2011.

FERNÁNDEZ, N.; IACHINI, R.; FARIAS, L. et al. **Esporotricosis, una zoonosis en alerta**. Infocus 2015, 5-7 Nov; Córdoba, Argentina: Círculo médico de Córdoba, p. 11, 2015.

FERREIRA, C. P.; GALHARDO, M. C.; VALLE, A. C. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. **Braz. J. Infect. Dis.**, n. 15, v. 2, p. 181-183, 2011.

FICHMAN, V.; DO VALLE, A. C. F.; FREITAS, D. F. S. et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis: Experience with 199 cases. **Br. J. Dermatol.**, n. 6, v. 180, p. 1541-1542, 2018.

FIGUEIREDO, A. B. F. F.; REIS, E. G.; PEREIRA, S. A. et al. Feline Sporotrichosis, Cryptococcosis and Histoplasmosis: Occurrence in the Past 19 Years at a Research Center in Rio de Janeiro, Brazil. 2nd International Meeting on *Sporothrix* and Sporotrichosis, Guanajuato, Gto, Mexico, 2017.

FILGUEIRA, K. D. Esporotricose na espécie canina: relato de um caso na cidade de Mossoró, RN. **Ciência Animal Brasileira**, n. 10, v. 2, p. 673-677, 2009.

FILLIPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Rev. Br. Ciênc. Farm.**, v. 42, n. 2, p. 167-194, 2006.

FOUST, A. L.; MARSELLA, R.; AKUCEWICH, L. H. et al. Evaluation of persistence of terbinafine in the hair of normal cats after 14 days of daily therapy. **Vet. Dermatol.**, v. 18, p. 246-251, 2007.

FRANCESCONI, G.; VALLE, A. C.; PASSOS, S. et al. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. **J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol.**, v. 23, n. 11, p. 1273-1276, 2009.

FRANCESCONI, G.; FRANCESCONI DO VALLE, A. C.; PASSOS, S. L. et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. **Mycopathologia**, v. 171, n. 5, p. 349-354, 2011.

FREITAS, D.; MIGLIANO, M.; ZANI NETO, L. Esporotricose - Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). **Rev. Fac. Med. Vet. Univ. SP.**, v. 5, n. 4, p. 601-604, 1956.

FREITAS, D.; MORENO, G.; SALIBA, A. et al. Esporotricose em cães e gatos. **Rev. Fac. Med. Vet. Univ. SP.**, v. 7, n. 2, p. 381-387, 1965.

FREITAS, D. F.; DO VALLE, A. C.; ALMEIDA-PAES, R. et al. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50, n. 3, p. 453, 2010.

FREITAS, D. F.; VALLE A. C.; DA SILVA, M. B. et al. Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS. Negl. Trop. Dis.**, n. 8, v. 8, e3110, 2014.

FREITAS, D. F.; SANTOS, S. S.; ALMEIDA-PAES, R. et al. Increase in virulence of *Sporothrix brasiliensis* over five years in a patient with chronic disseminated sporotrichosis. **Virulence**, v. 6, n. 2, p. 112-120, 2015.

GONG, T.; ZHANG, C.; KANG, J. et al. The effects of cryotherapy on vocal fold healing in a rabbit model. **Laryngoscope**, v. 00, p. 1-7, 2018.

GONSALES, F. F.; GUERRA, J. M.; WASQUES, D. G. et al. Esporotricose em cão Yorkshire Terrier na cidade de São Paulo, SP – Brasil: relato de caso. **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, n. 74, v. 4, p. 453-457, 2014.

GONZALEZ, C. J. F.; DE LAS HERAS GUILLAMON, M.; LATRE CEQUIEL, M. V. et al. Feline sporotrichosis: a case report. **Mycopathologia**, n. 108, v. 3, p. 149-154, 1989.

GOUGEROT, H. New insight gained in general pathology and practical medicine by the study of sporotrichoses. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 50, p. 1348-1356, 1950.

GREENE, C. E. Antimicrobial Drug Formulary. In: Greene EC. **Infectious diseases of the dog and cats**. 4 ed. Missouri: Elsevier, p. 1307-1308, 2012.

GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M. et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta. Sci. Vet.**, v. 34, n. 2, p. 221-223, 2006.

GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A. et al. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Aust. Vet. J.**, v. 89, p. 346-351, 2011.

GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P. et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Med. Mycol.**, v. 53, p. 15–21, 2015.

GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H. M.; REIS, E. G. et al. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathog.**, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.

GREMIÃO, I. D. F.; OLIVEIRA, M. M. E.; MIRANDA, L. H. et al. Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerg Infect Dis.**, v. 26, n. 3, p. 621-624, 2020.

GUTERRES, K. A.; MATOS, C. B.; OSÓRIO, L. G. et al. The use of (1-3) β -Glucan Along with Itraconazole Against Canine Refractory Sporotrichosis. **Mycopathologia**, n. 177, v. 3-4, p. 217-221, 2014.

GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; OLIVEIRA, R. M. Z.; VALLE, A. C. F. et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Med. Mycol.**, v. 46, p. 141-151, 2008.

GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; FREITAS, D. F.; VALLE, A. C. F. et al. Epidemiological Aspects of Sporotrichosis Epidemic in Brazil. **Curr. Fung. Infect. Rep.**, v. 9, n. 4, p. 238-245, 2015.

HAY, R. J. Therapeutic potential of terbinafine in subcutaneous and systemic mycoses. **Brit. Assoc. Dermatol.**, v. 141, n. 56, p. 36-40, 1999.

HEIDRICH, D.; SENTER, L.; VALENTE, P. et al. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. **An. Bras. Dermatol.**, n. 86 (4supl1), p. 182-185, 2011.

HEIT, M. C.; RIVIERE, J. Antifungal and Antiviral Drugs. In: Adams R, ed. **Veterinary Pharmacology and Therapeutics**. 7th ed. Ames: Iowa State University Press, p. 855-885, 1995.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*, a new pathogenic fungus. **J. Exp. Med.**, v. 5, p. 77-89, 1900.

HELM, M. A. F.; BERMAN, C. **The clinical, therapeutic and epidemiological features of the sporotrichosis infection on the mines**. In: Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association, Dec 1944. Johannesburg, South Africa: The Transvaal Chamber of Mines. p. 59-67, 1947.

HIRANO, M.; WATANABE, K.; MURAKAMI, M. et al. A case of feline sporotrichosis. **J. Vet. Med. Sci.**, v. 68, n. 3, p. 283-4, 2006.

HIRUMA, M.; KAWADA, A.; NOGUCHI, H. et al. Hyperthermic treatment of sporotrichosis: experimental use of infrared and far infrared rays. **Mycoses.**, n. 35(11-12), p. 293-299, 1992.

HONMA, K.; SAGA, K.; ONODERA, H. et al. Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. **Acta. Derm. Venereol.**, n. 70, v. 3, p. 247-249, 1990.

HONSE, C. O.; RODRIGUES, A. M.; GREMIÃO, I. D. et al. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **Vet. Rec.**, v. 166, n. 7, p. 208-209, 2010.

HULL, P. R.; VISMER, H. F. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. **Brit. J. Dermatol.**, v. 126, n. 39, p. 51-55, 1992.

ISHIDA, K.; DE CASTRO, R. A.; BORBA DOS SANTOS, L. P. et al. Amphotericin B, alone or followed by itraconazole therapy, is effective in the control of experimental disseminated sporotrichosis by *Sporothrix brasiliensis*. **Med. Mycol.**, n. 00, p. 1-8, 2014.

ITRACONAZOLE. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-om.ez68.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 31 mar. 2018.

JAHAM, C.; PARADIS, M.; PAPICH, M. G. Antifungal Dermatologic Agents: Azoles and Allylamines. **Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.**, v. 22, n. 6, p. 548-559, 2000.

KAUFFMAN, C. A. Old and new therapies for sporotrichosis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 21, n. 4, p. 981-985, 1995.

KOGA, T.; MATSUDA, T.; MATSUMOTO, T. et al. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. **Am. J. Clin. Dermatol.**, v. 4, n. 8, p. 537-543, 2003.

KOHLER, L. M.; MONTEIRO, P. C.; HAHN, R. C. et al. In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to itraconazole and terbinafine. **J. Clin. Microbiol.**, v. 42, n. 9, p. 4319-4320, 2004.

KWON-CHUNG, K.; BENNET, J. Sporotrichosis. In: KWON-CHUNG, K; BENNET, J. editors. **Med. Mycol.**, 1st ed. Philadelphia: Lea e Febiger; p. 707-729, 1992.

LARSSON, C. E.; GONCALVES, M. A.; ARAUJO, V. C. et al. Feline sporotrichosis: clinical and zoonotic aspects. **Rev. Inst. Med.**, n. 31, v. 5, p. 351-358, 1989.

LEÃO, A.; SILVA, J.; PROENÇA, M. Sur un cas de sporotrichose a *Sporotrichum Beurmanni*, observé pour la première fois chez un mulet a Rio de Janeiro. **C. R. Soc. Biol.**, v. 116, p. 1157-1158, 1934.

LEME, L. R.; SCHUBACH, T. M.; SANTOS, I. B. et al. Mycological evaluation of bronchoalveolar lavage in cats with respiratory signs from Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, n. 50, v. 3, p. 210-214, 2007.

LESTNER, J.; HOPE, W. W. Itraconazole: an update on pharmacology and clinical use for treatment of invasive and allergic fungal infections. **Drug. Metab. Toxicol.**, n. 9, v. 7, p. 911-916, 2013.

LONDERO, A. T.; CASTRO, R. M.; FISCHMAN, O. Two cases of sporotrichosis in dogs in Brazil. **Sabouraudia**, p. 273-274, 1964.

LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; ZHANG, Y. et al. Esporotricose entre 1898 e 2017: a evolução do conhecimento sobre uma doença mutável e emergente agentes etiológicos. **Med. Mycol.**, n. 56, p. 126-143, 2018.

LUTZ, A.; SPLENDORE, A. On a mycosis observed in men and mice: Contribution to the knowledge of the so-called sporotrichosis. **Rev. Med. SP.**, v. 21, p. 443-450 [in Portuguese], 1907.

- MACÊDO-SALES, P. A.; SOUTO, S. R. L. S.; DESTEFANI, C. A. et al. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Vet. Res.**, v. 14, p. 14-19, 2018.
- MACKAY, B. M.; MENRATH, V. H.; RIDLEY M. F. et al. Sporotrichosis in a cat. **Aust. Vet. Practit.**, n. 16, p. 3-5, 1986.
- MADRID, I. M.; XAVIER, M. O.; MATTEI, A. S. et al. Esporotricose óssea e cutânea em canino. **Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci.**, n. 44, v. 6, p. 441-443, 2007.
- MADRID, H.; CANO, J.; GENE, J. et al. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Rev. Ibero. Micol.**, v. 26, n. 3, p. 218–222, 2009.
- MADRID, I. M.; MATTEI, A.; MARTINS, A. et al. Feline Sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande Do Sul, Brazil: Clinical, Zoonotic and Therapeutic Aspects. **Zoon. Pub. Heal.**, v. 57, p. 151-154, 2010.
- MADRID, I. M.; MATTEI, A. S.; FERNANDES, C. G. et al. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 173, n. 4, p. 265-273, 2012.
- MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. **Dermatol Res Pract.**, 2014.
- MANCIANTI, F.; PEDONESE, F.; MILLANTA, F. et al. Efficacy of Oral Terbinafine in Feline Dermatophytosis Due to *Microsporum Canis*. **J. Feline Med. Surg.**, n. 1, v. 1, p. 37–41, 1999.
- MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J. et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **J. Clin. Microbiol.**, n. 45, v. 10, p. 3198-206, 2007.
- MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J. et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Med. Mycol.**, n. 46, v. 6, p. 621-625, 2008.
- MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. S.; NUNES, A. C. B. T. et al. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato de primeiro caso no estado de Alagoas [article in portuguese]. **Rev. Baiana Saúde Pública**, n. 38, p. 490-498, 2014.
- MARQUES, S. A.; FRANCO, S. R.; DE CAMARGO, R. M. et al. Sporotrichosis of the domestic cat (*Felis catus*): human transmission. **Rev. Inst. Med. Trop.**, n. 35, v. 4, p. 327-330, 1993.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **J. Bras. Pneumol.**, n. 32, v. 5, p. 449-460, 2006.

MASCARENHAS, M. B.; LOPES, N. L.; PINTO, T. G. et al. Canine sporotrichosis: report of 15 advanced cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, n. 38, v. 3, p. 477-481, 2018.

MATRUCHOT, L. Les champignons pathogenes, agents des sporotrichoses. **Comptes Rendus de l'Academie des Sciences**, n. 150, p. 543-545, 1910.

MAWBY, D. I.; WHITTEMORE, J. C.; GENGER, S. et al. Bioequivalence of orally administered generic, compounded, and innovator-formulated itraconazole in healthy dogs. **J. Vet. Intern. Med.**, n. 28, v. 1, p. 72-77, 2014.

MEINERZ, A. R. M.; CLEFF, M. B.; NASCENTE, P. S. et al. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Rev. Br. Ciênc. Farm.**, n. 43, v. 1, p. 105-109, 2007.

MEYER, K. K. F. The relation of animal to human sporotrichosis studies on American sporotrichosis. **JAMA**, LXV(7), p. 579-585, 1915.

MIGLIANO, M. F.; FREITAS, D. C.; MORENO, G. Esporotricose em cachorros. **Rev. Fac. Med. Vet. SP.**, v. 7, p. 225-235, 1963/1964.

MIRANDA, L. H.; QUINTELLA, L. P.; DOS SANTOS, I. B. et al. Histopathology of canine sporotrichosis: a morphological study of 86 cases from Rio de Janeiro (2001-2007). **Mycopathologia**, v. 168, p. 79-87, 2009.

MIRANDA, L. H.; QUINTELLA, L. P.; MENEZES, R. C. et al. Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. **Vet. J.**, n. 190, v. 3, p. 408-411, 2011.

MIRANDA, L. H.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; QUINTELLA, L. P. et al. Feline sporotrichosis: histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.**, n. 36, v. 4, p. 425-432, 2013.

MIRANDA, L. H.; SANTIAGO, M. DE A.; SCHUBACH, T. M. et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8low cells and a decrease in CD4+ cells. **Med. Mycol.**, n. 54, v. 1, p. 29-39, 2016.

MIRANDA, L. H.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F. et al. Monitoring Fungal Burden and Viability of *Sporothrix* spp. in Skin Lesions of Cats for Predicting Antifungal Treatment Response. **J Fung.**, n. 4, v. 92, p. 1-11, 2018.

MONTENEGRO, H.; RODRIGUES, A. M.; DIAS, M. A. G. et al. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC Vet. Res.**, n. 10, v. 1, p. 269, 2014.

MORIELLO, K. A.; FRANKS, P.; LEWIS, D. D. et al. Cutaneous-lymphatic and nasal sporotrichosis in a dog. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.**, n. 24, 1988.

MORIELLO, K. A. Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: reviews of published studies. **Vet. Dermatol.**, n. 15, p. 99-107, 2004.

MORIELLO, K.; COYNER, K.; TRIMMER, A. et al. Treatment of shelter cats with oral terbinafine and concurrent lime sulphur rinses. **Vet. Dermatol.**, n. 24, v. 6, p. 618–e150, 2013.

MORRISONN, A. S.; LOCKHART S. R.; BROMLEY J. G. et al. An environmental *Sporothrix* as a cause of corneal ulcer. **Med. Mycol. Case Rep.**, n. 10, v. 2, p. 88-90, 2013.

NASCIMENTO, J. M. Estudo de intervenção em educação em saúde: uma estratégia para a redução do abandono de tratamento na esporotricose felina. Rio de Janeiro, 2018. Dissertação [Mestrado em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018.

NOBRE, M. O.; CASTRO, A. P.; CAETANO, D. et al. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. **Rev. Iberoam. Micol.**, n. 18, p. 137-140, 2001.

NOBRE, M. O.; NASCENTE, P. S.; MEIRELES, M. C. et al. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. **Ciênc. Rur.**, n. 32, p. 175-184, 2002.

NOGUEIRA, R. H. G.; GUEDES, R. M. C.; CASSALI, G. et al. Relato de esporotricose felina (*Sporothrix schenckii*) com transmissão para o homem: aspectos clínicos, microbiológicos e anatomopatológicos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, n. 47, p. 43-51, 1995.

NUNES, G. D. L.; CARNEIRO, R. S.; FILGUEIRA, K. D. et al. Esporotricose felina no município de Itaporanga, estado da Paraíba, Brasil: relato de um caso. **Arq. Cienc. Vet. Zool. Unipar.**, n. 14, p. 157-161, 2011.

NUSBAUM, B. P.; GULBAS, N.; HORWITZ, S. N. Sporotrichosis acquired from a cat. **J. Am. Acad. Dermatol.**, n. 8, v. 3, p. 386-391, 1983.

NUTTALL, T. J.; GERMAN, A. J.; HOLDEN, S. L. et al. Successful resolution of dermatophyte mycetoma following terbinafine treatment in two cats. **Vet. Dermatol.**, n. 19, v. 6, p. 405–410, 2008.

OLIVEIRA, D. C.; LOPES, P. G. M.; SPADER, T. B. et al. Antifungal Susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* Complex Identified in Brazil. **J. Clin. Microbiol.** p.3047-3049, 2011a.

OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M. et al. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, n. 172, v. 4, p. 257-267, 2011b.

OLIVEIRA, M. M.; MAIFREDE, S. B.; RIBEIRO, M. A. et al. Molecular identification of *Sporothrix* species involved in the first familial outbreak of sporotrichosis in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, n. 108, v. 7, p. 936-938, 2013.

OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. et al. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. **Rev. Ibero. Micol.**, n. 31, v. 1, p. 2-6, 2014.

OROFINO-COSTA, R.; UNTERSTELL, N.; CARLOS GRIPP, A. et al. Pulmonary cavitation and skin lesions mimicking tuberculosis in a HIV negative patient caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Mycol. Case Rep.**, n. 16, v. 2, p. 65-71, 2013.

OROFINO-COSTA, R.; MACEDO P. M.; RODRIGUES, A. M. et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **An. Bras. Dermatol.**, n. 92, p. 606-620, 2017.

PADHYE, A. A.; KAUFMAN, L.; DURRY, E. et al. Fatal pulmonary sporotrichosis caused by *Sporothrix schenckii* var. *luriei* in India. **J Clin. Microbiol.**, n. 30, v. 9, p. 2492-244, 1992.

PAPICH, M. G.; HEIT, M. C.; RIVIERA, J. E. Fármacos antifúngicos e antivirais. In: Farmacologia e Terapêutica em Veterinária. 8th ed. Guanabara Koogan. 2003. p. 767-790.

PEASTON, A. Sporotrichosis. **J Vet. Intern. Med.**, n. 7, v. 1, p. 44-45, 1993.

PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F. et al. Therapeutic aspects of feline sporotrichosis. **Acta Sci. Vet.**, n. 37, v. 4, p. 331-341, 2009.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Vet Rec.**, v. 166, p. 290-294, 2010.

PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. et al. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **J Fel. Med. Surg.**, n. 13, v. 4, p. 220-223, 2011.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B. et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, n. 47, v. 3, p. 392-39, 2014.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C. Sporotrichosis in animals: zoonotic transmission. In: CARLOS, I. Z. Sporotrichosis: New Developments and Future Prospects. **Spring Intern. Pub.**, p. 83-102, 2015.

PLUMB, D. C. Manual de Farmacología Veterinaria. 5 ed. Buenos Aires: Inter-Médica, 2006.

POESTER, V. R.; MATTEI, A. S.; MADRID, I. M. et al. Sporotrichosis in Southern Brazil, towards an epidemic? **Zoonoses Public Health**, n. 65, p. 815-821, 2018.

QUEIROZ-TELLES, F.; NUCCI, M.; COLOMBO, A. L. et al. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Med. Mycol.**, n. 49, p. 225-236, 2011.

QUINTAL, D. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. **J Cutan. Med. Surg.**, n. 4, p. 51-54, 2000.

RAMOS, A. C. M. O.; DE MEDEIROS OLIVEIRA, I. V. P.; REIS-LIMA, R. K. Zoonotic transmission of canine sporotrichosis in northeastern Brazil. **Acta Veterinaria Brasilica**, n. 11, v. 1, p. 79-84, 2017.

REED, K. D.; MOORE, F. M.; GEIGER, G. E. et al. Zoonotic transmission of sporotrichosis: case report and review. **Clin. Infect. Dis.**, n. 16, v. 3, p. 384-387, 1993.

REES, R. K.; SWARTZBERG, J. E. Feline-transmitted sporotrichosis: A case study from California. **Dermatol. On J.**, n. 17, v. 6, p. 2, 2011.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A. et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **J Fel. Med. Surg.**, n. 14, v. 6, p. 399-404, 2012.

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A. et al. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Med. Mycol.**, n. 54, p. 684-690, 2016.

RIPPON, J. W. Sporotrichosis. In: RIPPON, J. W., editor. **Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. Philadelphia: WB Saunders, p. 325-52, 1988.

RIOS, M. E.; SUAREZ, J. M. D.; MORENO, J. et al. Zoonotic Sporotrichosis Related to Cat Contact: First Case Report from Panama in Central America. **Cureus**, n. 10, v. 7, p. e2906, 2018.

RIVERA, J.; TERCERO, M. J.; SALAS, J. S. et al. The effect of cryotherapy on fibromyalgia: a randomised clinical trial carried out in a cryosauna cabin. **Rheumatol Int.**, n. 38, v. 12, p. 2243-2250, 2018.

ROCHA, R. F. D. B.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A. et al. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **J Sm. Anim. Pract.**, n. 59, v. 11, p. 720-721, 2018.

RODRIGUES, A. M. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado] - Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas; 2009.

RODRIGUES, A. M., DE HOOG, S., CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical Mycology.**, n. 51, p. 405-412, 2013a.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. de M.; DE HOOG, G. S. et al. Phylogenetic Analysis Reveals a High Prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in Feline Sporotrichosis Outbreaks. **PLoS Neg. Trop. Dis.**, n. 7, v. 6, p. e2281, 2013b.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. **Diagn. Microbiol. Infect. Dis.**, n. 78, p. 383-387, 2014.

RODRIGUES, A. M.; CHOAPPA, R. C.; FERNANDES, G. F. et al. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fung. Biol.**, n. 120, p. 246-264, 2016.

RODRÍGUES, G.; SARMIENTO, L. The asteroid bodies of sporotrichosis. **Am. J. Dermatopathol.**, n. 20, p. 246-249, 1998.

ROMEO, O.; SCORDINO, F.; CRISEO, G. New insight into molecular phylogeny and epidemiology of *Sporothrix schenckii* species complex based on calmodulin-encoding gene analysis of Italian isolates. **Mycopathologia.**, n. 172, p. 179–186, 2011.

ROSSER, E.; DUNSTAN, R. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E., ed. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 3 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.

ROSSI, C. N., ODAGUIRI, J.; LARSSON, C. E. Retrospective Assessment of the Treatment of Sporotrichosis in Cats and Dogs Using Itraconazole. **Acta Sci. Vet.**, v. 41, p. 1112, 2013.

SANCHOTENE, K. O.; MADRID, I. M.; KLAFKE, G. B. et al., *Sporothrix brasiliensis* outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. **Mycoses**, n. 58, p. 652-658, 2015.

SANTOS, I. B.; SCHUBACH, T. M. P.; LEME, L. R. P. et al. Sporotrichosis—The main differential diagnosis with tegumentary leishmaniosis in dogs from Rio de Janeiro, Brazil. **Vet. Parasitol.**, n. 143, v. 1, p. 1-6, 2007.

SCHENCK, B. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. **Bul. Jo Hop. hosp.**, n. 240, v. 93, p. 286-290, 1898.

SCHUBACH, A.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Curr. Opin. Infec. Dis.**, n. 21, v. 2, p. 129-133, 2008.

SCHUBACH, T. M. P., SCHUBACH, A. [Sporotrichosis of cat and dog - review]. **Clin. Vet.**, n. 29, p. 21-24, 2000.

SCHUBACH, T. M. P.; VALLE, A. C. F.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). **Med. Mycol.**, n. 39, p. 147-149, 2001.

SCHUBACH, T. M.; DE OLIVEIRA SCHUBACH, A.; DOS REIS, R. S. et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, n. 153, v. 2, p. 83-86, 2002.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A. de O.; CUZZI-MAYA, T. et al. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. **Vet. Rec.**, n. 152, v. 6, p. 172-5, 2003a.

SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A. O.; OKAMOTO, T. et al. Hematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. **J. Sm. Anim. Pract.**, n. 44, v. 9, p. 395-8, 2003b.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T. et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **J. Am. Vet. Med. Associa.**, n. 224, v. 10, p. 1623-1629, 2004.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T. et al. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Med. Mycol.**, n. 44, p. 87-92, 2006.

SCHUBACH, T. M.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: GREENE, E. C., editor. **Infectious diseases of the dog and cats**. 4 ed. Missouri: Elsevier. p. 645-650, 2012.

SCOTT, D. W.; MULLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. Doenças fúngicas da pele. In: SCOTT, D.; MULLER, G. et al., 5 ed. **Dermatologia de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda. Doenças fúngicas da pele, p. 301-369, 1996.

SILVA, G. M.; HOWES, J. C. F.; LEAL, C. A. S. et al. Surto de esporotricose felina na região metropolitana do Recife. **Pesq. Vet. Bras.**, n. 38, p. 1767-1771, 2018a.

SILVA, J. N.; PASSOS, S. R. L.; MENEZES, R. C. et al. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Med. Mycol.**, n. 00, p. 1-5, 2015.

SILVA, J. N.; MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R. C. et al. Comparison of the Sensitivity of Three Methods for the Early Diagnosis of Sporotrichosis in Cats. **J. Comp. Pathol.**, n. 160, p. 72-78, 2018b.

SILVA, M. B.; COSTA, M. M.; TORRES, C. C. et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, n. 28, v. 10, p. 1867-1880, 2012.

SILVA-VERGARA, M. L.; CAMARGO, Z. P.; SILVA, P. F. Disseminated *Sporothrix brasiliensis* infection with endocardial and ocular involvement in an HIV-infected patient. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, n. 86, p. 477-480, 2012.

SILVEIRA, C. P.; TORRES-RODRIGUEZ, J. M.; ALVARADO-RAMIREZ, E. et al. MICs and minimum fungicidal concentrations of amphotericin B, itraconazole, posaconazole and terbinafine in *Sporothrix schenckii*. **J. Med. Microbiol.**, n. 58, p. 1607-1610, 2009.

SINGER, J. I.; MUNCIE, J. E. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. **NY St. J. Med.**, n. 52, p. 2147-2153, 1952.

SONG, Y.; ZHONG, S. X.; YAO, L. et al. Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, n. 25, v. 3, p. 302-305, 2010.

SOUZA, E. W.; BORBA, C. M.; PEREIRA, S. A. et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Sci. Rep.**, n. 8, p. 9074, 2018.

SOUZA, J. J. Esporotricose em cão. In: Anais do 7. Congresso Brasileiros Veterinário; Recife, Brasil. 1957.

STERLING, J. B.; HEYMANN, W. R. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. **J. Am. Acad. Dermatol.**, n. 43, p. 691-7, 2000.

SYKES, J. E., TORRES, S. M., ARMSTRONG, P. J. et al. Itraconazole for treatment of sporotrichosis in a dog residing on a Christmas tree farm. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, n. 218, v. 9, p. 1440-1443, 2001.

TANG, M. M.; TANG, J. J.; GILL, P. et al. Cutaneous sporotrichosis: a six-year review of 19 cases in a tertiary referral center in Malaysia. **Int. J. Dermatol.**, n. 51, v. 6, p. 702-708, 2012.

TEIXEIRA, M. M.; ALMEIDA, L. G. P.; BARREIRA, P. K. et al. Comparative genomics of the major fungal agents of human and animal Sporotrichosis: *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. **BMC Genomics.**, n. 15, p. 943, 2014.

TERBINAFINE. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-om.ez68.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 10 set. 2016.

TORRES-MENDONZA, B. M.; VASQUES-VALLS, E.; GONZÁLEZ-MENDOZA, A. Efecto del yoduro de potasio sobre la respuesta inmune en la esporotricosis. **Rev. Ibero Micol.**, n. 14, p. 98-100, 1997.

TRINDADE, A. J.; BENIAS, P. C.; CERULLI, M. A. Salvage nitrous oxide cryotherapy of refractory colon neoplasia embedded within an endoclip. **Endosc. Int. Op.**, n. 6, v. 12, p. 1410-1412, 2018.

VASQUEZ-DEL-MERCADO, E; ARENAS, R; PADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. **Clin. Dermatol.**, n. 30, v. 4, p. 437-443, 2012.

VIANA, P. G. Esporotricose canina: estudo epidemiológico, clínico e terapêutico na região metropolitana do Rio de Janeiro (2004-2015). Rio de Janeiro, 2016. Dissertação [Mestrado em Medicina Tropical] – Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.2016.

VIANA, P.G.; FIGUEIREDO, A. B. F.; GREMIÃO, I. D. F. et al. Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review. **Mycopathologia**, 2018. doi: 10.1007/s11046-017-0225-6.

VICKERS, A. E.; SINCLAIR, J. R.; ZOLLINGER, M. et al. Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. **Dr Metab. Dispos.**, n. 27, v. 9, p. 1029-1038, 1999.

WASSERSTEIN, R. L.; LAZAR, N. A. The ASA Statement on *p*-Values: Context, Process, and Purpose, **Am. Stat.**, n. 70, v. 2, p. 129-133, 2016.

WHITTEMORE, J. C.; WEBB, C. B. Successful treatment of nasal sporotrichosis in dog. **Can. Vet. J.**, n. 48, v. 4, p. 411–414, 2007.

YAMADA, K.; ZAITZ C.; FRAMIL, V. M. et al. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide: a 24-year experience in Sao Paulo State, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop.**, n. 53, v. 2, p. 89-93, 2011.

YEGNESWARAN, P. P.; SRIPATHI, H.; BAIRY, I. et al. Zoonotic sporotrichosis of lymphocutaneous type in a man acquired from a domesticated feline source: report of a first case in southern Karnataka, India. **Int. J. Dermatol.**, n. 48, v. 11, p. 1198-1200, 2009.

ZAMRI-SAAD, M.; SALMIYAH, T. S.; JASNI, S. et al. Feline sporotrichosis: an increasingly important zoonotic disease in Malaysia. **Vet. Rec.**, n. 127, v. 19, p. 480, 1990.

ZHANG, Y.; HAGEN, F.; STIELOW, B. et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14000 human and animal case reports. **Persoonia**, n. 35, p. 1-20, 2015.

ZHANG, X.; HUANG, H.; FENG, P. et al. In vitro activity of itraconazole in combination with terbinafine against clinical strains of itraconazole-insensitive *Sporothrix schenckii*. **Eur. J. Dermatol.**, n. 21, v. 4, p. 573-576, 2011.

ANEXOS

ANEXO A – Quadro de graus de toxicidade clínica, adaptada para felinos e caninos domésticos da “AIDS TABLE FOR GRADING SEVERITY OF ADULT ADVERSE EXPERIENCES, 1992” (aactg, 1992).

Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento.	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade importante; necessidade de cuidado médico ou tratamento	Risco de vida potencial: limitação extrema de atividade; grande necessidade de cuidado médico e tratamento

ANEXO B - Quadro de graus de toxicidade laboratorial, adaptadas para felinos e caninos domésticos da “AIDS TABLE FOR GRADING SEVERITY OF ADULT ADVERSE EXPERIENCES, 1992” (aactg, 1992).

Toxicidade Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Hemograma (felinos)				
Hemoglobina (g/dL)	8,0 – 7,1	7,0 – 6,1	6,0 – 5,1	<5,1
Hematócrito (%)	23-21	20-17	16-13	<12
Hemograma (caninos)				
Hemoglobina (g/dL)	11,9-11	10,9-10	9,9-9	< 8,9
Hematócrito (%)	36-32	31-29	28-26	< 25

ANEXO C - Quadro de grau de toxicidade hepática para felinos e caninos.

Toxicidade Laboratorial	Leve	Moderado	Grave
	<5x o valor de referência mais alto	De 5 a 10x o valor de referência mais alto	> 10x o valor de referência mais alto
Função hepática (felinos)			
ALT(U/L)	<415	415 – 830	>830
GGT(U/L)	<50	50 – 100	>100
Função hepática (caninos)			
ALT(U/L)	< 430	430 - 860	>860
GGT(U/L)	<50	50 – 100	>100

Center, 2007

Valores de referência	
Felina	
ALT(U/L)	6-83*
GGT(U/L)	1.3-10*
Canina	
ALT(U/L)	18-86*
GGT(U/L)	2-10*

Kaneko et al., 1997

ANEXO D - Quadro de grau de toxicidade renal para felinos e caninos.

Toxicidade laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Função renal (felino)				
Ureia (mg/dL)	75-195	196-392	392-786	> 786
Creatinina (mg/dL)	1.9-2.5	2.6-3.9	4.0-5.5	> 5.5
Função renal (canino)				
Ureia (mg/dL)	61-78	79-158	159-318	> 319
Creatinina (mg/dL)	1.6-2.3	2.4-3.1	3.2-4.5	> 4.6

Roudebush et al., 2009

ANEXO E – Artigo: Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review.

Mycopathologia (2018) 183:471–478
<https://doi.org/10.1007/s11046-017-0225-6>



ORIGINAL PAPER

Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review

Paula Gonçalves Viana · Anna Barreto Fernandes Figueiredo · Isabella Dib Ferreira Gremião ·
 Luisa Helena Monteiro de Miranda · Isabela Maria da Silva Antonio ·
 Jéssica Sepulveda Boechat · Ana Caroline de Sá Machado ·
 Manoel Marques Evangelista de Oliveira · Sandro Antonio Pereira

Received: 27 June 2017 / Accepted: 10 November 2017 / Published online: 8 December 2017
 © Springer Science+Business Media B.V., part of Springer Nature 2017

Abstract Sporotrichosis occurs worldwide, and the metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil, is a main endemic area, with a large number of human and animal cases in the last 19 years. This mycosis is more frequently described in cats rather than in dogs. There are a limited number of oral antifungal agents for the treatment of sporotrichosis in animals. In this context, the effectiveness of terbinafine in the treatment of sporotrichosis in humans, as well as the promising results of in vitro susceptibility tests, inspired us to use this drug in the therapy of this mycosis in dogs. We reported for the first time the use of terbinafine in the treatment of two dogs with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. Moreover, we provided an overview of therapeutic features of canine sporotrichosis cases reported since the 1960s. One of the dogs presented the fixed cutaneous form of the disease,

while the other patient presented hyperemia of the nasal mucosa and respiratory signs only. Terbinafine showed high antifungal activity in vitro against the canine *Sporothrix* isolates. The dogs were successfully treated with terbinafine, with remission of all clinical signs initially presented. The current reports indicate that this drug can emerge as a therapeutic option for canine sporotrichosis.

Keywords *Sporothrix brasiliensis* · Dogs · Terbinafine · Therapy

Introduction

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by thermophilic pathogenic species of the genus *Sporothrix* [1]. This disease occurs worldwide, and the metropolitan region of Rio de Janeiro, located in the southeast region of Brazil, is a main endemic area, with a large number of human and animal cases in the last 19 years [2, 3]. In this country, the most prevalent etiological agent of sporotrichosis is *Sporothrix brasiliensis* [4].

Canine sporotrichosis cases are minimal compared to the number of feline cases. Most documented cases in dogs have been from France, USA, Canada, Italy, and especially in Brazil, where the highest number has been reported thus far [3, 5–9].

In dogs, the infection can be acquired during hunting activities with the possible introduction of

P. G. Viana (✉) · A. B. F. Figueiredo ·
 I. D. F. Gremião · L. H. M. de Miranda ·
 I. M. da Silva Antonio · J. S. Boechat ·
 A. C. de Sá Machado · M. M. E. de Oliveira ·
 S. A. Pereira

Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonosis in
 Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of
 Infectious Diseases, Fiocruz, Avenida Brasil, 4365,
 Mangueiras, Rio de Janeiro 21040-360, Brazil
 e-mail: paulaviana.veterinaria@gmail.com

M. M. E. de Oliveira
 Laboratory of Mycology, Evandro Chagas National
 Institute of Infectious Diseases, Fiocruz, Avenida Brasil,
 4365, Mangueiras, Rio de Janeiro 21040-360, Brazil

Sporothrix sp. through thorns or wood splinters [10]. However, in Rio de Janeiro, approximately 80% of the cases was because of the dogs being in contact with infected cats [6]. To date, there have been no reports of zoonotic transmission of *Sporothrix* sp. from infected dogs in Rio de Janeiro [3].

The cutaneous form of sporotrichosis, with ulcers and/or nodules on the head, ears, neck, back, and thorax, is the most frequently reported in dogs [11]. However, in some cases, cutaneous lesions might not be present [8]. Extracutaneous signs, particularly respiratory signs (sneezing, dyspnea, and nasal discharge), are frequent, and oftentimes related to nasal mucosa lesions [12]. The occurrence of masses protruding from the nostrils can be observed. In addition, most of the cases had presented lymphadenitis, while lymphangitis was uncommon [6, 9]. Rare forms of sporotrichosis that can develop in dogs include osteoarticular and disseminated forms [9, 13, 14].

Oral itraconazole, ketoconazole, and potassium iodide are the most common drugs used for the treatment of canine sporotrichosis [11]. Terbinafine is an allylamine antifungal agent, which inhibits squalene epoxidase resulting in ergosterol deficiency of the cell wall and intracellular squalene accumulation leading to the death of the fungal cell [15]. This drug is recommended for dermatophytosis [16] and chromoblastomycosis treatment in humans [17, 18]. Reports in dogs involving terbinafine were focused solely on the treatment of malasseziasis and dermatophytosis [19, 20].

So far the therapeutic potential of terbinafine for sporotrichosis has been confirmed in human patients [21, 22], and it is especially important when the use of itraconazole is not indicated due to the interaction with other drugs in patients with underlying diseases [21]. At this time, the effectiveness of terbinafine in the treatment of animal sporotrichosis is not known. In contrast, *in vitro* activity has proven to be effective against *Sporothrix* sp. isolates from humans, dogs, and cats [23–25]. Because of this, terbinafine should be considered a potential alternative for the treatment of animal sporotrichosis. Therefore, we report for the first time the use of terbinafine in the treatment of two dogs with sporotrichosis.

Case Reports

Two mongrel dogs, from the metropolitan area of Rio de Janeiro, RJ, Brazil, were presented to the Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonosis in Domestic Animals (Lapclin-Dermzoo), Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (INI)/Oswaldo Cruz Foundation (Fiocruz), Rio de Janeiro. These dogs were castrated, in good overall condition, and with suspicion of sporotrichosis.

The animals underwent a clinical examination and blood collection for hematological and biochemical analyses (urea, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total protein, albumin, and globulin). In addition, biological samples from the dogs were collected for fungal culture. Blood collection and consecutive analyses were performed during and after the antifungal treatment.

Case 1

The 1-year-old dog was a female, weighing 10 kg. The animal was referred to us by a veterinary dermatologist due to the presence of a persistent skin lesion for 12 weeks. The dog did not have contact with any cats. And another dog in the same household did not present any lesion.

During the clinical examination, an ulcerated skin lesion was found on the right lower abdomen area (Fig. 1). The exudate from the lesion was collected by sterile swab and submitted for a routine mycological examination [6]. No relevant alterations were identified in routine hematology or serum biochemistry panels.

Sporotrichosis was confirmed by the isolation of *Sporothrix* sp. from the exudate of the skin lesion. This isolate was identified by means of genotypic testing. The genomic DNA was extracted from the mycelial phase, and the isolate was identified using T3B PCR fingerprinting to distinguish between the species of the genus *Sporothrix* [26, 27]. Strains of the genus *Sporothrix* associated with clinical cases in humans and animals: *S. brasiliensis* (IPEC16490), *S. globosa* (IPEC27135), *S. mexicana* (MUM11.02), and *S. schenckii* (IPEC27722) were used as controls for molecular identification. T3B PCR fingerprinting identified the isolate (IPEC14245Z) as *S. brasiliensis*.

The antifungal susceptibility tests were conducted according to the M38-A2 protocol of the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [28]. Amphotericin B (AMB), terbinafine (TRB), posaconazole (POS), ketoconazole (KTZ), and itraconazole (ITZ) (Sigma Chemical Corporation, St. Louis, MO, USA) were tested. The in vitro antifungal activity tests showed minimum inhibitory concentration (MIC) values for AMB (4.0 µg/mL), TRB (0.06 µg/mL), POS (1.0 µg/mL), KTZ (0.25 µg/mL), and ITZ (0.5 µg/mL).

Oral terbinafine tablets (25 mg/kg) were prescribed once a day with food. The dog was followed up monthly for clinical evaluation and assessment of hematological and biochemical parameters. The clinical cure was achieved at 12 weeks of antifungal therapy, as the animal had no active lesion, merely a scar on the abdomen area (Fig. 1). The drug was well tolerated, and no clinical or laboratory adverse effects were observed.

The patient returned for an evaluation 23 weeks after discharge. The dog presented in a good overall condition and had no clinical signs of sporotrichosis. No relevant alterations were identified in full blood examination and serum biochemical analysis.

Case 2

The 2-year-old animal was a male, weighing 8.2 kg had a history of respiratory signs in the last year and lived in the same household with cats and his owner, who was previously diagnosed with sporotrichosis.

Inspiratory dyspnea, sneezing, nasal discharge, increased mandibular lymph nodes, and hyperemia

in both nostrils were observed during the clinical examination. Skin lesions were not present. No changes were observed in the hematological and serum biochemical analyses.

Nasal secretion was collected by sterile swab for mycological examination. As in Case 1, the diagnosis of sporotrichosis was confirmed by the isolation of *Sporothrix* sp. in culture, and the result of T3B PCR fingerprinting identified this isolate (IPEC10949) also as *S. brasiliensis*. The in vitro antifungal activity tests showed MIC values for AMB (4.0 µg/mL), TRB (0.06 µg/mL), POS (1.0 µg/mL), KTZ (0.5 µg/mL), and ITZ (0.5 µg/mL).

Terbinafine tablets (30 mg/kg) were prescribed once a day with food. Clinical follow-up was carried out monthly, as well as the evaluation of laboratorial parameters including complete blood count and serum biochemical analysis.

The respiratory signs ceased after 4 weeks of antifungal treatment. Posteriorly, at the 11th week of treatment, the hyperemia in the nostrils was no longer observed. Mandibular lymphadenomegaly regressed at 15 weeks. After the disappearance of all the clinical signs initially presented, the treatment was maintained for another 4 weeks (totaling 19 weeks), and the animal was discharged. Terbinafine was well tolerated, and no adverse effects were detected during the treatment, moreover no relevant alterations were identified in routine hematology or serum biochemistry panels.

Three months after discharge, the dog returned for an evaluation, and no clinical signs of sporotrichosis were detected. Collection of nasal secretion and blood was performed, and there was no fungal growth, as

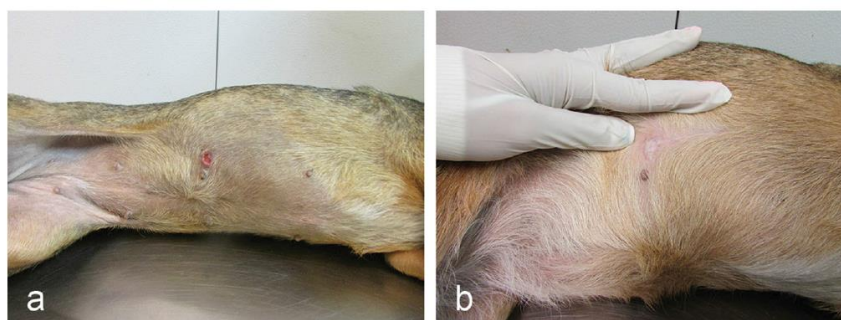


Fig. 1 **a** Dog with sporotrichosis presenting an ulcerated skin lesion on the right lower abdomen area before antifungal treatment. **b** The same skin lesion has resolved after 12 weeks of terbinafine treatment

well as no relevant alterations in hematological and serum biochemistry analyses.

Discussion

Sporotrichosis is a sporadic disease in dogs, and the current knowledge about this mycosis, including therapeutic response, has been obtained from the review of a few isolated cases and the data from the Rio de Janeiro epizootic (Table 1). Both dogs lived in areas with the heavy transmission of *Sporothrix* sp. In Case 1, it was not possible to determine the source of the infection, whereas in Case 2, the dog came into contact with infected cats of the same domicile.

The identification of canine *Sporothrix* strains at the molecular level is not common. *Sporothrix brasiliensis* was the etiological agent of the cases herein presented, and this was the first description of this species in dogs from Rio de Janeiro. The agent was also identified in a few cases from São Paulo and Rio Grande do Sul states, Brazil [1].

Nowadays, there are a limited number of oral antifungal agents for the treatment of sporotrichosis in animals. In this context, the promising results of in vitro susceptibility tests, as well as the effectiveness of terbinafine in the treatment of sporotrichosis in humans, inspired us to use this drug in the therapy of this mycosis in dogs. To the best of our knowledge, the use of terbinafine to treat a dog with sporotrichosis has not been described previously.

Significant differences in antifungal susceptibilities have been observed among the four pathogenic species of the genus *Sporothrix*. In general, antifungal drugs show a good response against *Sporothrix* isolates from Brazil, especially terbinafine [23, 47–50]. In our reports, terbinafine was effective in vitro and in vivo, with remission of all clinical signs initially presented, as previously described in most cases of sporotrichosis in humans treated with this drug [21, 22, 51–54].

The presence of hyperemia in the nasal mucosa and respiratory signs in the absence of skin lesions were observed in Case 2. Despite the occurrence of skin lesions being commonly described in canine sporotrichosis [6], dogs with nasal involvement with no cutaneous disease are described at a lower rate [8].

Treatment of canine sporotrichosis has historically involved oral administration of potassium or sodium

iodide. In another case report, a dog with cutaneous involvement was treated with saturated solution of potassium iodide [33]. Although the treatment time until the clinical cure was shorter than the dog reported in Case 1, the animal presented adverse effects like weight loss, anorexia, and diarrhea.

The use of ketoconazole and itraconazole to treat dogs with sporotrichosis has been reported, and the duration of the treatment ranged from 8 to 60 weeks and 8 to 20 weeks, respectively [6, 42, 45]. The length of treatment until discharge in the cases reported here was similar to itraconazole treatment time range described above. The presence of hyperemia and respiratory signs in Case 2 might have contributed to the longer time period of treatment in relation to the dog that presented only the skin lesion (Case 1), since the nasal mucosa involvement is typically linked to hard-to-treat lesions [55] and to life-threatening sporotrichosis in cats [56]. Although this correlation is not confirmed in the canine disease, the treatment with terbinafine was successful in Case 2, leading to an optimistic outlook for further studies with this drug.

To the authors' knowledge, in the other only case of intranasal canine sporotrichosis, the animal presented sneezing, nasal congestion, and loss of smell. The dog was treated with oral itraconazole. Pulse therapy with the same drug was chosen following the initial therapy due to the clinical adverse effects related to the azole [8]. In Case 2, treatment time to clinical cure was shorter, and no clinical, nor laboratory adverse effects were observed.

The occurrence of gastrointestinal adverse effects (GAE) such as anorexia, vomiting, or diarrhea, as well as the increase of hepatic enzymes, was described in canine sporotrichosis cases treated with azolic antifungal agents [6]. In dogs with dermatophytosis and malasseziasis treated with terbinafine (20–30 mg/kg/day), the occurrence of GAE was low [57, 58], and the increase of alanine aminotransferase was transient, with parameters back to normal 1 week after discharge [58].

In the cases described here, terbinafine was well tolerated with no clinical adverse effects and no relevant hematological and biochemical changes associated with the treatment. At the moment of reevaluation, the dogs' overall condition was good and had no clinical signs consistent with the disease.

Despite these encouraging outcomes, we are aware that terbinafine's excellent in vitro susceptibility tests

Table 1 Therapeutic features of canine sporotrichosis cases, confirmed by isolation of *Sporothrix* sp. in culture, reported since 1963

Year	Authors	Origin	Types of studies	N	Drugs	Adverse effects	Outcome
1963–1964	Migliano et al. [29]	Brazil	Case report	2	GSF/KI	None	Clinical cure/relapse
1964	Londero et al. [30]	Brazil	Case report	2	KI	None	Clinical cure
1965	Freitas et al. [31]	Brazil	Case series	12	KI	Not reported	Loss of follow-up
1971	Berry et al. [32]	USA	Case report	1	KI	None	Clinical cure
1971	Koehne et al. [33]	USA	Case report	1	KI	Diarrhea, weight loss, anorexia	Clinical cure
1974	Scott et al. [34]	USA	Case report	3	NaI	None	Clinical cure
1978	Dion et al. [35]	Canada	Case report	1	KI	Constipation and hyporexia	Clinical cure
1980	Woodard [36]	USA	Case report	1	NaI	None	Clinical cure
1986	Goad e Goad [37]	USA	Case report	1	KTZ	None	Clinical cure
1988	Iwasaki e al. [38]	Brazil	Case report	1	NaI	None	Clinical cure
1988	Moriello et al. [39]	USA	Case report	1	NaI	None	Clinical cure
1992	Sanford [40]	Canada	Case report	1	KI/KTZ	None	Relapse
2001	Sykes et al. [13]	USA	Case report	1	ITZ	Increased hepatic enzyme	Clinical cure
2006	Schubach et al. [6]	Brazil	Case series	37	KTZ/ITZ	Anorexia, vomit, diarrhea, increased hepatic enzymes, vasculitis (only ITZ)	Clinical cure/loss of follow-up
2007	Bernstein et al. [41]	USA	Case report	1	ITZ	None	Clinical cure
2007	Cafarchia et al. [7]	Italy	Case report	1	ITZ	None	Loss of follow-up
2007	Madrid et al. [42]	Brazil	Case report	3	ITZ	None	Clinical cure
2007	Whittemore et al. [8]	USA	Case report	1	ITZ	Hyporexia, weight loss	Clinical cure
2009	Crothers et al. [9]	USA	Case series	4	KTZ/ITZ/NaI then KTZ	Anorexia (only KTZ)	Clinical cure
2009	Filgueira [43]	Brazil	Case report	1	ITZ	None	Loss of follow-up
2012	Grassani et al. [44]	Brazil	Case report	1	KTZ/ITZ/ITZ + KI	None	Clinical cure
2013	Rossi et al. [45]	Brazil	Case series	3	ITZ	None	Clinical cure/relapse
2014	Guterres et al. [46]	Brazil	Case report	1	ITZ/ITZ + (1-3) β -Glucan	None	Clinical cure
2015	Farias et al. [14]	Brazil	Case report	1	ITZ/ITZ + KI	None	Clinical cure

GSF, griseofulvin; IK, potassium iodide; NaI, sodium iodide; KTZ, ketoconazole; ITZ, itraconazole

results may not necessarily agree with its clinical effectiveness, and evasion from host immunity seems to be the clue for fungal resistance in vivo [59]. This should be especially addressed when it comes to *S. brasiliensis*, the main species identified in the Rio de Janeiro epidemic and described as being highly virulent. In fact, virulent factors such as melanin production may compromise terbinafine's interaction

with the fungal wall, leading to an impairment in its antifungal ability [60]. Having said that, we strongly suggest that some light be shed on these key factors, and that they should be carefully interpreted while evaluating new regimens of treatment for sporotrichosis.

Although terbinafine safety and effectiveness in vivo still need to be further investigated and studies

on a larger number of animals are required, the current reports indicate that it can emerge as a therapeutic option for canine sporotrichosis. Moreover, considering the complete remission of the respiratory signs, we believe that the use of terbinafine in cats is also promising and should be kept in mind for clinical studies in the future.

Acknowledgements The authors are thankful to Tânia Maria Pacheco Schubach for revising the manuscript and for processing figures; to James Czarnecki for the careful English review of the article; and to the staff of Diagnostic Section of the Mycology Laboratory of INI/Fiocruz. This study was supported by Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ—Programa Jovem Cientista do Nosso Estado/E-26/203.303/2016). SAP holds a research productivity fellowship granted by Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq). PGV holds a PhD scholarship granted by CNPq.

Compliance with Ethical Standards

Conflict of interest The authors declared no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving animals were in accordance with the ethical standards of the institution or practice at which the studies were conducted.

Informed Consent The owners gave verbal informed consent for using the following data obtained from their dog and were informed that these data would remain anonymous.

References

- Rodrigues AM, de Melo Teixeira M, de Hoog GS, Schubach TM, Pereira SA, Fernandes GF, et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(6):e2281. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>.
- Silva MBT, Costa MMM, Torres CCS, Gutierrez-Galhardo MC, Valle ACF, de Magalhães MAFM, et al. Urban sporotrichosis: a neglected epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2012;28(10):1867–80.
- Gremião IDF, Miranda LHM, Reis EG, Rodrigues AM, Pereira AS. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. *PLoS Pathog*. 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077>.
- Oliveira MM, Almeida-Paes R, Muniz MM, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia*. 2011;172(4):257–67. <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9437-3>.
- Meyer KKF. The relation of animal to human sporotrichosis studies on American sporotrichosis. *JAMA*. 1915;LXV(7):579–85.
- Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, Barros MB, Figueiredo FB, Cuzzi T, et al. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998–2003). *Med Mycol*. 2006;44(1):87–92.
- Cafarchia C, Sasaneli M, Lia RP, Caprariis D, Guillot J, Otranto D. Lymphocutaneous and nasal sporotrichosis in a dog from southern Italy: case report. *Mycopathologia*. 2007;163:75–9.
- Whittemore JC, Webb CB. Successful treatment of nasal sporotrichosis in dog. *Can Vet J*. 2007;48(4):411–4.
- Crothers SL, White SD, Ihrke PJ, Affolter VK. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). *Vet Dermatol*. 2009;20(4):249–59.
- Rosser E, Dunstan R. Sporotrichosis. In: Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p. 608–12.
- Schubach TM, Menezes RC, Wanke B. Sporotrichosis. In: Greene EC, editor. *Infectious diseases of the dog and cats*. 4th ed. Missouri: Elsevier; 2012. p. 645–50.
- Pereira SA, Gremião IDF, Menezes RC. Sporotrichosis in animals: zoonotic transmission. In: Carlos IZ, editor. *Sporotrichosis new developments and future prospects*. Berlin: Springer; 2015. p. 83–102.
- Sykes JE, Torres SM, Armstrong PJ, Lindeman CJ. Itraconazole for treatment of sporotrichosis in a dog residing on a Christmas tree farm. *J Am Vet. Med Assoc*. 2001;218(9):1440–3, 1421.
- Farias MR, Assunção DL, Duarte G, Vandresen G, Werner J, Tarqueti U. Canine bone sporotrichosis: a case report. *Sem Cienc Agrar*. 2015;36(3):1445–50.
- Ryder NS. Terbinafine: mode of action and properties of the squalene epoxidase inhibition. *Br J Dermatol*. 1992;126(Suppl 39):2–7.
- Gupta AK, Lynde CW, Lauzin GJ, et al. Cutaneous adverse effects associated with terbinafine therapy: 10 cases reports and a review of the literature. *Br J Dermatol*. 1998;138:529–32.
- Esterre P, Inzan CK, Ramarcel ER, Andriantsimahavandy A, Ratsioharana M, Pecarere JL, et al. Treatment of chromomycosis with terbinafine: preliminary results of an open pilot study. *Br J Dermatol*. 1996;134(Suppl 46):33–6.
- Silva-Rocha WP, Cardoso FJ, Colalto W, Melo AS, Chaves GM. Clinical improvement of chromoblastomycosis refractory to itraconazole successfully treated with high dose of terbinafine. *J Dermatol*. 2013;40(9):775–6.
- Moriello KA. Treatment of dermatophytosis in dogs and cats: review of published studies. *Vet Dermatol*. 2004;15:99–107.
- Rosales MS, Marsella R, Kunkle G, et al. Comparison of the clinical efficacy of oral terbinafine and ketoconazole combined with cephalixin in the treatment of *Malassezia* dermatitis in dogs—a pilot study. *Vet Dermatol*. 2005;16:171–6.
- Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250 mg/day): effective and safe treatment of

- cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2009;23(11):1273–6.
22. Francesconi G, Francesconi do Valle AC, Passos SL, Lima Barros MB, Almeida-Paes R, Curi AL, et al. Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. *Mycopathologia*. 2011;171(5):349–54.
 23. Meinerz AR, Nascente OS, Schuch LFD, Cleff MB, Santin R, Brun CS, et al. In vitro susceptibility of isolates of *Sporothrix schenckii* to terbinafine and itraconazole. *Rev Soc Bras Trop*. 2007;40(1):60–2.
 24. Gutierrez-Galhardo MC, Oliveira RMZ, Valle ACF, Almeida Paes R, Silvatavares PM, Monzon A, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Med Mycol*. 2008;46:141–51.
 25. Borba-Santos LP, Rodrigues AM, Gagini TB, Fernandes GF, Castro R, Camargo ZP, et al. Susceptibilidade of *Sporothrix brasiliensis* isolates to anphotericin B, azoles and terbinafine. *Med Mycol*. 2015;53(2):178–88.
 26. Oliveira de Oliveira MM, Sampaio P, Almeida-Paes R, Pais C, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. Rapid identification of *Sporothrix* species by T3B fingerprinting. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2159–62. <https://doi.org/10.1128/JCM.00450-12>.
 27. Oliveira MM, Franco-Duarte R, Romeo O, Pais C, Criseo G, Sampaio P, Zancope-Oliveira RM. Evaluation of T3B fingerprinting for identification of clinical and environmental *Sporothrix* species. *FEMS Microbiol Lett*. 2015;362(6):pii: fiv027. <https://doi.org/10.1093/femsle/fiv027>.
 28. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi, 2nd ed Approved standard M38-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
 29. Migliano MF, de Freitas DC, Moreno G. Sporotrichosis in dogs. *Rev Fac Med Vet S Paulo*. 1963;7(1):225–35.
 30. Londero AT, Castro RM, Fischman O. Two cases of sporotrichosis in dogs in Brazil. *Sabouraudia*. 1964;3(4):273–4.
 31. Freitas D, Moreno G, Saliba A, Bottino J, Mós E. Sporotrichosis in dogs and cats. *Rev Fac Med Vet S Paulo*. 1965;7(2):381–7.
 32. Berry JM, Kelley DC, Straffuss AC. Sporotrichosis in a dog: a case report. *Vet Med Sm Anim Clin*. 1971;66:226–9.
 33. Koehne G, Powell HS, Hail RI. Sporotrichosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1971;159(7):892–4.
 34. Scott DW, Bentinck-Smith J, Haggerty GF. Sporotrichosis in three dogs. *Cornell Vet*. 1974;64(416/42):6.
 35. Dion WM, Speckmann G. Canine otitis externa caused by the fungus *Sporothrix schenckii*. *Can Vet J*. 1978;19:40–1.
 36. Woodard DC. Splenic sporotrichosis in a dog. *Vet Med Small Anim Clin*. 1980;75:1011–2.
 37. Goad DL, Goad ME. Osteoarticular sporotrichosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc*. 1986;189:1326–8.
 38. Iwasaki M, Hagiwara MK. Skeletal sporotrichosis. *Companion Anim Pract*. 1988;2:27–31.
 39. Moriello KA, Franks P, Lewis DD, King R. Cutaneous-lymphatic and nasal sporotrichosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1988;24:621–6.
 40. Sanford SE. Persistent sporotrichosis in a dog. *Can Vet J*. 1992;33:826.
 41. Bernstein JÁ, Cook HE, Gill AF, Ryan KA, Siminger J. Cytologic diagnosis of generalized cutaneous sporotrichosis in a hunting hound. *Vet Clin Pathol*. 2007;36(1):94–6.
 42. Madrid IM, Xavier MO, Mattei AS, Carapeto LP, Antunes TA, Júnior RS, Nobre MO, Meireles MCA. Canine sporotrichosis: report of three cases. *Braz J Vet Res Anim Sci*. 2007;44(6):441–3.
 43. Filgueira KD. Sporotrichosis in the canine species: a case report on city of Mossoro, RN. *Cienc Anim Bras*. 2009;10(2):673–7.
 44. Grassani MH, Juppa ALC, da Silva DA, Figueiredo FB. Use of potassium iodide in the treatment os sporotrichosis in dog after failure treatment with ketoconazole and itraconazole—a case report. *Clin Vet*. 2012;101:116–20.
 45. Rossi CN, Odaguiri J, Larsson CE. Retrospective assessment of the treatment of sporotrichosis in cats and dogs using itraconazole. *Acta Sci Vet*. 2013;41:1112.
 46. Guterres KA, Matos CB, Osório LG, Schuch ID, Cleff MB. The use of (1-3) β -glucan along with itraconazole against canine refractory sporotrichosis. *Mycopathologia*. 2014;177(3–4):217–21.
 47. Kohler LM, Monteiro PC, Hahn RC, Hamdan JS. In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to itraconazole and terbinafine. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9): 4319–20.
 48. Rodrigues AM, de Hoog GS, de Cássia Pires D, Brihante RS, Sidrim JJ, Gadelha MF, Colombo AL, de Camargo ZP. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. *BMC Infect Dis*. 2014;14:219. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-219>.
 49. Almeida-Paes R, Brito-Santos F, Figueiredo-Carvalho MHG, Machado ACS, Oliveira MME, Pereira SA, Gutierrez-Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017;112(5):376–81. <https://doi.org/10.1590/0074-02760160527>.
 50. Sanchotene KO, Brandolt TM, Klafke GB, Poester VR, Xavier MO. In vitro susceptibility of *Sporothrix brasiliensis*: comparison of yeast and mycelial phases. *Med Mycol*. 2017;55(8):869–76. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw143>.
 51. Hull PR, Vismar HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol*. 1992;126(39):51–5.
 52. Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis*. 2007; 15; 45(10): 1255–65.
 53. Song Y, Zhong SX, Yao L, Cai Q, Zhou JF, Liu YY, et al. Efficacy and of itraconazole pulses vs. continous regiment in cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2011;25(3):302–5.
 54. Heidrich D, Senter L, Valente P, Stopiglia CDO, Vettoratto G, Scroferneker ML. Successful treatment of terbinafine in a case of sporotrichosis. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4 suppl 1):S182–5.
 55. Gremião IDF, Menezes RC, Schubach TM, Figueiredo AB, Cavalcanti MC, Pereira SA. Feline sporotrichosis:

- epidemiological and clinical aspects. *Med Mycol.* 2015;53:15–21.
56. Pereira SA, Passos SR, Silva JN, Gremiao ID, Figueiredo FB, Teixeira JL, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec.* 2010;166(10):290–4.
57. Balda AC, Otsuka M, Larsson CE. A clinical trial using griseofulvin and terbinafine in the treatment of canine and feline dermatophytosis. *Cienc Rural.* 2007;37(3):750–4.
58. Berger DJ, Lewis TP, Schick AE, Stone RT. Comparison of once-daily versus twice-weekly terbinafine administration for the treatment of canine *Malassezia* dermatitis—a pilot study. *Vet Dermatol.* 2012;23(5):418–e79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01074.x>.
59. Freitas DF, Santos SS, Almeida-Paes R, de Oliveira MM, do Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, et al. Increase in virulence of *Sporothrix brasiliensis* over 5 years in a patient with chronic disseminated sporotrichosis. *Virulence.* 2015;6(2):112–20. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1014274>.
60. Almeida-Paes R, Figueiredo-Carvalho MHG, Brito-Santos F, Almeida-Silva F, Oliveira MME, Zancompé-Oliveira RM. Melanins protect *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* from the antifungal effects of terbinafine. *PLoS ONE.* 2016;11(3):e0152796. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152796>.