

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: DOENÇAS INFECCIOSAS

ÉRICA GUERINO DOS REIS

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE
POTÁSSIO NA ESPOROTRICOSE FELINA**

Rio de Janeiro

2011

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA AO IODETO DE
POTÁSSIO NA ESPOROTRICOSE FELINA**

ÉRICA GUERINO DOS REIS

Dissertação apresentada ao curso de Pós Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Tânia Maria Valente Pacheco e Rodrigo Caldas Menezes

Rio de Janeiro

2011

À minha mãe Rita e aos meus pais Albano e Edson (*in memoriam*).

Aos amigos caninos, Anouk, Chambinho e Preta, todo meu amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Tânia Maria Pacheco Valente e Rodrigo Caldas Menezes, pela amizade, sugestões, correções, paciência e confiança que foram fundamentais para a realização deste trabalho;

À amiga Isabella Dib Ferreira Gremião pelo apoio incondicional, incentivo e por acreditar quando tudo dava errado, que algo bom poderia dar certo;

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (LAPCLIN-DERMZOO) – IPEC/FIOCRUZ, especialmente à amiga Amanda Akemi Braga Kitada, pelo companheirismo, comprometimento e apoio técnico.

Aos funcionários do Serviço de Farmácia (SEFARM) - IPEC/FIOCRUZ, em especial à farmacêutica Noemi Lorenzi, pela dedicação e profissionalismo;

À Dra Monica Bastos de Lima Barros, pelo acompanhamento, dedicação, correções e sugestões em todas as etapas deste estudo;

À Coordenação de aperfeiçoamento de nível superior (CAPES) e a Fundação de apoio à pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) pelo suporte financeiro.

Reis, EG. **Avaliação da resposta terapêutica ao iodeto de potássio na esporotricose felina.** Rio de Janeiro, 2011. 40f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Área de concentração em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A esporotricose é uma micose subaguda ou crônica causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii* que infecta o ser humano e uma variedade de animais. O felino doméstico é o animal mais susceptível à doença e desempenha um papel importante na transmissão zoonótica, especialmente no Rio de Janeiro, onde ocorre uma epidemia envolvendo os seres humanos, cães e gatos desde 1998. A efetividade do iodeto de potássio foi avaliada em uma coorte longitudinal constituída por gatos com esporotricose confirmada pelo isolamento de *S. schenckii* em cultura. Os gatos foram acompanhados no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz, entre abril de 2010 e julho de 2011 e foram submetidos à terapia com iodeto de potássio (KI) em cápsulas na dose entre 2,5 mg/kg e 20 mg/kg, a cada 24 horas. A cura clínica foi obtida em 47,9% dos gatos, em 37,5% ocorreu falência terapêutica, 10,4% abandonaram o tratamento e 4,2% foram a óbito. Efeitos adversos clínicos foram observados em 52,1% dos casos. Treze gatos apresentaram leve aumento nos níveis das transaminases hepáticas durante o tratamento, dos quais, seis apresentavam sinais clínicos sugestivos de hepatotoxicidade. Em comparação com estudos prévios realizados com itraconazol e solução saturada de iodeto de potássio, o tratamento com KI em cápsulas é uma alternativa promissora no tratamento da esporotricose felina.

Palavras-Chave: 1. Iodeto de Potássio. 2. Esporotricose. 3. Gatos. 4. *Sporothrix schenckii*. 5. Cápsulas

Reis, EG. **Evaluation of therapeutic response to potassium iodide in feline sporotrichosis.** Rio de Janeiro, 2011. 40f. Dissertation [Master in Clinical Research on Infectious Diseases] – Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subacute or chronic mycosis caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*, which infects man as well as other mammals. The domestic cat is the animal most affected by this mycosis and plays an important role in the zoonotic transmission of this disease especially in Rio de Janeiro, Brazil, with a large number of cases involving man, dogs and cats since 1998. In order to evaluate the effectiveness of potassium iodide treatment, an observational cohort was conducted in 48 cats with sporotrichosis confirmed by isolation of *S. schenckii* in culture at Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz between April 2010 and July 2011. All cats received potassium iodide capsules, 2.5mg/kg to 20mg/kg, once a day. The cure rate was 47.9%, treatment failure 37.5%, treatment abandonment 10.4% and death 4.2%. Clinical adverse effects were observed in 52.1% of the cases. Thirteen cats had a mild increase in hepatic transaminase levels during the treatment, six of them presented clinical signs suggestive of hepatotoxicity. Compared to previous studies with itraconazole and iodide (SSKI), potassium iodide capsules are an alternative for feline sporotrichosis treatment.

Keywords: 1. Potassium iodide. 2. Sporotrichosis. 3. Cats. 4. *Sporothrix schenckii*. 5. Capsules

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Procedimentos Padrão e Práticas Especiais para o NB-2.....	5
--	---

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AACTG – “Adult Aids Clinical Trial Group”

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

FA – Fosfatase alcalina

FELV- Vírus da leucemia felina

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FIV - Vírus da imunodeficiência felina

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

KI – Iodeto de potássio

LAPCLIN-DERMZOO – Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos

SSKI – Solução saturada de iodeto de potássio

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ESPOROTRICOSE	1
1.2. HISTÓRICO	1
1.3. COMPLEXO SPOROTHRIX	2
1.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	2
1.5. ESPOROTRICOSE FELINA	3
1.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	4
1.7. BOAS PRÁTICAS E PROCEDIMENTOS RELACIONADOS À MANIPULAÇÃO DO <i>S. SCHENCKII</i>	4
1.8. ASPECTOS TERAPÊUTICOS	6
2. JUSTIFICATIVA	11
3. OBJETIVO GERAL.....	12
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4. METODOLOGIA	13
4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS	13
4.2. DESENHO DO ESTUDO	13
4.3. CASUÍSTICA	14
4.4. CÁLCULO AMOSTRAL	14
4.5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	14
4.5.1. Critérios de Inclusão	14
4.5.2. Critérios de Exclusão	14
4.6. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	15
4.7. PROCEDIMENTOS DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO	15
4.7.1. Procedimento operacional padrão (POP) destinado à manipulação de gatos com suspeita de esporotricose.....	15
4.7.2. Exame Clínico.....	16
4.7.3. Coleta de Sangue.....	16
4.7.4. Coleta de Secreção Nasal.....	17
4.7.5. Coleta de secreções de lesões cutâneas e fragmentos de lesão.....	17
4.7.6. Exame citopatológico.....	17
4.7.7. Documentação fotográfica digital.....	17
4.8. TRATAMENTO	18

4.9. CRITÉRIOS PARA A INTERRUPTÃO DEFINITIVA DO PROTOCOLO PREVISTO	18
4.10. DESFECHOS.....	19
4.11. SEGUIMENTO PÓS TERAPÊUTICO	19
4.12. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	19
4.13. ARMAZENAMENTO DE DADOS	20
4.14. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS.....	20
5. POTASSIUM IODIDE CAPSULE TREATMENT OF FELINE SPOROTRICHOSIS.....	21
6. CONCLUSÕES	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
ANEXO "A" - TABELA DE GRAUS DE TOXICIDADE HEPÁTICA PARA FELINOS	36
ANEXO "B" - TABELA DE GRAUS DE TOXICIDADE CLÍNICA ADAPTADAS PARA FELINOS	36
ANEXO "C" - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	37
ANEXO "D" - RECEITUÁRIO VETERINÁRIO PADRONIZADO.....	40

1. INTRODUÇÃO

1.1. ESPOROTRICOSE

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelo fungo dimórfico *Sporothrix schenckii* amplamente distribuído na natureza que infecta seres humanos e animais. A infecção ocorre usualmente pela implantação traumática do fungo na pele, através de fragmentos vegetais, matéria orgânica de solo contaminado por conídios e hifas de *S. schenckii* (Rippon, 1988) ou através de mordedura, arranhadura ou contato com exsudatos de lesões de gatos contaminados (Barros et al., 2004). Alguns autores acreditam que o gato é o único animal com elevado potencial zoonótico pela riqueza parasitária encontrada nas lesões cutâneas, diferente de outras espécies animais (Schubach et al., 2011).

1.2. HISTÓRICO

O primeiro caso comprovado de esporotricose humana foi descrito em 1896 por Benjamin Schenck em Baltimore, Estados Unidos (Schenck, 1898).

No Brasil, Lutz e Splendore (1907) descreveram o primeiro caso de infecção natural em ratos e relataram cinco casos da doença em humanos, assim como o tratamento com iodeto de potássio. Em felinos, o primeiro relato do tratamento da doença com esse fármaco ocorreu em 1956 (Freitas et al., 1956).

No Rio de Janeiro, o primeiro caso humano de esporotricose foi relatado em 1912 (Donadel et al., 1993) e o primeiro caso felino em 1998 (Baroni et al., 1998). A partir de então, o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) / FIOCRUZ passou a acompanhar a ocorrência epidêmica dessa micose na região metropolitana do Rio de Janeiro, que é considerada a primeira epidemia associada à transmissão zoonótica (Barros et al., 2008).

1.3. COMPLEXO SPOROTHRIX

Sporothrix schenckii, agente etiológico da esporotricose, é um fungo dimórfico, anamórfico e alguns estudos sugerem a possibilidade de sua forma sexuada ser do gênero *Ophiostoma* (Marimon et al., 2007).

Recentemente, estudos moleculares sugeriram que o *S. schenckii* não é a única espécie causadora da esporotricose e baseado em análises da sequência genética da calmodulina, quatro novas espécies foram descritas no complexo *Sporothrix*, discriminadas filogeneticamente como *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* e *S. luriei* (Marimon et al., 2007; Marimon et al., 2008).

O fungo *S. schenckii* tem como principais fatores de patogenicidade, a presença de enzimas extracelulares, a termotolerância, a composição da parede celular e a presença de grânulos de melanina (Lopes-Bezerra et al., 2006). Este fungo é geralmente encontrado em estado de saprofitismo em substratos vegetais, quando em condições favoráveis de temperatura e umidade (Rippon, 1988). O fungo foi isolado em espinhos, feno, palha, musgo do esfagno, madeira e solo rico em matéria orgânica em decomposição (Kauffman, 1999). Na natureza em saprofitismo ou em cultura à temperatura de 25°C, apresenta-se na forma filamentosa, enquanto que em parasitismo ou em meio de cultura à 37°C, apresenta-se sob a forma de levedura (Kwon-Chung ; Bennet, 1992).

1.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A esporotricose apresenta distribuição mundial, sendo endêmica em diversas regiões da América Latina, Índia, África do Sul e Japão (Barros et al., 2010).

A maior epidemia de esporotricose humana ocorreu na década de 1940 na África do Sul, onde aproximadamente 3.000 casos foram registrados em trabalhadores de minas de ouro que se infectaram durante a manipulação de madeira que estava colonizada por *S. schenckii* (Rippon, 1988).

No Rio de Janeiro, Brasil, a epidemia de esporotricose com transmissão zoonótica está em curso há mais de 12 anos, acometendo principalmente uma região com dificuldades socioeconômicas e ambientais (Barros et al., 2010). Ao longo desses anos de epidemia foi possível ampliar o conhecimento clínico e laboratorial da doença felina. Dos casos humanos

de esporotricose atendidos no IPEC durante o período de 1998 a 2001, 91% foram transmitidos por gatos (Barros et al., 2004).

1.5. ESPOROTRICOSE FELINA

A esporotricose felina assemelha-se à esporotricose disseminada observada em pacientes humanos imunocomprometidos (Schubach et al., 2003^a; Schubach et al., 2004b). Os gatos são os animais mais propensos a adquirirem a doença, devido as suas características comportamentais como esfregar-se no solo, hábitos de caça, brigas e suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar (Schubach ; Schubach, 2000). Gatos adultos, não castrados, com acesso irrestrito à rua são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do agente no ambiente (Dunstan et al., 1986b; Baroni et al., 1998).

Diferentemente do homem, nos gatos, a ausência de corpos asteróides, a baixa formação de granulomas e riqueza de estruturas fúngicas verificados no exame histopatológico aumenta a susceptibilidade desta espécie ao *S. schenckii* (Barros et al., 2011).

O isolamento de *S. schenckii* oriundo de lesões de pele, fragmentos de garras, material da cavidade nasal e oral de gatos, associado aos casos de esporotricose humana, explicam a importância do mesmo como fonte de infecção (Schubach et al., 2001).

A esporotricose felina apresenta um amplo aspecto clínico, variando desde uma infecção subclínica, passando por lesão cutânea única até formas múltiplas e sistêmicas fatais, acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, principalmente as manifestações respiratórias (Schubach et al., 2004a). A presença de sinais respiratórios é freqüente em gatos com esporotricose, principalmente sob a forma de espirros, os quais podem estar associados a lesões localizadas na região nasal, inclusive em mucosa (Schubach et al., 2004a; Pereira et al., 2009).

As lesões cutâneas mais frequentes manifestam-se sob forma de nódulos, gomas e úlceras, recobertas ou não por crostas (Scott et al., 1996). Extensas áreas de necrose podem se desenvolver e expor ossos e músculos (Schubach et al., 2004a). A maioria dessas lesões está localizada na cabeça, extremidades dos membros e cauda. Linfadenite, linfangite nodular ascendente e lesões mucosas podem estar presentes, além de febre, desidratação, perda de peso e anorexia (Dunstan et al., 1986b; Schubach et al., 2004a; Rosser ; Dunstan, 2006).

1.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico definitivo da doença é feito pelo isolamento de *S. schenckii* à partir de secreção ou fragmento de lesão em cultura micológica. Em torno de cinco dias, já se pode identificar a cultura e confirmar o diagnóstico. A forma miceliana cresce a 25°C rapidamente, em torno de 3 a 5 dias. Suas colônias têm coloração creme e micélios aéreos visíveis. Com o crescimento, sua superfície torna-se enrugada, de coloração acastanhada e enegrecida. Quando o crescimento se dá a 37°C, obtém-se conversão térmica da forma filamentosa para a forma leveduriforme em BHI, com colônias cremosas e de coloração pardacento-amarelada estabelecendo o diagnóstico definitivo (Rippon, 1988; Campbell ; Pacheco, 2010).

Em virtude da riqueza parasitária, o 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). Pereira et al. (2011) observaram positividade em 78,9% dos exames citopatológicos proveniente de lesões cutâneas de gatos com diagnóstico de esporotricose reforçando a teoria que este exame é um método rápido e barato para diagnóstico presuntivo da esporotricose felina.

O exame histopatológico também é utilizado para o diagnóstico presuntivo da esporotricose felina, podendo-se observar 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: Impregnação pela prata em cortes de parafina (Método Grocott) e Ácido Periódico de Schiff (Schubach et al., 2003b).

1.7. BOAS PRÁTICAS E PROCEDIMENTOS RELACIONADOS À MANIPULAÇÃO DO *S. SCHENCKII*

O *S. schenckii* é um agente biológico integrante da classe de risco 2 e deve ser manipulado seguindo-se as orientações designadas para um NB-2 ou NBA-2 (quando houver manipulação de animais) (Ministério da Saúde, 2005; 2010).

O profissional responsável pelo ambiente onde há manipulação de agentes patogênicos deve garantir o cumprimento das diretrizes relacionadas ao nível de biossegurança específico, promovendo a conscientização e o treinamento de todo pessoal envolvido. As medidas que

serão descritas abaixo, relativas ao NB-2, devem ser cumpridas por todos os profissionais envolvidos neste ambiente de trabalho (Ministério da Saúde, 2006).

Para os laboratórios NB-2 existem procedimentos padrão e práticas especiais para este nível de contenção, ambos estão descritos no quadro 1.

Quadro 1: Procedimentos Padrão e Práticas Especiais para o NB-2

Procedimentos Padrão - NB-2	Práticas Especiais - NB-2
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Acesso controlado ▪ Sinalização de risco biológico ▪ Existência de POP (Procedimento Operacional Padrão) ▪ Lavar as mãos antes e após manipulação de agentes biológicos e antes de sair do laboratório ▪ Lavar as mãos antes e após o uso de luvas descartáveis ▪ Não utilizar cosméticos e adereços ▪ Não levar nenhum objeto à boca ▪ Manusear perfurocortantes cuidadosamente e descartá-los em recipiente específico ▪ As agulhas usadas não devem ser dobradas, quebradas, reutilizadas, recapadas, removidas das seringas ou manipuladas antes do descarte ▪ Ao final de cada turno/atendimento, as bancadas e mesas devem ser descontaminadas ▪ Manter a limpeza e organização do ambiente de trabalho ▪ Proibido manter alimentos e plantas dentro do laboratório ▪ Materiais e reagentes devem ser estocados em locais apropriados e de maneira compatível ▪ Todos os resíduos devem ser descartados segundo as normas vigentes ▪ No descarte, vidrarias quebradas não devem ser manipuladas diretamente com as mãos, deve-se utilizar meios mecânicos como uma pá, e descartar em recipiente adequado ▪ Fazer o controle de artrópodes e roedores 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Treinamento anual para as equipes do laboratório e de apoio ▪ Supervisão por parte de um profissional de nível superior com conhecimento e experiência em Biossegurança ▪ Pessoas susceptíveis à infecções não devem ser permitidas no laboratório ▪ Existência de um manual de Biossegurança do laboratório, disponível para todos os funcionários ▪ As portas do laboratório devem permanecer fechadas durante os ensaios e ser trancadas ao final do expediente ▪ Sinalização de risco biológico nas portas onde haja manipulação de agentes patogênicos ▪ Procedimentos realizados cuidadosamente para não formar aerossóis ▪ Mãos enluvasadas não devem tocar superfícies “limpas” ▪ A cada 6 meses os equipamentos essenciais de segurança devem ser testados, calibrados e certificados ▪ Notificar acidentes ou incidentes ▪ Todos os materiais e resíduos devem ser descontaminados antes do descarte ▪ Sempre que o procedimento for um potencial gerador de aerossóis ou respingos, utilizar proteção adequada para o rosto (máscara, protetor facial, óculos de proteção)

Fonte: Adaptação de Diretrizes Gerais para o Trabalho em Contenção com Agentes Biológicos. (Ministério da Saúde, 2006).

Além dos procedimentos padrão e das práticas especiais descritas acima, há também equipamentos de contenção e instalações laboratoriais específicas para ambientes de trabalho NB-2. Os equipamentos de contenção para o NB-2 envolvem equipamentos de proteção individual, tais como luvas (que devem ser descartadas após o uso), vestuário de proteção (jaleco de mangas compridas, ajustado nos punhos) e protetores faciais como máscaras, óculos de proteção (se houver possibilidade de formação de aerossóis e/ou gotículas durante o ensaio) e equipamentos de proteção coletiva, como lava-olhos, chuveiro de emergência, autoclave e cabine de segurança biológica (CSB) classe I ou II (caso o procedimento envolva formação de aerossóis) (Ministério da Saúde, 2006).

Com relação às instalações laboratoriais, dentre outras especificações, o projeto deve obedecer às regulamentações municipais, estaduais e federais, além de ser de fácil limpeza e descontaminação. Deve ser afastada da circulação do público. O uso de carpetes, cortinas e persianas é proibido; a iluminação artificial deve ser adequada para a execução das atividades; as paredes, teto e piso devem ser lisos, não porosos, sem reentrâncias, com cantos arredondados, impermeáveis e resistentes a produtos químicos; as portas devem possuir visor; janelas com telas de proteção contra insetos; as bancadas devem ser de material impermeável, liso, sem emenda ou ranhura e resistente ao calor moderado e a ação dos produtos químicos utilizados na descontaminação das mesmas; cada laboratório deve ter um lavatório para as mãos próximo à saída, dotado de acionamento por pé ou cotovelo (Ministério da Saúde, 2006).

1.8. ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O tratamento da esporotricose felina representa um desafio aos veterinários uma vez que existe um número limitado de agentes antifúngicos orais disponíveis (Gupta et al., 2002), longo tempo de tratamento, dificuldade de administração do fármaco, além dos efeitos adversos (Welsh, 2003), alto custo e baixa adesão dos proprietários ao tratamento (Morris-Jones, 2002; Barros et al., 2010).

No Estado do Rio de Janeiro, somente no IPEC/ Fiocruz o ser humano e seu animal têm acesso ao acompanhamento clínico e tratamento gratuito. Segundo dados do IBGE de 2002, apenas duas outras unidades no Município do Rio de Janeiro oferecem gratuitamente consulta médica e diagnóstico da esporotricose em animais, porém não oferecem o

medicamento. São elas: a Unidade de vigilância e fiscalização sanitária em zoonoses Paulo Darcoso Filho (UPDF), localizado no bairro de Santa Cruz, e o Instituto Municipal de Medicina Veterinária Jorge Vaitsman (IMMVJV), localizado no bairro da Mangueira. Além disso, muitos que recorrem a outros sistemas de atendimento, ainda que tenham a doença diagnosticada, não têm condições de comprar a medicação (Barros et al., 2010).

Os azólicos cetoconazol e itraconazol vêm sendo utilizados no tratamento da esporotricose felina (Pereira et al., 2009) sendo o itraconazol considerado o fármaco de escolha (Welsh, 2003), principalmente nas situações onde o custo não limita seu uso (Morris-Jones, 2002), porém não há comparações com o iodeto.

Há vários relatos sobre o uso do cetoconazol com dose variando de 2,5 a 40 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Scott et al., 1995). Este fármaco apresenta toxicidade seletiva baixa, inibindo tanto o citocromo P-450 do fungo quanto o dos mamíferos, resultando em elevada hepatotoxicidade (Willard et al., 1986), sendo desta forma recomendado o monitoramento periódico das enzimas hepáticas (Taboada, 2000).

O itraconazol é 5-100 vezes mais potente *in vitro* e *in vivo* que o cetoconazol, embora seu mecanismo de ação seja similar. É um derivado triazólico que apresenta atividade fungistática, mas pode ter ação fungicida dependendo da concentração administrada e da susceptibilidade do fungo, além de possuir alta seletividade às enzimas do citocromo P-450 fúngico, resultando em menor ocorrência de efeitos adversos em comparação ao cetoconazol (Heit ; Riviere, 1995; Plumb, 2006). Vários autores recomendam o itraconazol na dose de 5 a 10 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Paterson, 2000; Gram, 2002; Schubach et al., 2003b; Welsh, 2003). Em gatos, 50 a 100 mg/kg/dia produziram efeitos adversos dependentes da dose. Foram verificadas anorexia, náusea e hepatotoxicidade, que geralmente desapareceram após suspensão do tratamento (Scott et al., 1996).

Os dois maiores estudos sobre terapêutica da esporotricose felina foram realizados no Rio de Janeiro (Schubach, 2004; Pereira et al., 2009). Schubach et al. (2004a) realizaram um estudo em 266 gatos com esporotricose felina na região metropolitana do Rio de Janeiro e avaliaram diferentes esquemas terapêuticos, tais como, cetoconazol, itraconazol, iodetos e terbinafina. A cura clínica foi obtida em 25,4% dos casos e a duração do tratamento variou de 16 a 80 semanas (mediana = 36 semanas), sendo os efeitos adversos mais observados: anorexia, vômito e diarreia. Entretanto, o número de abandonos e mortes por diferentes causas somou 69,7 %, explicitando o alto índice de não adesão ao tratamento e não permitindo a mensuração da eficácia de cada esquema utilizado. A eficácia e a segurança do tratamento por

via oral com cetoconazol ou itraconazol foram avaliadas em 773 gatos com esporotricose no período de 2002 a 2006 (Pereira et al., 2010). Dos gatos estudados, 30,8% obtiveram cura, 13,6 % foram a óbito por diferentes causas e 55,6 % abandonaram ou ainda se encontravam em tratamento. A mediana do tempo de tratamento com itraconazol (28 semanas) foi menor que a do estudo anterior, o que poderia ser explicado pelo maior tamanho de amostra além de diferentes critérios de inclusão. Efeitos adversos ocorreram em 39,6% dos casos, sendo a hiporexia o mais freqüente (31,3%).

Apesar da monoterapia com azólicos ser efetiva em muitos pacientes, alguns casos não respondem, sendo indicada a anfotericina B (Malik et al., 1996; Gremiao et al., 2009; Gremiao et al., 2011). Este fármaco é um antibiótico macrolídeo poliênico recomendado na forma disseminada da esporotricose, a qual geralmente é fatal em felinos (Dunstan et al., 1986a; Kauffman et al., 2000). O mecanismo de ação da anfotericina B se dá pela sua interação com o ergosterol, esteróide constituinte exclusivo da parede celular fúngica, levando a formação de poros através das membranas lipídicas. A alteração da permeabilidade celular 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 (Fillipin ; Souza, 2006).

A associação de itraconazol oral (100 mg/dia) e anfotericina B 0,5 mg/kg via subcutânea foi utilizada no tratamento de 17 gatos com esporotricose refratária ao tratamento com azólicos. A cura clínica ocorreu em 35,3% dos casos e a formação de abscesso estéril local ocorreu em 23,5% (Rodrigues, 2009). Gatos com esporotricose refratária ao itraconazol foram tratados com a associação de anfotericina B intralesional e itraconazol oral com cura clínica em 72,7% dos casos (Gremiao et al., 2011).

Crothers et al. (2009) descreveram o caso de um felino com esporotricose tratado com itraconazol via oral na dose de 10mg/kg/dia por um período de 4 anos. Este animal apresentava lesões localizadas na região nasal até o óbito (causa não relacionada).

Cavalcanti (2010) descreveu as alterações anatomopatológicas de 23 gatos com esporotricose apresentando lesões na região nasal refratárias ao tratamento com itraconazol (33-100 mg/dia).

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.

A terbinafina é um antifúngico do grupo das alilaminas, efetiva no tratamento das dermatofitoses e de infecções fúngicas superficiais e tem sido avaliada como alternativa para o tratamento da esporotricose humana. Esse fármaco vem demonstrando boa atividade *in vitro* frente ao *S. schenckii* inibindo a enzima epoxidase e alterando a biossíntese dos esteróis fúngicos, acarretando a morte da célula fúngica. A inibição da enzima não é mediada através do citocromo P-450, que a diferencia dos azólicos, não afetando os níveis de cortisol e testosterona, ainda que administrada em altas doses. Na esporotricose felina, estudos relatam que a administração do fármaco entre 10 e 40 mg/kg não promoveram efeitos colaterais, porém sua efetividade ainda não foi comprovada (Meinerz, 2007).

O uso de iodetos na esporotricose foi descrito em 1903 por Sabouraud (Rippon, 1988). Durante mais de 100 anos estes compostos foram considerados a terapia de eleição na esporotricose cutânea e linfocutânea em humanos. O seu uso é uma opção para o tratamento, devido ao baixo custo e efetividade (Sterling ; Heymann, 2000), principalmente em áreas endêmicas economicamente desfavorecidas (Bustamante ; Campos, 2004), sendo considerado uma alternativa em pacientes não responsivos ao itraconazol (Kauffman et al., 2007).

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. 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 ; Heymann, 2000).

A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) é usualmente a apresentação farmacêutica utilizada no tratamento da esporotricose humana e felina. A solução saturada é produzida adicionando iodeto de potássio (KI) à água quente purificada utilizando tiosulfato de sódio como conservante (Sterling ; Heymann, 2000). Embora SSKI seja considerada uma terapia efetiva e de baixo custo, o regime posológico e os efeitos adversos, como o gosto metálico, são fatores de não adesão ao tratamento em pacientes humanos (Coskun et al., 2004; Bustamante ; Campos, 2004; Yamada et al., 2011).

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). Demonstrações *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). Alguns estudos sugerem

que o iodeto de potássio inibe significativamente a quimiotaxia neutrofílica no sangue periférico embora não puderam explicar qual parte da quimiotaxia foi alterada (Sterling ; Heymann, 2000).

No Brasil, o primeiro relato da terapia com iodeto de potássio na esporotricose felina ocorreu em 1956 (Freitas et al., 1956). Desde então, poucos casos foram descritos com o uso de iodetos e os resultados obtidos foram controversos (Pereira et al., 2009). A dose de SSKI na literatura veterinária varia entre 20 mg/kg a 40 mg/kg, a cada 12 ou 24 horas (Mackay et al., 1986; Dunstan et al., 1986a; Gonzalez Cabo et al., 1989).

O iodeto de sódio foi utilizado no tratamento de 12 gatos com esporotricose (Burke et al., 1982; Nusbaum et al., 1983; Mackay et al., 1986; Peaston, 1993; Schubach, 2004; Crothers et al., 2009), sendo a cura clínica obtida em seis casos por Schubach et al.(2004a) e em um caso por Burke et al. (1982). Cinco animais tiveram a terapia descontinuada devido à progressão das lesões cutâneas.

A terapia com iodeto de potássio na esporotricose felina foi relatada em cinco casos (Dunstan et al., 1986b; Gonzalez Cabo et al., 1989), sendo a cura clínica obtida em três gatos com a dose de 20 mg/kg a cada 24 horas (Dunstan et al., 1986b; Gonzalez Cabo et al., 1989). Em dois gatos a terapia foi descontinuada devido a progressão da doença com a mesma dose (Dunstan et al., 1986b).

Os felinos são sensíveis às preparações de iodetos e devem ser cuidadosamente monitorados em busca de evidências de iodismo, como depressão, anorexia, vômito ou diarreia (Nobre et al., 2002). Em caso de intolerância, o fármaco pode ser suspenso temporariamente e reinstituído em doses mais baixas sem subseqüentes efeitos adversos (Dunstan et al., 1986a; Yamada et al., 2011).

Alterações cardíacas foram associadas ao tratamento com iodeto de sódio com doses maiores (40 mg/kg a cada 12h), assim como febre, letargia e anorexia com iodeto de potássio. Tais sinais e sintomas desapareceram com a diminuição ou interrupção temporária dos fármacos (Burke et al., 1982; Dunstan et al., 1986b; Crothers et al., 2009).

A carência de estudos sobre a utilização do iodeto de potássio via oral na esporotricose felina reforça a necessidade de estudos sistemáticos para descrever a efetividade do fármaco na terapêutica dessa doença.

2. JUSTIFICATIVA

No Rio de Janeiro, a epidemia de esporotricose com transmissão zoonótica está em curso há mais de 12 anos, acometendo principalmente a região metropolitana com dificuldades socioeconômicas e ambientais. Ao longo dos anos dessa epidemia foi possível ampliar o conhecimento clínico, laboratorial e terapêutico da doença felina. Apesar da monoterapia com itraconazol ser considerada como a terapia de escolha no tratamento da doença, um elevado número de gatos acompanhados no LAPCLIN-DERMZOO apresentam resposta clínica insatisfatória ou longa duração de tratamento.

O uso de iodetos na esporotricose foi descrito há mais de 100 anos e seu uso é uma alternativa no tratamento da esporotricose humana devido ao baixo custo e efetividade. Devido a dificuldade de administração do fármaco em sua formulação convencional (SSKI) e com intuito de melhorar a palatabilidade e aumentar a adesão dos gatos ao tratamento, foi realizado um estudo piloto em gatos com esporotricose no LAPCLIN-DERMZOO com a formulação em cápsulas obtendo-se resultados satisfatórios.

A ausência de estudos sistemáticos que descrevam o uso do iodeto de potássio no tratamento da esporotricose felina reforça a relevância deste estudo, uma vez que os esquemas propostos atualmente são baseados em relatos de casos isolados. A utilização de iodeto de potássio em gatos poderá fornecer alternativas para a escolha de um esquema terapêutico viável e de baixo custo, com possível redução do período de tratamento e de recidivas. As observações resultantes desse esquema terapêutico fornecerão informações sobre a efetividade do mesmo na doença felina.

Em termos de saúde pública, uma resposta favorável ao iodeto de potássio em gatos com esporotricose poderia contribuir para a ampliação das opções terapêuticas desta micose, assim como reduzir indiretamente os riscos da transmissão entre os animais e destes ao ser humano.

3. OBJETIVO GERAL

Avaliar a efetividade e a segurança do iodeto de potássio via oral (cápsulas) em gatos com esporotricose, acompanhados no LAPCLIN-DERMZOO-IPEC/FIOCRUZ no período de abril de 2010 a julho de 2011.

3. 1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas dos gatos submetidos ao tratamento com iodeto de potássio;
- Descrever a frequência de cura clínica e os efeitos adversos clínicos e laboratoriais dos gatos submetidos ao tratamento com iodeto de potássio;
- Descrever a frequência de reativação de lesão nos gatos submetidos ao tratamento com iodeto de potássio três meses após a alta.

4. METODOLOGIA

4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS

Melhora clínica: regressão do tamanho e/ou do número de lesões nos gatos com esporotricose;

Cura clínica: cicatrização completa da lesão e remissão de todos os sinais clínicos inicialmente apresentados;

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

Falência terapêutica: estagnação do quadro clínico em duas revisões consecutivas (dois meses) ou piora do quadro independente do tempo de tratamento;

Abandono: não comparecimento em duas revisões consecutivas;

Interrupção definitiva do protocolo: retirada definitiva do medicamento por fatores explicitados no item 4.9.

4.2. DESENHO DO ESTUDO

Coorte longitudinal de gatos com suspeita de esporotricose.

4.3. CASUÍSTICA

A população do estudo constituiu-se por gatos de ambos os sexos com suspeita de esporotricose, assistidos no LAPCLIN-DERMZOO no período entre abril de 2010 e julho de 2011.

4.4. CÁLCULO AMOSTRAL

Utilizou-se uma amostra de conveniência com gatos que preencheram os critérios de inclusão e cujos proprietários concordaram em participar do procedimento (firmando o termo de consentimento livre e esclarecido – anexo C).

4.5. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.5.1. Critérios de Inclusão

- Diagnóstico definitivo de esporotricose através do isolamento de *S. schenckii* em meio de cultura;
- Peso mínimo de 2 kg na primeira visita.

4.5.2. Critérios de Exclusão

- Tratamento prévio com antifúngicos orais;
- Gestantes e nutrizes;
- Pacientes com idade inferior a 6 meses e superior a 9 anos;
- Presença de alterações clínicas > grau 3 no primeiro atendimento (anexo B); e/ou bioquímicas de grau leve (anexo A).

4.6. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (LAPCLIN-DERMZOO) em colaboração com o Serviço de Farmácia (SEFARM), Laboratório de Micologia (LAB-MICOL), Serviço de Anatomia Patológica e Laboratório de Análises Clínicas (LABCLIN-): seção de hematologia (SHEM) e bioquímica (SBIOQ). Todas as unidades pertencem ao IPEC/FIOCRUZ.

4.7. PROCEDIMENTOS DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO

Os gatos foram submetidos a exame clínico geral, exame laboratorial (coleta de sangue e de secreção de lesão cutânea, nasal, exame citopatológico da lesão de pele e biopsia de lesão de pele para cultura micológica e exame histopatológico) e documentação fotográfica digital.

4.7.1. Procedimento operacional padrão (POP) destinado à manipulação de gatos com suspeita de esporotricose

Procedimento descrito pela equipe do LAPCLIN-DERMZOO- IPEC/FIOCRUZ com recomendações para o manejo do animal, do local, do material e dos instrumentos utilizados no laboratório.

Como recomendações para o médico veterinário têm-se: uso de avental impermeável e descartável com mangas longas; uso de máscara descartável; usar luvas de procedimento e lavagem das mãos com água e anti-séptico (clorexidina 2%, PVPI 1% degermante) após a retirada das luvas; uso de óculos de acrílico; usar calçados fechados; manter cabelos longos presos; em caso de acidente com instrumentos perfurocortantes ou arranhadura/mordedura, permitir o sangramento e, posteriormente, lavar a região com água corrente e sabão, procurando, se necessário, atendimento médico (Gremião et al., 2006).

Com relação às recomendações para o manejo do felino doente, tem-se: transporte dos animais em caixas de plástico; contenção física para evitar arranhaduras e mordeduras; realizar o descarte dos dejetos dos animais em saco branco leitoso com identificação de risco biológico; descontaminação e limpeza da caixa de transporte com hipoclorito a 1% diluído em

água 1:3 por 10 minutos, no mínimo e quando possível, secagem por exposição ao sol (Gremião et al., 2006).

O manejo correto do ambiente, material e instrumentos utilizados inclui: limpeza e desinfecção da mesa de atendimento após utilização, com hipoclorito de sódio a 1% e álcool a 70% posteriormente, por no mínimo 10 minutos; higienização e desinfecção do piso e das paredes com hipoclorito de sódio a 1% diariamente; descarte de materiais perfurocortantes em recipientes adequados; descarte de materiais utilizados nos atendimentos em sacos brancos leitosos com identificação de risco biológico; esterilização dos instrumentos cirúrgicos por autoclave; acondicionamento de animais submetidos à eutanásia em sacos brancos leitosos com identificação de risco biológico; realizar incineração das carcaças (Gremião et al., 2006).

4.7.2. Exame Clínico

Realizou-se anamnese e exame físico. O exame físico compreendeu avaliação do estado geral, palpação de linfonodos, ausculta pulmonar, pesagem do animal e inspeção de mucosas, pêlos e pele, localização e número de lesões.

4.7.3. Coleta de Sangue

Foram coletados 5 mL de sangue total após tricotomia e anti-sepsia local com álcool a 70% com seringa descartável agulhada (0,70x25 mm), de veia jugular externa, para a realização de hemograma completo, bioquímica sérica (uréia, creatinina, alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase – AST, fosfatase alcalina, proteína total e albumina)

Os gatos foram testados para presença de anticorpos FIV e antígenos FELV através de teste imunoenzimático na visita de inclusão (SNAP COMBO FeLV/FIV – IDEXX Laboratories).

4.7.4. Coleta de Secreção Nasal

Procedimento realizado 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.

4.7.5. Coleta de secreções de lesões cutâneas e fragmentos de lesão

As secreções de lesões cutâneas foram coletadas através de *swab* estéril, diretamente das lesões cutâneas ulceradas, semeadas em ágar Sabouraud-dextrose acrescido de cloranfenicol e *Mycosel* e enviado para o LAB-MICOL para realização da cultura micológica (Rippon, 1988).

Foram coletados dois fragmentos por biopsia cutânea do bordo da lesão com punch (3 mm), após sedação com cloridrato de quetamina 10% (10 –15 mg/kg) associada à acepromazina 1% (0,1 mg/kg) para a realização da cultura micológica, conservado em salina estéril. O outro foi fixado em formol tamponado 10% e encaminhado para o Laboratório de Anatomia Patológica do IPEC, para realização do exame histopatológico.

Os métodos de coloração utilizados para o exame histopatológico foram: hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) e Grocott, sendo as duas últimas técnicas especiais apropriadas para a visualização de fungos (Dunstan et al., 1986a).

4.7.6. Exame citopatológico

O exame citopatológico foi realizado através do decalque (*imprint*) por aposição em lâmina de vidro sobre a lesão cutânea ulcerada. As lâminas foram coradas pelo método Panótico Rápido e observadas ao microscópio óptico em objetiva de 100X.

4.7.7. Documentação fotográfica digital

Os gatos foram fotografados mensalmente para o acompanhamento e o registro da evolução clínica. Câmera fotográfica Canon Powershot SX 30IS.

4.8. TRATAMENTO

O escalonamento da dose do fármaco foi realizado com 2,5 mg/kg, a cada 24 horas, durante 5 dias. Doses de 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg e 20 mg/kg foram introduzidas progressivamente a cada 5 dias até resposta clínica satisfatória ou presença de efeito adverso. Os animais que apresentaram efeitos adversos clínicos (Grau 3 conforme anexo B) tiveram a medicação interrompida por sete dias com reintrodução de 2,5 mg/kg, a cada 24 horas, após esse período. Aqueles que apresentaram efeitos adversos clínicos > grau 3 (anexo B) e laboratoriais moderados (anexo A) foram retirados do estudo.

As cápsulas de iodeto de potássio foram manipuladas por uma única farmácia e o veículo utilizado foi o manitol. O fracionamento e distribuição do medicamento foram realizados pelo SEFARM (FIOCRUZ), sendo recomendada sua administração com alimento e realizada pelos responsáveis dos animais nos seus domicílios.

Durante o tratamento, o animal foi acompanhado mensalmente através de exames clínico e laboratoriais (hemograma completo e bioquímica) e semanalmente por contato telefônico.

O critério adotado para definir a cura foi a cicatrização completa da lesão e remissão dos sinais clínicos inicialmente apresentados. A terapia antifúngica foi mantida durante dois meses após a cura clínica.

Animais que não apresentaram sinais de melhora clínica após o primeiro mês de tratamento ou que apresentaram piora significativa do quadro clínico e/ou laboratorial, independentemente do tempo, foram retirados do estudo e mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico no LAPCLIN-DERMZOO.

4.9. CRITÉRIOS PARA A INTERRUPÇÃO DEFINITIVA DO PROTOCOLO PREVISTO

- Por decisão do responsável pelo paciente;
- Gestação durante o estudo;
- Falência terapêutica;
- Interrupção temporária motivada por alterações clínicas > grau 2 (anexo B) e/ou alteração bioquímica leve, acima de 30 dias (anexo A);

- Interrupção definitiva motivada por alterações clínicas > grau 3 (anexo B) e/ou alteração bioquímica moderada (anexo A).

4.10. DESFECHOS

- Cura clínica
- Falência terapêutica
- Abandono
- Óbito;

4.11. SEGUIMENTO PÓS TERAPÊUTICO

Os gatos foram acompanhados clínica e laboratorialmente três meses após a cura clínica, sendo submetidos a exame clínico geral e exame laboratorial (hemograma completo e bioquímica sérica [uréia, creatinina, alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase - AST e fosfatase alcalina, proteína total e albumina]), além de documentação fotográfica digital.

Os animais que apresentaram reativação de lesão foram submetidos a acompanhamento clínico no LAPCLIN-DERMZOO e receberam o tratamento convencional (itraconazol) para esporotricose.

4.12. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos do estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz (CEUA – FIOCRUZ) sob o número de registro LW 50/10, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo B).

4.13. ARMAZENAMENTO DE DADOS

Os dados foram armazenados em banco de dados informatizado, Epidata software v3.1 e analisados com auxílio dos programas Excel e Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 16.0).

4.14. PLANO DE ANÁLISE DOS DADOS

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, estado geral, localização das lesões, distribuição das lesões cutâneo-mucosas, rinite funcional, sinais respiratórios, sorologia, efeitos adversos clínicos, laboratoriais e desfecho) e as medidas de tendência central para as variáveis quantitativas (idade, peso, dose, tempo até a cura em semanas).

5. POTASSIUM IODIDE CAPSULE TREATMENT OF FELINE SPOROTRICHOSIS

Manuscrito aceito para publicação no periódico *Journal of Feline Medicine and Surgery* em 15 de fevereiro de 2012.

Journal of Feline Medicine and Surgery

<http://jfm.sagepub.com/>

Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis

Érica G Reis, Isabella D F Gremião, Amanda A B Kitada, Raphael F D B Rocha, Verônica S P Castro, Mônica B L Barros,

Rodrigo C Menezes, Sandro A Pereira and Tânia M P Schubach

Journal of Feline Medicine and Surgery published online 2 March 2012

DOI: 10.1177/1098612X12441317

The online version of this article can be found at:

<http://jfm.sagepub.com/content/early/2012/03/02/1098612X12441317>

Published by:

International Society of Feline Medicine



American Association of Feline Practitioners



and

<http://www.sagepublications.com>

Additional services and information for *Journal of Feline Medicine and Surgery* can be found at:

Email Alerts: <http://jfm.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://jfm.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Mar 2, 2012

[What is This?](#)



Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis

Journal of Feline Medicine and Surgery
 0(0) 1–6
 © ISFM and AAFP 2012
 Reprints and permission:
 sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
 DOI: 10.1177/1098612X12441317
 jfms.com

Érica G Reis¹, Isabella D F Gremião¹, Amanda A B Kitada¹,
 Raphael F D B Rocha¹, Verônica S P Castro², Mônica B L
 Barros³, Rodrigo C Menezes¹, Sandro A Pereira¹ and
 Tânia M P Schubach¹

Abstract

Sporotrichosis is a mycosis caused by *Sporothrix schenckii*. The most affected animal is the cat; it has played an important role in the zoonotic transmission of this disease, especially in Rio de Janeiro, Brazil, since 1998. In order to evaluate the treatment of feline sporotrichosis with potassium iodide, an observational cohort was conducted in 48 cats with sporotrichosis at Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fiocruz. All cats received potassium iodide capsules, 2.5 mg/kg to 20 mg/kg q24h. The cure rate was 47.9%, treatment failure was 37.5%, treatment abandonment was 10.4% and death was 4.2%. Clinical adverse effects were observed in 52.1% of the cases. Thirteen cats had a mild increase in hepatic transaminase levels during the treatment, six of them presented clinical signs suggestive of hepatotoxicity. Compared to previous studies with itraconazole and iodide in saturated solution, potassium iodide capsules are an alternative for feline sporotrichosis treatment.

Accepted: 15 February 2012

Introduction

Sporotrichosis is a mycosis caused by the dimorphic fungus *Sporothrix schenckii*, which infects humans, as well as other mammals, especially domestic cats. Classic infection is associated with traumatic, cutaneous inoculation of the fungus.^{1,2}

Sporotrichosis occurs worldwide but is endemic in Latin America, India, South Africa and Japan. In the state of Rio de Janeiro, Brazil, a zoonotic form of this disease has been emerging over the last 12 years in a region with socioeconomic and environmental difficulties.³ In this epidemic, the domestic cat is involved in zoonotic transmission through scratches, bites and contact with lesion secretions. The potential of transmission is related to the high parasite burden in skin lesions in comparison to other animal species.^{3,4}

Infections of *S schenckii* in cats range from a subclinical form that can progress to multiple skin lesions and fatal systemic involvement with or without extracutaneous signs, particularly respiratory signs. Subcutaneous nodules and ulcers are the most frequent skin lesions in sick cats and can be found at three or more non-contiguous anatomical sites.^{5–7}

Treatment of feline sporotrichosis presents a challenge as there is a limited number of oral antifungal agents, in

addition to the adverse effects and high cost.⁶ The azoles, ketoconazole and itraconazole, are the most common drugs for the treatment of feline sporotrichosis.⁸ Itraconazole is considered the drug of choice,^{9,10} especially when cost is not an issue.¹¹ Although treatment with itraconazole has proved to be effective in cats, the clinical response is unsatisfactory in some cases, especially in those with respiratory signs and nasal mucosa lesions.^{6,12} In refractory cases to oral itraconazole, intralésional (IL) administration of amphotericin B^{6,13} or oral potassium iodide (KI) might be an alternative.¹⁴

¹Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonosis in Domestic Animals, Evandro Chagas Clinical Research Institute/Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

²Department of Small Animals, Federal University of Santa Maria, Camobi, 9, Veterinary Hospital, Santa Maria, Brazil

³National School of Public Health Sergio Arouca, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Corresponding author:

Érica G Reis DVM MSc, Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonosis in Domestic Animals, Evandro Chagas Clinical Research Institute/Oswaldo Cruz Foundation, Av Brazil, 4365, Manguinhos, 21045-900, Rio de Janeiro, Brazil
 Email: ericaguerino@gmail.com

KI, the first successful drug for the treatment of human sporotrichosis, continues to be used for fixed cutaneous and lymphocutaneous disease because of its low cost (compared to itraconazole) and its effectiveness.¹⁵ The mechanism of iodide action still remains poorly understood, but it seems that its therapeutic effect is mediated through modulation of the inflammatory response or enhancement of the immune defense mechanism.^{15,16} In vitro studies have suggested yeast cell damage through the conversion of KI to iodine. This conversion path for some unknown and appropriate concentrations could damage the yeast cell form in vivo.¹⁶

In feline sporotrichosis, there are few reports of cases having been treated with KI and the results are inconclusive.⁸ The lack of studies on KI in cats points to the need for systematic approaches to describe the efficacy of the drug for treating the disease. For public health purposes, a favorable response to KI in feline sporotrichosis could contribute to therapeutic regimen options, as well as reduce the risks of zoonotic transmission related to diseased cats, shorten the treatment period and diminish relapses. Thus, the purpose of this study was to evaluate the effectiveness of KI capsules in feline sporotrichosis treatment.

Materials and methods

Between April 2010 and July 2011 an observational cohort was conducted with a sample of cats with sporotrichosis at the Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (LAPCLIN-DERMZOO), Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/(Fiocruz), Rio de Janeiro, Brazil. The study was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA-Fiocruz), number: LW 50/10. All procedures undertaken during the study were signed by the owners in terms of informed consent.

Forty-eight cats, of both sexes, with no previous history of oral antifungal therapy, were included according to the following criteria: weight >2 kg; sporotrichosis diagnosis confirmed by isolation of *S schenckii* in culture. The exclusion criteria were age <6 months and >9 years, pregnancy and lactation. Cats that did not improve within 1 month of KI treatment, or had worsening of the lesions regardless of the time of treatment, were excluded from the study and oral itraconazole monotherapy (50–100 mg/cat q24h) was initiated.

The cats underwent a clinical and dermatologic examination. Regarding the distribution of skin lesions,¹⁷ the cats were allocated into groups: L1 (cutaneous lesions in only one site), L2 (cutaneous lesions in two non-adjacent sites) and L3 (cutaneous lesions in three or more non-adjacent sites).

Samples were collected from the ulcerated lesion and nasal cavities by sterile swab for mycological culture as follows: seeding on to Sabourad-dextrose agar and

Table 1 Sociodemographic characteristics, respiratory signs occurrence, adverse clinical effects, frequency of clinical cure and time to achieve cure in the observational cohort of cats with sporotrichosis treated with KI

Variables	Cats treated with KI
Number of cats	48
Male (%)	72.9
Mongrel (%)	85.4
Age in months (median)	24
Weight in kg (median)	3.8
Frequency of respiratory signs (%)	66.7
Frequency of ACE (%)	52.1
Frequency of FeLV antigen (%)	16.6
Frequency of FIV antibodies (%)	8.3
Frequency of clinical cure (%)	47.9
Median time to achieve clinical cure (weeks)	19

ACE = adverse clinical effects

mycotic agar (Difco), incubated at 25°C and observed during 4 weeks for fungal growth. Suspected isolates were subcultivated on potato-dextrose-agar medium (Difco) at 25°C for macroscopic and microscopic morphological studies, and dimorphism was demonstrated by conversion to the yeast-like form on brain heart infusion agar medium (Difco) at 37°C.¹⁷ Blood samples were collected for complete blood count and biochemistry (urea, creatinine, alanine transaminase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase albumin) before and during the study, as well as for serological diagnosis for the feline immunodeficiency virus (FIV) and feline leukemia virus (FeLV) with an immunoenzymatic test (Snap Combo FeLV/FIV; Idexx Laboratories).

The therapeutic prescription for all cats was KI capsules supplied free-of-charge by the Clinical Pharmacy Service of IPEC/Fiocruz and was administered by the owners at home with food. A 5-day scaling period of the drug was initially established with 2.5 mg/kg q24h. Then, doses were progressively increased at each 5-day period until a clinical response was achieved or signs of toxicity appeared as follows: 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg and 20 mg/kg q24h. Cats with mild adverse clinical effects had therapy suspended for 7 days and resumed 2.5 mg/kg dose increments until the that the highest dose that did not induce toxicity was attained. The cats were followed monthly by clinical examination and laboratory tests (hematology and biochemistry), and the owners were contacted weekly by telephone.

The criteria for cure were complete healing of the skin and mucosal lesions and remission of the extracutaneous clinical signs (ie, dyspnea, sneezing, nasal discharge,



Figure 1 (A,C) Cats with ulcerated cutaneous lesions caused by *Sporotrix schenckii* before treatment. (B,D) The cats after KI treatment — the lesions have resolved

lymphangitis and regional lymphadenitis) presented initially. KI therapy was maintained for 2 months after clinical cure. A follow-up was carried out 3 months after the clinical cure.

The data collected from each animal were stored with the software Epidata 3.1. The simple frequencies of categorical variables [sex, general health, respiratory signs, presence, location and distribution of skin lesions, adverse clinical effects (ACE), laboratorial adverse effects and outcome] and measures of central tendency for quantitative variables (age, weight, monthly time to achieve cure and dose) were recorded with the software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 16.0).

The frequency of clinical characteristics of the cohort animals was described by univariate statistical analysis. The medians for time of treatment (in weeks) was used owing to non-parametric distribution in the Kolmogorov-Smirnov test. Fisher's exact test was used to associate respiratory signs and treatment failure. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Forty-eight cats from the Rio de Janeiro metropolitan region were included in the study (Table 1). Thirty-five cats (72.9%) exhibited good general health. Nasal

Table 2 Frequency of outcomes and length of treatment in weeks to achieve clinical cure according to the distribution of skin lesions in the observational cohort of cats with sporotrichosis treated with KI

Variables	Distribution of skin lesions		
	L1 (n = 15)	L2 (n = 17)	L3 (n = 16)
Clinical cure	11	7	5
Failure	3	9	6
Other outcomes	1	1	5
Median time to achieve clinical cure (weeks)	19	18	19

Others outcomes = death or abandonment

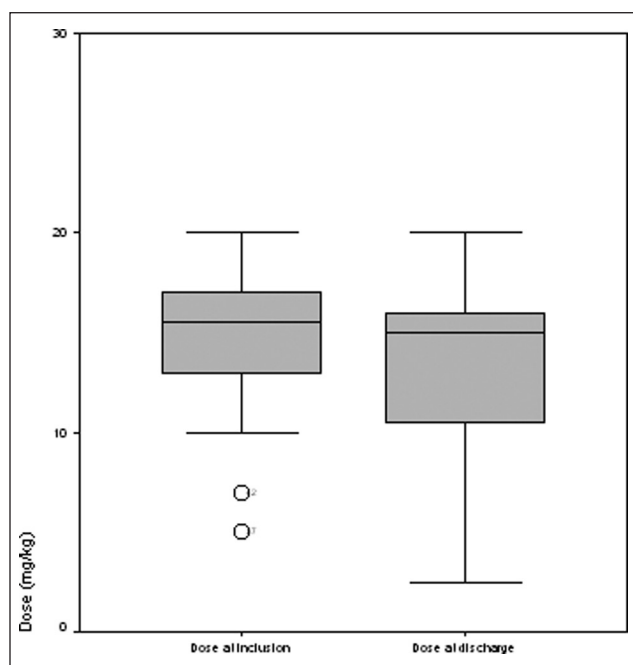


Figure 2 Median doses used at inclusion and discharge in 48 cats with sporotrichosis treated with KI capsules

discharge (40.3%) was the most frequent respiratory sign and was not associated with treatment failure according to Fisher's exact test ($P = 1000$).

Most lesions were located on the nasal mucosal ($n = 26$), right fore limb ($n = 23$), nasal bridge ($n = 20$) and head ($n = 15$). Cutaneous ulcers were observed in 34 (72.3%) animals, ulcers and nodules in 11 cats (23.4%) and nodules in two cats (4.3%).

Twenty-three (47.9%) of the 48 cats achieved clinical cure (Figure 1) and 11 belonged to L1 group (Table 2). Treatment failure was observed in 18 animals: in 17 cats because of lack of clinical response and because of severe

adverse clinical effects in one cat. Five cats (10.4%) were lost during follow-up and two cats died (4.2%) with no association to sporotrichosis. Cats that tested positive for FeLV/FIV (Table 1) did not exhibit significant clinical or laboratory differences when compared with the FeLV/FIV-negative cats.

Hyporexia was the most frequent ACE (52%) sign related to treatment, followed by lethargy, weight loss, anorexia, vomiting and diarrhea. Thirteen cats (27.1%) had a mild increase in liver enzyme levels during the study,¹⁸ six of which displayed clinical signs suggestive of hepatotoxicity, such as hyporexia, lethargy and weight loss. No further relevant alterations were identified with respect to hematology or biochemistry.

The maximum dose at the beginning of treatment (median = 15.5 mg/kg) was similar to the discharge dose (median = 15.0 mg/kg). Only two cats had lower doses upon initiation and discharge — 5 mg/kg and 7 mg/kg, respectively. The variability of the dose of outcome (2.5–20 mg/kg) was higher than the initial dose (5–20 mg/kg), as five cats had a significant reduction in dose (Figure 2).

Fifteen cats out of 23 were followed-up 3 months after clinical cure. No relevant alterations were identified in the routine hematology or biochemistry panel. One cat presented reactivation of the disease in the nasal mucosal 3 months after discharge, and eight were lost during follow-up.

Discussion

This is the first report to evaluate KI capsules in cases of feline sporotrichosis in relation to clinical cure, adverse effects and reactivation. The treatment of feline sporotrichosis remains a challenging and long-term endeavor.¹² Cats usually reject oral medication, especially in solution. This inspired us to manipulate KI in capsules, as it is convenient and easy to administer when compared with iodide in saturated solution (SSKI).

In this study, most animals had lesions in the nasal region. According to Malik et al,¹⁹ the nasal region of cats does not have a rich supply of blood nor does it possess easily-accessible mobile skin, which would facilitate reconstructive surgical procedures. Thus, cure of infections in this specific area may be problematic.

Some authors have reported that the severity of feline sporotrichosis may be related to immunosuppression caused by co-infection with FIV/FeLV.^{12,17} The small number of cats that tested positive in this study does not allow an association between the infection and outcome.

Respiratory signs were observed in most cats, mainly nasal discharge with no apparent link to treatment failure. However, the occurrence of respiratory signs is associated with treatment failure, according to previous

studies.^{12,17} KI may represent a better alternative than itraconazole in cases with nasal mucosal involvement, although further clinical trials should be carried out to determine this hypothesis.

Previous studies have reported clinical cure in feline sporotrichosis with SSKI,^{20–22} even though others have claimed treatment to be unsuccessful.^{23,24} This study describes a large and well-characterized case series of cats treated with KI capsules, including a larger sample size, a different pharmaceutical form (capsules) and dose. Therefore, it was not possible to compare the cure rate with the veterinary literature, which was based only on isolated case reports. The treatment period ranged from 4 to 5 months, which is consistent with the period heretofore reported in literature.^{21,22,24} In addition, the animals belonging to the L1 group had a higher rate of clinical cure, as noted in previous studies.^{12,17}

Regardless of the initial clinical condition, most of the cats in the failure group presented a worsening of the lesions after 1 month of therapy. KI therapy was discontinued and oral itraconazole was adopted for this group. Treatment abandonment was a result of non-compliance by owners.

Felines are susceptible to iodides and should be carefully monitored for adverse clinical signs, such as lethargy, anorexia, vomiting, diarrhea, spasms, hypothermia and cardiomyopathy.⁸ The clinical adversities evidenced in our study were consistent with the findings of other studies^{20,22} and hyporexia occurred in the majority of the cases. The increase in hepatic transaminase levels might be attributed to the use of KI being symptomatic in six cases.

Although the adverse clinical effects are common in cats treated with iodide, it does not preclude its application, as the toxic effects are reversible when the drug is suspended or administered in lower doses.²⁴ Clinical and biochemical monitoring is strongly recommended, as well as the dose-scaling period.

Continuous KI therapy could lead to interruption of the endogenous production of thyroid hormones and may also cause thyroiditis and/or hypo- or hyperthyroidism, as observed in human patients. Thyroid stimulating hormone screening is prudent to ensure that thyroid function remains normal after 1 month of treatment.²⁵

The dose of SSKI for feline sporotrichosis treatment according to the literature is 20 mg/kg q24h or q12h.^{21,24} Nevertheless, the median dose used to achieve cure with KI in capsules in our study was lower (15 mg/kg) than that established in the literature.

The clinical cure rate was similar to previous studies with itraconazole,¹² which suggests that KI should be an alternative treatment for feline sporotrichosis. Further clinical trials should be carried out to compare the efficacy and safety of KI therapy and oral itraconazole.

Acknowledgements We thank the staff of LAPCLIN-DERMZOO, LAB-MICOL, LABCLIN, SEFARM and Raquel Vasconcelos from the Biostatistics Department of IPEC/Fiocruz.

TMP Schubach has a fellowship from the Technological and Scientific Development National Council (CNPq). We acknowledge Mitchell Raymond Lishon for the careful English review of the article.

Funding This study was partially supported by grants from Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de nível Superior (CAPES) and Programa de Incentivo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Tecnológico (PIPDT)/IPEC-Fiocruz.

Conflict of interest The authors do not have any potential conflicts of interest to declare.

References

- Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceicao-Silva F, Schubach TM, et al. **Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases.** *Clin Infect Dis* 2004; 38: 529–535.
- Rippon J. **Sporotrichosis.** In: Rippon J (ed), *Medical mycology — The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1988, pp 325–352.
- Barros MB, Schubach TP, Coll JO, Gremiao ID, Wanke B and Schubach A. **Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic.** *Rev Panam Salud Publica* 2010; 27: 455–460.
- Schubach TMP, Menezes RC and Wake B. **Sporotrichosis.** In: Greene C (ed), *Infectious diseases of the dog and cat*. 4rd ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011, pp 645–650.
- Schubach TM. **Estudo clínico, laboratorial e epidemiológico da esporotricose felina na região metropolitana do Rio de Janeiro [Doutorado].** Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz, 2004.
- Gremiao I, Schubach T, Pereira S, Rodrigues A, Honse C and Barros M. **Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole.** *Aust Vet J* 2011; 89: 346–351.
- Pereira SA, Menezes RC, Gremiao ID, Silva JN, Honse C de O, Figueiredo FB, et al. **Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis.** *J Feline Med Surg* 2011; 13: 220–223.
- Pereira SA, Schubach TMP, Gremião IDF, Silva DT, Figueiredo FB, Assis NV, et al. **Therapeutic aspects of feline sporotrichosis.** *Acta Sci Vet* 2009; 37: 311–321.
- Welsh RD. **Sporotrichosis.** *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223: 1123–1126.
- Madrid IM, Mattei A, Martins A, Nobre M and 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.
- Morris-Jones R. **Sporotrichosis.** *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 427–431.
- Pereira SA, Passos SR, Silva JN, Gremiao ID, Figueiredo FB, Teixeira JL, et al. **Response to azolic antifungal**

- agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec* 2010; 166: 290–294.
- 13 Gremiao ID, Schubach TM, Pereira SA, Rodrigues AM, Chaves AR and Barros MB. **Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis.** *J Feline Med Surg* 2009; 11: 720–723.
- 14 Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW and Pappas PG. **Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America.** *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1255–1265.
- 15 Sterling JB and Heymann WR. **Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications.** *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 691–697.
- 16 Torres-Mendoza BM, Vazquez-Valls E and Gonzalez-Mendoza A. **Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis.** *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 98–100.
- 17 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* 2004; 224: 1623–1629.
- 18 Center S. **Interpretation of liver enzymes.** *Vet Clin Small Animals* 2007; 37: 297–333.
- 19 Malik R, Pristas P and Javorsky P. **Occurrence of plasmid-mediated ampicillin resistance among enterobacteria from the ovine rumen.** *Folia Microbiol (Praha)* 2004; 49: 187–190.
- 20 Dunstan RW, Reimann KA and Langham RF. **Feline sporotrichosis.** *J Am Vet Med Assoc* 1986; 189: 880–883.
- 21 Gonzalez Cabo JF, de las Heras Guillamon M, Latre Cequiel MV and Garcia de Jalon Ciercoles JA. **Feline sporotrichosis: a case report.** *Mycopathologia* 1989; 108: 149–154.
- 22 Burke M, Grauer G and Macy D. **Successful treatment of cutaneous lymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine.** *J Am Anim Hosp Assoc* 1982; 19: 542–547.
- 23 Mackay BM, Menrath VH, Ridley MF and Kelly WR. **Sporotrichosis in a cat.** *Aust Vet Pract* 1986; 16: 3–5.
- 24 Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA and Wakenell PS. **Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans.** *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 37–45.
- 25 Yamada K, Zaitz C, Framil VM and 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: 89–93.

6. CONCLUSÕES

- As características clínicas dos gatos observadas nesse estudo foram similares as reportadas na literatura;
- A maioria dos gatos apresentaram sinais respiratórios compatíveis com a doença, embora nesse estudo não tenha sido observada associação deste sinal com falência terapêutica;
- O iodeto de potássio em cápsulas foi capaz de curar clinicamente 47,9% dos gatos com esporotricose incluídos no estudo utilizando-se doses mais baixas em relação às reportadas na literatura. Não foi possível estabelecer uma comparação da efetividade com estudos prévios com iodetos já que estes foram baseados em estudos de casos isolados;
- Embora o iodeto de potássio em cápsulas promova efeitos adversos clínicos, seu uso representa uma opção terapêutica viável uma vez que esses efeitos adversos são reversíveis com a diminuição da dose ou interrupção temporária da mesma;
- A frequência de efeitos adversos laboratoriais relacionados ao iodeto de potássio foi baixa. Tais efeitos promoveram alterações de grau leve das transaminases hepáticas que retornaram a níveis normais com a diminuição da dose ou interrupção temporária do fármaco;
- Dos casos reavaliados após a cura clínica, apenas um gato apresentou reativação de lesão na mucosa nasal, o que sugere que essa área é de difícil manejo terapêutico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AACTG. AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences. In: Adult Aids Control Trials Group; 1992.
- Baroni FA, Campos SG, Direito GM. [A cat sporotrichosis case]. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*. 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 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.
- Barros MB, Costa DL, Schubach TM, do Valle AC, Lorenzi NP, Teixeira JL, et al. Endemic of zoonotic sporotrichosis: profile of cases in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008;27(3):246-50.
- Barros MB, Schubach AO, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceicao-Silva F, Schubach TM, et al. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):529-35.
- Burke M, Grauer G, Macy D. Successful treatment of cutaneolymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1982;19:542-547.
- Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2004;2(1):85-94.
- Campbell I, Pacheco T. Esporotricose. In: Campbell I, Marques S, Ruiz L, Framil V, editors. *Compêndio de Micologia Médica*. 2.ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 339-351.
- Cavalcanti M. Alterações anatomopatológicas na região nasal de gatos domésticos com esporotricose: lesões sem tratamento e lesões refratárias. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2010.
- Coskun B, Saral Y, Akpolat N, Ataseven A, Cicek D. Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: case report and review of the literature. *Mycopathologia*. 2004;158(1):53-6.
- 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.
- Donadel K, Reinoso Y, Oliveira J, Azulay R. Esporotricose: revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1993;68(1):45-52.

- Dunstan RW, Reimann KA, Langham RF. Feline sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc.* 1986a;189(8):880-3.
- Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, Wakenell PS. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *J Am Acad Dermatol.* 1986b;15(1):37-45.
- Fillipin FB, Souza LC. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2006;42(2):167-194.
- Freitas D, Migliano M, Zani Neto L. Esporotricose - Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária de São Paulo.* 1956;5(4):601-604.
- 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. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1950;50(10):1348-56.
- Gram WD. Sporotrichosis: Subcutaneous Mycosis. In: Troy D, editor. *The 5 Minute Veterinary Consult: Small Animal Companion.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 325-328.
- Gremiao I, Schubach T, Pereira S, Rodrigues A, Honse C, Barros M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust Vet J.* 2011;89(9):346-51.
- Gremiao ID, Schubach TM, Pereira SA, Rodrigues AM, Chaves AR, Barros MB. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *J Feline Med Surg.* 2009;11(8):720-3.
- Gremião IDF, Pereira SA, Nascimento Jr A, Figueiredo FB, Silva JN, Leme LRP, et al. Procedimento operacional padrão para o manejo de gatos com suspeita de esporotricose. *Clínica Veterinária.* 2006(64):69-70.
- Gupta AK, Taborda PR, Sanzovo AD. Alternate week and combination itraconazole and terbinafine therapy for chromoblastomycosis caused by *Fonsecaea pedrosoi* in Brazil. *Med Mycol.* 2002;40(5):529-34.
- 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.
- Kauffman CA. Old and new therapies for sporotrichosis. *Clinical Infectious Diseases.* 1995;21(4):981-5.
- Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis.* 1999;29(2):231-6; quiz 237.

- Kauffman CA, Hajjeh R, Chapman SW. Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. For the Mycoses Study Group. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(4):684-7.
- 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.
- Kwon-Chung K, Bennet J. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung K, Bennet J, editors. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 707-729.
- Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc*. 2006;78(2):293-308.
- Lutz A, Splendore A. Sobre uma mycose observada em homens e ratos. *Revista Médica de São Paulo*. 1907;21:433-450.
- Mackay BM, Menrath VH, Ridley MF, Kellym WR. Sporotrichosis in a cat. *Aust Vet Practit*. 1986;16:3-5.
- Malik R, Craig AJ, Wigney DI, Martin P, Love DN. Combination chemotherapy of canine and feline cryptococcosis using subcutaneously administered amphotericin B. *Aust Vet J*. 1996;73(4):124-8.
- 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, Gene J, Cano J, Guarro J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. *Med Mycol*. 2008;46(6):621-5.
- Marimon R, Cano J, Gene 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.
- Meinerz ARM. Avaliação da atividade *in vivo* e *in vitro* da terbinafina e itraconazol frente ao *Sporothrix schenckii*. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.
- Ministério da Saúde. Procedimentos para a manipulação de microorganismos patogênicos e/ou recombinantes na FIOCRUZ: guia prático. Rio de Janeiro; 2005.
- Ministério da Saúde. Diretrizes gerais para o trabalho em contenção com agentes biológicos. In: Secretaria de Ciência TeIE-, editor. Brasília; 2006.
- Ministério da Saúde. Classificação de risco dos agentes biológicos. Brasília; 2010.
- Morris-Jones R. Sporotrichosis. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(6):427-31.
- Nobre MO, Nascente PS, Meireles MC, Ferreiro L. [Antifungal drugs for small and large animals]. *Ciência Rural*. 2002;32(1):175-184.

- Nusbaum BP, Gulbas N, Horwitz SN. Sporotrichosis acquired from a cat. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8(3):386-91.
- Paterson S. Other Fungal Skin Diseases. In: *Skin Diseases of the Cat.* Oxford: Blackwell science; 2000. p. 55-68.
- Peaston A. Sporotrichosis. *J Vet Intern Med.* 1993;7(1):44-5.
- Pereira SA, Schubach TMP, Gremião IDF, Silva DT, Figueiredo FB, Assis NV, et al. Therapeutic aspects of feline sporotrichosis. *Acta Sci Vet.* 2009;37:311-321.
- Pereira SA, Passos SR, Silva JN, Gremiao ID, Figueiredo FB, Teixeira JL, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec.* 2010;166(10):290-4.
- Pereira SA, Menezes RC, Gremiao 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.
- Plumb DC. *Manual de Farmacología Veterinaria.* 5ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 2006.
- 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. 325-352.
- Rodrigues AM. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.
- Rosser E, Dunstan R. Sporotrichosis. In: Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat.* 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
- Schenck B. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the *Sporotricha*. *Johns Hopkins Hospital Bulletin.* 1898;240(93):286-290.
- Schubach TM. Estudo clínico, laboratorial e epidemiológico da esporotricose felina na região metropolitana do Rio de Janeiro [Doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2004.
- Schubach TM, Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Monteiro PC, Reis RS, Zancope-Oliveira RM, et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). *Med Mycol.* 2001;39(1):147-9.
- Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, Pellon IV, Fialho-Monteiro PC, Reis RS, et al. Haematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. *J Small Anim Pract.* 2003a;44(9):395-8.
- 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 TMP, Schubach A. [Sporotrichosis of cat and dog - review]. *Clínica Veterinária*. 2000;29:21-24.
- Schubach TMP, Menezes RC, Wanke B. Sporotrichosis. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*: Saunders; 2011.
- Schubach TMP, Okamoto T, Schubach A, Figueiredo FB, Pellon IV, Barbieri I, et al. Apresentação clínica da esporotricose em gatos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2003b;36(Suppl I):218.
- Schubach TMP, Schubach AO, Okamoto T, Figueiredo FB, Pereira SA, Leme LRP, et al. [Sporothrix schenckii isolation from blood clot of naturally infected cats]. *Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science*. 2004b;41(6):404-408.
- Scott D, Miller W, Griffin C. Doenças fúngicas da pele. In: Scott D, Muller G, Griffin C, editors. *Muller & Kirk - Dermatologia de pequenos animais*. 5th ed. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda; 1996. p. 301-369.
- Scott EM, Tariq VN, McCrory RM. Demonstration of synergy with fluconazole and either ibuprofen, sodium salicylate, or propylparaben against *Candida albicans* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(12):2610-4.
- Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):691-7.
- Taboada J. Systemic mycoses. In: Ettinger S, Feldman E, editors. *Textbook of veterinary internal medicine - Diseases of the dog and cat*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2000. p. 453-476.
- Torres-Mendoza BM, Vazquez-Valls E, Gonzalez-Mendoza A. Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis. *Rev Iberoam Micol*. 1997;14(3):98-100.
- Welsh RD. Sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc*. 2003;223(8):1123-6.
- Willard MD, Nachreiner RF, Howard VC, Fooshee SK. Effect of long-term administration of ketoconazole in cats. *American Journal of American Veterinary Research*. 1986;47(12):2510-2513.
- 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.

ANEXOS

ANEXO “A” - Tabela de graus de toxicidade hepática para felinos (Center, 2007)

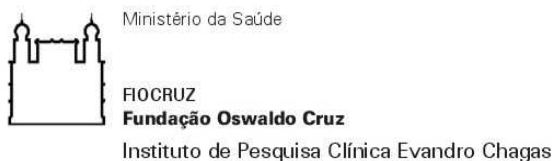
Toxicidade Laboratorial	Leve	Moderado	Grave
Bioquímica			
AST(U/L)	<5x o valor de	De 5 a 10x o valor de	> 10x o valor de
ALT(U/L)	referência mais alto	referência mais alto	referência mais alto
FA(U/L)			

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

*Kaneko et al.,1997

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

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



ANEXO “C” - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

INSTITUIÇÃO: INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS / IPEC – FIOCRUZ

Coordenadora da Pesquisa: Érica Guerino dos Reis

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 potássio na esporotricose felina.

Nome do paciente: _____ **Prontuário:** _____

Nome do responsável: _____

A esporotricose é uma doença infecciosa causada pelo fungo *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 têm 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 ao iodeto de potássio na esporotricose felina.

O tratamento com iodeto de potássio é experimental e será avaliado ao longo do projeto quanto à efetividade, aceitabilidade e custo.

O itraconazol é o fármaco mais utilizado atualmente no tratamento da esporotricose felina, sendo considerado a droga de escolha com aproximadamente 38% de cura clínica. 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 potássio, 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 à disposição sempre que eu tiver dúvidas a respeito dessa pesquisa.

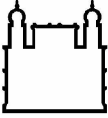

Recebi uma cópia deste termo e pelo presente consinto voluntariamente com a participação do meu gato neste estudo.

Nome do responsável pelo gato _____ Data _____

Nome do médico veterinário _____ Data _____

Nome da testemunha _____ Data _____

ANEXO "D" – Receituário veterinário padronizado para o projeto

	<p>Ministério da Saúde</p> <p>FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS</p>	
<h2 style="margin: 0;">RECEITUÁRIO VETERINÁRIO</h2>		
Registro Zoo: _____ Nome: _____		
Projeto: <u>AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DO IODETO DE POTÁSSIO NA ESPOROTRICOSE FELINA</u>		
<h3 style="margin: 0;">USO INTERNO:</h3>		
<p>Iodeto de Potássio mg _____ 35 cápsulas.</p>		
<p>Administrar por via oral 1 cápsula, a cada 24 horas (1 vez ao dia), durante 30 dias.</p>		
<ul style="list-style-type: none"> ↪ Caso o animal apresente diminuição do apetite, vômitos ou diarreias frequentes, entrar em contato com Médico Veterinário do Projeto. <li style="padding-left: 40px;">↪ Não interromper o tratamento sem autorização prévia. <li style="padding-left: 80px;">↪ Retorne na consulta agendada. ↪ Caso o medicamento termine antes da consulta, entrar em contato com o Lapclin-Dermzoo. 		
<p>Telefones: 3865-9518 (Farmácia) / 3865-9536 (Lapclin-Dermzoo)</p>		
<p style="text-align: center;">Rio de Janeiro, ____/____/____</p>		
_____ ASSINATURA E CARIMBO		<small>IPEC-LAPCLINZOO-23</small>