

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

BEATRIZ WANDEROSCK CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE  
SÓDIO EM CÁPSULAS NA ESPOROTRICOSE FELINA**

Rio de Janeiro

2016

# **AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE SÓDIO EM CÁPSULAS NA ESPOROTRICOSE FELINA**

**BEATRIZ WANDEROSCK CARVALHO**

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

Orientadoras: Dra. Tânia Maria Valente Pacheco e Dra. Isabella Dib Ferreira Gremião

Rio de Janeiro

2016

BEATRIZ WANDEROSCK CARVALHO

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE  
SÓDIO EM CÁPSULAS NA ESPOROTRICOSE FELINA**

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

Orientadores: Dra. Tânia Maria Valente Pacheco

Dra. Isabella Dib Ferreira Gremião

Aprovada em     /     /

**BANCA EXAMINADORA**

---

Sandro Antonio Pereira  
Doutor em Ciências  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Luisa Helena Monteiro de Miranda  
Doutora em Ciências  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Amary Nascimento Júnior  
Doutor em Medicina Veterinária  
Universidade Federal Fluminense

Ao meu irmão Hamilton Wanderosck Carvalho (*in memoriam*), que sempre esteve presente em minhas conquistas, e sempre estará.

## AGRADECIMENTOS

As minhas orientadoras, Dr<sup>a</sup> Tânia Maria Valente Pacheco e Dr<sup>a</sup> Isabella Dib Ferreira Gremião por terem confiado a mim este trabalho. Agradeço por toda paciência, dedicação, confiança, amizade e aprendizado ao longo desses anos de convívio. Muito obrigada por tudo.

Ao Dr. Sandro Antonio Pereira pelo acompanhamento, sugestões e correções em todas as etapas deste estudo.

A toda equipe do Lapclin-Dermzoo, Dr. Fabiano Borges Figueiredo, Dr. Rodrigo Caldas Menezes, Anna Figueiredo, Artur Velho, Luisa Helena, Érica Guerino, Jessica Nunes, Monique Campos, Marina Furtado, Tuanne Rotti, Jessica Boechat, Viviane Boechat, Renato Orsini, Adilson Almeida, Valéria da Costa, Karol Benevides, Ana Caroline, Juliana Viana, Sara Maria, Larissa Clara, Emília... Enfim, a todos que fazem parte desta grande família!

As amigas do “Setor 1” Paula Viana, Isabela Antonio e Thais Leal que sempre estiveram do meu lado dando força e apoio. Obrigada pela amizade!

Ao amigo Raphael Rocha, pelo apoio e incentivo desde quando eu era sua aluna de iniciação científica.

A Thais Nascimento, pelo apoio com o agendamento dos animais e confirmação das consultas.

Aos estagiários e alunos de iniciação científica do Lapclin-Dermzoo pelo apoio técnico.

A Noemi Lorenzi, do Serviço de Farmácia, pelo apoio com o fracionamento do medicamento.

A toda minha família, principalmente meus pais Hamilton Celeste Carvalho e Lizeth Wanderosck Carvalho por terem me ensinado a ser quem eu sou e por todo esforço e sacrifício que fizeram por mim, não se importando com as dificuldades para realização dos meus sonhos.

Ao Felipe Pereira, que sempre me apoiou, me incentivou e esteve ao meu lado em todas as minhas decisões, erros e conquistas. Muito obrigada pelo amor, carinho, compreensão e pela paciência.

A todos 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 Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), pelo financiamento APQ1 (processo nº111.475/2014) e pela concessão da bolsa de mestrado, programa Bolsa Nota 10 no ano de 2015 e à CAPES pela bolsa concedida em 2014.

Aos proprietários que aceitaram incluir seus animais no estudo.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte dessa conquista.

Carvalho, BW. **Avaliação da resposta terapêutica ao iodeto de sódio em cápsulas na esporotricose felina.** Rio de Janeiro, 2016. 64f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

## RESUMO

Esporotricose é uma micose de implantação, causada por espécies do complexo *Sporothrix*, que infectam o ser humano e diferentes espécies animais, principalmente os gatos. O tratamento de gatos com esporotricose é difícil em decorrência de vários fatores, dentre eles, opções terapêuticas limitadas, ocorrência de falhas terapêuticas, além do custo elevado. Recentemente, a utilização de iodeto de potássio em uma forma farmacêutica não convencional (cápsula) e dose inferior a da literatura permitiu a obtenção de resultados satisfatórios. Em relação ao iodeto de sódio, poucos estudos descreveram a sua utilização e a efetividade do fármaco em cápsulas não foi relatada. Portanto, a necessidade de ampliação das opções terapêuticas, além da possibilidade de redução dos efeitos adversos com a utilização de uma dose inferior à preconizada, motivaram a elaboração deste estudo, o qual teve como objetivo avaliar a resposta terapêutica ao iodeto de sódio em gatos com esporotricose. Foi realizado um estudo de coorte observacional, no qual a população foi constituída por gatos com diagnóstico de esporotricose confirmado pelo isolamento de *Sporothrix* spp., acompanhados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, no período de setembro 2014 a janeiro de 2016. O tratamento consistiu na administração de cápsulas de iodeto de sódio na dose de 5 mg/kg por via oral a cada 24h. Na ausência de resposta clínica satisfatória e efeitos adversos, a dose foi aumentada para 10 mg/kg a cada 24h. Os animais foram submetidos mensalmente a exame clínico e exames laboratoriais. Foram incluídos no estudo 28 gatos, sendo a maioria machos não castrados. Todos os gatos apresentavam lesão cutânea, principalmente úlceras (96,4%), sendo sua maior ocorrência nos membros anteriores (60,7%). Lesão em mucosa nasal foi observada em 78,8% dos casos e espirro (66,7%) foi o sinal respiratório mais observado. Do total de gatos incluídos, em 25% dos casos houve perda de seguimento e dois gatos (7,1%) vieram a óbito por causa desconhecida. Dos 19 gatos que concluíram o tratamento, seis (31,6%) obtiveram alta e em 13 casos (68,4%) foi observada falha terapêutica. Em seis gatos (31,6%) a dose foi aumentada para 10 mg/kg, dos quais dois (33,3%) tiveram como desfecho a alta. Dez gatos (52,6%) apresentaram efeitos adversos clínicos, sendo os mais frequentes emagrecimento (70%), hiporexia (50%) e apatia (40%). Foram observadas alterações nas dosagens bioquímicas séricas em três gatos (15,7%), nas quais dois animais (66,7%) apresentaram aumento leve de creatinina sérica e um (33,3%) apresentou aumento grave. A avaliação após a alta foi realizada em cinco animais. Destes, somente um gato apresentou recidiva de lesão em mucosa nasal, além de sinais respiratórios. Embora o esquema terapêutico proposto neste estudo tenha se mostrado seguro, a frequência de cura clínica foi baixa quando comparada ao itraconazol e ao iodeto de potássio.

**Palavras-Chave:** 1 - *Sporothrix* spp.. 2 - Iodeto de sódio. 3 - Tratamento. 4 - Gatos

Carvalho, BW. **Evaluation of the therapeutic response to sodium iodide capsules in the feline sporotrichosis.** Rio de Janeiro, 2016. 64p. Thesis [Master Thesis in Clinical Research on Infectious Diseases] - Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases.

## ABSTRACT

Sporotrichosis is an implantation mycosis, caused by species of the *Sporothrix* complex, that infects the human being and different animal species, especially cats. The treatment of cats with sporotrichosis is difficult due to several factors, like the limited therapeutic options, occurrence of treatment failures, and the high costs. Recently, the use of potassium iodide in a nonconventional pharmaceutical form (capsules) and lower dose than that established in the literature allowed obtaining satisfactory results. With regards to sodium iodide, few studies described its use and the effectiveness of this drug in capsules has not been reported. Therefore, the need to expand the treatment options and the possibility of reducing the adverse effects with the use of a lower dose than the one recommended inspired the elaboration of this study, which aimed to evaluate the therapeutic response to sodium iodide in cats with sporotrichosis. An observational cohort study was conducted from September 2014 to January 2016, with a population consisting of cats diagnosed with sporotrichosis confirmed by isolation of *Sporothrix* spp. and followed up at the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases/Oswaldo Cruz Foundation. The treatment consisted of sodium iodide capsules orally administered at a dose of 5 mg/kg every 24 hours. In the absence of satisfactory clinical response and adverse effects, the dose was increased to 10 mg/kg every 24 hours. The animals were followed monthly for clinical and laboratory evaluations. The study included 28 cats, mostly unneutered males. All cats had skin lesions, especially ulcers (96.4%), and a higher incidence in the forelimbs (60.7%). Lesion in the nasal mucosa was observed in 78.8% of cases and sneezing (66.7%) was the most frequent respiratory sign. Twenty-five percent of the cases were lost to follow-up. Death occurred in two cases (7.1%). Among the 19 cats that completed the treatment, 31.6% (n=6) were discharged and the occurrence of treatment failure was observed in thirteen cases (68.4%). The dose was increased to 10 mg/kg in six cases (31.6%), of which two (33,3%) were discharged. Ten animals (52.6%) presented adverse clinical effects, being weight loss (70%), hyporexia (50%) and apathy (40%) the most common ones. Alterations in serum biochemical panels were observed in three cats (15.7%), two animals (66.7%) had a mild increase in serum creatinine and one (33.3%) severe increase. The evaluation after discharge was conducted in five animals. One cat presented recurrence of the lesion and respiratory signs in the nasal mucosa. Although the regimen proposed in this study has been shown to be safe, the clinical cure rate was similar to that previously described for the sodium iodide and lower, when compared to itraconazole and potassium iodide.

**Keywords:** 1 - *Sporothrix* spp.. 2 - Sodium iodide. 3 - Treatment. 4 - Cats

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1: Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando nódulo ulcerado no plano nasal.....39
- Figura 2: Gato atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, no momento da alta após 20 semanas com a terapia de iodeto de sódio em cápsulas (5mg/kg).....39
- Figura 3: Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando úlcera no membro anterior esquerdo.....39
- Figura 4: Gato atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, no momento da alta após 39 semanas com a terapia de iodeto de sódio em cápsulas (10mg/kg).....39
- Figuras 5: Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando lesões ulceradas na face (A) e membros posteriores (B).....40
- Figuras 6: Gato atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando cicatrização das lesões cutâneas da face (A) e dos membros posteriores (B) após nove semanas de tratamento com iodeto de sódio em cápsulas (5mg/kg). Animal teve como desfecho falha terapêutica devido à persistência da lesão em mucosa nasal e sinais respiratórios após 36 semanas de tratamento com iodeto de sódio em cápsulas (10mg/kg).....40

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Quadro 1: Distribuição das características clínicas observadas nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....33
- Quadro 2: Distribuição dos efeitos adversos clínicos e laboratoriais e desfechos observados nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....38
- Tabela 1: Frequência das lesões cutâneas de acordo com o aspecto clínico observado nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....34
- Tabela 2: Frequência dos sinais respiratórios observados nos gatos com acometimento da mucosa nasal submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....34
- Tabela 3: Relação entre o método de fornecimento da cápsula e os desfechos nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....36
- Tabela 4: Frequência dos efeitos adversos clínicos observados nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.....37

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACTG – *Adult aids clinical trial group*

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotrasferase

BHI – *Brain Heart Infusion* (infusão de cérebro e coração)

CEUA – Comissão de ética no uso de animais de laboratório

DNA – *Deoxyribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

ELISA – *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ensaio imunoenzimático)

FA – Fosfatase alcalina

FeLV – *Feline leukemia virus* (vírus da leucemia felina)

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

FIV – *Feline immunodeficiency virus* (vírus da imunodeficiência felina)

INI – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

LabMicol - Laboratório de Micologia

Lapclin-Dermzoo - Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos

PCR - *Polimerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)

SAP – Serviço de anatomia patológica

Sbioq – Seção de Bioquímica

Sefarm – Serviço de Farmácia

Shem – Seção de Hematologia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. ESPOROTRICOSE</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. HISTÓRICO DA ESPOROTRICOSE</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3. COMPLEXO SPOROTHRIX</b> .....	<b>3</b>
<b>1.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS</b> .....	<b>5</b>
<b>1.5. ESPOROTRICOSE FELINA</b> .....	<b>7</b>
<b>1.5.1. Diagnóstico</b> .....	<b>9</b>
<b>1.5.2. Aspectos Terapêuticos</b> .....	<b>11</b>
1.5.2.1 <i>Cetoconazol</i> .....	12
1.5.2.2 <i>Itraconazol</i> .....	13
1.5.2.3 <i>Outros antifúngicos</i> .....	15
1.5.2.4 <i>Novos azólicos</i> .....	16
1.5.2.5 <i>Anfotericina B</i> .....	16
1.5.2.6 <i>Iodeto de potássio</i> .....	17
1.5.2.7 <i>Iodeto de sódio</i> .....	19
1.5.2.8 <i>Hipertermia local</i> .....	21
1.5.2.9 <i>Crioterapia</i> .....	21
1.5.2.10 <i>Tratamento Cirúrgico</i> .....	22
<b>2. JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>24</b>
<b>3.1. OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>24</b>
<b>3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>24</b>
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2. DESENHO DO ESTUDO</b> .....	<b>25</b>
<b>4.3. CASUÍSTICA</b> .....	<b>26</b>
<b>4.4. AMOSTRA</b> .....	<b>26</b>

<b>4.5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....</b>	<b>26</b>
<b>4.5.1. Critérios de Inclusão.....</b>	<b>26</b>
<b>4.5.2. Critérios de Exclusão.....</b>	<b>26</b>
<b>4.6. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7. PROCEDIMENTOS DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7.1. Exame Clínico.....</b>	<b>27</b>
<b>4.7.2. Coleta de Sangue .....</b>	<b>28</b>
<b>4.7.3. Coleta de Secreção Nasal.....</b>	<b>28</b>
<b>4.7.4. Coleta de exsudato de lesão.....</b>	<b>28</b>
<b>4.7.5. Documentação fotográfica digital.....</b>	<b>28</b>
<b>4.8. TRATAMENTO .....</b>	<b>29</b>
<b>4.9. SEGUIMENTO TERAPÊUTICO.....</b>	<b>29</b>
<b>4.10. CRITÉRIOS PARA A INTERRUPÇÃO DEFINITIVA DO PROTOCOLO PREVISTO .....</b>	<b>30</b>
<b>4.11. CRITÉRIOS DE CURA .....</b>	<b>30</b>
<b>5. DESFECHOS.....</b>	<b>30</b>
<b>6. SEGUIMENTO PÓS-TERAPÊUTICO .....</b>	<b>30</b>
<b>7. ARMAZENAMENTO DE DADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>8. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS .....</b>	<b>31</b>
<b>9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....</b>	<b>31</b>
<b>10. RESULTADOS .....</b>	<b>32</b>
<b>10.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....</b>	<b>32</b>
<b>10.2. FREQUÊNCIA DOS DESFECHOS E CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS .....</b>	<b>35</b>
<b>10.3. EFEITOS ADVERSOS CLÍNICOS .....</b>	<b>36</b>
<b>10.4. EFEITOS ADVERSOS LABORATORIAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>11. DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>12. CONCLUSÕES.....</b>	<b>46</b>
<b>13. EQUIPE.....</b>	<b>47</b>

<b>14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>48</b>
<b>ANEXO “A” - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....</b>	<b>60</b>
<b>ANEXO “B” – TABELAS DE GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA, ADAPTADAS PARA FELINOS DOMÉSTICOS DA “AIDS TABLE FOR GRADING SEVERITY OF ADULT ADVERSE EXPERIENCES, 1992” (AACTG, 1992).....</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO “C” - TABELAS DE GRAUS DE TOXICIDADE LABORATORIAL, ADAPTADAS PARA FELINOS DOMÉSTICOS DA “AIDS TABLE FOR GRADING SEVERITY OF ADULT ADVERSE EXPERIENCES, 1992” (AACTG, 1992).....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO “D” - TABELAS DE GRAUS DE TOXICIDADE HEPÁTICA E RENAL PARA FELINOS .....</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO “E” – LINCENÇA DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS DA FIOCRUZ .....</b>	<b>64</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. ESPOROTRICOSE

A esporotricose é uma micose subcutânea que afeta humanos e animais causada por espécies do complexo *Sporothrix*. É classificada também como micose de implantação pois a infecção pode envolver outros locais além da pele e dos tecidos subcutâneos, como os vasos linfáticos, músculos, fáscias, cartilagens e ossos (Queiroz-Telles et al., 2011). Dentre os animais acometidos, são citados gatos, cães, porcos, camundongos, ratos, hamsters, mulas, cavalos, burros, bovinos, caprinos, raposas, tatus, golfinho, chimpanzé, camelo, búfalo e aves (Schubach et al., 2012).

A esporotricose apresenta distribuição geográfica universal, sendo mais comum em climas temperados e tropicais. Classicamente, a transmissão de *Sporothrix* sp. ocorre através da pele pela implantação traumática do fungo presente em matéria vegetal ou solo (Rippon, 1988) e raramente através da inalação do esporo (López-Romero et al., 2011). Uma outra forma de transmissão é a zoonótica que ocorre através de arranhadura e mordedura de animais infectados, principalmente gatos, ou do contato com o exsudato das lesões cutâneas destes (Barros et al., 2011).

A esporotricose é relatada em vários países, mas em nenhum lugar os casos de esporotricose felina tem sido tão numerosos como descrito no Brasil, principalmente na região do Rio de Janeiro, em que a doença persiste como uma doença negligenciada e o tratamento dos gatos continua a ser uma tarefa desafiadora e de longo prazo (Pereira et al., 2014; Gremião et al., 2015).

## 1.2. HISTÓRICO DA ESPOROTRICOSE

A esporotricose foi descrita pela primeira vez nos Estados Unidos, em 1898, por Benjamin Schenck, que isolou o fungo de um paciente humano do sexo masculino que apresentava lesão no dedo da mão direita e se estendia até o braço, acompanhando os vasos linfáticos. O cultivo do material da lesão, feito pelo micologista Erwin F. Smith, permitiu o isolamento de um fungo pertencente ao gênero *Sporothrichum*, que Schenck descreveu como relacionado a *Sporotricha* (Schenck, 1898).

Posteriormente, em 1900, também nos Estados Unidos, Hektoen e Perkins relataram a doença em um menino com abscesso subcutâneo no dedo indicador e posterior desenvolvimento de lesão ulcerada, nódulos e linfangite secundária a um acidente com um martelo. O cultivo do material da lesão levou ao isolamento de um fungo idêntico ao descrito por Schenck, o qual os autores denominaram como *Sporothrix schenckii* (Hektoen e Perkins, 1900).

No Brasil, os primeiros casos humanos de esporotricose foram registrados em 1907 por Lutz e Splendore (1907). Nesta ocasião, também descreveram a primeira infecção natural de esporotricose em ratos.

Em 1912, Terra e Rabelo descreveram o primeiro caso humano no Rio de Janeiro. Entretanto, novos casos foram registrados na Bahia e Minas Gerais, também em 1912, no Rio Grande do Sul, em 1914, e no Acre e Pernambuco, em 1916 (Donadel et al., 1993). Leão e colaboradores (1934) relataram o primeiro caso de esporotricose animal diagnosticado em uma mula, no Rio de Janeiro.

O primeiro relato da doença naturalmente adquirida em gatos foi feita por Singer e Muncie (1952) em Nova York, nos Estados Unidos, que descreveram um caso humano possivelmente relacionado ao manuseio de um gato com esporotricose. Entretanto, de Beurmann e colaboradores, já haviam demonstrado experimentalmente a susceptibilidade dos gatos para a infecção por *S. schenckii* em 1909 (de Beurmann et al., 1909).

No Brasil, o primeiro relato de esporotricose felina foi descrito na década de 1950, em São Paulo (Freitas et al., 1956). Anos mais tarde, estes mesmos autores relataram oito casos em gatos e 12 casos em cães, correspondendo à maior casuística do Brasil até os anos 2000 (Freitas et al., 1965).

Read e Sperling (1982) relataram o primeiro surto com transmissão zoonótica em seres humanos expostos a um gato com esporotricose. Dunstan e colaboradores (1986a) descreveram a maior casuística de transmissão zoonótica envolvendo cinco gatos e sete seres humanos até os anos de 1980.

Cruz e colaboradores (2014) descreve que desde a década de 1980 casos isolados de esporotricose felina foram descritos no Rio de Janeiro. Entretanto, a primeira publicação indexada de um caso felino nessa região ocorreu em 1998 (Baroni et al., 1998).

Outros casos de esporotricose felina foram descritos ao longo dos anos no Brasil, com maior ocorrência no Rio de Janeiro, onde Schubach e colaboradores (2004a) relataram a ocorrência de 347 casos felinos diagnosticados no período de 1998 a 2001 no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Desde então, o INI/Fiocruz vem acompanhando a evolução dessa micose na região metropolitana do Rio de Janeiro, sendo a primeira epidemia de esporotricose associada à transmissão zoonótica (Schubach et al., 2002; Barros et al., 2010; Barros et al., 2011).

### **1.3. COMPLEXO *SPOROTHRIX***

Por muitos anos o agente etiológico da esporotricose esteve atribuído a uma única espécie, *Sporothrix schenckii* (Barros et al. 2011). Entretanto, estudos moleculares baseados em análises de sequenciamento de genes da quitina sintetase,  $\beta$ -tubulina e calmodulina demonstraram que o complexo *Sporothrix* é constituído por várias espécies, dentre as de maior relevância são citadas quatro espécies com potencial patogênico, discriminadas filogeneticamente como *S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. luriei*. E três espécies ambientais com baixo potencial patogênico, *S. mexicana*, *S. pallida* e a recém identificada *S. chilensis* (Marimon et al. 2006; Marimon et al. 2007; Marimon et al. 2008a; Rodrigues et al. 2013a; Rodrigues et al. 2013b; Rodrigues et al. 2014b; Rodrigues et al. 2016).

*Sporothrix* sp. é encontrado em plantas e matéria vegetal em decomposição (Rippon, 1988). 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 forma de levedura (Kwon-Chung e Bennet, 1992).

De acordo com a distribuição geográfica, *S. globosa* foi relatada a partir de espécimes clínicos na Europa (Reino Unido, Espanha e Itália), nos Estados Unidos e na América do Sul (México, Guatemala, Colômbia e Venezuela), entretanto, é mais prevalente na Ásia, com maior ocorrência de isolados na China, apresentando também casos na Índia e Japão (Yu et al., 2013; Camacho et al., 2015; Chakrabarti et al., 2015). No Brasil, foram descritos casos nos estados do Rio de Janeiro, Minas Gerais, Ceará, Goiás e Espírito Santo (Oliveira et al., 2010; Rodrigues et al., 2013a; Araujo et al., 2015).

Da mesma forma, *S. schenckii stricto sensu* tem uma ampla distribuição geográfica e foi isolado nas Américas (Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Guatemala, México, Peru, Estados Unidos e Venezuela), Europa (França, Itália e Reino Unido), África (África do Sul) e Ásia (Japão e Malásia) (Zhou et al. 2014; Camacho et al., 2015; Chakrabarti et al., 2015; Kano et al., 2015). *Sporothrix luriei* foi descrita na África, Itália, Índia e no Brasil (Padhye et al., 1992; Marimon et al., 2008a; Oliveira et al., 2011).

Inicialmente acreditava-se que *S. mexicana* era uma espécie restrita ao México (Marimon et al. 2007). Entretanto, foi isolada do meio ambiente na Austrália, México e Portugal, e tem sido relatada por causar infecções ocasionais em humanos (Dias et al., 2011; Rodrigues et al., 2013b).

De acordo com Meyer e colaboradores (2008), *S. albicans*, *S. pallida* e *S. nivea* revelaram semelhanças significativas, sendo todos classificados como *S. pallida*, ao qual foi isolado do meio ambiente na África do Sul, Japão, Holanda e Reino Unido (Zhang et al., 2015). *Sporothrix albicans* foi isolado de um felino com esporotricose no Rio Grande do Sul, Brasil (Oliveira et al., 2011).

*Sporothrix brasiliensis* tem sido descrita como uma espécie emergente e com uma distribuição regional no Brasil, sendo altamente patogênica e responsável pela grande maioria dos casos humanos e animais (Marimon et al. 2007; Arrillaga-Moncrieff et al. 2009; Oliveira et al. 2011; Silva-Vergara et al. 2012; Rodrigues et al. 2013b). Está associada a manifestações clínicas incomuns da esporotricose, como infecção disseminada em pacientes imunocompetentes e reação de hipersensibilidade em pacientes humanos (Almeida-Paes et al., 2014; Freitas et al., 2015).

Rodrigues e colaboradores (2013b) descrevem que *S. brasiliensis* é o agente etiológico mais prevalente entre gatos doentes no Brasil, ocorrendo em 96,9% das amostras caracterizadas através de técnicas fenotípicas e moleculares, provenientes de felinos de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Rio Grande do Sul e principalmente do Rio de Janeiro.

Um estudo realizado por Montenegro e colaboradores (2014), identificou 47 isolados felinos como *S. brasiliensis*, descrevendo esta como uma espécie emergente na região metropolitana de São Paulo. Assim como no Rio Grande do Sul, onde os casos de esporotricose felina aumentaram nos últimos anos, foram identificados 35 isolados felinos como *S. brasiliensis* (Sanchotene et al., 2015). Araujo e colaboradores (2015) descreveram que os casos de esporotricose ocorridos no Espírito Santo em pacientes humanos, dois quais foi isolado *S. brasiliensis*, foram transmitidos por gatos.

#### 1.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A esporotricose apresenta distribuição geográfica mundial, com regiões endêmicas como Brasil, China, África do Sul, Peru, México e Uruguai, e menos frequentemente, a esporotricose ocorre na Austrália, Índia, Japão, Estados Unidos, Venezuela, Colômbia, Argentina, Bolívia e Guatemala. Atualmente a doença é menos prevalente na Europa (Pappas et al., 2000; Barros et al., 2011; Song et al., 2013; Takenaka et al., 2014; Soto, 2015; Chakrabarti et al., 2015).

A esporotricose pode afetar qualquer pessoa, independentemente de idade ou sexo, entretanto, hábitos culturais, atividades ocupacionais e/ou recreativas podem aumentar a exposição e o risco à infecção (Chakrabarti et al., 2015). A caça ao tatu exercida por homens no Uruguai e no sul do Brasil (Conti-Diaz, 1989; Alves et al., 2010; Rodrigues et al., 2014a), a agricultura em sua maioria exercida por mulheres na Índia, China e Japão (Song et al., 2013; Takenaka et al., 2014), homens que exercem atividades de mineração na África do Sul (Vismer e Hull, 1997), e no Brasil, mulheres, donas de casa, que cuidam de gatos com esporotricose e médicos veterinários e atividades correlatas (Barros et al., 2010; Barros et al., 2011; Silva et al., 2012) são exemplos da diversidade de formas de transmissão e populações susceptíveis.

Zhang e colaboradores (2015) relataram que *Sporothrix* sp. é único por sua ocorrência prevalente na forma de surtos e que, os surtos que ocorrem através da transmissão zoonótica, que tem no gato uma fonte muito mais difusa da infecção, é mais difícil de ser controlado, sendo esta uma distinção significativa para a saúde pública.

Vários surtos de esporotricose, originários de uma fonte comum, têm sido relatados em todo o mundo. A primeira grande epidemia de esporotricose em seres humanos ocorreu na década de 1940 na África do Sul, onde aproximadamente 3.000 casos foram registrados em trabalhadores de minas de ouro. O fungo foi encontrado como saprófita na madeira de sustentação dos túneis das minas (Helm e Bermam, 1947; Quintal, 2000). Após essa epidemia foram relatados apenas casos esporádicos e pequenos surtos da doença na região (Vismer e Hull, 1997; Govender et al., 2015).

Nos Estados Unidos, o maior surto de esporotricose humana ocorreu na década de 1980, no qual 84 trabalhadores de 15 estados adquiriram a doença ao entrar em contato com um tipo de musgo contaminado com *Sporothrix* sp. (Coles et al., 1992).

Na América Latina é a micose subcutânea mais comum (Costa et al., 1994), atingindo proporções hiperendêmicas no Brasil, principalmente no Rio de Janeiro (Schubach et al., 2008; Pereira et al., 2014; Freitas et al., 2015), onde a esporotricose com transmissão zoonótica associada ao gato está em curso desde 1998, acometendo principalmente uma região com dificuldades socioeconômicas e ambientais (Barros et al., 2010).

Freitas e colaboradores (2010) relataram que até 1998 apenas 13 casos humanos de esporotricose foram diagnosticados no INI/Fiocruz, após esse período os casos foram aumentando; de 1998 a 2004 foram 759 pessoas e de 2005 a 2008 foram 804 pacientes humanos diagnosticados com esporotricose correspondendo a um aumento anual de 85%. No período de 1998 até 2012, afetou aproximadamente 4.000 seres humanos (Silva et al., 2012) e 4.124 gatos, os quais foram diagnosticados no INI/Fiocruz (Gremião et al., 2015).

A esporotricose em gatos tem sido relatada em vários países, mas em nenhum lugar do mundo os casos tem sido tão numerosos como os observados no Brasil (Gremião et al., 2015). Outros animais têm sido relatados como possíveis transmissores da doença, entretanto, sem potencial zoonótico significativo (Barros et al., 2004; Barros et al., 2011), a exceção do tatu, que tem sido associado a casos na América do Sul (Conti-Diaz, 1989; Alves et al., 2010; Rodrigues et al., 2014a).

O isolamento de *Sporothrix* spp. proveniente das cavidades nasal e oral, 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., 2004a), associado aos relatos de casos humanos de esporotricose, demonstram a importância do gato como fonte de infecção (Barros et al., 2010).

A esporotricose felina também tem sido registrada em outros estados do Brasil, especialmente no Rio Grande do Sul (Oliveira et al., 2011; Madrid et al., 2012; Sancho et al., 2012).

al., 2015) e São Paulo (Montenegro et al., 2014). No entanto, até o momento, o número de casos descritos nessas regiões são inferiores ao que é descrito no Rio de Janeiro, destacando a gravidade da situação epidêmica neste estado brasileiro (Pereira et al., 2014).

## 1.5. ESPOROTRICOSE FELINA

Os gatos são os animais mais acometidos por esta micose. Suas características comportamentais como esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, hábitos de caça, brigas na disputa da fêmea e suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar, hábitos higiênicos, como enterrar suas fezes, os tornam mais expostos ao *Sporothrix* sp. (Pereira et al., 2014).

Gatos adultos jovens, machos, sem raça definida e não castrados, que têm acesso à rua, são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do fungo, transmitindo-o a outros animais e seres humanos (Dunstan et al., 1986a; Davies e Troy, 1996; Barros et al., 2004, Pereira et al., 2014).

A esporotricose felina tem um amplo espectro de manifestações clínicas, que varia de uma forma subclínica que pode evoluir para lesões cutâneas múltiplas até o comprometimento sistêmico fatal, associado ou não a sinais extra-cutâneos, em particular lesões em mucosa nasal e sinais respiratórios, como espirros, dispneia e rinorréia. Linfadenite, linfangite nodular ascendente, lesões mucosas e sinais respiratórios podem estar presentes nos gatos com esporotricose (Schubach et al., 2004a). A ocorrência de sinais respiratórios é associada com falha do tratamento e óbito (Pereira et al., 2010).

Clinicamente, as lesões cutâneas mais frequentes são nódulos e úlceras. A maioria dessas lesões está localizada na cabeça, extremidades dos membros e cauda (Schubach et al., 2012). Extensas áreas de necrose que expõem o tecido muscular e ósseo são descritas (Rosser e Dunstan, 2006), assim como a ocorrência de miíase (Pereira et al., 2015). Lesões localizadas na região nasal são de difícil tratamento e a ocorrência de recidiva é frequente (Gremião et al., 2015). Segundo Malik et al. (2004), a região nasal nos felinos, além de não possuir um suprimento sanguíneo rico, também não apresenta tecido mole próximo para facilitar a reconstrução em procedimentos cirúrgicos, dificultando a cura de infecções localizadas nesta região.

Schubach e colaboradores (2004a) descreveram que aproximadamente 40% dos gatos com esporotricose apresentavam lesões cutâneas em três ou mais localizações não contíguas. Os mesmos autores propuseram uma classificação conforme a distribuição das lesões cutâneas, descrevendo como L0, o animal que não apresenta lesão cutânea, L1 apresentando lesão(ões) cutânea(s) em um local, L2 apresentando lesões cutâneas em dois locais não contíguos e L3 apresentando lesões cutâneas em três ou mais locais não contíguos.

As alterações hematológicas descritas em gatos com esporotricose são compatíveis com as encontradas em doenças infecciosas. Anemia, leucocitose com neutrofilia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, foram relatadas principalmente em gatos com múltiplas lesões cutâneas (Schubach et al., 2004a).

Autores sugerem que, nos gatos, assim como nos seres humanos, a imunodeficiência possa ter um papel importante na gravidade da doença e na necessidade de tratamento prolongado (Davies e Troy, 1996). No entanto, não foram observadas diferenças significativas na resposta terapêutica aos azólicos (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2010) e ao iodeto de potássio (Reis et al., 2012) em gatos com esporotricose coinfectados ou não com os vírus da imunodeficiência felina (FIV) e da leucemia felina (FeLV). Assim como, as formas graves da esporotricose felina ocorrem independentemente da co-infecção por FIV e/ou FeLV (Miranda et al, 2016).

Miranda e colaboradores (2016) sugerem que outros fatores além da virulência do fungo, podem possibilitar a ocorrência da doença numa forma mais grave em gatos, mesmo na ausência de fatores imunossupressores. Esses autores, relataram que a resposta imune celular possa estar envolvida no controle da doença, portanto, animais que apresentaram um bom estado geral, lesões fixas, granulomas bem organizados e carga fúngica baixa, estavam com níveis aumentados de células CD4+ e, os animais com uma condição geral ruim, lesões disseminadas e carga fúngica alta, estavam relacionados a existência de um padrão de resposta com aumento de células CD8+.

O prognóstico para os gatos depende do número, dimensão e localização das lesões, da ocorrência de sinais respiratórios e das condições clínicas gerais (Schubach et al., 2012). Outro fator que pode interferir no prognóstico, é a adesão ao tratamento. Dificuldades na administração dos fármacos por via oral ao gato, em manter os animais confinados e, ao usar o transporte público para levar os animais ao acompanhamento clínico, são fatores que levam a um frequente abandono de tratamento (Barros et al., 2010).

Um outro fator determinante para o abandono do tratamento é o momento em que o responsável pelo gato observa a cicatrização das lesões e interrompe o tratamento, o que pode

conduzir à recorrência da doença, impondo dificuldades ao processo de cura (Chaves et al., 2013). Além disso, o longo período de tratamento, que requer cuidados diários, e a aquisição da doença por um membro da família são as principais razões que levam a requisição da eutanásia pelo responsável do gato (Schubach et al., 2004a; Schubach et al., 2012).

A esporotricose felina é de difícil tratamento e os gatos nem sempre respondem bem a terapêutica utilizada, portanto a cooperação e persistência do responsável pelo animal são fundamentais para o sucesso do tratamento (Gemião et al., 2015).

### 1.5.1. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da doença é feito pelo isolamento de *Sporothrix* sp. a partir de exsudato ou fragmento de lesão em cultura micológica, realizada inicialmente em meio de ágar Sabouraud dextrose ou ágar Mycosel a 25°C. Após o crescimento do fungo na forma filamentosa, este é inoculado em meio de infusão de cérebro e coração (BHI) a 37°C visando a conversão para forma de levedura. Suas colônias têm coloração creme e micélios aéreos visíveis. Com o crescimento, sua superfície geralmente torna-se enrugada, de coloração acastanhada e enegrecida (Rippon, 1988).

De acordo com o tipo e a localização da lesão, diferentes amostras biológicas podem ser coletadas para isolamento do fungo (Schubach et al., 2002). Secreção nasal e exsudato de lesões cutâneas podem ser obtidos através de um *swab* estéril (Schubach et al., 2003a). *Sporothrix* sp. também pode ser isolado de 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., 2003b) e lavado broncoalveolar (Leme et al., 2007).

Os exames citopatológico e histopatológico são utilizados no diagnóstico presuntivo da esporotricose em felinos (Pereira et al., 2011; Miranda et al., 2013).

No exame citopatológico proveniente de lesões cutâneas de gatos com esporotricose geralmente são observadas inúmeras estruturas leveduriformes redondas, ovais ou em forma de charuto, circundadas por um halo claro, no interior de macrófagos, neutrófilos ou no meio extracelular (Welsh, 2003). As colorações mais indicadas nas técnicas citopatológicas são as do tipo Romanowsky, como o método panótico rápido (Pereira et al., 2011; Silva et al., 2015).

Pereira e colaboradores (2011) observaram positividade em 78,9% dos exames citopatológicos proveniente de lesões cutâneas de gatos com diagnóstico de esporotricose. Recentemente, Silva e colaboradores (2015) obtiveram a sensibilidade de 84,9%, reforçando que este exame é um método rápido, prático e de baixo custo para diagnóstico presuntivo da esporotricose felina, indicando que o seu uso é fortemente recomendado para as áreas onde a doença é endêmica e que exista a dificuldade em se realizar a cultura fúngica, permitindo a implementação de medidas preventivas e de controle inicial para esta zoonose.

Ao exame histopatológico observa-se um infiltrado inflamatório na derme, composto por células mononucleares e polimorfonucleares, predominantemente macrófagos e neutrófilos, além de estruturas leveduriformes, redondas ou em forma de charuto. Os métodos de coloração mais indicados para a visualização de fungos são a impregnação pela prata de Grocott e o ácido periódico de Schiff (Schubach et al., 2003b).

As lesões de esporotricose são caracterizadas microscopicamente por processos granulomatosos supurativos. Em gatos, o perfil histopatológico apresenta-se como granulomas mal formados com predomínio de macrófagos na maioria dos casos (Miranda et al., 2013). Gremião e colaboradores (2015) descreveram as lesões histológicas na região nasal dos gatos doentes e concluíram que o infiltrado inflamatório granulomatoso difuso, a alta carga fúngica e a extensão das lesões da mucosa, cartilagem, osso e do nariz são indicativos de um agente de alta virulência.

A imuno-histoquímica é um método complementar que pode ser utilizado para melhorar a sensibilidade do diagnóstico histológico, principalmente nas amostras humanas e caninas (Miranda et al., 2011).

O método de ensaio imunoenzimático (ELISA- “*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*”) pode ser utilizado como uma ferramenta de triagem devido a sua sensibilidade e especificidade para a detecção de anticorpos de *Sporothrix* spp. no soro de gatos com esporotricose (Fernandes et al., 2011). Este método é considerado de fácil realização, rápido e de baixo custo, mas sua aplicação na rotina diagnóstica ainda não foi estabelecida.

Técnicas de diagnóstico molecular, como a reação em cadeia da polimerase (PCR – “*Polymerase Chain Reaction*”), são descritas por diversos autores como uma ferramenta para o diagnóstico rápido da esporotricose, que quando disponíveis podem ser uma alternativa ao diagnóstico em casos específicos. Kano e colaboradores (2001) relataram o uso do gene da quitina-sintetase 1 como alvo para a identificação de genes de *Sporothrix* spp. a partir de isolados clínicos de humanos e animais. Hu e colaboradores (2003) descreveram, através de um ensaio realizado em camundongos, uma alta sensibilidade e especificidade da PCR

aninhada, indicando ser um diagnóstico rápido e com precisão suficiente para ser clinicamente útil em pacientes com esporotricose. Knabe e colaboradores (2005) relataram que a técnica de amplificação por PCR utilizando iniciadores específicos para o gene de DNA-topoisomerase II é uma ferramenta útil na identificação rápida de *Sporothrix* sp..

Rodrigues e colaboradores (2015) em seu estudo desenvolveram *primers* específicos para a identificação das espécies de *S. brasiliensis*, *S. schenckii* s. str., *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. pallida*, e *Ophiostoma Stenocereus* a partir de isolados de cultura, além disso, detectaram com sucesso DNA de *S. brasiliensis* e *S. schenckii* s. str. em amostras de tecidos derivados de um modelo murino com esporotricose disseminada, concluindo que estes *primers* espécie-específicos podem ser aplicados na epidemiologia, diagnóstico clínico e estudos experimentais da esporotricose e que, as melhorias nos sistemas primários de diagnóstico e vigilância poderiam facilitar a identificação e o rápido controle de futuros surtos.

O diagnóstico diferencial da esporotricose felina deve incluir infecções bacterianas, outras infecções fúngicas como a criptococose (Welsh, 2003) e a histoplasmose (Souza et al., 2015), neoplasias (Pereira et al., 2015), leishmaniose tegumentar americana (Schubach et al., 2004b; Figueiredo et al., 2008), doenças imunomediadas, doenças alérgicas (Welsh, 2003) e micobacterioses (Silva et al., 2010). Além disso, co-infecções também são relatadas, como bartonelose (Kitada et al., 2014), demodicose (Pereira et al., 2005), entre outras.

### **1.5.2. Aspectos Terapêuticos**

Diferente do que é observado nos seres humanos, o tratamento da esporotricose felina representa um desafio. Em muitos casos, o tempo de tratamento é longo e a administração dos fármacos por via oral é problemática (Pereira et al., 2010). A cura, a falência terapêutica, a recorrência e os efeitos adversos ocorrem independentemente do esquema terapêutico utilizado (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2010). O cetoconazol, o itraconazol, a terbinafina e a anfotericina B desoxicolato, os iodetos de potássio e de sódio, foram descritos no tratamento da esporotricose felina. As terapias adjuvantes tais como a termoterapia e a ressecção cirúrgica das lesões também são utilizadas, porém em menor escala e em situações específicas (Pereira et al., 2009; Gremião et al., 2015).

### ***1.5.2.1 Cetoconazol***

O cetoconazol é um derivado imidazólico que possui um amplo espectro de atividade antifúngica. É um fármaco de baixo custo utilizado no tratamento da esporotricose em cães e gatos. A dose usada na terapêutica da esporotricose felina varia de 5 a 27 mg/kg a cada 12 ou 24 horas via oral (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2010; Schubach et al., 2012).

O cetoconazol atua inibindo as enzimas oxidativas associadas ao citocromo P-450 (lanosterol 14- $\alpha$  demetilase), bloqueando a conversão de lanosterol em ergosterol, produzindo uma alteração na permeabilidade da membrana da célula fúngica. É primariamente fungistático, mas em altas concentrações tem ação fungicida (Jaham et al., 2000; Catalán e Montejo, 2006).

O cetoconazol é bem absorvido pelo trato gastrointestinal, mas requer um pH ácido para maior biodisponibilidade, além disso, é melhor absorvido quando administrado com a refeição. É bem distribuído na pele e tecido celular subcutâneo, a biotransformação é hepática e a eliminação ocorre principalmente através da bile. Anorexia, náusea e vômito são os efeitos adversos mais comumente observados. Até 25% dos gatos apresentam algum grau de anorexia, vômito, apatia ou perda de peso (Heit e Riviere, 1995; Jaham et al., 2000; Greene, 2012).

Schubach e colaboradores (2004a) relataram a cura de gatos apresentando esporotricose com a utilização de cetoconazol na dose de 5 a 10 mg/kg a cada 24 horas. Entretanto, existem relatos de insucesso do cetoconazol na dose de 10 mg/kg no tratamento de gatos com esporotricose (Marques et al., 1993; Nobre et al., 2001).

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).

O cetoconazol pode ser utilizado no tratamento da esporotricose felina, entretanto está associado a uma elevada ocorrência de efeitos adversos quando comparado ao itraconazol, considerado o fármaco de escolha (Gremião et al., 2015).

### ***1.5.2.2 Itraconazol***

O itraconazol é um derivado triazólico sintético, que apresenta um largo espectro de ação nas micoses superficiais e sistêmicas (Nobre, 2002). Foi usado com sucesso no tratamento de várias micoses em cães e gatos como dermatofitose, blastomicose, criptococose, esporotricose, aspergilose, alternariose, feohifomicose e histoplasmose (Jaham et al., 2000; Pereira et al., 2009).

O itraconazol é o fármaco de escolha para o tratamento da esporotricose felina devido a sua efetividade e segurança. Este fármaco, quando comparado ao cetoconazol, apresenta um maior percentual de cura clínica, menor ocorrência de efeitos adversos gastrointestinais e um menor período de tratamento (Pereira et al., 2010). A dose recomendada é de 5 a 27 mg/kg a cada 12 ou 24 horas e a administração deve ser mantida por no mínimo um mês após a cura clínica (Schubach et al., 2012).

O mecanismo de ação do itraconazol é semelhante ao do cetoconazol. É um fármaco primariamente fungistático, podendo ser fungicida em doses elevadas, por este motivo, se não for administrada a dose fungistática por tempo suficiente, podem ocorrer recidivas (Catalán e Montejo, 2006). Embora apresente alta afinidade e seletividade pelas enzimas do citocromo celular fúngico (Heit e Riviere, 1995), o itraconazol apresenta potencial hepatotóxico, sendo recomendado monitoramento das enzimas hepáticas durante o tratamento (Greene e Calpin, 2012).

É um fármaco queratinofílico, lipofílico, e insolúvel em água. Para melhor biodisponibilidade deve ser administrado com alimento contendo gordura. É metabolizado pelo fígado e excretado na urina e fezes (Jaham et al., 2000). Segundo os mesmos autores, os níveis do itraconazol podem ser três a 10 vezes maiores na pele que no plasma, com forte ligação a queratina, resultando em concentrações na pele que podem ser detectadas duas a quatro semanas após a suspensão da terapia. Essa ampla distribuição do fármaco pelos tecidos explica a sua efetividade no tratamento de um grande número de micoses em seres humanos e animais (Bustamante e Campos, 2004; Catalán e Montejo, 2006).

A cura clínica foi relatada em gatos com esporotricose utilizando itraconazol nas doses de 5 a 10 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Peaston, 1993; Schubach et al., 2004a; Crothers et al., 2009; Madrid et al., 2010). Outros autores, relataram a cura clínica de um gato tratado com

itraconazol na dose 15 mg/kg a cada 24 horas, com tempo de tratamento de aproximadamente sete semanas (Hirano et al., 2006).

Num estudo retrospectivo realizado em São Paulo, Rossi e colaboradores (2013) relataram a cura clínica em 100% dos casos (17 gatos) tratados com itraconazol na dose de 10 mg/kg a cada 24 horas, a cura ocorreu independente da forma clínica e não foram relatados efeitos adversos, a recidiva ocorreu em um gato.

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

Apesar do itraconazol ser considerado o fármaco de escolha, alguns casos não apresentam resposta clínica satisfatória. Este fato implica no risco de transmissão do fungo para outros animais e seres humanos, dificulta a adesão do responsável pelo gato ao tratamento, além do aumento do custo (Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2011).

Foi descrito o caso de um felino com esporotricose tratado com itraconazol via oral na dose de 10 mg/kg a cada 24 horas por um período de 4 anos. Este animal apresentava lesões localizadas na região nasal até o órbita por causa não relacionada (Crothers et al., 2009). Foi observada persistência de lesão nodular na ponte nasal após nove meses de tratamento com o mesmo azólico em um gato com esporotricose, o qual obteve a cura após tratamento com itraconazol oral e anfotericina B intralesional (Gremião et al., 2009). O mesmo esquema terapêutico foi instuído em 26 gatos com esporotricose refratária ao itraconazol. Destes, 16 (72,7%) obtiveram a cura clínica e seis (27,3%) apresentaram reativação da lesão, a maioria em mucosa nasal (Gremião et al., 2011).

A epidemia de esporotricose com transmissão zoonótica tornou-se um sério problema de saúde pública no Brasil. A resistência *in vitro* do *Sporothrix* sp. ao itraconazol tem sido relatada, portanto, há a necessidade de estudar possibilidades terapêuticas que sejam bem toleradas e custo-efetivas para enfrentar endemias, como a observada no Brasil e em outros países (Macedo et al., 2015).

### 1.5.2.3 Outros antifúngicos

A terbinafina é um antifúngico pertencente a classe das alilaminas, foi o primeiro agente antifúngico oral com uma ação fungicida primária. 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. A terbinafina não interfere na produção de hormônios esteróides e têm pouco potencial de interação com outros fármacos (Bustamante e Campos, 2011).

Apresenta alta atividade *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* sp. (Kohler et al., 2004). Entretanto, sua resposta terapêutica é considerada satisfatória para esporotricose cutânea, linfocutânea e mucosa em humanos (Hull e Vismer, 1992; Chapman et al., 2004; Francesconi et al., 2009; Heidrich et al., 2011).

Em cães e gatos, sua eficácia é relatada no tratamento das dermatofitoses e micoses superficiais causadas por leveduras (Greene et al., 2012). Em relação aos efeitos adversos, foi observado vômito, presença variável de prurido facial seguido por reação de hipersensibilidade cutânea em gatos (Foust et al., 2007). A dose utilizada para o tratamento da esporotricose felina é 30 mg/kg a cada 24 horas (Schubach et al., 2012).

O uso da terbinafina na dose descrita na literatura, e da associação desta com o itraconazol na dose 5 a 10 mg/kg a cada 24 horas, foi relatado no tratamento da esporotricose felina, apresentando uma efetividade de 5,9% e 7,4% dos casos respectivamente (Schubach et al., 2004a).

O fluconazol é um antifúngico triazólico, que age na inibição da síntese de esteróide fúngico e praticamente não altera a síntese do esteróide dos mamíferos, sendo menos tóxico e melhor absorvido que outros azólicos (Jaham et al., 2000).

O fluconazol é menos eficaz que o itraconazol, sendo utilizado em pacientes humanos que não toleram ou utilizam medicamentos que apresentem interação com o itraconazol. Em humanos, é indicado para as formas cutânea, linfocutânea e ósseo-articular (Schubach et al., 2005).

Existem poucos relatos sobre a sua utilização em gatos. A cura clínica foi relatada em um gato com múltiplas lesões cutâneas e sinais respiratórios com a utilização de fluconazol na dose de 10 mg/kg a cada 24 horas. No entanto, o animal apresentou recidiva com a interrupção do tratamento (Crothers et al., 2009).

#### **1.5.2.4 Novos azólicos**

Dentre os novos triazólicos, o posoconazol, derivado sintético do itraconazol, demonstrou boa resposta aos testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* contra isolados *Sporothrix* spp. e pode representar uma alternativa no tratamento da esporotricose sistêmica em humanos. O ravuconazol demonstrou boa resposta aos testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* contra isolados de *S. brasiliensis*, no entanto, este fármaco ainda não está disponível comercialmente (Marimon et al., 2008b). O Voriconazol, derivado sintético do fluconazol, demonstrou baixa resposta aos testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* contra isolados de *S. brasiliensis* (Borba-Santos et al., 2015).

#### **1.5.2.5 Anfotericina B**

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico obtido do actinomiceto *Streptomyces nodosus*. É dose-dependente, quando utilizada em doses baixas tem ação fungicida e em doses elevadas ação fungistática (Pereira et. al., 2009). A anfotericina B não possui atividade antibacteriana, uma vez que esses organismos não contêm esteróis (Bennet, 2006).

A anfotericina B desoxicolato é utilizada no tratamento de micoses sistêmicas severas ou progressivas, criptococose e outras micoses sistêmicas resistentes a imidazólicos (Greene, 2012), além das formas extracutânea e sistêmica da esporotricose humana e nos casos não responsivos a terapêutica convencional (Kauffman et al., 2007). Este fármaco, administrado por via subcutânea ou intralesional, também é recomendado no tratamento da esporotricose felina refratária ao itraconazol (Gremião et al., 2015).

O mecanismo de ação da anfotericina B se dá pela sua interação com esteróides da membrana celular, o ergosterol, esteróide constituinte exclusivo da parede celular fúngica, e o colesterol da parede celular dos mamíferos. Como consequência, ocorre a formação de poros através das membranas lipídicas, que resulta em alteração da permeabilidade celular, o que permite o escape de constituintes citoplasmáticos, principalmente íons potássio, que provoca

um desequilíbrio eletrolítico e homeostático, resultando na inibição do crescimento e eventualmente em morte celular (Heit e Riviere, 1995; Catalán e Montejo, 2006).

Embora esse fármaco possua maior afinidade pelo ergosterol, muitos efeitos tóxicos que lhe são atribuídos são resultados da sua capacidade em ligar-se ao colesterol e outros constituintes da membrana celular de mamíferos (Fillipin e Souza, 2006; Martinez, 2006).

A maior parte do fármaco é metabolizada localmente nos tecidos e parcialmente no fígado. A excreção é principalmente biliar, mas também ocorre via renal, podendo ser detectada na urina por até sete semanas após a suspensão da terapia (Khoo et al., 1994; Catalán e Montejo, 2006; Greene, 2012).

A administração intravenosa do fármaco em gatos é limitada por causa dos efeitos adversos graves, e porque não há relatos de cura clínica através da utilização deste fármaco em gatos com esporotricose. Administração da anfotericina B intralesional, foi bem-sucedida quando associada ao itraconazol oral em um gato com lesão de pele na região nasal (Gremião et al., 2011). O mesmo protocolo terapêutico foi utilizado em 26 gatos com lesões cutâneas localizadas residuais refratárias ao itraconazol. A cura clínica foi obtida em 72,7% dos casos; entretanto, em 27,3% ocorreu a recidiva das lesões (Gremião et al., 2009).

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. Anfotericina B lipossomal via intravenosa foi utilizada em associação ao itraconazol em gatos com esporotricose refratária a associação de itraconazol e iodeto de potássio e também em gatos sem tratamento prévio, entretanto, nenhum animal obteve a cura clínica com esse esquema terapêutico (Pereira, 2015).

#### ***1.5.2.6 Iodeto de potássio***

O uso de iodetos na esporotricose foi descrito em 1903 por Sabouraud (Rippon, 1988). Estes compostos foram considerados a terapia de eleição na esporotricose cutânea e linfocutânea por mais de 100 anos. Seu uso permanece uma alternativa para o tratamento da esporotricose humana (Macedo et al., 2015), devido ao baixo custo e efetividade (Sterling e Heymann, 2000), principalmente em áreas endêmicas economicamente desfavorecidas (Bustamante e Campos, 2004).

O iodeto de potássio pertence ao grupo químico dos iodetos inorgânicos. É um composto constituído de 76% de halogênio-iodo e 23% de metal alcalino potássio. Em seres humanos, este composto após a 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 e Heymann, 2000).

O mecanismo de ação dos iodetos permanece desconhecido (Kauffman, 1995), mas acredita-se que o iodeto de potássio atue através da modulação da resposta inflamatória (Torres-Mendoza et al., 1997) e aumento da resposta imune (Gougerot, 1950). Alguns autores sugerem que o iodeto de potássio inibe significativamente a quimiotaxia neutrofílica no sangue periférico, embora não tenha sido possível explicar qual parte da quimiotaxia foi alterada (Sterling e Heymann, 2000). Estudos *in vitro* sugeriram que pode haver dano celular da levedura através da conversão de iodeto de potássio em iodo. Essa conversão, por alguma via desconhecida e em concentrações adequadas, poderiam lesionar a levedura *in vivo* (Torres-Mendoza et al., 1997).

O iodeto de potássio continua a ser uma opção terapêutica de primeira ou segunda escolha para o tratamento da esporotricose em humanos. Quando o tratamento com este fármaco é considerado, é importante ter atenção a dose a ser administrada, uma vez que a toxicidade está diretamente relacionada com a dosagem e não ao fármaco. Entretanto, a toxicidade em si não constitui uma razão para abandonar seu uso, já que o conhecimento mais profundo do fármaco pode gerar benefícios ao paciente que não têm acesso ou não podem usar outros medicamentos devido ao alto custo, interações medicamentosas ou mesmo falha terapêutica. Além disso, os efeitos adversos podem ser controlados (Orofino-Costa et al., 2013).

O uso da solução saturada de iodeto de potássio em dose menor que a recomendada pela literatura foi eficaz no tratamento da esporotricose em humanos, entretanto mesmo com o uso de um terço da dose os efeitos adversos foram observados em 64,7% dos pacientes, principalmente o gosto metálico e a intolerância gastrointestinal (Macedo et al., 2015).

A dose do iodeto de potássio recomendada no tratamento da esporotricose felina é de 10 a 20 mg/kg a cada 12 horas por via oral (Schubach et al., 2012). Poucos estudos descrevem o uso de compostos iodados no tratamento felino e os resultados obtidos são controversos (Pereira et al, 2009). Alguns autores descreveram cura clínica com a solução saturada de iodeto de potássio (Dunstan et al., 1986a; Gonzalez Cabo et al., 1989), enquanto outros

relataram insucesso com a mesma terapia, com doses que variaram de 20 a 40 mg/kg a cada 24h (Dunstan et al., 1986a; Mackay et al., 1986; Nobre et al. 2001; Crothers et al., 2009).

Solução saturada de iodeto de potássio é usualmente a apresentação farmacêutica utilizada no tratamento da esporotricose. Como os gatos usualmente rejeitam medicamentos em solução e devido a dificuldade de administração nesta apresentação, foi conduzido um estudo no INI/Fiocruz, no qual 48 gatos com esporotricose foram tratados com iodeto de potássio em cápsulas (15mg/Kg a cada 24 horas), em dose mais baixa que a preconizada na literatura. O percentual de cura obtido neste estudo (48%) foi superior ao descrito previamente por Pereira e colaboradores (2010) para o itraconazol (38%). A ocorrência de efeitos adversos foi observada em 52,1% dos casos, sendo superior ao relatado por Pereira e colaboradores (2010) para o itraconazol (Reis et al., 2012).

Em 38 gatos com esporotricose não responsiva ao itraconazol, a associação oral de itraconazol (50 ou 100 mg/gato a cada 24 horas) e iodeto de potássio, em cápsulas, na dose de 2,5 a 10 mg/kg a cada 24 horas, apresentou resposta clínica satisfatória, com 63,2% de cura clínica num tempo mediano de tratamento de 20 semanas. Emagrecimento, hiporexia e vômitos foram os efeitos adversos clínicos mais observados (Rocha, 2014). Entretanto, casos de falência terapêutica com esta associação também podem ocorrer (Gremião et al., 2015).

### ***1.5.2.7 Iodeto de sódio***

O iodeto de sódio é uma opção no tratamento da esporotricose em gatos (Welsh, 2003; Schubach et al., 2004a). A formulação convencional é a solução saturada e a dose recomendada no tratamento da esporotricose felina é 10 mg/kg a cada 12 horas (Schubach et al., 2012). A solução pode ser administrada no alimento ou de forma direta após a alimentação (Greene e Calpin, 2012).

Os estudos com iodeto de sódio são escassos e a cura clínica foi descrita em poucos casos. A primeira descrição do uso do iodeto de sódio na esporotricose felina na literatura foi feita por Nusbaum e colaboradores (1983), que relataram uma resposta insatisfatória ao iodeto de sódio na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas. O iodeto foi substituído pela associação de 5-fluorocitosina e anfotericina B, porém devido a deterioração neurológica ocorrida durante a terapia foi realizada a eutanásia do gato.

Burke e colaboradores (1983) relataram um caso de esporotricose felina que utilizou a terapia com cetoconazol nas doses de 5-10 mg/kg a cada 12h-24h, alteradas ao longo do tratamento, após suspensão do fármaco houve recidiva da doença. A completa resolução ocorreu com o uso do iodeto de sódio, inicialmente com a dose de 40 mg/kg a cada 12h, o gato apresentou febre, anorexia, e cardiomiopatia congestiva, a terapia foi descontinuada e os parâmetros fisiológicos voltaram a normalidade. O fármaco foi reintroduzido com diminuição da dose para 20 mg/kg a cada 12h, nenhum efeito adverso clínico foi observado com esta dose, houve a completa remissão das lesões, e a cura ocorreu em 3 meses. Nos exames laboratoriais, os parâmetros hematológicos e bioquímicos estavam dentro dos padrões de normalidade.

Peaston (1993) relatou um caso de esporotricose felina com resposta insatisfatória ao tratamento com iodeto de sódio na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas. Após duas semanas de terapia, o animal apresentou agravamento das lesões cutâneas, quando foi iniciada terapia com itraconazol na dose 5 mg/kg a cada 12 horas, ocorrendo a cura clínica do animal após seis semanas.

Nakamura e colaboradores (1996) relataram um caso de esporotricose felina, com resposta insatisfatória ao procedimento de ressecção cirúrgica da lesão e administração tópica de anfotericina B. Com o uso do iodeto de sódio na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas por 8 semanas houve uma melhora temporária. A remissão clínica das lesões foi obtida com a utilização de cetoconazol na dose 50 mg a cada 12 horas.

Em 26 gatos tratados inicialmente com iodeto de sódio em solução, a cura clínica foi observada em seis (23%) casos com a dose de 10 mg/kg a cada 12 horas, efeitos adversos foram observados em 40,5% dos casos, os gatos com lesões cutâneas em três ou mais locais apresentaram uma menor tolerância ao iodeto (Schubach et al., 2004a).

Crothers e colaboradores (2009) relataram uma resposta insatisfatória ao tratamento de um gato com esporotricose com uso da solução de iodeto de sódio a 20% na dose de 20 mg/kg a cada 12 horas, ocorrendo aparecimento de novas lesões durante seis semanas. A remissão das lesões ocorreu após 12 semanas de tratamento com itraconazol na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas. Neste estudo, não foram observadas alterações clínicas.

Os gatos são sensíveis às preparações de iodetos e devem ser cuidadosamente monitorados em busca de evidências de iodismo, como apatia, anorexia, vômito e diarreia (Nobre et al., 2002), outros efeitos também estão relacionados ao seu uso como hipotermia, hipertermia, cardiomiopatia, hiperexcitabilidade, espasmos musculares e ptialismo (Schubach et al., 2012). Em caso de intolerância, o fármaco pode ser suspenso temporariamente e

restituído em doses mais baixas sem subsequentes efeitos (Dunstan et al., 1986b; Yamada et al., 2011). Os gatos apresentam melhor tolerância ao iodeto de sódio que ao iodeto de potássio (De Farias e Giuffrida, 2002).

### ***1.5.2.8 Hipertermia local***

A hipertermia local é usada como tratamento alternativo na esporotricose humana nas formas cutânea e cutâneo-linfática, também é descrita como terapia adjuvante usada na associação com outros métodos terapêuticos em seres humanos (Hiruma et al., 1987; Bustamante e Campos, 2011).

O crescimento de *Sporothrix* sp. é inibido quando a temperatura é igual ou superior a 40°C (Hiruma e Kagawa, 1983; 1986). Este tipo de terapia é recomendado em gestantes e pacientes com intolerância aos efeitos adversos dos iodetos, azólicos e terbinafina (Bustamante e Campos, 2004).

Honse e colaboradores (2010) descreveram o uso da hipertermia local no tratamento de um gato com esporotricose, o animal apresentava uma única lesão cutânea na região torácica e era cooperativo. A cura foi obtida após aplicação, pelo responsável pelo animal, de uma bolsa térmica com temperatura de 40-42°C no local da lesão por 15 minutos duas vezes ao dia durante sete semanas, sendo portanto uma opção terapêutica aos gatos com esporotricose que se demonstrem cooperativos e que apresentem a forma cutânea fixa da doença.

### ***1.5.2.9 Crioterapia***

Esta técnica envolve o congelamento de tecidos biológicos que levam à sua destruição. É indicada para o tratamento de doenças neoplásicas não-responsivas, doenças inflamatórias e doenças degenerativas (de Souza et. al., 2015). Além disso, estudos sobre o tratamento da esporotricose em seres humanos utilizando nitrogênio líquido demonstraram bons resultados (Bargman, 1995; Ferreira et al., 2011).

Ferreira e colaboradores (2011) relataram o uso do nitrogênio líquido como terapia adjuvante em nove pacientes humanos com uma ou duas lesões ativas, que estavam utilizando esquemas terapêuticos com a monoterapia de itraconazol, iodeto de potássio ou associação de itraconazol e terbinafina. Os autores concluíram que a terapia adjuvante com nitrogênio líquido, quando utilizada em doentes com resposta mais lenta aos antifúngicos sistêmicos, reduz o tempo de tratamento, os efeitos adversos e o custo da terapêutica convencional.

De Souza e colaboradores (2015) relataram a eficácia da associação de criocirurgia com o itraconazol oral com redução do tempo de tratamento na esporotricose felina. A cura ocorreu em 11 gatos que receberam criocirurgia em associação ao itraconazol 10 mg/kg a cada 24 horas. Após a criocirurgia a administração do itraconazol foi mantida na mesma dose por mais 4 semanas.

#### ***1.5.2.10 Tratamento Cirúrgico***

A ressecção cirúrgica é descrita em seres humanos e animais após falência do tratamento medicamentoso, embora o tratamento seja primariamente farmacológico (Koga et al., 2003; Corgozinho et al., 2006; Gremião et al., 2006; Hirano et al., 2006).

Gremião e colaboradores (2006) relataram o caso de um gato com esporotricose que, após 19 meses de tratamento regular com itraconazol (20 mg/kg/dia), apresentou uma nova lesão localizada na bolsa escrotal. Devido à persistência da lesão por cinco meses, foi realizada com sucesso a exérese total da bolsa escrotal e orquiectomia bilateral. *Sporotrix* sp. foi isolado através dos fragmentos de lesão cutânea da bolsa escrotal e testículo, assim como o exame histopatológico dos fragmentos evidenciaram estruturas compatíveis com *Sporotrix* spp..

## 2. JUSTIFICATIVA

A endemia de esporotricose com transmissão zoonótica relacionada a gatos permanece um problema de saúde pública em algumas regiões do Brasil, principalmente no Rio de Janeiro.

O tratamento de gatos com esporotricose é difícil em decorrência de vários fatores, dentre eles, opções terapêuticas limitadas, a ocorrência de falhas terapêuticas com o fármaco de eleição, além do custo elevado.

Tradicionalmente, as soluções de iodeto de sódio e de potássio eram utilizadas no tratamento da esporotricose felina. No entanto, o uso desta forma farmacêutica é limitado principalmente pela dificuldade de administração e ocorrência de efeitos adversos com a dose preconizada na literatura.

Recentemente, a utilização de iodeto de potássio em cápsulas em dose inferior a da literatura permitiu a obtenção de resultados satisfatórios (Reis et al., 2012), com um índice de cura superior ao do itraconazol no tratamento de gatos com esporotricose. Em relação ao iodeto de sódio, poucos estudos descreveram a sua utilização, a cura clínica foi observada em poucos casos e a efetividade do fármaco na forma em cápsulas não foi relatada.

Portanto, os fatores que levaram a elaboração deste estudo foram, a necessidade de ampliar as opções terapêuticas disponíveis através de uma forma farmacêutica viável e de menor custo comparada ao fármaco de eleição, além da possibilidade de redução dos efeitos adversos em decorrência da utilização de uma dose inferior que a descrita na literatura.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar a resposta terapêutica ao iodeto de sódio em gatos com esporotricose, atendidos no Lapclin-Dermzoo - INI/Fiocruz.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Descrever a efetividade do iodeto de sódio no tratamento da esporotricose felina;
- Descrever os efeitos adversos clínicos e laboratoriais observados nos gatos submetidos ao tratamento proposto;
- Descrever a frequência dos desfechos;
- Descrever o tempo de tratamento até a alta nos gatos submetidos ao tratamento proposto.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS

**Cura clínica:** cicatrização completa da lesão e remissão de todos os sinais clínicos relacionados à esporotricose inicialmente apresentados.

**Alta:** suspensão definitiva do tratamento um mês após a cura clínica do animal.

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

**Piora clínica:** surgimento de novas lesões ou progressão das lesões existentes durante o tratamento, determinada pelo aumento do tamanho, da descamação, da infiltração e eritema da lesão com aparecimento ou exacerbação de crostas. Progressão ou exacerbação dos sinais clínicos respiratórios relacionados a esporotricose.

**Falha terapêutica:** estagnação do quadro clínico em duas revisões consecutivas (dois meses), piora do quadro clínico independente do tempo de tratamento e/ou ocorrência de alterações clínicas e/ou laboratoriais graves durante o tratamento proposto.

**Recidiva:** reaparecimento da(s) lesão(ões) no mesmo local observado anteriormente no período que corresponde ao tempo de seguimento pós-terapêutico.

**Perda de seguimento terapêutico:** não comparecimento para avaliação clínica/laboratorial em duas revisões mensais consecutivas.

### 4.2. DESENHO DO ESTUDO

Foi realizado um estudo de coorte observacional de gatos com esporotricose.

### **4.3. CASUÍSTICA**

A população do estudo foi constituída por gatos com diagnóstico de esporotricose acompanhados no Lapclin-Dermzoo – INI/Fiocruz no período de setembro de 2014 a janeiro de 2016.

### **4.4. AMOSTRA**

Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por gatos que preencheram os critérios de elegibilidade e cujos responsáveis autorizaram a participação do gato no estudo através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (anexo A).

### **4.5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

#### **4.5.1. Critérios de Inclusão**

- Diagnóstico definitivo de esporotricose através do isolamento de *Sporothrix* sp. em meio de cultura;
- Ausência de tratamento prévio da esporotricose com antifúngicos orais;
- Peso mínimo de 2 kg;
- Pacientes com idade superior a 6 meses e inferior a 12 anos.

#### **4.5.2. Critérios de Exclusão**

- Gestação;
- Presença de alterações clínicas classificadas como igual ou superior a Grau 3 no primeiro atendimento (anexo B) e/ou alterações laboratoriais classificadas como Grau 3 (anexo C) e/ou moderado (anexo D) ou superior no primeiro atendimento (anexos C e D);
- Presença de outras doenças ativas na avaliação clínica.

## **4.6. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO**

O estudo foi realizado no Lapclin-Dermzoo em colaboração com o Serviço de Farmácia (Sefarm), Laboratório de Micologia (Lab-Micol), Serviço de Anatomia Patológica (SAP), Seção de Hematologia (Shem) e Bioquímica (Sbioq) do INI/Fiocruz.

## **4.7. PROCEDIMENTOS DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO**

Os animais foram submetidos mensalmente a exame clínico geral e coleta de amostras biológicas para exames laboratoriais (sangue, exsudato de lesão cutânea, e/ou secreção nasal), além de documentação fotográfica digital.

### **4.7.1. Exame Clínico**

O exame clínico físico foi realizado em todas as consultas e incluiu a avaliação do estado geral, palpação de linfonodos, pesagem do animal e inspeção de mucosas, pêlos e pele, observando-se o tipo, localização e a distribuição das lesões.

O estado geral foi classificado como bom, quando o animal apresentou escore corporal ideal, estado de hidratação normal e comportamento ativo; regular, quando o animal apresentou escore corporal magro, grau de desidratação leve a moderada e comportamento deprimido; e péssimo, quando o animal apresentou escore corporal caquético, elevado grau de desidratação e comportamento apático.

A presença e a distribuição de lesões cutâneas foram classificadas em grupos: L0 (ausência de lesão cutânea), L1 (lesão cutânea em um local), L2 (lesões cutâneas em dois locais não contíguos) e L3 (lesões cutâneas em três ou mais locais não contíguos) de acordo com Schubach e colaboradores (2004a).

#### **4.7.2. Coleta de Sangue**

A coleta de sangue foi realizada em todas as consultas, para a realização de hemograma completo e bioquímica sérica (uréia, creatinina, alanina aminotransferase – ALT, aspartato aminotransferase – AST, fosfatase alcalina – FA).

Para a realização de coleta de sangue, os gatos foram submetidos à sedação com cloridrato de quetamina 10% (10–15 mg/kg) associado ao maleato de acepromazina 1% (0,1 mg/kg) na mesma seringa agulhada descartável 0,70x25 mm (22G), via intramuscular no membro pélvico. Após tricotomia e antissepsia local com álcool a 70%, foram coletados aproximadamente 5 mL de sangue total da veia jugular externa, com seringa descartável agulhada (0,70x25 mm).

#### **4.7.3. Coleta de Secreção Nasal**

Nos animais que apresentaram lesão na mucosa nasal na consulta de inclusão, foi realizada a coleta de secreção em uma das narinas por meio de *swab* estéril, semeado em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e ágar Mycosel, e encaminhado para o Lab-Micol para realização da cultura micológica.

#### **4.7.4. Coleta de exsudato de lesão**

Na consulta de inclusão, foi coletado exsudato através de *swab* estéril, diretamente da lesão cutânea ulcerada, semeado em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e ágar Mycosel, e enviado para o Lab-Micol para realização da cultura micológica.

#### **4.7.5. Documentação fotográfica digital**

Os gatos foram fotografados em todas as consultas para identificação, acompanhamento e registro da evolução clínica.

## **4.8. TRATAMENTO**

O tratamento consistiu na administração de cápsulas de iodeto de sódio na dose de 5 mg/kg por via oral a cada 24h. Trinta e cinco cápsulas de iodeto de sódio eram fornecidas mensalmente pelo Lapclin-Dermzoo, tendo sido administradas pelos responsáveis dos animais nos seus domicílios.

Na ausência de resposta clínica satisfatória e de efeitos adversos avaliados na consulta de seguimento, a dose foi aumentada para 10 mg/kg a cada 24h. Os animais que apresentaram efeitos adversos clínicos classificados como Grau 3 (anexo B) e/ou laboratoriais classificados como Grau 3 (anexo C) e/ou moderado (anexo D) tiveram a medicação interrompida por sete dias com reintrodução com a dose de 2,5 mg/kg a cada 24h após esse período.

## **4.9. SEGUIMENTO TERAPÊUTICO**

Durante o tratamento, o animal foi acompanhado através de consultas mensais, quando foram realizadas avaliações clínicas e laboratoriais (hemograma completo e bioquímica). Além disso, a equipe do estudo entrou em contato telefônico com responsável pelo gato semanalmente para acompanhamento.

Animais que apresentaram estagnação do quadro clínico em duas revisões consecutivas (dois meses), piora do quadro clínico independente do tempo de tratamento e/ou ocorrência de efeitos adversos clínicos graves durante o tratamento, tiveram como desfecho a falha terapêutica e foram retirados do estudo, sendo mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico no Lapclin-Dermzoo.

#### **4.10. CRITÉRIOS PARA A INTERRUPÇÃO DEFINITIVA DO PROTOCOLO PREVISTO**

- Por decisão do responsável pelo paciente;
- Gestação durante o estudo;
- Uso de terapia concomitante com agentes corticoesteróides e outros agentes antifúngicos;
- Alterações clínicas classificadas como Grau 4 (anexo B) e/ou alterações laboratoriais classificadas como Grau 4 (anexo C) e/ou grave (anexo D);
- Falha terapêutica.

#### **4.11. CRITÉRIOS DE CURA**

O critério adotado para definir a cura clínica foi a cicatrização completa da lesão e remissão de todos os sinais inicialmente apresentados. A terapia antifúngica oral com iodeto de sódio foi mantida por um mês após a cura clínica, quando o animal então recebeu alta.

#### **5. DESFECHOS**

- Alta
- Falha terapêutica
- Óbito (em decorrência da esporotricose)

#### **6. SEGUIMENTO PÓS-TERAPÊUTICO**

Dois meses após a alta, os animais retornaram ao Lapclin-Dermzoo e foram submetidos a exame clínico geral e exame laboratorial, além de documentação fotográfica digital.

Em casos de recidiva, o animal foi mantido em acompanhamento clínico e terapêutico no Lapclin-Dermzoo.

## **7. ARMAZENAMENTO DE DADOS**

Os dados foram armazenados em banco de dados informatizado, *Epidata software* v3.1, sendo a análise realizada com auxílio do programa *R-software for Windows* (v 3.2.2).

## **8. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS**

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, acesso à rua, estado reprodutivo, estado geral, presença de linfadenopatia, presença de lesão cutânea, distribuição das lesões cutâneas, localização das lesões, aspecto clínico das lesões, acometimento de mucosas, presença de sinais respiratórios, ocorrência de efeitos adversos clínicos, laboratoriais e desfecho) e as medidas de tendência central para as variáveis quantitativas (idade e peso, dose, tempo de tratamento até a alta).

## **9. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Os procedimentos do estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz (CEUA – Fiocruz), sob a licença LW-56/13 (anexo E).

## 10. RESULTADOS

### 10.1. Características clínicas

Foram incluídos no estudo 28 gatos, sendo 22 machos (78,6%). A idade variou de sete meses a 11 anos (média= 38,9 meses; mediana= 30 meses) e o peso de 2,3 a 5,7 kg (média= 3,9 kg; mediana= 4 kg).

Segundo informação dos responsáveis pelos animais no momento do primeiro atendimento, 20 animais tinham acesso a rua (71,4%), sendo 16 machos (80%).

Dos animais incluídos no estudo, 19 não eram castrados (67,9%), destes 18 eram machos (94,7%).

Vinte e cinco gatos (89,3%) apresentavam bom estado geral e três (10,7%) estado geral regular.

Na avaliação da distribuição das lesões cutâneas, 16 animais (57,1%) foram classificados no grupo L3, nove animais (32,1%) no grupo L1, três animais (10,7%) no grupo L2.

Em relação a localização das lesões no primeiro atendimento, todos os gatos apresentavam lesão cutânea, sendo sua maior ocorrência nos membros anteriores (60,7%), membros posteriores (53,5%), face (50%), orelha (32,1%), plano nasal (32,1%), nariz (17,9%), região cervical (14,3%), abdomen (10,7%), tórax (7,1%), região lombar (7,1%), cauda (7,1%) e região ocular (3,6%). Em 78,6% dos casos foi observada lesão na mucosa nasal (Quadro 1).

**Quadro 1: Distribuição das características clínicas observadas na consulta de inclusão nos 28 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

Gato	Estado geral	Distribuição das lesões cutâneas	Localização das lesões cutâneas	Aspectos clínicos das lesões	Lesão em Mucosa nasal
1	Bom	L1	MPE	Úlcera	Não
2	Bom	L1	PESCOÇO	Úlcera	Não
3	Bom	L2	MAE; MPE	Úlcera	Não
4	Bom	L3	Face; PN; MAE; MPD; MPE; Lombo	Úlcera; Nódulo; Goma	Sim
5	Bom	L1	MPE	Úlcera	Não
6	Bom	L3	Nariz; PN; PESCOÇO; Abdômen	Úlcera; Tumoração	Sim
7	Bom	L3	OrD; MAE; MPE	Úlcera	Não
8	Bom	L1	Nariz; PN	Úlcera; Nódulo	Sim
9	Bom	L2	OrE; PESCOÇO	Úlcera	Sim
10	Bom	L3	OrE; Face; Nariz; MAE	Úlcera; Nódulo	Sim
11	Bom	L3	OrD; OrE; Face; PN; MAE; MPD	Úlcera; Nódulo; Goma; Tumoração	Sim
12	Regular	L3	OrD; OrE; OlhE; Face; Nariz; MAD; MAE;	Úlcera; Nódulo; Goma	Sim
13	Bom	L3	OrD; OrE; Face; Tórax; Abdômen; Cauda; MAD; MAE; MPE	Úlcera; Nódulo; Goma; Tumoração	Sim
14	Regular	L3	OrD; OrE; Face; PESCOÇO; Tórax; MAD; MAE; MPD	Úlcera	Sim
15	Bom	L3	Face; PN; MAD; MPD	Úlcera; Nódulo	Sim
16	Bom	L3	OrD; OrE; Face; PN; MAD; MAE; MPD; MPE	Úlcera; Tumoração	Sim
17	Bom	L3	Face; MAD; MAE; MPD; MPE	Úlcera	Sim
18	Bom	L2	Face; Nariz; PN	Úlcera; Nódulo	Sim
19	Bom	L1	PN;	Nódulo	Sim
20	Regular	L3	PN; MAD; MPD	Úlcera	Sim
21	Bom	L3	OrD; OrE; Face; MAD; Lombo	Úlcera	Não
22	Bom	L3	Face; MPD; MPE	Úlcera; Nódulo	Sim
23	Bom	L1	Abdomem	Úlcera	Sim
24	Bom	L3	Face; MAD; MAE	Úlcera	Sim
25	Bom	L1	MAE	Úlcera	Sim
26	Bom	L1	MPE	Úlcera	Sim
27	Bom	L3	Face; Cauda; MAD; MAE; MPD	Úlcera; Nódulo	Sim
28	Bom	L1	MAD	Úlcera	Sim

**Legenda:** L1= lesão cutânea em um local, L2= lesões cutâneas em dois locais não contíguos; L3=lesões cutâneas em três ou mais locais não contíguos; MAE: membro anterior esquerdo; MAD: membro anterior direito;MPE: membro posterior esquerdo; MPD= membro posterior direito; PN=plano nasal; OrD: orelha direita; OrE: orelha esquerda; OlhE: olho esquerdo.

Em relação aos tipos de lesões cutâneas as úlceras foram observadas em 96,4% dos casos, seguido por nódulos em 39,3%, gomas em 17,9% e tumoração em 14,3% dos gatos. Em alguns casos, um mesmo animal apresentou mais de um tipo de lesão cutânea concomitantemente (Tabela 1).

**Tabela 1: Frequência das lesões cutâneas de acordo com o aspecto clínico observado nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

Aspectos clínicos das lesões cutâneas	Gatos (n=28)	%
Úlcera	14	50
Úlcera e nódulo	6	21,4
Úlcera, nódulo, goma e tumoração	2	7,2
Úlcera, nódulo e goma	2	7,2
Úlcera e tumoração	2	7,2
Úlcera e goma	1	3,5
Nódulo	1	3,5

Dos vinte e dois animais (78,6%) que apresentavam acometimento em mucosa nasal, 18 (81,8%) apresentavam sinais respiratórios, sendo relatado espirros em 12 casos (66,7%), dispneia em 11 (61,1%) e rinorréia em 11 (61,1%). A rinite funcional (obstrução nasal) estava presente em 17 casos (60,7%). Mais de um sinal respiratório foi observado concomitantemente em um mesmo animal (Tabela 2).

**Tabela 2: Frequência dos sinais respiratórios observados nos gatos com acometimento da mucosa nasal submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

Sinais respiratórios	Gatos (n=18)	%
Espirros, Dispneia, Rinorreia, Rinite funcional	9	50
Rinite funcional	5	27,7
Espirros, Rinorreia e Rinite funcional	2	11,1
Espirros e Dispneia	1	5,6
Dispneia e Rinite funcional	1	5,6

Catorze animais (50%) apresentavam linfadenopatia generalizada, seis (21,4%) linfadenopatia regional e oito animais (28,6%) não apresentavam linfadenopatia. Sete animais (25%) apresentaram miíase durante o tratamento.

## 10.2. Frequência dos desfechos e características terapêuticas

Dos 28 gatos incluídos, em sete casos (25%) houve perda de seguimento terapêutico, dos quais 57,1% não completaram um mês de tratamento, e dois gatos (7,1%) vieram a óbito por causa não conhecida. Dos 19 restantes, a cura clínica foi observada em seis gatos (31,6%), em 13 (68,4%) foi observada falha terapêutica (Figuras 1 e 2).

O tempo de tratamento até a alta variou de 17,9 a 39 semanas (média=24,3; mediana=22,6 semanas).

Os gatos receberam inicialmente a dose de 5 mg/kg. Entretanto, em seis casos (31,6%) a dose foi aumentada para 10 mg/kg, dos quais dois animais (33,3%) tiveram como desfecho a alta e não apresentaram efeitos adversos; em quatro animais (66,7%) ocorreu a falha terapêutica, sendo que um apresentou efeitos adversos clínicos (hiporexia e emagrecimento) com o aumento da dose (Figuras 3 e 4).

Dos gatos que tiveram como desfecho a falha terapêutica, a maioria (77%) foi devido à piora, seguida por estagnação do quadro clínico (23%), mesmo nos casos nos quais a dose do iodeto de sódio foi aumentada para 10mg/kg. Em dois gatos (15,3%) que apresentavam lesões cutâneas e em mucosa nasal concomitantemente, foi observada a cicatrização das lesões cutâneas após nove semanas de tratamento. Entretanto, ocorreu a persistência da lesão em mucosa e dos sinais respiratórios por 21 e 36 semanas respectivamente, mesmo com o aumento da dose do fármaco (Figuras 5 e 6).

Em relação a administração do fármaco, 61,9% dos responsáveis pelos animais informaram que o mesmo foi administrado com a abertura da cápsula e adição do conteúdo à ração úmida para gatos; 19% informaram que realizaram a abertura da cápsula e misturaram o conteúdo da cápsula (pó) na água, fornecendo ao animal com o auxílio de uma seringa; e 14,3% informaram que o mesmo foi administrado de forma direta (cápsula inteira) (Tabela 3).

**Tabela 3: Relação entre o método de fornecimento da cápsula e os desfechos nos gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

Método	Desfecho		
	Alta (n=6)	Falha (n=13)	Total (n=19)
Com alimento	4 (21%)	9 (47,4%)	13 (68,4%)
Misturado na água	1 (5,3%)	2 (10,5%)	3 (15,8%)
Cápsula inteira	1 (5,3%)	2 (10,5%)	3 (15,8%)

Dos sete gatos que apresentaram miíase durante o tratamento, quatro (57,1%) tiveram como desfecho a falha terapêutica, um óbito por causa não conhecida (14,3%) e em dois casos (28,6%) houve perda de seguimento terapêutico.

A avaliação após a alta foi realizada em cinco gatos dos seis que obtiveram a alta. Destes, quatro (66,6%) permaneciam sem sinais clínicos da esporotricose e um (16,7%) apresentou recidiva com presença de lesão em mucosa nasal e sinais respiratórios dois meses após a alta.

### 10.3. Efeitos adversos clínicos

Dos 19 gatos que obtiveram o desfecho, 10 (52,6%) apresentaram efeitos adversos clínicos relacionados ao tratamento. Independentemente da dose ou do tempo de administração do fármaco, os efeitos mais observados foram emagrecimento (70%), hiporexia (50%), apatia (40%), vômito (40%), anorexia (20%) e diarreia (10%). Mais de um efeito adverso clínico foi observado concomitantemente em um mesmo animal (Tabela 4).

**Tabela 4: Frequência dos efeitos adversos clínicos observados nos 19 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

<b>Efeitos adversos clínicos</b>	<b>Gatos (n=10)</b>	<b>%</b>
Apatia	2	20
Hiporexia e emagrecimento	2	20
Hiporexia, diarreia e emagrecimento	1	10
Hiporexia, vômito e emagrecimento	1	10
Hiporexia, anorexia, apatia, vômito e emagrecimento	1	10
Anorexia e emagrecimento	1	10
Apatia, vômito e emagrecimento	1	10
Vômito	1	10

#### **10.4. Efeitos adversos laboratoriais**

Nos exames laboratoriais prévios ao início do tratamento realizados nos 19 gatos que obtiveram o desfecho foram observadas alterações hematológicas em três animais (15,7%). Dois gatos apresentaram alterações classificadas como grau 1 e um gato apresentou alteração classificada como grau 1 e 2. Não foram observadas alterações nas dosagens bioquímicas séricas nos exames prévios ao início do tratamento (Quadro 2).

Nos exames laboratoriais ao longo do seguimento terapêutico, foram observados alterações hematológicas em oito animais (42,1%). Destes, seis gatos (75%) apresentaram alterações classificadas como grau 1, um (12,5%) alterações classificadas como graus 1 e 2 e um (12,5%) alterações classificadas como graus 2 e 3. Foram observadas alterações nas dosagens bioquímicas séricas em três animais (15,7%): dois animais (66,7%) apresentaram alterações leves e um animal (33,3%) apresentou alterações moderada e grave. Não foi observada alteração da função hepática ao longo do tratamento (Quadro 2).

Nos exames laboratoriais realizados em cinco animais no seguimento após a alta, os parâmetros hematológicos permaneceram dentro dos limites de normalidade. Em relação aos parâmetros bioquímicos, dois (40%) animais apresentaram leve aumento da creatinina sérica.

**Quadro 2: Distribuição dos efeitos adversos clínicos e laboratoriais e desfechos observados em 19 gatos com esporotricose submetidos ao tratamento com iodeto de sódio em cápsulas.**

Gato	Sexo	Idade (meses)	Peso (Kg)	Efeitos adversos clínicos	Consulta	Alteração hematológica	Alteração função renal	Aumento da dose	Desfecho
1	M	24	3,3	Apatia	1/2	Ht= 23,1 (G1) Hb= 6,8 (G2)	-	Não	Falha terapêutica
					2/2	Hb= 7,5 (G1)	-		
2	M	17	4,4	Hiporexia, Diarréia, Emagrecimento	3	-	-	Não	Falha terapêutica
4	M	30	5,7	Vômito	2/9	Ht= 23,4 (G1)	-	Sim	Falha terapêutica
5	M	18	3,3	-	5	-	-	Não	Alta
6	M	24	5,5	Hiporexia, Anorexia, Apatia, Vômito e Emagrecimento	2/3	Ht= 22 (G1) Hb= 7,5 (G1)	-	Não	Falha terapêutica
					3/3	Ht= 19,1 (G2) Hb= 6,6 (G2)	U= 412 (moderado) Cr= 7,94 (grave)		
7	M	96	5,2	-	8	-	-	Sim	Alta
11	M	8	2,3	-	2	-	-	Não	Falha terapêutica
13	M	60	4,4	-	1/2	Ht= 23 (G1) Hb= 7,5 (G1)	-	Não	Falha terapêutica
					2/2	Ht= 23,6 (G1)	-		
15	M	12	4,3	Hiporexia e Emagrecimento	2	-	-	Não	Falha terapêutica
16	M	12	3,7	Hiporexia e Emagrecimento	3	-	-	Sim	Falha terapêutica
17	M	36	3,3	Apatia	2	-	-	Não	Falha terapêutica
18	F	60	4,5	Hiporexia, Vômito e Emagrecimento	7	-	-	Sim	Falha terapêutica
19	M	72	4,3	-	2/6	-	Cr= 1,9 (leve)	Sim	Alta
					3/6	-	Cr= 1,84 (leve)		
					4/6	-	Cr= 1,89 (leve)		
					5/6	-	Cr= 1,97 (leve)		
					6/6	-	Cr= 1,84 (leve)		
Pós alta	-	Cr= 1,80 (leve)							
20	F	132	2,7	-	3/6	Ht= 23,8 (G1)	-	Não	Alta
21	M	15	3,5	Anorexia e Emagrecimento	2/2	Hb= 7,7 (G1) Ht= 20,3 (G1)	-	Não	Falha terapêutica
					4/5	-	Cr= 1,68 (leve)		
23	F	36	4	-	5/5	Ht= 23,7 (G1)	Cr= 1,73 (leve)	Não	Alta
					Pós alta	-	Cr= 1,77 (leve)		
25	M	30	3,9	Apatia, Vômito e Emagrecimento	7	-	-	Não	Alta
26	M	12	4	-	1/2	Hb= 7,3 (G1)	-	Não	Falha terapêutica
27	M	48	5,1	-	1/6	Hb= 7,7 (G1)	-	Sim	Falha terapêutica
					6/6	Hb= 5,9 (G3) Ht= 19 (G2)	-		

**Legenda:** Hb= hemoglobina, Ht= hematócrito, U= uréia, Cr= creatinina, G1=Grau 1, G2= Grau 2, G3= Grau 3, G4 grau 4.



**Figura 1:** Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos / INI, apresentando nódulo ulcerado no plano nasal.



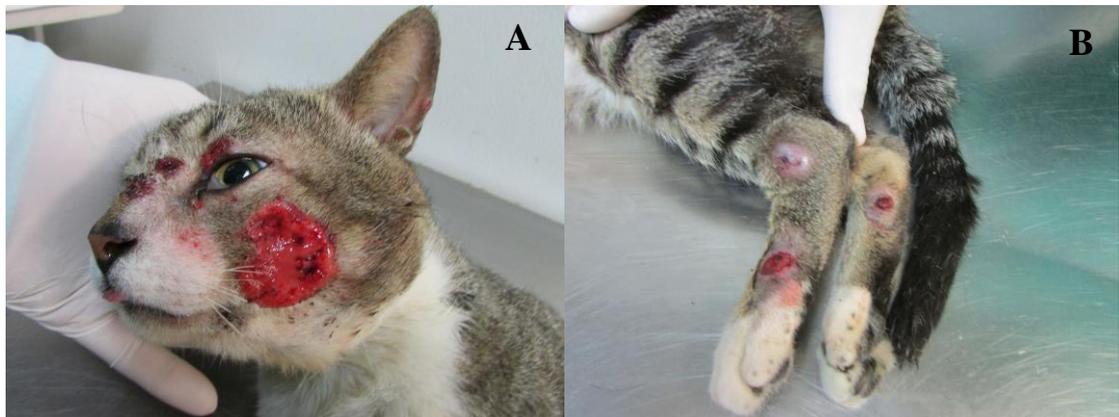
**Figura 2:** Gato atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos / INI, no momento da alta após 20 semanas com a terapia de iodeto de sódio em cápsulas (5 mg/kg).



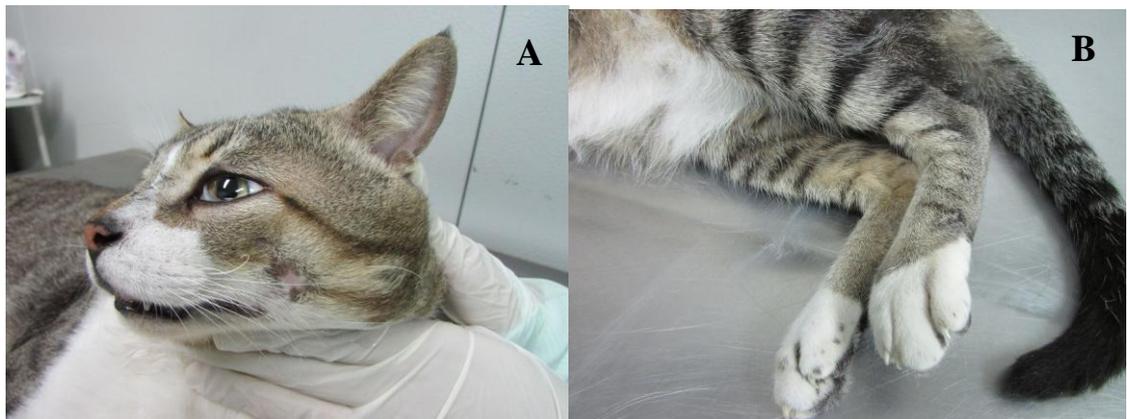
**Figura 3:** Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos / INI, apresentando úlcera no membro anterior esquerdo.



**Figura 4:** Gato atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos / INI, no momento da alta após 39 semanas com a terapia de iodeto de sódio em cápsulas (10 mg/kg).



**Figura 5: Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando lesões ulceradas na face (A) e membros posteriores (B).**



**Figura 6: Gato com esporotricose atendido no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos/INI, apresentando cicatrização das lesões cutâneas da face (A) e dos membros posteriores (B) após nove semanas de tratamento com iodeto de sódio em cápsulas (5 mg/kg). Animal teve como desfecho falha terapêutica devido à persistência da lesão em mucosa nasal e sinais respiratórios após 36 semanas de tratamento com iodeto de sódio em cápsulas (10 mg/kg).**

## 11. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos sobre terapêutica da esporotricose felina têm sido realizados pelo grupo de pesquisa do Lapclin-Dermzoo-INI/Fiocruz em virtude da epidemia que ocorre na região metropolitana do Rio de Janeiro desde 1998. Ao longo desse tempo, têm sido descritos estudos utilizando principalmente cetoconazol, itraconazol, iodeto de potássio e anfotericina B desoxicolato. Os principais objetivos têm sido aumentar os índices de cura clínica e buscar novas opções de tratamento. No entanto, apesar de todos os fármacos descritos acima apresentarem diferentes graus de efetividade no tratamento da esporotricose felina, casos de falha terapêutica e óbito ocorrem com uma frequência acima do desejado. Além disso, o custo do tratamento varia e muitas vezes dita a escolha entre um ou outro protocolo terapêutico na rotina de tratamento.

No presente estudo, foi descrita a resposta terapêutica ao iodeto de sódio em cápsulas em 28 gatos com esporotricose atendidos no Lapclin-Dermzoo-INI/Fiocruz no período de setembro de 2014 a janeiro de 2016.

Em estudos clínicos e epidemiológicos sobre esporotricose felina conduzidos no Lapclin-Dermzoo, a idade mediana dos gatos foi 24 meses e o peso mediano variou de 3,6 a 3,8 kg (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2010; Reis et al., 2012). Neste estudo, a maioria dos gatos apresentava bom estado geral, corroborando com os estudos de Pereira e colaboradores (2010) e Reis e colaboradores (2012). Além disso, a idade mediana foi 30 meses, similar a descrita nos estudos supracitados realizados no Rio de Janeiro, e o mesmo ocorreu com o peso. A prevalência de machos, adultos jovens, não castrados e que têm acesso irrestrito à rua corrobora com os achados previamente descritos em estudos de esporotricose felina na mesma região (Pereira et al., 2014).

As lesões mais frequentemente observadas em gatos com esporotricose são nódulos e úlceras, geralmente localizadas na cabeça, extremidades dos membros e cauda. Quanto a distribuição das lesões cutâneas, a maioria dos gatos apresenta lesões em três ou mais locais não contíguos (Schubach et al., 2004a). Neste estudo, a distribuição, localização e aspecto clínico das lesões foram semelhantes aos relatados na literatura (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2010, Reis et al., 2012). Adicionalmente, extensas áreas de necrose podem se

desenvolver, ocorrendo a exposição do tecido muscular e ósseo (Rosser e Dunstan 2006), assim como é relatada a ocorrência de miíase (Pereira et al., 2015), conforme observado neste estudo.

Na esporotricose felina o envolvimento das mucosas é frequente, especialmente a mucosa nasal, associado a presença de sinais extracutâneos como espirros, rinorréia e dispneia (Schubach et al., 2004a, Reis et al., 2012). A maioria dos animais incluídos apresentava lesão na mucosa nasal. Sinais extracutâneos respiratórios como espirros, dispneia, rinorréia e rinite funcional obstrutiva parcial ou total, também foram observados neste estudo. Aumento dos linfonodos também pode estar presente nos gatos com esporotricose (Schubach et al., 2004a), como observado neste estudo.

Em relação a terapêutica, o itraconazol permanece como o fármaco de escolha no tratamento da esporotricose felina, devido a sua efetividade e segurança quando comparado aos demais agentes antifúngicos (Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2015). Apesar disso, falha, baixos percentuais de cura e longo tempo de tratamento têm sido relatados (Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2011). O iodeto de potássio em cápsulas como monoterapia (Reis et al., 2012) ou em associação ao itraconazol em casos refratários (Rocha, 2014) tem sido efetivo em gatos com esporotricose. Devido aos resultados satisfatórios com o iodeto de potássio em cápsulas e em busca de novas opções terapêuticas, foi avaliada neste estudo a resposta terapêutica do iodeto de sódio no tratamento da esporotricose felina.

Em relação ao tratamento da esporotricose felina, apesar da maioria dos estudos terem sido relatados pelo nosso grupo de pesquisa, a comparação entre os resultados apresenta limitações devido às diferenças do desenho do estudo.

Baseado nos achados de Reis e colaboradores (2012) que demonstraram a efetividade do iodeto de potássio utilizando a formulação em cápsulas, em doses inferiores às previamente descritas (2,5-20 mg/kg); foi utilizada no presente estudo iodeto de sódio nesta mesma formulação, devido a maior conveniência e facilidade na administração comparada ao fármaco em solução, uma vez que os gatos frequentemente rejeitam soluções por via oral.

Neste estudo foi utilizado o iodeto de sódio na dose inferior a literatura (5 mg/kg a cada 24 horas) com o objetivo de reduzir os efeitos adversos relacionados ao fármaco. Com a utilização da dose preconizada na literatura (10mg/kg a cada 12 horas), a cura clínica foi descrita em seis gatos, entretanto a ocorrência de efeitos adversos foi elevada (40,5%) (Schubach et al., 2004a). E nos estudos que utilizaram dose superior a da literatura (20-40 mg/kg a cada 12-24 horas) os animais tiveram resposta insatisfatória, com agravamento e

aparecimento de novas lesões, além de efeitos adversos (Burke et al, 1983; Nusbaum et al., 1993; Peaston, 1993; Crothers et al., 2009).

A taxa de cura descrita neste estudo foi superior as relatadas por Schubach e colaboradores (2004a) para o iodeto de sódio em solução e por Pereira e colaboradores (2010) para monoterapia com cetoconazol, e inferior que a dos estudos anteriores da mesma região endêmica utilizando monoterapia com itraconazol (Pereira et al., 2010) ou iodeto de potássio (Reis et al., 2012). Neste estudo, o índice de gatos com presença de lesões em mucosa nasal e de sinais respiratórios foi superior ao observado por Reis e colaboradores (2012), o que poderiam ser fatores que favoreceram o alto percentual de falha terapêutica, pois segundo Pereira e colaboradores (2010), a presença de sinais respiratórios na esporotricose felina está associada a falência terapêutica. Em animais que apresentavam lesão cutânea e em mucosa nasal concomitantemente, foi observada melhora das lesões cutâneas e persistência da lesão em mucosa, assim como dos sinais respiratórios, mesmo com o aumento da dose (10 mg/kg), evidenciando que as lesões mucosas são de difícil resolução, o que corroboram com os achados de Gremião e colaboradores (2015).

Dos gatos que tiveram como desfecho a falha terapêutica, a maioria foi devido à piora, seguida por estagnação do quadro clínico, mesmo nos casos nos quais a dose do iodeto de sódio foi aumentada para 10mg/kg. No estudo conduzido por Reis e colaboradores (2012), a frequência de falha terapêutica foi inferior a do presente estudo e devido a estagnação do quadro clínico, apenas um caso devido a efeitos adversos graves. Independentemente do quadro clínico na consulta inicial, a maior parte dos gatos apresentou agravamento das lesões um mês após o início da terapia, conforme observado por Reis e colaboradores (2012). Nestes casos, a terapia com o iodeto de sódio foi interrompida e substituída pelo itraconazol.

O tempo médio de tratamento até a alta utilizando a terapia com o iodeto de sódio foi semelhante ao observado por Reis e colaboradores (2012) com iodeto de potássio e menor que o observado por Pereira e colaboradores (2010) com itraconazol e com cetoconazol em gatos com esporotricose.

No tratamento da esporotricose felina, efeitos adversos gastrointestinais como vômito e diarreia são frequentemente descritos, além de hiporexia, apatia e emagrecimento com o uso do itraconazol e cetoconazol (Pereira et al., 2010), iodeto de potássio (Reis et al., 2012) e iodeto de sódio (Burke et al., 1983; Schubach et al., 2004a). Os demais autores que utilizaram o iodeto de sódio não descreveram efeitos adversos clínicos com o uso do fármaco (Nusbaum et al., 1983; Peaston, 1993; Nakamura et al., 1996). Neste estudo, os efeitos adversos clínicos

mais observados foram semelhantes aos previamente descritos com o itraconazol, cetoconazol e os iodetos.

No presente estudo, a ocorrência de efeitos adversos clínicos foi semelhante a descrita para o iodeto de potássio em cápsulas (Reis et al., 2012), para o iodeto de sódio (Schubach et al., 2004a) e para o cetoconazol (Pereira et al., 2010). Entretanto, foi superior a descrita para o itraconazol (Pereira et al., 2010), o qual permanece como fármaco de escolha devido a sua efetividade e segurança comparado aos demais antifúngicos disponíveis no tratamento da esporotricose felina.

Em relação aos efeitos adversos laboratoriais observados neste estudo, dois gatos apresentaram alteração leve da função renal, e um animal apresentou alteração grave. A nefrotoxicidade e os efeitos adversos laboratoriais do iodeto de sódio em solução não foram descritos na literatura pela maioria dos autores que utilizaram esse fármaco (Nusbaum et al., 1983; Peaston, 1993; Nakamura et al., 1996; Schubach et al., 2004a; Crothers et al., 2009). Apenas Burke e colaboradores (1983) relataram ausência de alterações laboratoriais.

Em relação a função renal, foi observado neste estudo leve aumento da creatinina em dois animais, o qual se manteve ao longo do tratamento e na revisão pós-alta; e aumento moderado da uréia e grave de creatinina em um animal, o qual ocorreu apenas na terceira consulta de seguimento. O itraconazol pode causar aumento de uréia (Greene e Calpin, 2012), porém não foram encontradas informações na literatura sobre alteração da função renal em gatos com esporotricose tratados com iodeto de sódio e de potássio.

Neste estudo não foi observada alteração da função hepática como relatado por outros autores que fizeram uso da monoterapia com iodeto de potássio, no qual o aumento das enzimas hepáticas foi relatado em 27,1% dos casos (Reis et al., 2012), o qual poderia ser justificado pela utilização de uma dose superior ao do nosso estudo. O aumento da ALT foi descrita em gatos com esporotricose tratados com itraconazol (Gremião et al., 2011), o qual apresenta potencial hepatotóxico (Greene e Calpin, 2012).

Na avaliação após a alta, a frequência dos gatos que permaneciam sem sinais clínicos da esporotricose nesse estudo foi semelhante a descrita por Reis e colaboradores (2012). Da mesma forma, a ocorrência da reativação de lesão em mucosa nasal em um gato também foi observada pelos autores supracitados, pois já foi demonstrado que lesões localizadas na região nasal são de difícil tratamento e recidivas são frequentes (Malik et al., 2004; Gremião et al., 2011; Gremião et al., 2015).

No presente estudo, a frequência de abandono de tratamento foi superior ao observado por Reis e colaboradores (2012), o qual pode ter influenciado indiretamente a frequência de desfechos. A dificuldade em manter os animais confinados, além de gastos com transporte urbano para o acompanhamento clínico e a longa distância de suas residências, são fatores que levam a um frequente abandono de tratamento (Barros et al., 2010). Um outro fator determinante é o momento em que o responsável pelo gato observa a cicatrização das lesões e interrompe o tratamento sem orientação do veterinário, o que pode conduzir à recorrência da doença, impondo dificuldades ao processo de cura (Chaves et al., 2013).

Dentre as dificuldades encontradas na realização deste estudo, podemos citar o alto percentual de gatos em tratamento prévio para esporotricose, o que impediu a inclusão de um maior número de animais no estudo. Este fator pode ser explicado tanto pelo atendimento e fornecimento gratuito do tratamento por outras instituições públicas, quanto por uma maior divulgação da doença através dos meios de comunicação, fazendo com que os responsáveis tratem seus gatos, na maioria das vezes, sem orientação veterinária.

Embora o esquema terapêutico proposto tenha demonstrado uma baixa efetividade, é uma opção a ser considerada, pois diferentes doses ou esquemas terapêuticos poderão ser avaliados futuramente.

## 12. CONCLUSÕES

A efetividade do iodeto de sódio em cápsulas no tratamento da esporotricose felina foi baixa;

A frequência de efeitos adversos clínicos relacionados ao iodeto de sódio foi elevada, embora tenham sido classificadas como leves, sem a necessidade de interrupção do tratamento;

A ocorrência de efeitos adversos laboratoriais foi elevada em relação as alterações hematológicas, entretanto, as alterações da função renal ocorreram em poucos casos e não foi observado alteração das transaminases hepáticas;

O tempo de tratamento necessário até a alta foi semelhante ao descrito para itraconazol e iodeto de potássio, que atualmente são os fármacos mais utilizados na terapêutica da esporotricose felina.

### 13. EQUIPE

#### a) Pesquisadores

Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos - INI/Fiocruz.

<b>Membro da Equipe</b>	<b>Qualificação</b>	<b>Função</b>
<b>BEATRIZ WANDEROSCK CARVALHO</b>	Médica Veterinária	Atendimento clínico, coleta de material e obtenção de dados clínicos e epidemiológicos
<b>TÂNIA MARIA VALENTE PACHECO</b>	Doutora	Orientação
<b>ISABELLA DIB FERREIRA GREMIÃO</b>	Doutora	Orientação e apoio técnico
<b>SANDRO ANTONIO PEREIRA</b>	Doutor	Colaborador (auxílio na obtenção dos dados clínicos e epidemiológicos)
<b>RODRIGO CALDAS MENEZES</b>	Doutor	Colaborador (diagnóstico anatomopatológico)
<b>LUISA HELENA M. MIRANDA</b>	Doutora	Colaboradora

#### b) Colaboradores

- Laboratório de Micologia – INI/Fiocruz.
- Laboratório de Análises Clínicas (Hematologia) - INI /Fiocruz.
- Laboratório de Análises Clínicas (Bioquímica)- INI /Fiocruz.
- Serviço de Anatomia Patológica – INI /Fiocruz.
- Serviço de Farmácia - INI /Fiocruz.

## 14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida-Paes R, Oliveira MME, Freitas DF, Francesconi AC, Zancopé-Oliveira RM, Gutierrez-Galhardo MC. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8(9):e3094.
- Alves SH, Boettcher CS, Oliveira DC, Tronco-Alves GR, Sgaria MA, Thadeu P, et al. *Sporothrix schenckii* associated with armadillo hunting in Southern Brazil: epidemiological and antifungal susceptibility profiles. Rev Soc Bras Med Trop. 2010; 43(5):523-525.
- Araujo ML, Rodrigues AM, Fernandes GF, de Camargo ZP, de Hoog GS. Human sporotrichosis beyond the epidemic front reveals classical transmission types in Espírito Santo, Brazil. Mycoses. 2015; 58:485-490.
- Arrilaga-Moncrieff I, Capilla J, Mayayo E, Marimon R, Marine M, Gene J, et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. Clin Microbiol Infect. 2009; 15(7):651-5.
- Bargman H. Successful treatment of cutaneous sporotrichosis with liquid nitrogen: report of three cases. Mycoses. 1995; 38(7-8):285-7.
- Baroni FA, Campos SG, Direito GM. A cat sporotrichosis case. Rev Bras Med Vet. 1998; 20(1):25-27.
- Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev. 2011; 24(4):633-54.
- Barros MBL, Schubach A, Francesconi-do-Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TMP, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. Clin Infec Dis. 2004; 38(4):529-535.
- Barros MB, Schubach TP, Coll JO, Gremiao ID, Wanke B, Schubach A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. Rev Panam Salud Publica. 2010; 27(6):455-60.
- Bennet JE. Antimicrobial agents: antifungal agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.1225-1242.
- Borba-Santos LP, Rodrigues AM, Gagini TB, Fernandes GF, Castro R, de Camargo, ZP, et al. Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* isolates to amphotericin B, azoles, and terbinafine. Med Mycol. 2015, 53(2):178-88.
- Burke M, Grauer G, Macy D. Successful treatment of cutaneolymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. J Am Anim Hosp Assoc. 1983; 19:542-547.
- Bustamante B, Campos P. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. Expert Rev Anti-infect Ther. 2004; 2(1):85-94.
- Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis Treatment: Overview and Update. Curr Fungal Infect Rep. 2011; 5:42-48.

Camacho E, León-Navarro I, Rodríguez-Brito S, Mendoza M, Niño-Vega GA. Molecular epidemiology of human sporotrichosis in Venezuela reveals high frequency of *Sporothrix globosa*. BMC Infect Dis. 2015; 15:94.

Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. Rev Iberoam Micol. 2006; 23:39-49.

Chakrabarti A, Bonifaz A, Gutierrez-Galhardo MC, Mochizuki T, Li S. Global epidemiology of sporotrichosis Med. Mycol. 2015; 53:3-14.

Chapman SW, Pappas P, Kauffmann C, Smith EB, Dietze R, Tiraboschi-Foss N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. Mycoses. 2004; 47(1-2):62-8.

Chaves AR, Campos MP, Barros MBL, Carmo CN, Gremiao IDF, Pereira SA, et al. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis - Study of 147 cases. Zoonoses and Public Health 2013;60(2):149-153.

Coles FB, Schuchat A, Hibbs JR, Kondracki SF, Salkin IF, Dixon DM, et al. A multistate outbreak of sporotrichosis associated with sphagnum moss. Am J Epidemiol 1992;136(4):475-87.

Conti-Diaz IA. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. Mycopathologia 1989; 108:113-116.

Corgozinho KB, Souza HJM, Neves A, Fusco MA, Belchior C. Um caso atípico de esporotricose felina. Acta Sci Vet. 2006; 34(2):167-170.

Costa EO, Diniz LS, Netto CF, Arruda C, Dagli ML. Epidemiological study of sporotrichosis and histoplasmosis in captive Latin American wild mammals, Sao Paulo, Brazil. Mycopathologia. 1994; 125(1):19-22.

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.

Cruz LCH, Rosa CAR, Baffa MC, Campos SG. Isolamento do *Sporothrix schenckii* de gatos com lesões ulcerativas. In: Anais do 12º Congresso Brasileiro de Microbiologia e 9º Congresso Latino-Americano de Microbiologia; 1983, São Paulo. São Paulo: Associação Latino Americana de Microbiologia; Sociedade Brasileira de Microbiologia; 1983.

Davies C, Troy GC. Deep mycotic infections in cats. J Am Anim Hosp Assoc. 1996; 32(5):380-91.

De Beurmann L, Gougerot H, Vaucher. Sporotrichose expérimentale du chat. Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1909; 66:338-340.

De Farias MR, Giuffrida R. Antifúngicos. In: Andrade SF, editor. Manual de terapêutica veterinária. 2 ed. São Paulo: Roca; 2002. p.59-72.

De Souza CP, Lucas R, Ramadilha RHR, Pires TBCP. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. J Feline Med Surg. 2015; 18(2):137-43.

- Dias NM, Oliveira MM, Santos C, Zancope-Oliveira RM, Lima N. Sporotrichosis Caused by *Sporothrix mexicana*, Portugal. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1975-1976.
- Donadel K, Reinoso Y, Oliveira J, Azulay R. Esporotricose: revisão. *An Bras Dermatol*. 1993; 68(1):45-52.
- Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, Wakenell PS. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *J Am Acad Dermatol*. 1986a; 15(1):37-45.
- Dunstan RW, Reimann KA, Langham RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc*. 1986b; 189(8):880-3.
- Fernandes GF, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Schubach TM, Dias MA, Pereira SA, et al. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. *Vet Microbiol*. 2011; 147(3-4):445-9.
- Ferreira CP, Galhardo MC, Valle AC. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15(2):181-3.
- Figueiredo FB, Pereira SA, Gremião IDF, Nascimento LD, Madeira MF, Schubach TMP. Leishmaniose tegumentar americana em felino doméstico no município do Rio de Janeiro, Brasil – relato de caso. *Clinica Veterinária*. 2008; 74:58:60.
- Fillipin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Rev Bras de Cienc Farmac*. 2006; 42(2):167-194.
- Foust AL, Marsella R, Akucewich LH, Kunkle G, Stern A, Moattari S, et al. Evaluation of persistence of terbinafine in the hair of normal cats after 14 days of daily therapy. *Journal coCompilation*. 2007; 18:246-251.
- Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *Journal of Europ Acad of Dermatol and Venereol*. 2009; 23(11):1273-1276.
- Freitas DFFreitas DF, do Valle AC, de Almeida Paes R, Bastos FI, Galhardo MC. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: a protracted epidemic yet to be curbed. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3):453.
- Freitas DFS, Lima MA, Almeida-Paes R, Lamas CC, do Valle ACF, Oliveira MME, et al. Sporotrichosis in the Central Nervous System Caused by *Sporothrix brasiliensis*. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(4):663-4.
- Freitas D, Migliano M, Zani Neto L. Esporotricose - Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). *Rev Fac Med Vet Univ S Paulo*. 1956; 5(4):601-604.
- Freitas D, Moreno G, Saliba A, Bottino J, Mós E. Esporotricose em cães e gatos. *Rev Fac Med Vet Univ S Paulo*. 1965; 7(2):381-387.
- Gonzalez Cabo JF, de las Heras Guillamon M, Latre Cequiél MV, Garcia de Jalon Ciercoles JA. Feline sporotrichosis: a case report. *Mycopathologia*. 1989; 108(3):149-54.

Gougerot H. New insight gained in general pathology and practical medicine by the study of sporotrichoses. *Ann of the NY Acad Sci.* 1950; 50:1348-1356.

Govender NP, Maphanga TG, Zulu TG, Patel J, Walaza S, Jacobs C, et al. An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(9):e0004096.

Greene CE. Antifungal chemotherapy. In: Greene CE, editor. *Infectious Diseases of the Dog and Cat.* 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.579-588.

Greene CE, Calpin J. Antimicrobial Drug Formulary. In: Greene EC. *Infectious diseases of the dog and cats.* 4th ed. Missouri: Elsevier; 2012. p.1307-1308.

Gremião IDF, Menezes RC, Schubach TMP, Figueiredo ABF, Cavalcanti MCH, Pereira AS. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Med Mycol.* 2015, 53:15-21.

Gremião IDF, Pereira SA, Rodrigues AM, Figueiredo FB, Nascimento Jr A, Santos IB, et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. *Acta Sci Vet.* 2006; 34(2):221-223.

Gremião IDF, Schubach TMP, Pereira SA, Rodrigues AM, Chaves AR, Barros MBL. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2009; 11(8):720-723.

Gremião IDF, Schubach TMP, Pereira SA, Rodrigues AM, Honse C, Barros MBL. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust Vet J.* 2011; 89(9):346-51.

Heidrich D, Senter L, Valente P, Stopiglia CDO, Vetoratto G, Scroferneker ML. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(4sup1):S182-5.

Heit MC, Riviere J. Antifungal and Antiviral Drugs. In: Adams R, editor. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* 7th ed. Ames: Iowa State University Press; 1995. p.855-885.

Hektoen L, Perkins CF. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*, a new pathogenic fungus. *J Exp Med.* 1900; 5:77-89.

Helm MAF, 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; 1947; 59-67.

Hirano M, Watanabe K, Murakami M, Kano R, Yanai T, Yamazoe K, et al. A case of feline sporotrichosis. *J Vet Med Sci.* 2006; 68(3):283-4.

Hiruma M, Kagawa S. Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. *Mycopathologia.* 1986; 95(2):93-100.

Hiruma M, Kagawa S. The effects of heat on *Sporothrix schenckii* in vitro and in vivo. *Mycopathologia.* 1983; 84(1):21-30.

- Hiruma M, Katoh T, Yamamoto I, Kagawa S. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. *Mykosen*. 1987; 30(7):315-21.
- Honse CO, Rodrigues AM, Gremiao ID, Pereira SA, Schubach TM. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. *Vet Rec*. 2010; 166(7):208-9.
- Hu S, Chung WH, Hung SI, Ho HC, Wang ZW, Chen CH, et al. Detection of *Sporothrix schenckii* in Clinical Samples by a Nested PCR Assay. *J Clin Microbiol*. 2003; 41:1414-18.
- Hull PR, Vismer HF. Treatment of cutaneous sporotrichosis with terbinafine. *Br J Dermatol*. 1992; 126(9):51-55.
- Jaham C, Paradis M, Papich MG. Antifungal dermatologic agents: azoles and allylamines. *Small Anim/Exotics*. 2000; 22(6):548-558.
- Kanbe T, Natsume L, Goto I, Kawasaki M, Mochizuki T, Ishizaki H, et al. Rapid and specific identification of *Sporothrix schenckii* by PCR targeting the DNA topoisomerase II gene. *J Dermatol Sci*. 2005; 38(2):99-106.
- Kano R, Nakamura Y, Watanabe S, Tsujimoto H, Hasegawa A. Identification of *Sporothrix schenckii* based on sequences of the chitin synthase 1 gene. *Mycoses*. 2001; 44:261-5.
- Kano R, Okubo M, Siew HH, Kamata H, Hasegawa A. Molecular typing of *Sporothrix schenckii* isolates from cats in Malaysia. *Mycoses*, 2015; 58:220-224.
- Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clin Infect Dis*. 1995; 21(4):981-5.
- 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; 45(10):1255-65.
- Khoo SH, Bond J, Denning W. Administering amphotericin B - a practical approach. *J Antimicrob Chemother*. 1994; 33(2): 203-13.
- Kitada AA, Favacho AR, Oliveira RV, Pessoa AA Jr, Gomes R, Honse CO, et al.. Detection of serum antibodies against *Bartonella* species in cats with sporotrichosis from Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg*. 2014; 16(4):308-11.
- Koga T, Matsuda T, Matsumoto T, Furue M. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4(8):537-43.
- 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.
- Kwon-Chung K, Bennet J. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung K, Bennet J, editors. *Med Mycol*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p.707-29
- 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* 1934; 116:1157-58.

Leme LR, Schubach TM, Santos IB, Figueiredo FB, Pereira SA, Reis RS, et al. Mycological evaluation of bronchoalveolar lavage in cats with respiratory signs from Rio de Janeiro, Brazil. *Mycoses*. 2007; 50(3):210-4.

López-Romero E, Reyes-Montes MR, Pérez-Torres A, Ruiz-Baca E, Villagómez-Castro JC, Mora-Montes HM, et al. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. *Future Microbiol*. 2011; 6(1): 85-102.

Lutz A, Splendore A. Sobre uma mycose observada em homens e ratos. *Rev Med São Paulo*. 1907; 21:433-450.

Macedo PM, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Orofino-Costa R. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29(4):719-24.

Mackay, BM, Menrath, VH, Ridley, MF, Kellym WR. Sporotrichosis in a Cat. *Aust. Vet. Practit*. 1986; 16(1):3-5.

Madrid IM, Mattei A, Martins A, Nobre M, Meireles M. Feline Sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande Do Sul, Brazil: Clinical, Zoonotic and Therapeutic Aspects. *Zoonoses Public Health*. 2010; 57:151-154.

Madrid IM, Mattei AS, Fernandes CG, Nobre MO, Meireles MC. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. *Mycopathologia*. 2012; 173(4):265-273.

Malik R, Vogelnest L, O'Brien CR, White J, Hawke C, Wigney DI, et al. Infections and some other conditions affecting the skin and subcutis of the naso-ocular region of cats - clinical experience 1987-2003. *J Feline Med Surg* 2004; 6(6):383-90.

Marimon R, Cano J, Gené J, Sutton DA, Kawasaki M, Guarro J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(10):3198-206.

Marimon R, Gené J, Cano J, Guarro J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. *Med Mycol*. 2008a; 46(6):621-5.

Marimon R, Gené J, Cano J, Trilles L, Lazéra MS, Guarro J. Molecular phylogeny of *sporothrix schenckii*. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(9):3251-6.

Marimon R, Serena C, Gene J, Cano J, Guarro J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of *sporothrix*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008b; 52(2):732-4.

Marques SA, Franco SR, de Camargo RM, Dias LD, Haddad Junior V, Fabris VE. Sporotrichosis of the domestic cat (*Felis catus*): human transmission. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1993; 35(4):327-30.

Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J Bras Pneumol* 2006; 32(5):449-460.

- Meyer EM, de Beer ZW, Summerbell RC, Moharram AM, de Hoog GS, Vismer HF, et al. Taxonomy and phylogeny of new wood- and soil-inhabiting *Sporothrix* species in the *Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii* complex. *Mycologia*. 2008; 100(4):647-61.
- Miranda LH, Conceicao-Silva F, Quintella LP, Kuraiem BP, Pereira SA, Schubach TM. Feline sporotrichosis: histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2013; 36(4):425-32.
- Miranda LHM, Quintella LP, Menezes RC, dos Santos IB, Oliveira RVC, Figueiredo FB, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. *Vet J*. 2011; 190(3):408-11.
- Miranda LHM, Santiago MA, Schubach TMP, Morgado FN, Pereira SA, Oliveira RVC, Conceição-Silva F. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8low cells and a decrease in CD4+cells. *Med Mycol*. 2015; 1-11.
- Montenegro H, Rodrigues AM, Dias MAG, Silva EA, Bernardi F, Camargo ZP. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. *BMC Vet Res*. 2014; 10(1):269.
- Nakamura Y, Sato H, Watanabe S, Takahashi H, Koide K, Hasegawa A. *Sporothrix schenckii* isolated from a cat in Japan. *Mycoses*. 1996; 39(3-4):125-8.
- Nobre MO, Castro AP, Caetano D, Souza LL, Meireles MCA, Ferreiro L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. *Rev Iberoam Micol*. 2001; 18:137-140.
- Nobre MO, Nascente PS, Meireles MC, Ferreiro L. Drogas Antifúngicas para Pequenos e Grandes Animais. *Ciênc Rural*. 2002; 31(1):175-84
- Nusbaum BP, Gulbas N, Horwitz SN. Sporotrichosis acquired from a cat. *J Am Acad Dermatol*. 1983; 8(3):386-91.
- Oliveira DC, Lopes PG, Spader TB, Mahl CD, Tronco-Alves GR, Lara VM, et al. Antifungal susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* complex identified in Brazil. *J Clin Microbiol*. 2011; 49(8):3047-9.
- Oliveira MME, Almeida-Paes R, Muniz MM, Barros ML, Galhardo MC, Zancope-Oliveira RM. Sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa* in Rio de Janeiro, Brazil: case report. *Mycopathologia*. 2010; 169:359–363.
- Orofino-Costa R, Macedo PM, Carvalhal A, Bernardes-Engemann AR. Use of potassium iodide in dermatology: updates on an old drug. *An Bras Dermatol*. 2013; 88(3):396-02.
- Padhye AA, Kaufman L, Durry E, Banerjee CK, Jindal SK, Talwar P, et al. Fatal pulmonary sporotrichosis caused by *Sporothrix schenckii* var. *luriei* in India. *J Clin Microbiol*. 1992; 30(9):2492-2494.
- Pappas PG, Tellez I, Deep AE, Nolasco D, Holgado W, Bustamante B. Sporotrichosis in Peru: Description of an Area of Hyperendemicity. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:65-70.
- Peaston A. Sporotrichosis. *J Vet Intern Med*. 1993; 7(1):44-5.

Pereira COA. Tratamento da esporotricose felina com associação de anfotericina B lipossomal e itraconazol oral [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2015.

Pereira SA, Gremião IDF, Kitada AAB, Boechat JS, Viana PG, Shubach TMP. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2014; 47(3):392-3.

Pereira SA, Gremião IDF, Menezes RC. Sporotrichosis in animals: zoonotic transmission. In: Carlos IZ, ed. *Sporotrichosis: New developments and future prospects*. 1th edn. Switzerland: Springer; 2015. p.83-102.

Pereira SA, Menezes RC, Gremião ID, Silva JN, Honse Cde O, Figueiredo FB, et al. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2011; 13(4):220-3.

Pereira SA, Passos SR, Silva JN, Gremião ID, Figueiredo FB, Teixeira JL, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec.* 2010; 166(10):290-4.

Pereira SA, Schubach TMP, Figueiredo FB, Leme LRP, Santos IB, Okamoto T, et al. Demodicose associada à esporotricose e pediculose em gato co-infectado por FIV/FeLV. *Acta Sci Vet.* 2005; 33(1):75-78.

Pereira SA, Schubach TMP, Gremião IDF, Silva DT, Figueiredo FB, Assis NV, et al. Therapeutic aspects of feline sporotrichosis. *Acta Sci Vet.* 2009; 37:311-21.

Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobón A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol.* 2011; 49:225-236.

Quintal D. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. *J Cutan Med Surg.* 2000; 4:51-54.

Read SI, Sperling LC. Feline sporotrichosis. Transmission to man. *Arch Dermatol* 1982; 118(6):429-31.

Reis EG, Gremião ID, Kitada AA, Rocha RF, Castro VS, Barros MB, et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2012; 14(6):399-404.

Rippon J. Sporotrichosis. In: Rippon J, editor. *Medical Mycology - The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1988. p.325-52.

Rocha RFDB. Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2014.

Rodrigues AM, Bagagli E, de Camargo ZP, Bosco SMG. *Sporothrix schenckii sensu stricto* isolated from soil in an armadillo's burrow. *Mycopathologia.* 2014a; 177:199-206.

Rodrigues AM, Choappa RC, Fernandes GF, De Hoog GS, Camargo ZP. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biol.* 2016; 120:246-264.

Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med. Mycol.* 2013a; 51:405-412.

Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(12):e0004190.

Rodrigues AM, de Hoog GS, Pires DC, Brihante RSN, Sidrim JJC, Gadelha MF, et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. *BMC Infect Dis.* 2014b; 14:219.

Rodrigues AM, Teixeira MM, de Hoog GS, Schubach TMP, Pereira SA, Fernandes GF, et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013b; 7(6):e2281.

Rosser E, Dunstan R. Sporotrichosis. In: Greene CE, ed. *Infectious Diseases of the Dog and Cat.* 3th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.

Rossi CN, Odaguiri J, Larsson CE. Retrospective Assessment of the Treatment of Sporotrichosis in Cats and Dogs Using Itraconazole. *Acta Scientiae Veterinariae* 2013; 41:1112.

Sanchotene KO, Madrid IM, Klafke GB, Bergamashi M, Terra PPD, Rodrigues AM, et al., *Sporothrix brasiliensis* outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. *Mycoses.* 2015, 58:652-658.

Schenck B. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the *Sporotricha*. *Bull Johns Hopkins hosp.* 1898; 240(93):286-290.

Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infec Dis.* 2008; 21(2):129-33.

Schubach AO, Schubach TMP, Barros MBL, Wanke B. Esporotricose. In: Coura JR, editor. *Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias.* 1 ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2005. p.1161-1169.

Schubach TM, de Oliveira Schubach A, dos Reis RS, Cuzzi-Maya T, Blanco TC, Monteiro DF, et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Mycopathologia.* 2002; 153(2):83-6.

Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, Barros MB, Figueiredo FB, Cuzzi T, et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *J Am Vet Med Assoc.* 2004a; 224(10):1623-9.

Schubach TM, Schubach A de O, Cuzzi-Maya T, Okamoto T, Reis RS, Monteiro PC, et al. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. *Vet Rec.* 2003a; 152(6):172-5.

Schubach TMP, Figueiredo FB, Pereira SA, Madeira MF, Santos IB, Andrade MV et al. American cutaneous leishmaniasis in two cats from Rio de Janeiro, Brazil: first report of natural infection with *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2004b; 98:165-167.

Schubach TMP, Menezes RC, Wanke B. Sporotrichosis. In: Greene CE, ed. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th edn. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2012. p.645-650.

Schubach TMP, Valle A, Gutierrez-Galhardo M, Monteiro PCF, Reis R, Zancopé-Oliveira, et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). Med Mycol. 2001; 39:147-9

Schubach TMP, Schubach AO, Okamoto T, Pellon IV, Monteiro PCF, Reis RS, et al. Hematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. J Small Anim Pract. 2003b; 44(9):395-8.

Silva DA, Gremião IDF, Menezes RC, Pereira SA, Figueiredo FB, Ferreira RMC, et al. Micobacteriose cutânea atípica felina autóctone no município do Rio de Janeiro - Brasil. Acta Sci Vet. 2010; 38(3):327-331.

Silva JN, Passos SRL, Menezes RC, Gremião IDF, Schubach TMP, Oliveira JC, et al. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. Med Mycol. 2015, 1–5.

Silva MB, Costa MM, Torres CC, Galhardo MC, Valle AC, Magalhães MA, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. Cad Saude Pub. 2012; 28:1867-80.

Silva-Vergara ML, Camargo ZP, Silva PF, et al. Disseminated *Sporothrix brasiliensis* infection with endocardial and ocular involvement in an HIV-infected patient. Am J Trop Med Hyg. 2012; 86:477-480

Singer JI, Muncie JE. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. N Y State J Med. 1952; 52(17:1):2147-53.

Song Y, Li SS, Zhong SX, Liu YY, Yao L, Huo SS. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013; 27:313-318.

Soto MCR. Sporotrichosis: The Story of an Endemic Region in Peru over 28 Years (1985 to 2012). PLoS ONE. 2015; 10(6):e01279242015.

Souza EW, Gremião IDF, Pereira SA, Cunha SCS, Borba CM. Feline histoplasmosis: a case of supraorbital involvement. Rev Bras Ciênc Vet. 2015; 22(2):77-80.

Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21<sup>st</sup> century-Uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. J Am Acad Dermatol. 2000; 43:691-7.

Takenaka M, Yoshizaki A, Utani A, Nishimoto K. A survey of 165 sporotrichosis cases examined in Nagasaki prefecture from 1951 to 2012. Mycoses. 2014; 57:294-298.

Torres-Mendonza BM, Vasques-Valls E, González-Mendoza, A. Efecto del yoduro de potasio sobre la respuesta inmune en la esporotricosis. Rev Iberoam Micol. 1997; 14:98-100.

Vismer HF, Hull PR. Prevalence, epidemiology and geographical distribution of *Sporothrix schenckii* infections in Gauteng, South Africa. Mycopathologia. 1997; 137(3):137-143.

Welsh RD. Sporotrichosis. J Am Vet Med Assoc. 2003; 223(8):1123-6.

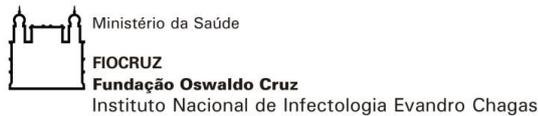
Yamada K, Zaitz C, Framil VM, Muramatu LH. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide: a 24 year experience in Sao Paulo State, Brazil. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2011; 53(2):89-93.

Yu X, Wan Z, Zhang Z, Li F, Li R, Liu X. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates of clinical origin in Northeast China. Mycopathologia. 2013; 176:67-74.

Zhang Y, Hagen F, Stielow B, Rodrigues AM, Samerpitak K, Zhou X, et al. Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14000 human and animal case reports. Persoonia. 2015; 35:1-20.

Zhou X, Rodrigues A, Feng P, de Hoog GS. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. Fungal Divers. 2014; 66(1):153-65.

**ANEXOS**



## ANEXO “A” - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### INSTITUIÇÃO: INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO CHAGAS / INI – FIOCRUZ

Coordenador da Pesquisa: Beatriz Wanderosck Carvalho  
Endereço: Avenida Brasil, 4365 – Manguinhos – Rio de Janeiro / RJ – CEP 21045-900 Telefone (0XX21) 3865-9536

### NOME DO PROJETO: AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE SÓDIO NA ESPOROTRICOSE FELINA

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome do responsável: \_\_\_\_\_

A esporotricose é uma doença infecciosa causada pelo complexo *Sporothrix schenckii* e que acomete homens e animais, incluindo cães e gatos.

Os gatos são animais bastante sensíveis a essa doença e costumam adquiri-la quando vão as ruas e brigam com outros gatos doentes. É uma zoonose, isto é, uma doença que pode ser naturalmente transmissível entre animais e seres humanos.

Desde 1998 a ocorrência dessa micose em cães, gatos e seres humanos tem aumentado muito na cidade do Rio de Janeiro e arredores.

O presente documento tem o objetivo de esclarecê-lo sobre a pesquisa que será realizada, prestando informações, explicando os procedimentos e exames, benefícios, inconvenientes e riscos potenciais.

Você está sendo convidado(a) a participar de uma investigação clínica que será realizada no IPEC – Fiocruz, com o seguinte objetivo:

- Avaliação da resposta terapêutica do iodeto de sódio na esporotricose felina.

Os iodetos foram considerados durante muito tempo como fármaco para esporotricose em seres humanos e animais. O iodeto de sódio é uma alternativa para gatos com esporotricose. O tratamento com iodeto de sódio é experimental e será avaliado ao longo do projeto quanto à efetividade e aceitabilidade.

A participação de seu gato neste estudo é voluntária e você poderá recusar-se a permitir a participação dele no estudo ou retirá-lo a qualquer instante, bem como está garantido o atendimento de rotina no Lapclin-Dermzoo. O médico veterinário também poderá interromper a participação do seu gato a qualquer momento, se julgar necessário. Para que seu gato participe desse projeto, você deverá autorizar a realização de exames e posterior acompanhamento da doença. Serão realizadas fotografias em todas as consultas para o acompanhamento do tratamento. Os exames, procedimentos e medicações contra o fungo serão oferecidos de forma gratuita pela Instituição.

Os resultados desse estudo poderão ou não beneficiar diretamente a você e o seu animal, mas no futuro poderão beneficiar outros animais e pessoas com a mesma doença.

Os resultados dessa pesquisa serão publicados, preservando o anonimato e em caso de necessidade, as informações médicas estarão disponíveis para toda a equipe médica veterinária

envolvida, para a Comissão de Ética no Uso de Animais da Fiocruz, para autoridades sanitárias e para você.

Você pode e deve fazer todas as perguntas que achar necessárias à equipe de médicos veterinários antes de concordar que seu gato participe dos estudos, assim como durante o tratamento.

**Procedimentos, exames e testes que poderão ser utilizados:**

Antes do início do tratamento, será realizado exame clínico geral e exame dermatológico.

Seu animal será sedado em todas as consultas para coleta de sangue e possível coleta de material biológico para acompanhamento do tratamento.

Após o início do tratamento, o animal deverá ser trazido ao Lapclin-Dermzoo a cada 30 dias durante o tempo de estudo, estimado em 6 meses. Após a cura, o gato deverá ser trazido em três meses para reavaliação clínica e laboratorial.

Todos os animais incluídos no estudo receberão gratuitamente 35 cápsulas de iodeto de sódio mensalmente. Estas serão administradas por seus proprietários após orientação do médico veterinário. Os animais terão direito a acompanhamento no Lapclin-Dermzoo após o término do estudo, caso necessário.

**Inconvenientes e riscos principais conhecidos atualmente:**

Todo procedimento anestesiológico, como é o caso da sedação a ser realizada, pode acarretar risco de morte para qualquer animal. Muito raramente ocorrem reações indesejáveis, entretanto todas as etapas desse procedimento serão monitoradas adequadamente por equipe médica veterinária.

Na coleta de sangue poderá ocorrer, em alguns casos, a formação de uma área arroxeadada no local, que desaparecerá em alguns dias.

No caso da biopsia, poderão ocorrer inflamação e infecção por bactérias. Caso isso ocorra, serão receitados os medicamentos apropriados.

A medicação via oral para combater o fungo, pode, em alguns casos, ocasionar efeitos indesejáveis como: falta de apetite, vômito, diarreia e apatia (“tristeza”). A medicação aplicada diretamente na lesão pode, em alguns casos, ocasionar efeitos indesejáveis como: irritação local ou abscesso. Caso isso ocorra com seu animal, você deve entrar em contato com a equipe de médicos veterinários do Lapclin-Dermzoo.

**Benefícios esperados:**

Embora se espere, não podemos afirmar que, ao final do tratamento, o seu gato esteja curado da esporotricose. Também é esperado que ao final do estudo exista uma grande quantidade de informações capazes de contribuir para o tratamento de outros animais, colaborando para o controle da doença.

Declaro que li e entendi todas as informações relacionadas ao estudo em questão e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas pela equipe médica veterinária, a qual estará a disposição sempre que eu tiver dúvidas a respeito dessa pesquisa.

Recebi uma cópia deste termo e pelo presente consinto voluntariamente com a participação do meu gato neste estudo.

Nome do responsável pelo gato \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Nome do médico veterinário \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Nome da testemunha \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

**ANEXO “B” – Tabelas de graus de toxicidade clínica, adaptadas para felinos domésticos da “AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992” (AACTG, 1992).**

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

**ANEXO “C” - Tabelas de graus de toxicidade laboratorial, adaptadas para felinos domésticos da “AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992” (AACTG, 1992).**

<b>Toxicidade Laboratorial</b>	<b>Grau 1</b>	<b>Grau 2</b>	<b>Grau 3</b>	<b>Grau 4</b>
<b>Hemograma</b>				
Hemoglobina (g/dL)	8,0 – 7,1	7,0 – 6,1	6,0 – 5,1	<5,1
Hematócrito (%)	24-21	20-17	16-13	<12

**ANEXO “D” - Tabelas de graus de toxicidade hepática e renal para felinos**

<b>Toxicidade Laboratorial (função hepática)</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>
<b>Bioquímica</b>	<5x o valor de referência mais alto	De 5 a 10x o valor de referência mais alto	> 10x o valor de referência mais alto
AST(U/L)	< 215	215 - 430	>430
ALT(U/L)	<415	415 – 830	>830
FA(U/L)	<465	465 – 930	>930

\* Center, 2007

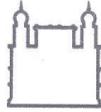
<b>Valores de referência hepática</b>	
AST(U/L)	26-43*
ALT(U/L)	6-83*
FA(U/L)	25-93*

\*Kaneko et al.,1997

<b>Toxicidade Laboratorial (função renal)</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Grave</b>
<b>Bioquímica</b>			
Creatinina (mg/dl)	<1,6 – 2,8	2,9 – 5,0	>5,0

\*Roudebush et al., 2009

## ANEXO “E” – Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais da Fiocruz



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
Fundação Oswaldo Cruz

Vice-presidência de Pesquisa e  
Laboratórios de Referência



**Comissão de Ética  
no Uso de Animais**

### LICENÇA

**LW-56/13**

Certificamos que o protocolo (P-64/13-1), intitulado "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE SÓDIO NA ESPOROTRICOSE FELINA", sob a responsabilidade de ISABELLA DIB FERREIRA GREMIA atende ao disposto na Lei 11794/08, que dispõe sobre o uso científico no uso de animais, inclusive aos princípios da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL). A referida licença não exige a observância das Leis e demais exigências legais na vasta legislação nacional.

Esta licença tem validade até 09/12/2016 e inclui o uso total de :

*Felis sylvestris catus*

- 30 Machos, Peso: 3,0000 Kilo(s).
- 20 Fêmeas, Peso: 3,0000 Kilo(s).

Rio de Janeiro, 9 de dezembro de 2013

**Octavio Augusto França Presgrave**  
Coordenador da CEUA

Octavio A. F. Presgrave  
Coordenador  
CEUA/FIOCRUZ  
SIAPE 04626550