

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLINICA EVANDRO CHAGAS
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

RAPHAEL FRANCISCO DUTRA BARBOSA DA ROCHA

TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA
REFRATÁRIA COM A ASSOCIAÇÃO DE IODETO
DE POTÁSSIO E ITRACONAZOL ORAL

Rio de Janeiro

2014

TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA
REFRATÁRIA COM A ASSOCIAÇÃO DE IODETO DE
POTÁSSIO E ITRACONAZOL ORAL

RAPHAEL FRANCISCO DUTRA BARBOSA DA ROCHA

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.

Orientadoras: Dr^a Tânia Maria Valente Pacheco e Dr^a Isabella Dib Ferreira Gremião

Rio de Janeiro

2014

RAPHAEL FRANCISCO DUTRA BARBOSA DA ROCHA

**TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA
REFRATÁRIA COM A ASSOCIAÇÃO DE IODETO
DE POTÁSSIO E ITRACONAZOL ORAL**

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.

Orientadoras: Dr^a Tânia Maria Valente Pacheco
Dr^a Isabella Dib Ferreira Gremião

Aprovada em / /

BANCA EXAMINADORA

Sandro Antonio Pereira

Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Fundação Oswaldo Cruz

Mônica Bastos de Lima Barros

Doutora em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Fundação Oswaldo Cruz

Jeferson Carvalhaes de Oliveira

Doutor em Biologia Parasitária
Universidade Federal Fluminense

AGRADECIMENTO

Nós sempre nos lembramos de pedir a Deus muitas coisas, mas quase nunca nos lembramos de agradecer o que recebemos, por isso agradeço a ele por ter colocado em meu caminho pessoas maravilhosas no momento e na hora certa.

Agradeço a toda minha família, principalmente meus pais Julio Cesar Barbosa da Rocha e Joselma Dutra Barbosa da Rocha por todo esforço e sacrifício que fizeram por mim, não se importando com as dificuldades para realização dos meus sonhos.

A minha querida e amada irmã, Juliana Dutra Barbosa da Rocha, pelo seu carinho, apoio e incentivo. Estas três pessoas são as responsáveis por tudo que sou hoje e dedico a vocês meu eterno amor.

A minha adorável avó Wilma Dutra Capa a matriarca da família, minhas tias, tios, primos e primas por estarem sempre acompanhando e torcendo por mim. Um agradecimento especial para minha querida e doce afilhada Maria Clara.

A minha querida e bela namorada Viviane Cardoso Boechat, pelo seu amparo e carinho, sendo sempre meu "porto seguro" nas tempestades da vida.

Agradeço as pessoas que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, como as doutoras Tânia Maria Valente Pacheco e Isabella Dib Ferreira Gremião pela orientação, amizade, incentivo e confiança em meu desempenho profissional.

A todos os membros da minha "família científica", a equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (Lapclin-Dermzoo), não existiria esta pesquisa sem o apoio desses amigos competentes e habilidosos.

Aos amigos do Lapclin-Dermzoo, Dr. Fabiano Borges Figueiredo, Dr. Rodrigo Caldas Menezes, Dr^a Carla Honse, Denise Amaro, Denise Torres, Elaine Waite, Érica Guerino, Jéssica Nunes, Monique Campos, Ana Caroline, Artur Velho, Carolina Pereira, Mariana Furtado, Dr^a Luisa Miranda, Paula Viana, Anna Figueiredo, Adilson Almeida, Renato Orsini, Jéssica Boechat, Tuanne Rotti, Dr^a Luciana Casartelli, Alessandra Perreira e Luciana Barbosa.

A amiga Beatriz Wanderosck pelo auxílio, comprometimento e apoio técnico.

A amiga Verônica Castro por idealizar e ajudar no uso do iodeto de potássio na rotina de atendimento dos felinos no Lapclin-Dermzoo.

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

Aos amigos e colegas que fiz durante minha vida e especialmente aqueles que tive a felicidade de fazer dentro da faculdade, como Rafael Senos dos Santos, um amigo sempre presente nos momentos bons e ruins da minha vida acadêmica.

A agência de fomento à pesquisa CAPES, CNPq e FAPERJ pela auxílio na bolsa de estudo e custos financeiros do mestrado.

Por último, porém fundamental, aos proprietários que aceitaram incluir seus animais no estudo.

Só tenho que agradecer por tudo e por todos. Muito obrigado.

Rocha, R F D B. **Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral.** Rio de Janeiro, 2014. 62f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A esporotricose é uma micose causada por espécies do complexo *Sporothrix*. Apesar do itraconazol ser o fármaco de escolha devido a sua efetividade e segurança, casos de falência terapêutica em gatos com esta micose têm sido descritos. O iodeto de potássio em cápsulas é uma opção terapêutica nos casos felinos. Adicionalmente, este fármaco é uma alternativa em pacientes humanos não responsivos ao itraconazol. A associação do iodeto de potássio e agentes antifúngicos pode apresentar melhores resultados quando comparada à monoterapia com estes fármacos. Foi realizado um estudo de coorte, o qual teve como objetivo descrever a resposta terapêutica ao iodeto de potássio em cápsulas via oral (5 mg/kg a cada 24 horas) associado ao itraconazol via oral (100 mg/gato a cada 24 horas) em gatos com esporotricose refratária ao itraconazol, assistidos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz no período de 2012 a 2013. Foram incluídos no estudo 38 gatos, dos quais foi observado cura clínica em 24, falência terapêutica em cinco e óbito em três gatos. Em seis casos houve abandono do tratamento. O tempo mediano de tratamento até a cura clínica foi 20 semanas. Vinte e nove animais apresentaram efeitos adversos clínicos, sendo 26 classificados como grau leve. Emagrecimento, hiporexia e vômitos foram os efeitos adversos clínicos mais observados. Quatro animais apresentaram efeitos adversos laboratoriais, representado pelo aumento dos valores das enzimas hepáticas. A utilização de iodeto de potássio em cápsulas associado ao itraconazol se mostrou um esquema terapêutico efetivo e seguro, sendo uma opção na esporotricose felina refratária ao itraconazol.

Palavras-Chave: 1. Complexo *Sporothrix*. 2. Iodeto de Potássio. 3. Esporotricose. 4. Gato. 5. Terapêutica. 6. Itraconazol

Rocha, R F D B. **Treatment of refractory feline sporotrichosis with the association of potassium iodide and oral itraconazole.** Rio de Janeiro, 2014. 62p. Thesis [Master Thesis in Clinical Research on Infectious Diseases] - Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a fungal infection caused by *Sporothrix* species complex. Itraconazole is the drug of choice for the treatment of the disease due to its effectiveness and safety. However, cases of treatment failure in cats have been reported. Potassium iodide capsules are an option for the feline cases. Additionally, the drug is an alternative to human patients unresponsive to itraconazole. The association of potassium iodide and antifungal agents may provide better results when compared to the monotherapy with these drugs. A cohort study was conducted, which aimed to describe the therapeutic response of oral potassium iodide (5 mg/kg every 24 hours) associated with oral itraconazole (100 mg/cat every 24 hours) in cats with sporotrichosis refractory to itraconazole, followed up at the Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fiocruz between 2012 and 2013. Of the 38 cats included in the study, 24 were cured, treatment failure occurred in five and death in three cats. In six cases there was non-compliance with treatment. The median time from treatment until clinical cure with the combination was 20 weeks. Twenty-nine animals presented clinical adverse effects, which were classified as mild in 26 animals. Weight loss, hyporexia and vomiting were the most frequently observed. Four animals showed laboratory adverse effects represented by an increase in liver enzymes. The use of potassium iodide associated with itraconazole has proved to be an effective and safe therapeutic regimen and, therefore, represents an option in the treatment of feline sporotrichosis refractory to itraconazole.

Keywords: 1. *Sporothrix* complex. 2. Potassium Iodide. 3. Sporotrichosis. 4. Cat. 5. Therapy. 6. Itraconazole.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELA

Figura 1 - Curva de sobrevivência dos gatos com esporotricose refratária ao itraconazol que obtiveram cura clínica com iodeto de potássio associado ao itraconazol.....	36
Figura 2 - Tempo médio de tratamento com iodeto de potássio associado ao itraconazol conforme os sinais clínicos nos gatos com esporotricose refratária ao itraconazol.....	37
Figura 3 - Gato apresentando lesões cutâneas persistentes na região cefálica após 16 semanas de tratamento prévio com itraconazol.....	38
Figura 4 - Gato apresentando remissão clínica das lesões cutâneas após 24 semanas de uso de iodeto de potássio associado ao itraconazol.....	38
Figura 5 - Gato apresentando lesão nodular na região nasal persistente após 8 semanas de tratamento prévio com itraconazol.....	38
Figura 6 - Gato apresentando remissão clínica da lesão nodular na região nasal após 24 semanas de uso de iodeto de potássio associado ao itraconazol.....	38
Tabela 1. Resumo dos resultados do tratamento de 38 gatos com esporotricose refratária com a utilização de iodeto de potássio associado ao itraconazol.....	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT – Alanina aminotransferase

AST – Aspartato aminotransferase

FeLV – Vírus da leucemia felina

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

FIV – Vírus da imunodeficiência felina

IPEC – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas

IV – Via intravenosa

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

md - mediana

SC – Via subcutânea

SSKI - Solução saturada de iodeto de potássio

VO – Via oral

\bar{x} - média

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. ESPOROTRICOSE E COMPLEXO SPOROTHRIX	1
1.2. HISTÓRICO	2
1.3. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	4
1.4. ASPECTOS ZONÓTICOS	6
1.5. ESPOROTRICOSE FELINA.....	7
1.6. DIAGNÓSTICO	10
1.7. ASPECTOS TERAPÊUTICOS	12
1.7.1. <i>Cetoconazol</i>	13
1.7.2. <i>Itraconazol</i>	14
1.7.3. <i>Posaconazol e fluconazol</i>	17
1.7.4. <i>Iodetos</i>	17
1.7.5. <i>Terbinafina</i>	22
1.7.6. <i>Anfotericina B</i>	23
1.7.7. <i>Tratamento cirúrgico associado ao uso de itraconazol</i>	23
1.7.8. <i>Termoterapia local</i>	24
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS	26
3.1. OBJETIVO GERAL	26
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
4. METODOLOGIA	27
4.1. DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS NESTE ESTUDO	27
4.2. DESENHO DO ESTUDO.....	28
4.3. CASUÍSTICA	28
4.4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	28
4.4.1. <i>Critérios de Inclusão</i>	28
4.4.2. <i>Critérios de Exclusão</i>	28
4.5. LOCAL DE REALIZAÇÃO DO ESTUDO	29

4.6. PROCEDIMENTOS DE INCLUSÃO E ACOMPANHAMENTO ...	29
4.6.1. Exame Clínico	29
4.6.2. Coleta de Sangue.....	29
4.6.3. Documentação fotográfica digital	30
4.7. TRATAMENTO	30
4.8. CRITÉRIOS PARA A INTERRUÇÃO DEFINITIVA DO PROTOCOLO TERAPÊUTICO	31
5. DESFECHOS.....	31
6. SEGUIMENTO PÓS-TERAPÊUTICO.....	31
7. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	32
8. PLANO DE ANÁLISE DE ESTATÍSTICA E DADOS.....	32
9. RESULTADOS.....	33
9.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	33
9.2. EFEITOS ADVERSOS CLÍNICOS	34
9.3. EFEITOS ADVERSOS LABORATORIAIS	34
9.4. DESFECHO	35
10. DISCUSSÃO	40
11. CONCLUSÕES.....	44
12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXO “A”	59
APÊNDICE “A”	60

1. Introdução

1.1. Esporotricose e Complexo *Sporothrix*

A esporotricose é uma micose de implantação geralmente limitada ao tecido cutâneo e subcutâneo, podendo ocorrer comprometimento linfático e assumir uma forma disseminada (Kwon-Chung e Bennet, 1992; Kauffman, 1999; Queiroz-Telles et al., 2011). Classicamente, a infecção ocorre pela implantação traumática do agente etiológico na derme, por meio de fragmentos vegetais ou matéria orgânica de solo contaminado por conídios de *Sporothrix* sp. (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Bennet, 1992), além de casos de esporotricose pulmonar possivelmente pela inalação de conídios (Conti-Diaz, 1989; Kauffman, 1999).

Uma importante forma de transmissão, principalmente pela grande ocorrência de casos no Brasil, é a zoonótica, que ocorre através de mordedura, arranhadura ou contato com exsudatos de lesões de gatos doentes (Barros et al., 2008b; Barros et al., 2010).

Uma vez implantado no tecido, o fungo diferencia-se para a forma de levedura causando uma reação inflamatória, podendo em seguida disseminar-se para outros tecidos (Rippon, 1988).

Espécies do gênero *Sporothrix* são os agentes etiológicos da esporotricose. Recentemente, alguns estudos moleculares baseados nas análises do sequenciamento dos genes quitina sintase, β -tubulina e calmodulina demonstraram que o complexo *Sporothrix schenckii* é constituído de cinco espécies, discriminadas filogeneticamente como *S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana* e *S. luriei* (Marimon et al., 2006; Marimon et al., 2007; Marimon et al., 2008a; Romeo et al., 2011; Rodrigues et al., 2013).

Sporothrix brasiliensis é uma espécie emergente, altamente patogênica ao ser humano e animais, apresentando uma distribuição regional no Brasil, sendo responsável pela grande maioria dos casos humanos (Marimon et al., 2007; Arrillaga-Moncrieff et al., 2009; Oliveira et al., 2011; Silva-Vergara et al., 2012). Pela análise filogenética dos isolados provenientes de gatos com esporotricose, Rodrigues e colaboradores (2013) descreveram que *S. brasiliensis* é o agente etiológico mais prevalente entre os gatos doentes no Brasil. Outro estudo

caracterizou por técnicas fenotípicas e moleculares oito isolados felinos provenientes do Rio Grande do Sul, dos quais um foi caracterizado como *S. brasiliensis*, um como *S. albicans* e seis como *S. schenckii sensu stricto* (Oliveira et al., 2011).

A distribuição geográfica do *Sporothrix* sp. é universal, apresentando predileção por climas temperados e tropicais. No estado de saprofitismo o fungo é geralmente encontrado em substratos vegetais nas 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).

Sporothrix sp. é um fungo termodimórfico que se apresenta na forma filamentosa na natureza ou em meio de cultura a 25 °C, enquanto que em parasitismo ou meio de cultura a 37 °C, apresenta-se na forma de levedura (Kwon-Chung e Bennet, 1992).

O aspecto da colônia também é distinto. Na forma saprofítica e em cultivos incubados à temperatura ambiente, observam-se colônias filamentosas de cor branca ou acinzentada, que vão gradativamente assumindo coloração marrom e preta da periferia para o centro, devido a formação de conídios escuros. Já na forma parasitária ou em cultivo incubado a 37 °C, observam-se colônias lisas e úmidas, de coloração bege e aspecto cremoso (Rippon, 1988; Kwon-Chung e Bennet, 1992).

Os fatores de virulência do complexo *Sporothrix* não estão completamente esclarecidos, parecem estar ligados à produção de melanina, de proteinases extracelulares, sua termo-tolerância e a presença de componentes presentes em sua parede (Kauffman, 1999; Schubach et al., 2005; Lopes-Bezerra et al., 2006; Almeida-Paes et al., 2012; Castro et al., 2013).

1.2. Histórico

Benjamin Schenck (1898), no Johns Hopkins Hospital em Baltimore, Estados Unidos, publicou o primeiro caso humano de esporotricose com isolamento do fungo. Schenck descreveu o fungo como relacionado a *Sporotricha*,

uma vez que a amostra enviada ao micologista Erwin F. Smith havia sido identificada como pertencente ao gênero "*Sporothrichum*".

Em 1900, também nos Estados Unidos, foi descrito o segundo caso da doença em um menino com abscesso subcutâneo e posterior desenvolvimento de lesão ulcerada e nódulos, além de linfangite secundária a um ferimento causado por uma martelada no dedo indicador. O agente foi isolado e denominado pelos autores de *Sporothrix schenckii* (Hektoen e Perkins, 1900).

Em 1903 foi observado o primeiro caso de esporotricose humana na França e a utilização de iodeto de potássio (De Beurmann e Ramond, 1903). O fungo isolado foi chamado de *Sporothrichum beurmanni* por Matruchot e Ramond em 1905 (Matruchot e Ramond, 1905).

Em 1910, Matruchot descreveu novamente o microrganismo, nomeando de *Sporothrichum scheckii* (Matruchot, 1910). Em 1921, reconheceu que cepas origináveis da França e Estados Unidos eram idênticas e que o agente etiológico da esporotricose pertencia a uma espécie única, denominada *Sporothrix schenckii* (Torres-Rodriguez et al., 1993).

Esta nomenclatura foi utilizada até a década de 1960, quando estudo realizado por Charmichael (1962) diferenciou os gêneros *Sporothrix* e *Sporotrichum*, propondo que o binômio correto fosse *Sporothrix schenckii*.

Entre 1903 e 1912, De Beurmann e Gougerot (1912) descreveram as principais formas clínicas e a terapêutica da esporotricose, após reunir e revisar cerca de 200 casos humanos.

No Brasil, Lutz e Splendore (1907) descreveram a primeira infecção natural de esporotricose em ratos, além do relato de cinco casos da doença em seres humanos tratados com iodeto de potássio.

Em 1912, Terra e Rabelo descreveram o primeiro caso humano no Rio de Janeiro. Entretanto, novos casos foram registrados em outros estados brasileiros, dentro de um período de quatro anos (Donadel et al., 1993).

No Rio de Janeiro, Leão e colaboradores (1934) relataram o primeiro caso de esporotricose animal, diagnosticado em uma mula.

Singer e Muncie (1952), descreveram em Nova York, nos Estados Unidos, um caso humano possivelmente relacionado ao manuseio de um gato com esporotricose, sendo esta a primeira citação da doença naturalmente adquirida em gatos.

Já no Brasil, o primeiro relato de esporotricose felina foi descrito no ano de 1956, em São Paulo por Freitas e colaboradores (1956). Posteriormente, estes autores publicaram oito casos em felinos e 12 casos em caninos, correspondendo à maior casuística durante anos (Freitas et al., 1965).

Read e Sperling (1982) relataram um surto em seres humanos expostos a um gato com esporotricose, sendo a primeiro relato da transmissão zoonótica da esporotricose. Em 1986, Dunstan e colaboradores publicaram a maior casuística de transmissão zoonótica envolvendo sete seres humanos e cinco gatos até a descrição da epidemia no Rio de Janeiro em 1998 (Dunstan et al., 1986a).

O primeiro relato de um caso de esporotricose felina no Rio de Janeiro ocorreu em 1998 (Baroni et al., 1998). Desde então, o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) vem acompanhando a evolução epidêmica dessa micose na região metropolitana do Rio de Janeiro, sendo a primeira epidemia associada a transmissão zoonótica (Schubach et al., 2002; Barros et al., 2008b; Barros et al., 2010).

1.3. Aspectos Epidemiológicos

A esporotricose apresenta distribuição mundial, ocorrendo principalmente em regiões de clima tropical e subtropical úmido. É uma doença endêmica em diversas regiões da América Latina, Índia, África do Sul, Japão e China (Barros et al., 2010; Barros et al., 2011). É a micose subcutânea mais prevalente na América Latina (Costa et al., 1994; Kovarik et al., 2008; Lopez-Romero et al., 2011), com grande incidência no Brasil (Schubach et al., 2008; Silva et al., 2012).

A esporotricose acomete uma variedade de animais sendo descrito casos da doença, gatos, porcos, cavalos, ratos, mulas, raposas, tatus, golfinhos, camelos, aves (Londero e Ramos, 1980; Costa et al., 1994; Pappas et al., 2000) e em cães (Schubach et al., 2006).

Epidemias de esporotricose acometendo amplas áreas geográficas ou elevado número de casos são raras e geralmente estão relacionadas a uma fonte de infecção comum (Dixon et al., 1991; Bustamante e Campos, 2004).

A primeira grande epidemia de esporotricose humana ocorreu na década de 1940 na África do Sul, onde mais de 3.000 trabalhadores de minas de ouro foram acometidos pela doença. O fungo foi isolado na madeira de sustentação dos túneis das minas. O controle da epidemia ocorreu por meio do tratamento dos pacientes com iodeto de potássio, além da aplicação de fungicida no interior das minas (Brown et al., 1947).

Na década de 1980 foi descrita uma epidemia de esporotricose nos Estados Unidos, na qual 84 trabalhadores de 15 estados adquiriram a doença ao participar do programa de reflorestamento. Todos os casos foram relacionados ao contato com o musgo do esfagno contaminado com *S.schenckii*, obtido de um mesmo fornecedor (Dixon et al., 1991; Coles et al., 1992).

Nos Estados Unidos, em 1996, Davies e Troy descreveram 48 casos de esporotricose felina, atendidos durante um período de 40 anos (Davies e Troy, 1996). No Brasil, a maior série de casos da doença em gatos incluía oito casos (Freitas et al., 1965), até a descrição de 347 gatos provenientes do Rio de Janeiro (Schubach et al., 2004). Esta epidemia de esporotricose relacionada aos gatos domésticos está em curso no Rio de Janeiro desde 1998, sendo a primeira epidemia sob a forma de zoonose encontrada na literatura. Foram diagnosticados no IPEC/Fiocruz, aproximadamente 4.000 casos humanos e 3.800 casos felinos no período de 1998 a 2012 (Silva et al., 2012; Pereira et al., 2014), além de aproximadamente 120 casos caninos (Barros et al., 2010). Dos casos humanos de esporotricose atendidos no IPEC/Fiocruz durante o período de 1998 a 2004, 83% relataram contato com gatos com esporotricose e, destes, 56% relatam arranhadura ou mordedura por estes animais (Schubach et al., 2008).

A epidemia no estado do Rio de Janeiro é a maior casuística da história, ultrapassando a ocorrida na década de 1940 na África do Sul, segundo Silva e colaboradores (2012). Esses autores descreveram também evidências que, na última década, a esporotricose humana na região metropolitana do Rio de Janeiro está se transformando em uma doença urbana. Na análise espacial da distribuição geográfica da doença, observa-se uma elevada densidade de casos

no entorno da capital fluminense, extrapolando seus limites para municípios vizinhos, denominado cinturão de esporotricose (Silva et al., 2012).

A epidemia acomete principalmente regiões com dificuldades socioeconômicas e ambientais (Barros et al., 2010), porém não está relacionada ao nível de escolaridade, mas influenciada pelos hábitos e estilos de vida da população (Silva et al., 2012).

Segundo Barros e colaboradores (2010), a principal dificuldade para o controle desta epidemia é a falta de um programa de saúde pública que invista no controle da doença animal. Estes autores descrevem também como fatores de entrave, o abandono de animais doentes e o destino inadequado das carcaças de animais mortos, podendo contribuir para a manutenção da epidemia no Rio de Janeiro.

A esporotricose felina tem sido registrada em outros estados do Brasil ao longo dos últimos 20 anos, especialmente no Rio Grande do Sul e São Paulo. No entanto, o número de casos descritos nos dois maiores estudos nessas regiões somaram 120 gatos, destacando a gravidade da situação epidemiológica que vem ocorrendo no Rio de Janeiro (Pereira et al., 2014).

1.4. Aspectos zoonóticos

Até a década de 1990, a esporotricose humana, era esporadicamente relacionada a arranhadura ou mordedura de animais como ratos, tatus, esquilos, cães e gatos (Moore e Davis, 1918; Larsson et al., 1989; Kauffman, 1999). Entretanto, os felinos domésticos são os principais animais envolvidos na transmissão desse fungo ao ser humano (Barros et al., 2008b; Barros et al., 2008a).

O potencial zoonótico da esporotricose felina é reconhecido desde 1982 quando foi descrito um surto acometendo cinco pacientes expostos a um gato com a doença (Read e Sperling, 1982). Outros estudos também descreveram surtos de esporotricose envolvendo felinos e seus proprietários ou profissionais da saúde, como veterinários (Dunstan et al., 1986a; Larsson et al., 1989; Marques et al., 1993; Werner e Werner, 1994; Nobre et al., 2001; Madrid et al., 2010; Barros et al., 2010).

Alguns autores acreditam que gatos são os únicos animais que apresentam potencial zoonótico, uma vez que as leveduras, presentes em grande quantidade nas lesões cutâneas e outros tecidos, podem ser infectivas (Schubach et al., 2012). Diversos estudos evidenciaram a importância da espécie felina como fonte de infecção (Barros et al., 2004; Barros et al., 2010). O isolamento de *S. schenckii* proveniente das cavidades nasal e oral, fragmentos de unhas, exudato de lesões cutâneas e mucosas gatos (Schubach et al., 2001; Schubach et al., 2004) foram associados a relatos de casos humanos de esporotricose (Barros et al., 2004; Schubach et al., 2008).

Na epidemia do Rio de Janeiro, no período de 1998 a 2009, foram diagnosticados cerca de 120 cães com esporotricose, adquirida principalmente através do contato com gatos doentes (Barros et al., 2010). Os cães parecem não desempenhar um papel na cadeia epidemiológica da doença, pois, até dezembro de 2009, não havia registro da transmissão zoonótica do fungo ao ser humano por esses animais (Schubach et al., 2006; Barros et al., 2010).

1.5. Esporotricose Felina

A susceptibilidade de gatos ao *S. schenckii* foi demonstrada experimentalmente, através da observação do desenvolvimento da doença com lesões localizadas e disseminadas (De Beurmann et al., 1909).

Os felinos apresentam características comportamentais como esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, seus instintos de caça, seus hábitos higiênicos, como enterrar suas fezes, além de incursões fora dos seus limites domiciliares, que os tornam mais expostos ao *S. schenckii* (Larsson et al., 1989; Davies e Troy, 1996; Barros et al., 2004).

Gatos machos jovens, não castrados e com acesso irrestrito à rua são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do *Sporothrix* sp. no ambiente, além da transmissão do fungo a outros animais e seres humanos (Dunstan et al., 1986a; Davies e Troy, 1996; Schubach et al., 2004).

A classificação das formas clínicas da esporotricose em seres humanos são: cutânea-fixa, linfocutânea, extracutânea e disseminada (Barros et al., 2011). Como os gatos com esporotricose podem apresentar mais de uma forma da

doença concomitantemente, esta classificação torna-se difícil. Nestes animais, a doença apresenta um amplo aspecto clínico, variando desde uma infecção subclínica, passando por lesões cutâneas únicas até formas múltiplas e sistêmicas, acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, como as manifestações respiratórias (Schubach et al., 2004).

Schubach et al. (2004) propuseram uma classificação conforme o número de localização das lesões cutâneas, descrevendo como L0, o animal que apresenta ausência de lesões cutâneas e/ou mucosas, L1 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em um local, L2 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em dois locais não contíguos e L3 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em três ou mais locais não contíguos.

As lesões cutâneas mais frequentes em gatos com esporotricose são úlceras, recobertas ou não por crostas, nódulos e/ou gomas (Schubach et al., 2004). Extensas áreas de necrose podem se desenvolver, ocorrendo até mesmo a exposição de ossos e músculos (Burke et al., 1982). As linfadenites, linfangite nodular ascendente e lesões em mucosas podem estar presentes, assim como outros sinais clínicos inespecíficos como desidratação, perda de peso e anorexia (Schubach et al., 2004).

A maioria das lesões cutâneas se localiza na cabeça, extremidades dos membros e cauda, principalmente na região de plano nasal (Schubach et al., 2004; Pereira et al., 2010).

Os sinais respiratórios podem estar presentes, principalmente sob a forma de espirros, os quais podem estar associados à lesão na região nasal, inclusive em mucosa (Schubach et al., 2004; Crothers et al., 2009). Schubach e colaboradores (2004) observaram que o isolamento de *S. schenckii* da cavidade nasal em gatos assintomáticos precedeu o aparecimento de lesões cutâneas. Leme et al (2007) isolaram *S. schenckii* de lavado brocoalveolar antes do surgimento de lesões cutâneas ou sinais respiratórios. Em estudos sobre esporotricose felina realizados no IPEC, a frequência de sinais respiratórios variou de 44,4% (Schubach et al., 2004) a 66,7% (Reis et al., 2012). Segundo Pereira e colaboradores (2010), a presença desses sinais está associada a falência terapêutica e óbitos.

A forma clínica mais frequente nos felinos são múltiplas lesões cutâneas associadas aos sinais extracutâneos (Schubach et al., 2004), diferentemente da forma disseminada nos seres humanos que é rara e acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos (Barros et al., 2003; Schubach et al., 2004; Galhardo et al., 2010; Barros et al., 2011).

A disseminação do *S. schenckii* no felino pode ocorrer por auto-inoculação ao se coçar ou lambar, podendo da mesma forma, o fungo ser introduzido em sua cavidade oral e unhas (Schubach et al., 2001). A disseminação fúngica para as vísceras foi demonstrada em 50% dos gatos experimentalmente infectados, mesmo sem evidências de sinais de doença sistêmica (Barbee et al., 1977).

Schubach et al. (2003a) e Schubach et al. (2003b) isolaram de *S. schenckii* do sangue periférico *in vivo* e de órgãos internos *post mortem* de 10 gatos apresentando a forma sistêmica da doença.

As alterações hematológicas e bioquímicas descritas na esporotricose felina são inespecíficas (Schubach et al., 2004). Segundo os mesmos autores, em felinos com múltiplas lesões cutâneas foram observados anemia, leucocitose com neutrofilia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, aumento dos níveis séricos de creatinina, uréia, alanino-aninotransferase (ALT) e aspartato-transaminase (AST).

Alguns autores sugerem que nos felinos a imunodeficiência possa ter um papel importante na apresentação da esporotricose e na necessidade de tratamento prolongado (Davies e Troy, 1996). No entanto, em gatos com esporotricose co-infectados ou não com os vírus da imunodeficiência felina (FIV) e da leucemia felina (FeLV), não foram observadas diferenças significativas na resposta terapêutica (Schubach et al., 2004; Pereira et al., 2010; Reis et al., 2012).

Miranda (2012) descreveu os aspectos da resposta inflamatória na esporotricose felina em diferentes apresentações clínicas. Segundo a autora, gatos com bom estado geral, lesões localizadas, resposta imune bem organizada e menor carga fúngica, esteve associado ao aumento de células CD4+. Por outro lado, o estado geral ruim, lesões disseminadas e alta carga fúngica, estiveram relacionados a existência de um padrão de resposta com aumento de células CD8+ e aumento da expressão de CD8^{low}. No mesmo estudo, não foi observada

uma correlação entre a imunossupressão viral (FIV e FeLV) com a gravidade da esporotricose nos felinos do estudo.

1.6. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da esporotricose é realizado pelo isolamento e identificação do *Sporothrix* spp. de amostras biológicas. O cultivo é realizado inicialmente em meio ágar Sabouraud dextrose ou ágar Micosel a 25 °C. Após o crescimento na forma filamentosa, o mesmo é semeado em meio de infusão de cérebro e coração a 37 °C para observação da conversão a forma de levedura (Rippon, 1988).

Diversas amostras biológicas podem ser coletadas para exame micológico de acordo com o tipo e a localização da lesão (Schubach et al., 2012). Exsudato de lesões cutâneas ou secreção nasal de lesões em mucosas podem ser obtidos por um *swab* estéril e submetidos ao cultivo, assim como fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas, aspirados provenientes de abscesso não ulcerado (Schubach et al., 2004), sangue (Schubach et al., 2003a) e lavado broncoalveolar (Leme et al., 2007).

Os exames citopatológico e histopatológico são utilizados no diagnóstico presuntivo da esporotricose nos felinos (Dunstan et al., 1986a; Pereira et al., 2011; Miranda et al., 2013).

As leveduras são numerosas na maioria das lesões cutâneas de felinos, ao contrário das outras espécies animais (Schubach et al., 2004). Devido a essa riqueza parasitária, a avaliação citopatológica conduz a um diagnóstico fácil, de baixo custo e rápido, podendo ser usado rotineiramente na clínica veterinária (Clinkenbeard, 1991; Cowell et al., 2008; Pereira et al., 2011). As colorações mais indicadas nas técnicas citopatológicas são as do tipo Romanowsky, como o método panótico rápido (Pereira et al., 2011).

Os *imprints* de lesões cutâneas de felinos com esporotricose revelam inúmeras estruturas leveduriformes arredondadas, ovais ou em forma de charuto, que medem 3 a 5 µm de diâmetro e 5 a 9 µm de comprimento, circundadas por

um halo claro, no interior de macrófagos, neutrófilos ou no meio extracelular (Welsh, 2003).

No exame histopatológico podem ser avaliados fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas, obtidos através de biópsia (Schubach et al., 2003b) e necropsia (Schubach et al., 2003a). Os métodos de coloração mais utilizados são: hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) e impregnação de prata de Grocott, sendo as duas últimas técnicas mais apropriadas para a visualização de fungos (Dunstan et al., 1986a).

Geralmente é revelado no exame histopatológico das lesões cutâneas felinas um infiltrado inflamatório, composto por células mononucleares e polimorfonucleares, com predomínio de macrófagos e neutrófilos, além de inúmeras estruturas leveduriformes sugestivas de *Sporothrix* spp., que podem apresentar a forma arredondada ou em charuto, algumas vezes exibindo brotamento, com diâmetro entre 5 e 7 μm (Schubach et al., 2003b; Miranda, 2012).

A utilização de técnicas histológicas especiais como a imunohistoquímica para identificação de *Sporothrix* spp. a partir de lesões em seres humanos, cães e gatos, apresenta resultados satisfatórios. Assim, esta técnica permite a identificação específica do agente etiológico, melhorando a efetividade do exame histopatológico. Com tudo, a indicação e o custo-benefício da utilização dessa técnica devem ser avaliados (Marques et al., 1992; Rodriguez e Sarmiento, 1998; Miranda et al., 2011).

Outros métodos como os ensaios imuno-enzimáticos para detecção de anticorpos também tem sido usados para o diagnóstico da esporotricose e o monitoramento terapêutico em seres humanos (Penha e Bezerra, 2000; Bernardes-Engemann et al., 2005; Almeida-Paes et al., 2007). A sorologia se mostra como uma alternativa viável de diagnóstico, particularmente em casos com resultados negativos aos métodos micológicos (Lopes-Bezerra et al., 2006).

Recentemente o método de ensaio imuno-enzimático (“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”) para o diagnóstico da esporotricose felina apresentou alta sensibilidade e especificidade (Fernandes et al., 2011). Os autores ainda relatam que este método é de fácil realização, rápido e de baixo custo, mas sua aplicação na rotina diagnóstica ainda não foi estabelecida.

As técnicas de diagnóstico molecular, como a reação em cadeia de polimerase (“Polymerase Chain Reaction”), permite a rápida identificação do *Sporothrix* sp. através da aplicação de segmentos específicos de DNA, podendo ser uma alternativa ao diagnóstico humano (Kanbe et al., 2005; Oliveira et al., 2011; Oliveira et al., 2013; Rodrigues et al., 2014).

O diagnóstico diferencial da esporotricose felina deve incluir infecções bacterianas, outras infecções fúngicas como a criptococose e a histoplasmose, neoplasias, leishmaniose tegumentar, doenças imunomediadas, doenças alérgicas (Welsh, 2003) e micobacterioses (Silva et al., 2010).

1.7. Aspectos terapêuticos

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da esporotricose felina são os azólicos cetoconazol e itraconazol, os triazólicos posaconazol e fluconazol, os iodetos de sódio e potássio, a terbinafina, a anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões, a termoterapia local (Pereira et al., 2009) e a criocirurgia (Pereira et al., 2014).

Os protocolos terapêuticos atualmente preconizados apresentam uma baixa efetividade (Gremião, 2010) e permanecem limitados pela dificuldade de administração dos fármacos por via oral, manejo do animal (Schubach et al., 2004; Pereira, 2009) e reduzido número de agentes antifúngicos orais disponíveis quando comparado ao de fármacos antibacterianos (Nobre et al., 2002; Welsh, 2003). Além disso, o custo é uma importante consideração quando se escolhe o tratamento (Crothers et al., 2009).

O longo período de tratamento e a aquisição da doença por um membro da família são fatores que levam ao frequente abandono e à solicitação de eutanásia pelo responsável (Schubach et al., 2004; Pereira, 2009). Segundo Chaves et al. (2012), o abandono do tratamento ocorre principalmente no momento em que o responsável pelo animal observa melhora das lesões cutâneas e/ou sinais clínicos, não retornando para o acompanhamento clínico e terapêutico.

Os dois maiores estudos sobre terapêutica da esporotricose felina foram realizados no Rio de Janeiro (Pereira et al., 2009). Schubach et al. (2004) estudaram 266 gatos com esporotricose e avaliaram diferentes esquemas terapêuticos, com a utilização de cetoconazol, itraconazol, iodeto de sódio, fluconazol 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 que os efeitos adversos mais observados foram 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 terapêutico utilizado.

Foi avaliada a efetividade e a segurança do tratamento com os azólicos cetoconazol e itraconazol em 773 gatos com esporotricose, cujo critério de inclusão foi o tratamento oral com um dos azólicos por um período mínimo dois meses. Destes, 30,8% obtiveram cura, 13,6% foram a óbito por diferentes causas e 55,6% abandonaram ou ainda se encontravam em tratamento no momento da análise. A mediana (md) do tempo de tratamento até a cura foi 28 semanas. Efeitos adversos ocorreram em 39,6% dos casos, sendo a hiporexia o mais frequente (31,3%) (Pereira et al., 2010). A partir destes resultados, os autores demonstraram uma maior efetividade e menos efeitos adversos gastrointestinais com a utilização do itraconazol quando comparado aos animais tratados com cetoconazol.

1.7.1. Cetoconazol

O uso do imidazólico cetoconazol no tratamento da esporotricose em seres humanos é limitado e os resultados obtidos são variados (Calhoun et al., 1991; Naqvi et al., 1993; Kauffman et al., 2007). Existem vários estudos sobre a utilização do cetoconazol no tratamento da esporotricose felina (Burke et al., 1982a; Raimer et al., 1983; Dunstan et al., 1986a; Mackay et al., 1986; Marques et al., 1993; Davies e Troy, 1996; Nakamura et al., 1996; Nobre et al., 2001; Schubach et al., 2004; Silva et al., 2008; Pereira et al., 2010).

Os compostos azólicos inibem a síntese do ergosterol, o qual é importante para a integridade e a manutenção da função da membrana celular dos fungos.

Estes compostos inibem a incorporação do acetato de ergosterol, inibindo a enzima lanosterol-14-demetilase, por interferência no citocromo P-450 da levedura, ocasionando alterações na fluidez e permeabilidade da membrana citoplasmática do fungo, o que se traduz por inibição do crescimento fúngico, originando alterações morfológicas que resultam em necrose celular (Jaham et al., 2000; Greene, 2012).

A dose do cetoconazol usado na terapêutica da esporotricose felina varia de 5 a 27 mg/kg a cada 12 ou 24 horas VO (Pereira et al., 2010; Schubach et al., 2012). Um dos efeitos adversos mais comumente observados nos gatos em uso deste fármaco é a elevada toxicidade hepática (Willard et al., 1986; Heit e Riviere, 1995), sendo desta forma recomendado o monitoramento periódico das enzimas hepáticas (Greene, 2012).

Ultimamente, o cetoconazol tem sido substituído pelo itraconazol no tratamento das micoses em gatos, exceto quando o baixo custo do primeiro superar as vantagens do itraconazol (Pereira et al., 2009).

1.7.2. Itraconazol

O itraconazol é um derivado triazólico sintético que apresenta um largo espectro de ação nas micoses superficiais e sistêmicas em animais (Nobre et al., 2002; Bennet, 2006). Os primeiros relatos desse fármaco no tratamento da esporotricose humana surgiram na década de 1980 (Findlay e Vismer, 1986; Restrepo et al., 1986). É o fármaco de escolha para felinos com esporotricose, devido a sua efetividade e segurança quando comparado aos demais agentes antifúngicos (Pereira et al., 2009; Pereira et al., 2010).

O itraconazol apresenta o mecanismo de ação semelhante ao cetoconazol. O fármaco é 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).

O fármaco apresenta ampla distribuição na maioria dos tecidos, em concentrações superiores as encontradas no plasma, o que 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).

Os níveis do fármaco 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 (Jaham et al., 2000).

O itraconazol se liga quase exclusivamente às proteínas plasmáticas, não sendo bem distribuído nos fluidos corpóreos com baixa concentração de proteínas como fluido cérebro-espinhal, saliva e fluidos oculares. Seu metabolismo é hepático, sendo eliminado predominantemente pela via biliar. Porém, alguns de seus metabólitos são encontrados na urina (Heit e Riviere, 1995; Catalán e Montejo, 2006).

O itraconazol está disponível em cápsulas e soluções para uso via oral (VO) e administração via intravenosa (IV) (Bennet, 2006). Entretanto, no Brasil, é encontrado somente na forma de cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg (Pereira et al., 2009).

O itraconazol 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).

Estudos relatam a utilização do itraconazol na esporotricose felina (Peaston, 1993; Schubach et al., 2004; Pereira et al., 2005; Pereira et al., 2009; Crothers et al., 2009; Iachini, 2009; Pereira et al., 2010; Madrid et al., 2010; Weingart et al., 2010; Rossi et al., 2013).

Na maioria das infecções fúngicas em cães e gatos, a dose de itraconazol recomendada varia de 10 a 20 mg/kg/dia VO (Jaham et al., 2000). Para Rosser e Dunstan (2006), a dose de itraconazol por VO recomendada para a esporotricose felina varia de 5 a 10 mg/kg, a cada 12 ou 24 horas. Pereira et al. (2010) descreveram a cura clínica em gatos tratados com itraconazol com a utilização de uma dose que variou de 30 - 100 mg a cada 12 ou 24 horas (8,3- 27,7

mg/kg/dia). O tempo de tratamento é prolongado e a administração do fármaco deve ser mantida por no mínimo um mês após a cura clínica em gatos.

Em gatos experimentalmente infectados com *S. schenckii* e posteriormente imunossuprimidos, foi observada a presença do fungo nas lesões cicatrizadas após a administração de metilprednisolona (Macdonald et al., 1980). Chaves et al. (2012) relataram recidiva lesional e isolamento micológico em felinos com esporotricose por aproximadamente 40 meses após o abandono do tratamento inicial.

Vários autores obtiveram êxito na resposta terapêutica da esporotricose felina utilizando itraconazol na dose de 5-10 mg/kg/dia (Peaston, 1993; Schubach et al., 2004; Jesus e Marques, 2006; Madrid et al., 2009; Crothers et al., 2009). Hirano et al. (2006) relataram a cura clínica de um gato tratado com itraconazol na dose 15 mg/kg/dia, com tempo de tratamento de aproximadamente 7 semanas. Pereira et al. (2010) relataram a cura clínica em 38,3% (n=67) dos gatos tratados com itraconazol na dose de 8-27 mg/kg/dia, com tempo mediano de tratamento de 26 semanas.

Os principais efeitos adversos descritos em humanos envolvem o trato gastrointestinal, sendo os mais comumente relatados náuseas, vômitos, dor e desconforto abdominal (Catalán e Montejo, 2006; Meinerz et al., 2007). O efeito adverso mais comum em gatos é a hiporexia, além de vômitos, perda de peso e apatia (Pereira, 2009; Pereira et al., 2010; Schubach et al., 2012). A frequência de efeitos adversos gastrointestinais em gatos tratados com itraconazol foi de 30,9% (n=54), sendo inferior a relatada com cetoconazol (Pereira et al., 2010).

Medleau et al. (1990) não observaram efeitos adversos em gatos tratados com itraconazol (10mg/kg/dia) durante três meses, enquanto que em gatos tratados com a mesma dose de cetoconazol desenvolveram anorexia e perda de peso.

Apesar do tratamento com itraconazol ser efetivo em muitos pacientes felinos, casos de falha terapêutica têm sido descritos (Schubach et al., 2004; Gremião et al., 2009; Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2011).

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

causa não relacionada a doença. Segundo Malik et al. (2004), micoses localizadas na região nasal nos felinos são de difícil cura. Existem relatos de isolados fúngicos resistentes com consequentes falhas terapêuticas, possivelmente relacionados ao uso indiscriminado do itraconazol nas clínicas médicas humanas e veterinárias (Kohler et al., 2004; Kohler et al., 2006; Meinerz et al., 2007; Bustamante e Campos, 2010)

Em gatos com esporotricose apresentando persistência de lesões em uso do itraconazol, a associação de anfotericina B desoxicolato, por via subcutânea (SC) ou intralesional, foi uma alternativa terapêutica viável, com poucos efeitos adversos (Rodrigues, 2009; Gremião et al., 2009; Gremião et al., 2011).

1.7.3. Posaconazol e fluconazol

O triazólico posaconazol demonstrou uma boa resposta em testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* spp. e pode representar uma alternativa no tratamento da esporotricose sistêmica (Marimon et al., 2008b; Pereira et al., 2010). Entretanto, não foram encontrados estudos clínicos utilizando posaconazol em felinos.

Existem poucos relatos sobre a utilização do triazólico fluconazol em felinos, sendo utilizado em um gato com múltiplas lesões cutâneas e sinais respiratórios que obteve a cura clínica. No entanto, o animal apresentou recidiva logo após a interrupção do tratamento (Crothers et al., 2009).

1.7.4. Iodetos

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 ainda é desconhecido (Kauffman, 1995), mas acredita-se que o iodeto de potássio atue através da modulação da

resposta inflamatória (Torres-Mendoza et al., 1997) e do aumento da resposta imune (Gougerot, 1950). 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 poderia lesionar a levedura *in vivo* (Torres-Mendoza et al., 1997). Honma et al. (1990) relataram que o iodeto de potássio inibe significativamente a quimiotaxia neutrofilica no sangue periférico, embora não se saiba explicar qual parte da quimiotaxia foi alterada (apud (Sterling e Heymann, 2000)).

O uso de iodetos no tratamento da esporotricose em humanos foi proposto em 1903 por Sabouraud (De Beurmann e Ramond, 1903). Durante muitos anos, estes compostos foram considerados a terapia de eleição na esporotricose cutânea, até a síntese de antifúngicos mais efetivos e seguros como os azólicos, sendo o itraconazol o fármaco de escolha (Restrepo et al., 1986; Kauffman et al., 2007; Xue e Li, 2009).

O iodeto de potássio é uma alternativa para o tratamento da esporotricose humana, devido ao baixo custo e efetividade (Sterling e Heymann, 2000; Yamada et al., 2011), principalmente em áreas endêmicas economicamente desfavorecidas (Bustamante e Campos, 2004; Bustamante e Campos, 2010; Vasquez-Del-Mercado et al., 2012). Este fármaco se apresenta também como alternativa terapêutica efetiva e segura em crianças com esporotricose e em pacientes não responsivos ao itraconazol (Bustamante e Campos, 2004; Kauffman et al., 2007; Song et al., 2011b).

Sandhu e Gupta (2003) abordaram em um relato de caso, que o uso da solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) foi efetivo em um paciente humano apresentando esporotricose linfocutânea não responsiva ao itraconazol.

Na esporotricose e na zigomicose, o uso da associação de itraconazol e SSKI foi descrita com sucesso em seres humanos (Moraes et al., 1994; Mendiratta et al., 2011).

Koç et al. (2001) descreveram a cura clínica em um paciente humano que apresentava lesões cutâneas de esporotricose com o tratamento associado de iodeto de potássio e itraconazol.

Coskun et al. (2004) relataram um caso humano de esporotricose não responsiva ao tratamento com terbinafina por seis meses e somente obtiveram resposta clínica satisfatória após a associação da SSKI durante dois meses.

Shinogi et al. (2004) relataram um caso humano de esporotricose de difícil resolução clínica. Os autores descreveram três episódios de recorrências da doença, assim como uma reinfecção, com resposta satisfatória obtida após tratamento com associação de iodeto de potássio, itraconazol, termoterapia local, além de ressecção cirúrgica.

Lian et al. (2005) descreveram uma melhor resposta terapêutica a associação de iodeto de potássio e itraconazol comparado a monoterapia com itraconazol em camundongos inoculados com *S. schenckii*.

Gürcan et al. (2007) descreveram um caso de esporotricose linfocutânea tratado com a associação de iodeto de potássio e itraconazol. Inicialmente foi instituído o tratamento com itraconazol, o qual foi mantido por três meses, sem resposta clínica satisfatória. Posteriormente, o iodeto de potássio foi associado ao itraconazol por três meses, obtendo-se cura clínica e remissão das lesões cutâneas no primeiro mês de tratamento.

Pereira et al. (2008) relataram o tratamento de um paciente humano com esporotricose disseminada, apresentado envolvimento cutâneo e pulmonar. O paciente tratado com associação de iodeto de potássio e anfoterina B (IV), apresentou regressão das lesões cutâneas e involução do quadro pulmonar.

Jiang et al. (2009) relataram maior porcentagem de cura nos pacientes humanos com esporotricose que receberam a associação de iodeto de potássio e itraconazol quando comparada à dos pacientes tratados somente com itraconazol.

Song et al. (2011b) descreveram 15 casos de esporotricose em crianças. Destes, cinco pacientes obtiveram cura clínica ao serem tratados com associação de iodeto de potássio e terbinafina.

Song et al. (2011a) descreveram em seu estudo a maior casuística de pacientes humanos (n=126) com esporotricose tratados com associação de iodeto de potássio e itraconazol e/ou terbinafina. Os mesmos autores não observaram diferenças estatísticas significativas entre as taxas de cura e tempo de tratamento dos pacientes tratados com a monoterapia ou com associações.

Existem poucos casos descritos com a utilização dos iodetos no tratamento da esporotricose felina e os resultados obtidos são controversos (Pereira et al., 2009; Schechtman, 2010). Adicionalmente, foi sugerido que a associação de iodeto de potássio aos azólicos e à terbinafina no tratamento da esporotricose humana e felina possa apresentar melhores resultados quando comparado a monoterapia com os fármacos (Gram, 2002; Coskun et al., 2004; Schubach et al., 2012).

Burke et al. (1982a) descreveram o caso de um felino com esporotricose que apresentava múltiplas lesões ulceradas, submetido ao tratamento oral com cetoconazol (5 mg/ kg a cada 12 horas). Os autores relataram efeitos adversos com uso do fármaco, o qual foi substituído pelo iodeto de sódio (20 mg/kg a cada 12 horas), obtendo-se a cura clínica do animal após 3 meses de tratamento.

Nusbaum et al. (1983) relataram resposta insatisfatória ao tratamento de um felino com esporotricose com a utilização de iodeto de sódio (20 mg/kg a cada 12 horas). O iodeto foi substituído pela associação de anfotericina B e 5`fluorocitosina (IV), porém ocorreu a falência terapêutica com posterior eutanásia do animal.

Peaston (1993) relatou um caso de esporotricose felina com resposta insatisfatória, apresentando agravamento das lesões cutâneas ao tratamento com iodeto de sódio (20 mg/kg a cada 12 horas). A autora descreve a cura clínica do animal com a utilização de itraconazol (5 mg/kg a cada 12 horas) durante 6 semanas.

Nakamura et al. (1996) relataram um caso de esporotricose felina, com resposta insatisfatória ao procedimento de ressecção cirúrgica, administração tópica de anfotericina B e nitrato de oxiconazol, além de iodeto de sódio (20 mg/kg a cada 12 horas). A remissão clínica das lesões foi obtida com a utilização de cetoconazol (50 mg/gato a cada 12 horas).

Schubach et al. (2004) relataram em uma série de casos, a cura clínica de vinte seis gatos (38,2%) com esporotricose com a utilização de iodeto de sódio (10 mg/kg a cada 12 horas).

Crothers et al. (2009) relataram uma resposta insatisfatória ao tratamento de um felino com esporotricose, ocorrendo aparecimento de novas lesões durante seis semanas com uso de iodeto de sódio (20 mg/kg a cada 12 horas). A

remissão das lesões ocorreu após 12 semanas de tratamento com itraconazol na dose de 5 mg/kg a cada 12 horas. No segundo caso foi descrito o tratamento de um felino com iodeto de potássio apresentando efeitos adversos, obtendo-se resolução dos sinais clínicos após a substituição terapêutica para itraconazol (5 mg/Kg a cada 12 horas).

Freitas et al.(1956) descreveram o uso de SSKI em um felino que não apresentou uma resposta satisfatória ao tratamento e evoluiu para o óbito. Em seu segundo relato de casos, Freitas et al. (1965), observaram a resposta terapêutica ao SSKI em sete felinos. Destes, um gato apresentou recidiva após o tratamento e em seis casos houve perda de seguimento terapêutico ao longo do estudo.

Dunstan et al. (1986a) trataram quatro felinos com esporotricose utilizando solução oral de iodeto de potássio a 20%. Destes, dois animais apresentaram cura clínica e os demais não responderam ao tratamento.

Mackay (1986) utilizou a solução oral de iodeto de potássio a 20% na terapia de um felino, que não apresentou melhora clínica satisfatória após quatro semanas de tratamento. O iodeto foi substituído pela associação de antotericina B IV e cetoconazol, porém após a recidiva da doença, foi solicitada a eutanásia pelos proprietários.

Gonzalez Cabo et al. (1989) descreveram o sucesso terapêutico em um felino utilizando solução de iodeto de potássio, durante um período de 8 semanas.

Davies e Troy (1996) relataram uma série de casos com 34 gatos tratados com iodeto de potássio ou cetoconazol e 19 animais apresentaram melhora ou cura clínica.

Apesar da recomendação da associação entre azólicos e iodeto de potássio na esporotricose felina (Gram, 2002), poucos relatos e estudos clínicos estão descritos.

Nobre et al. (2001) descreveram uma série de felinos com esporotricose tratados com cetoconazol (10 mg/kg/dia) e SSKI, porém os animais foram a óbito.

O estudo que apresenta a maior casuística com iodeto de potássio, sem tratamento previo com antifúngicos orais, foi conduzido por Reis et al. (2012), no qual foram incluídos 48 gatos com esporotricose. Como os gatos usualmente rejeitam SSKI e devido a dificuldade de administração nesta apresentação, foi

utilizado iodeto de potássio em cápsulas, em dose inferior a preconizada na literatura. O percentual de cura obtido neste estudo (48%) foi superior ao descrito previamente para o itraconazol (38%) (Pereira et al., 2010). Apesar da ocorrência de efeitos adversos clínicos (52,1%), estes foram reversíveis com a diminuição da dose ou interrupção temporária do fármaco. Treze animais apresentaram alterações das transaminases hepáticas classificadas como grau leve, as quais foram reversíveis com a diminuição da dose ou interrupção da medicação.

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 (Muniz e Passos, 2009).

1.7.5. Terbinafina

A terbinafina é um antifúngico pertencente à classe das alilaminas, que tem alta atividade *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* sp. (Kohler et al., 2004; Meinerz et al., 2007; Galhardo et al., 2008; Marimon et al., 2008b; Heidrich et al., 2011). Entretanto, sua resposta terapêutica é considerada satisfatória somente para esporotricose cutânea e linfocutânea em seres humanos (Chapman et al., 2004; Francesconi et al., 2009).

Na medicina veterinária, o fármaco tem sido efetivo no tratamento das dermatofitoses e outras infecções micóticas superficiais (Pereira et al., 2009; Greene, 2012). Devido ao uso limitado da terbinafina, os efeitos adversos em animais ainda não estão estabelecidos, porém efeitos adversos gastrointestinais podem ocorrer (Plumb, 2006).

Schubach et al. (2004) relataram o uso da terbinafina (30 mg/kg a cada 24 horas) e associação com itraconazol (5 a 10 mg/kg a cada 24 horas) no tratamento da esporotricose felina, apresentando uma efetividade de 5,9% (n= 4) e 7,4% (n=5) dos casos, respectivamente.

1.7.6. Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico obtido do actinomiceto *Streptomyces nodosus* e tem sido indicada para o tratamento de micoses sistêmicas e esporotricose disseminada em seres humanos e animais (Mackay et al., 1986; Dunstan et al., 1986a; Rocha e Sidrim, 1999; Kauffman et al., 2007).

Poucos são os relatos sobre a utilização da anfotericina B via IV na esporotricose felina. Dunstan et al. (1986a) relataram a piora clínica de um felino, o qual foi submetido à eutanásia, após o uso do fármaco via IV durante uma semana. Em outro relato, o uso da anfotericina B foi limitado pela nefrotoxicidade, apesar de uma resposta satisfatória inicial (Mackay et al., 1986). No terceiro caso, o felino foi submetido à eutanásia devido a sinais neurológicos durante a terapia combinada de anfotericina B IV e 5-flucitosina (Nusbaum et al., 1983).

Em casos de esporotricose felina com falência terapêutica ao itraconazol, a associação do triazólico à anfotericina B, SC ou intralesional, pode ser utilizada como uma opção de tratamento (Gremião et al., 2009; Rodrigues, 2009; Gremião et al., 2011).

1. 7.7. Tratamento cirúrgico associado ao uso de itraconazol

Embora o tratamento da esporotricose seja primariamente farmacológico, tratamentos cirúrgicos foram descritos em seres humanos e animais (Koga et al., 2003; Shinogi et al., 2004; Hirano et al., 2006; Gremião et al., 2006; Corgozinho et al., 2006; Silva et al., 2008).

A ressecção cirúrgica das lesões residuais após falência terapêutica, foram descritas em gatos com esporotricose (Gremião et al., 2006; Corgozinho et al., 2006; Hirano et al., 2006; Silva et al., 2008).

A criocirurgia também é uma opção terapêutica no tratamento cirúrgico em seres humanos e animais com esporotricose (Ferreira et al., 2011; Pereira et al., 2013).

Pereira et al. (2013) relataram o uso da criocirurgia em um felino apresentando esporotricose localizada e refratária ao itraconazol oral. O uso da criocirurgia associada ao itraconazol, atuaria como terapia adjuvante em lesões localizadas e persistentes. Uma limitação deste procedimento está na localização da lesão em um sítio anatômico que não permita a intervenção cirúrgica (Pereira et al., 2009).

1. 7.8. Termoterapia local

A hipertermia local é usada como tratamento alternativo na esporotricose humana nas formas cutânea e cutâneo-linfática (Hiruma et al., 1987). A termoterapia local também é descrita como terapia adjuvante usada na associação com outros métodos terapêuticos em seres humanos (Shinogi et al., 2004; Bustamante e Campos, 2010).

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

Honse et al. (2010) descreveram a cura clínica de um felino com esporotricose apresentando uma única lesão cutânea localizada no toráx, com a utilização da hipertermia local como monoterapia, duas vezes ao dia, durante sete semanas. No entanto, as limitações deste tratamento no gato envolvem a localização das lesões, a determinação do momento adequado para a suspensão da terapia e a dificuldade na determinação da temperatura adequada. Além disso, é necessário que o felino seja cooperativo e que apresente a forma fixa da esporotricose.

2. Justificativa

No Rio de Janeiro, a epidemia de esporotricose com transmissão zoonótica está em curso há mais de 16 anos, acometendo principalmente uma região com dificuldades socioeconômicas e ambientais. Foram diagnosticados no Lapclin-Dermzoo, aproximadamente e 3.800 casos felinos no período de 1998 a 2011.

Apesar do itraconazol ser a terapia de escolha no tratamento da esporotricose felina, devido à sua efetividade e segurança quando comparado aos demais agentes antifúngicos, casos de falência terapêutica têm sido observados nos gatos tratados no Lapclin-Dermzoo.

O iodeto é uma opção terapêutica nos casos não responsivos ao itraconazol. Na esporotricose felina, poucos estudos descrevem o uso de compostos iodados e os resultados obtidos são controversos. Em gatos tratados com a SSKI, a ocorrência de efeitos adversos graves e óbitos foi frequente. Entretanto, Reis et al. (2012) demonstraram a efetividade do iodeto de potássio em cápsulas em gatos com esporotricose, em dose mais baixa que a preconizada na literatura e com percentual de cura superior ao descrito previamente para o itraconazol. Por estes motivos, optou-se pela utilização do iodeto de potássio em cápsulas associado ao itraconazol em gatos com esporotricose refratária ao triazólico. Além disso, a ausência de estudos que descrevam o uso da associação de iodeto de potássio e itraconazol no tratamento da esporotricose felina refratária remetem a importância na elaboração deste estudo.

3. Objetivos

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a efetividade e a segurança do iodeto de potássio associado ao itraconazol no tratamento da esporotricose felina refratária ao itraconazol.

3.2. Objetivos Específicos

- Descrever as características clínicas dos gatos submetidos ao tratamento com iodeto de potássio associado ao itraconazol;
- Descrever a frequência dos desfechos nos gatos submetidos ao tratamento;
- Descrever a frequência de efeitos adversos clínicos e laboratoriais do tratamento;
- Descrever a frequência de recidiva nos gatos após a cura clínica.

4. Metodologia

4.1. Definição dos termos utilizados neste estudo

Esporotricose refratária ao itraconazol: ausência ou interrupção da melhora clínica nos gatos em uso de itraconazol (por um período mínimo de oito semanas de tratamento);

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

Cura clínica: cicatrização completa das lesões e remissão de todos os sinais clínicos relacionados a esporotricose, avaliada um mês após o término do tratamento;

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

Falência terapêutica: estagnação ou piora do quadro clínico independente do tempo de tratamento;

Piora clínica: Progressão das lesões existentes ou surgimento de novas lesões 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.

Recidiva: reaparecimento das lesões nos mesmos locais do processo anterior no período que corresponde ao tempo de seguimento pós-terapêutico.

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

4.2. Desenho do estudo

Foi realizado um estudo de coorte dos felinos com esporotricose refratária ao itraconazol.

4.3. Casuística

A população do estudo foi constituída por gatos de ambos os sexos com esporotricose confirmado pelo isolamento de *Sporothrix* spp. na data do primeiro atendimento, anterior a inclusão no estudo, apresentando esporotricose refratária ao itraconazol, acompanhados no Lapclin-Dermzoo no período de 2012 e 2013.

4.4. Critérios de Elegibilidade

4.4.1. Critérios de Inclusão

- Gatos com esporotricose refratária ao itraconazol por um período mínimo de oito semanas;
- Gatos com idade superior a 6 meses e inferior a 12 anos;
- Peso mínimo de 2 kg.

4.4.2. Critérios de Exclusão

- Gestantes e nutrízes;
- Presença de alterações clínicas classificadas como grau 3 e /ou bioquímicas classificadas como grau 2 na visita de inclusão (anexo A);
- Uso de terapia concomitante não permitida (corticoesteróides orais ou tópicos).

4.5. 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 e Laboratório de Análises Clínicas (LABCLIN): Seção de hematologia (SHEM) e bioquímica (SBIOQ), todos pertencentes ao IPEC/ Fiocruz.

4.6. Procedimentos de inclusão e acompanhamento

Os animais foram submetidos a exame clínico geral e coleta de amostras biológicas para realização de exames laboratoriais, além de documentação fotográfica digital.

4.6.1. Exame Clínico

O exame físico incluiu a avaliação do estado geral, palpação de linfonodos, ausculta pulmonar, pesagem e inspeção de mucosas, pêlos e pele, observando-se o aspecto clínico e localização das lesões. As lesões foram classificadas conforme a sua distribuição em L0 (ausência de lesões cutâneas e/ou mucosas), L1 (lesões cutâneas e/ou em 1 local), L2 (lesões cutâneas e/ou mucosas em 2 locais não contíguos) e L3 (lesões cutâneas e/ou mucosas em 3 ou mais locais não contíguos) de acordo com Schubach et al. (2004).

4.6.2. Coleta de Sangue

Para a realização de coleta de sangue, os gatos foram submetidos à sedação com cloridrato de quetamina 10% (10–15mg/kg) associado ao maleato de acepromazina 1% (0,1 mg/kg) na mesma seringa agulhada descartável 0,70x25mm (22G), via intramuscular no membro pélvico.

Após tricotomia e anti-sepsia local com álcool 70%, foram coletados aproximadamente 5 mL de sangue total com seringa descartável agulhada (0,70x25mm), da veia jugular externa, para a realização de hemograma completo, bioquímica sérica (uréia, creatinina, alanina aminotransferase - ALT, aspartato aminotransferase – AST).

4.6.3. Documentação fotográfica digital

Os gatos foram fotografados a cada consulta de seguimento/revisão para o acompanhamento e registro da evolução clínica.

4.7. Tratamento

O tratamento consistiu na administração de iodeto de potássio em cápsulas (5 mg/kg) associada ao itraconazol (100 mg/gato) a cada 24 horas.

Na ausência de efeitos adversos clínicos e necessidade terapêutica, a dose de iodeto de potássio foi aumentada para 10 mg/kg a cada 24 horas. Os animais que apresentaram efeitos adversos clínicos classificados como grau 3 (anexo A) tiveram ambos os fármacos interrompidos por sete dias, com reintrodução de iodeto de potássio na dose de 2,5 mg/kg a cada 24 horas e itraconazol 100 mg/gato a cada 24 horas. Aqueles que apresentaram efeitos adversos clínicos classificados como grau 4 e laboratoriais classificados como grau 4 (anexo A), foram retirados do estudo independente de terem apresentado resposta clínica satisfatória.

As cápsulas de iodeto de potássio e itraconazol foram dispensadas mensalmente pelo SEFARM, sendo administradas juntas ou separadas 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.

A terapia antifúngica oral com iodeto de potássio em associação com itraconazol foi mantida por um mês após cicatrização completa das lesões e remissão de todos os sinais clínicos relacionados a esporotricose. A cura clínica foi avaliada um mês após o término do tratamento.

Os animais retirados do estudo foram mantidos em acompanhamento clínico e terapêutico no Lapclin-Dermzoo.

4.8. Critérios para a interrupção do protocolo terapêutico

- Por decisão do responsável pelo gato;
- Exclusão/interrupção definitiva por gestação durante o estudo;
- Interrupção temporária motivada por alterações clínicas grau 3 e/ou alterações bioquímicas classificadas como grau 3 (anexo A);
- Interrupção definitiva motivada por alterações clínicas classificadas como grau 4 e/ou alterações bioquímicas classificadas como grau 4 (anexo A).

5. Desfechos

- Cura clínica
- Falência terapêutica
- Óbito
- Abandono

6. Seguimento pós-terapêutico

Os animais, cujo desfecho foi a cura clínica, retornaram ao Lapclin-Dermzoo após três meses e foram submetidos a exame clínico geral e exame laboratoriais (hemograma completo e bioquímica sérica [uréia, creatinina, ALT, AST]), além de documentação fotográfica digital.

Em casos de recidiva no período de três meses após a cura clínica, o animal foi mantido em acompanhamento clínico e terapêutico no Lapclin-Dermzoo.

7. Considerações Éticas

Os procedimentos do estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz (CEUA –Fiocruz), licença LW-40/12. Todos os procedimentos realizados durante o estudo foram autorizados pelo responsável do animal através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (apêndice A).

8. Plano de análise de estatística e dados

Os dados foram armazenados em banco de dados informatizado, Epidata software v3.1, sendo a análise realizada com auxílio do programa SPSS 16.0

Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas (sexo, estado geral, tempo de resposta clínica insatisfatória nos gatos em uso de itraconazol como monoterapia, localização das lesões, distribuição das lesões cutâneo-mucosas, rinite funcional, sinais respiratórios, tempo de tratamento com iodeto de potássio associado ao itraconazol, efeitos adversos clínicos, laboratoriais e desfecho) e as medidas de tendência central e dispersão (média= \bar{x} , mediana= md, desvio-padrão e intervalo interquartil) para as variáveis quantitativas (idade e peso).

A análise de sobrevivência foi verificada por método de Kaplan-Meier. A diferença significativa entre as curvas do Kaplan-Meier foi verificada pelos testes de Peto e/ou Log Rank, ao nível de significância de 5%.

9. Resultados

9.1. Características Clínicas

Trinta e oito gatos foram submetidos ao tratamento durante o período do estudo. Todos apresentavam lesões cutâneas e/ou mucosas persistentes com tempo médio de resposta clínica insatisfatória ao itraconazol de 16 semanas (\bar{x} = 3,61 meses, md= 3 meses), o qual variou da oitava a vigésima oitava semanas.

Trinta e três eram machos (86,8%) e 5 eram fêmeas (13,2%). A idade dos animais variou entre 2 a 10 anos (md = 3 anos) e o peso de 2 a 6 kg (md= 3,9 kg).

Vinte sete animais (71,1%) apresentavam concomitantemente lesões cutâneas, lesões em mucosas e sinais respiratórios. Seis animais (15,8%) apresentavam somente acometimento cutâneo e cinco animais (13,1%) apresentavam lesões cutâneas e mucosas.

Trinta e dois animais (84,2%) apresentaram lesões em mucosas, além das lesões cutâneas e/ou sinais respiratórios. O acometimento da mucosa nasal foi observado em 29 animais (76,3%).

A maioria das lesões localizava-se na cabeça (70,9%), principalmente ponte nasal (22,3%), plano nasal (17,5%), orelha direita (13,6%), orelha esquerda (11,6%), face (5,9%) e outros locais (29,1%), tais como membros (23,3%), dorso (3,9%) e cauda (1,9%).

Na avaliação da distribuição das lesões, 16 animais (42,1%) foram classificados como L3, 13 animais (34,2%) como L2 e nove animais (23,7%) como L1.

Em relação as lesões cutâneas, os nódulos e as úlceras foram as lesões predominantes, 26,3% dos felinos apresentaram nódulos, outros 26,3% apresentaram concomitantemente nódulos, úlceras e gomas, 21,1% dos gatos apresentaram nódulos e úlceras, 13,2% apresentaram somente úlceras, 7,8% apresentaram somente gomas e 5,3% apresentaram úlceras e gomas.

Vinte e sete animais (71%) apresentaram sinais respiratórios relacionados à esporotricose, sendo que 17 animais (44,7%) apresentaram concomitantemente

espirros, dispnéia e rinorréia. Trinta animais (78,9%) apresentaram linfadenite e oito felinos (21%) apresentaram rinite obstrutiva funcional.

9.2. Efeitos Adversos Clínicos

Vinte e nove animais (76,3%) apresentaram efeitos adversos clínicos, porém três animais (7,8%) apresentaram efeitos adversos classificados como Grau 3 conforme a tabela de graus de toxicidade clínica (Anexo A). Desses, um animal (2,6%) apresentou anorexia, emagrecimento e apatia, outro animal (2,6%) anorexia e emagrecimento e o último animal (2,6%) somente emagrecimento.

Vinte e seis animais (68,3%) apresentaram efeitos classificados como Grau 1, durante a realização do estudo.

Independente da dose ou do tempo de administração dos fármacos associados, os efeitos adversos clínicos mais observados foram emagrecimento (35%), hiporexia (15%), vômitos (12,5%), além de efeitos adversos concomitantes como hiporexia e emagrecimento (7,5%).

9.3. Efeitos Adversos Laboratoriais

Nos exames laboratoriais prévios a intervenção com a associação farmacológica, não foram observados alterações hematológicas e bioquímicas séricas.

Nos exames laboratoriais ao longo do seguimento terapêutico, um animal (2,6%) apresentou valores da enzima AST (406 U/L) na décima segunda semana de tratamento, classificados como Grau 4, conforme a tabela de graus de toxicidade laboratorial (Anexo A). Também foi observado que um animal (2,6%) apresentou aumento dos valores da enzima hepática ALT (927 U/L) na vigésima oitava semana de tratamento, classificados como Grau 4 de toxicidade.

Três animais (7,9%) apresentaram valores da enzima ALT classificados como Grau 3. Os demais parâmetros hematológicos e bioquímicos permaneceram dentro dos limites de normalidade durante a realização do estudo.

9.4. Desfecho

Vinte e quatro animais (63,2%) obtiveram cura clínica, em seis casos (15,8%) houve abandono de tratamento e em outros cinco casos (13,1%), foi observada falência terapêutica. Três animais (7,9%) vieram a óbito durante o tratamento, sendo um (2,6%) não relacionado à esporotricose. O tempo médio e md de tratamento dos gatos até a cura clínica foi de 20 semanas.

A avaliação pós-alta foi realizada em 19 animais dos 24 que obtiveram a cura clínica. Desses, 17 animais (89,5%) permaneciam sem sinais clínicos da esporotricose. Dois animais (10,5%) apresentaram recidiva com presença de lesões cutâneas e/ou mucosas. Um animal apresentou nódulo em plano nasal, lesão em mucosa nasal e sinais respiratórios enquanto que o outro apresentou lesões cutâneas ulcerada em membros.

A análise de sobrevivência dos gatos que obtiveram cura clínica, ocorreu no período entre 17 a 31 semanas (120 a 220 dias), com o uso da associação iodeto de potássio e itraconazol (figura 1).

Em relação aos sinais clínicos apresentados pelos gatos e o tempo médio de tratamento até a cura clínica, o maior tempo de tratamento foi observado nos animais que apresentavam sinais clínicos cutâneos e extracutâneos simultaneamente (figura 2).

Figura 1 - Curva de sobrevivência dos gatos com esporotricose refratária ao itraconazol que obtiveram cura clínica com iodeto de potássio associado ao itraconazol.

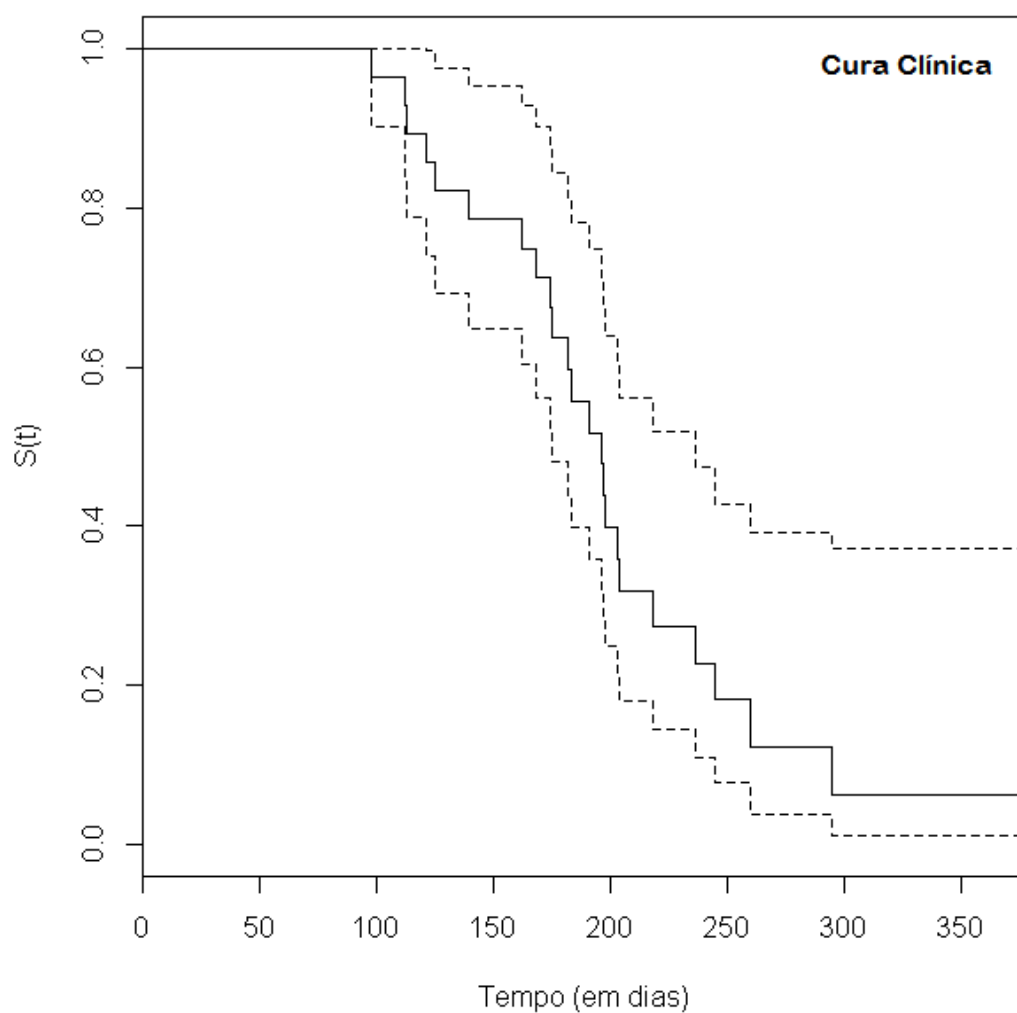


Figura 2 - Tempo médio de tratamento com iodeto de potássio associado ao itraconazol conforme os sinais clínicos nos gatos com esporotricose refratária ao itraconazol.

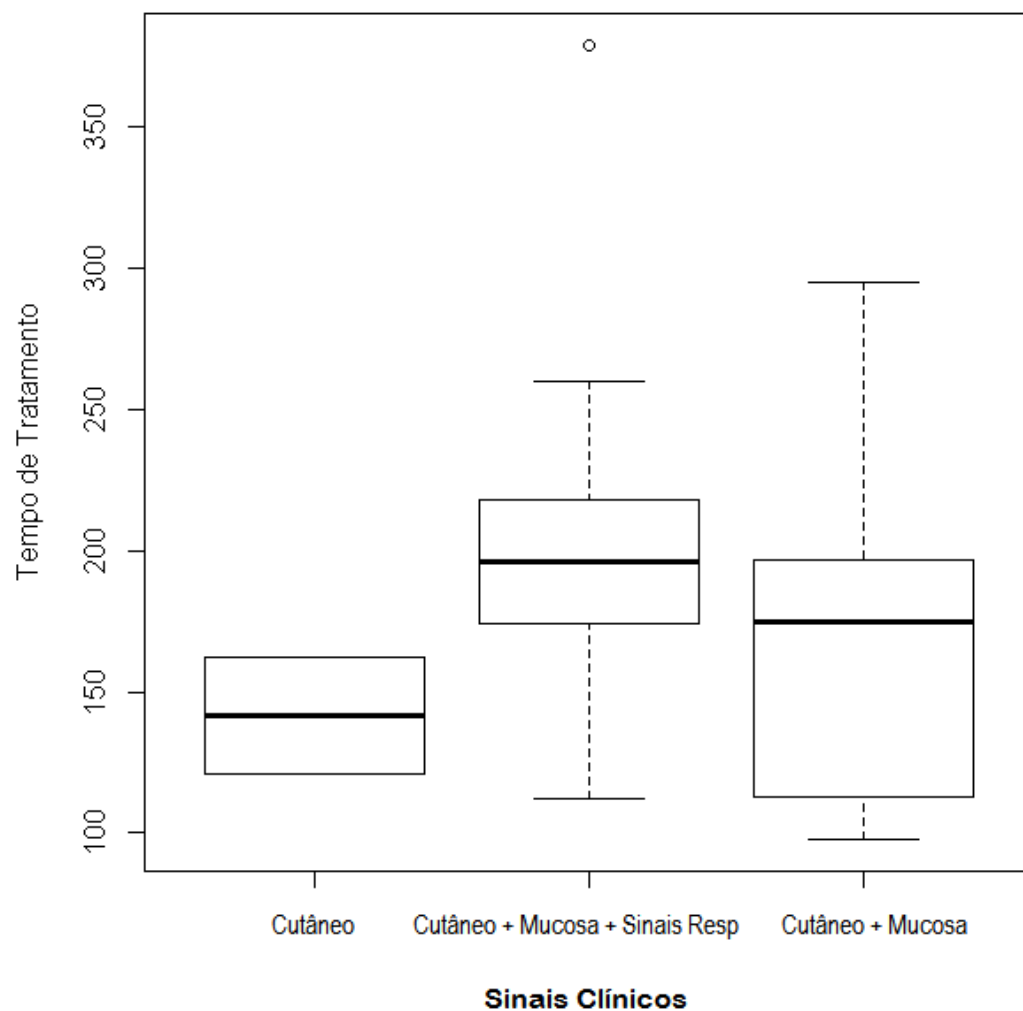




Figura 3 - Gato apresentando lesões cutâneas persistentes na região cefálica após 16 semanas de tratamento prévio com itraconazol.

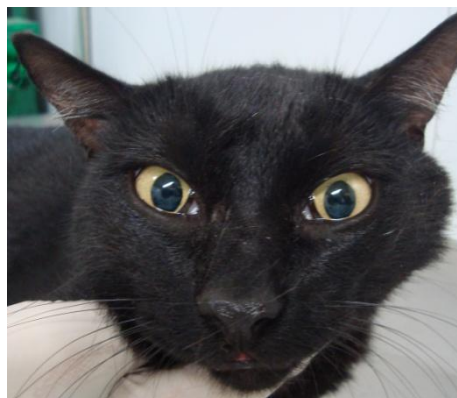


Figura 4 - Gato apresentando remissão clínica das lesões cutâneas após 24 semanas de uso de iodeto de potássio associado ao itraconazol.



Figura 5 - Gato apresentando lesão nodular na região nasal, persistente após 8 semanas de tratamento prévio com itraconazol.



Figura 6 - Gato apresentando remissão clínica da lesão nodular após 24 semanas de uso de iodeto de potássio associado ao itraconazol.

Tabela 2. Resumo dos resultados do tratamento de 38 gatos com esporotricose refratária com a utilização de iodeto de potássio associado ao itraconazol.

Gato	Idade (anos)	Sexo	Tempo de tto não responsivo ao ITZ (semanas)	Peso (Kg)	Sinais Clínicos	Classificação das lesões conforme a distribuição	Efeitos adversos clínicos	Efeitos adversos laboratoriais		Tempo tto ITZ+KI (semanas)	Desfecho
								AST	ALT		
1	3	M	12	3,4	2	L3	4			16	cura clínica
2	3	M	8	3,9	3	L3	5			24	cura clínica
3	8	M	8	4,9	1	L1	ausente			4	abandono
4	2	M	12	3,3	3	L3	6+7; 8			4	falência terapêutica
5	2	M	16	4,1	2	L3	7			32	cura clínica
6	2	M	16	3,4	3	L3	5			8	abandono
7	2	M	8	3,9	3	L1	7			24	recidiva
8	2	M	12	3,5	3	L3	7			16	falência terapêutica
9	2	F	8	4,8	3	L3	5+7			28	cura clínica
10	3	M	28	4	1	L2	ausente			12	abandono
11	2	M	12	4,9	3	L1	ausente			20	abandono
12	10	M	20	4,9	3	L2	5; 7			32	cura clínica
13	5	F	16	4,3	3	L1	5			32	cura clínica
14	4	M	8	3,7	2	L1	5+7+9; 9			28	cura clínica
15	3	M	8	3,5	3	L3	7; 5+7		498	28	cura clínica
16	6	M	16	6	3	L2	ausente			4	abandono
17	2	M	16	4,3	1	L1	9			16	cura clínica
18	4	F	12	2	3	L3	5+7+8			4	óbito
19	2	M	12	3,6	3	L3	6; 7			12	falência terapêutica
20	2	M	12	4,9	3	L2	5;7;9			24	cura clínica
21	3	M	12	3,9	3	L1	ausente			24	cura clínica
22	2	M	16	4,4	1	L3	5+7	406	544	12	falência terapêutica
23	5	M	12	3,8	3	L2	7			20	cura clínica
24	2	M	8	4,5	3	L3	9+4; 4			48	cura clínica
25	4	M	16	4,1	3	L2	7		434 927	28	falência terapêutica
26	2	M	24	3,7	1	L2	ausente			20	recidiva
27	8	M	8	3,6	3	L2	9			20	abandono
28	3	M	24	3,2	3	L2	4+7			24	cura clínica
29	6	M	24	6	1	L3	5+8; 9+7			12	óbito
30	2	M	12	2,9	3	L2	7			16	cura clínica
31	4	F	12	3,8	3	L2	ausente			16	cura clínica
32	3	M	12	4	2	L1	7			16	cura clínica
33	2	M	16	5,7	2	L3	5			24	cura clínica
34	3	F	24	3,7	3	L2	ausente			8	óbito
35	2	M	8	4,3	3	L3	ausente			24	cura clínica
36	2	M	20	3,1	3	L1	4+7			24	cura clínica
37	3	M	24	4,6	3	L3	5; 7		636	28	cura clínica
38	5	M	16	4	3	L2	9; 7			24	cura clínica

1 - cutâneo, 2-cutâneo e mucosa, 3- cutâneo, mucosa e sinais respiratórios, 4- diarreia, 5- hiporexia, 6- anorexia, 7- emagrecimento, 8- apatia, 9- vômito. TTO – tratamento; KI - iodeto de potássio; ITZ – itraconazol; ALT- alamina aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase.

10. Discussão

No presente estudo, foi descrita a resposta terapêutica ao iodeto de potássio em cápsulas associado ao itraconazol em 38 gatos com esporotricose refratária ao triazólico.

No atual estudo os animais apresentavam lesões cutâneas e/ou mucosas persistentes com um tempo médio de resposta clínica insatisfatória ao itraconazol de 16 semanas, resultado semelhante as 13 semanas descritas no estudo de Gremião et al. (2011).

Os gatos machos adultos não castrados e com acesso irrestrito à rua foram os mais acometidos, corroborando com os achados de outros autores (Schubach et al., 2004; Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2011; Reis et al., 2012).

Em estudos clínicos e epidemiológicos sobre esporotricose felina conduzidos no Lapclin-Dermzoo/IPEC, a idade mediana dos gatos foi 2 anos (Schubach et al., 2004; Pereira et al., 2014). Neste estudo, os animais apresentaram idade mediana superior a descrita anteriormente, assim como encontrado por Gremião et al. (2011) (md= 4 anos), o que pode ser explicado pela inclusão de animais com esporotricose refratária. O peso mediano dos animais foi semelhante ao descrito por outros autores (Pereira et al., 2010; Gremião et al., 2011; Reis et al., 2012).

As lesões mais frequentes em gatos com esporotricose são nódulos e úlceras cutâneas e/ou mucosas, as quais geralmente se localizam na cabeça, extremidades dos membros e cauda (Schubach et al., 2012). Da mesma forma, além dos tipos de lesões semelhantes, a maioria dos animais incluídos apresentava lesões na cabeça, principalmente na região nasal (ponte e plano nasal), conforme observado previamente (Schubach et al., 2004; Gremião et al., 2011; Reis et al., 2012). A região nasal dos felinos, por não possuir um suprimento sanguíneo rico, pode favorecer a persistência de lesões nesta região (Malik et al., 2004). Além disso, a presença de estruturas leveduriformes sugestivas de *Sporothrix* sp. foi observada ao exame histopatológico de gatos com esporotricose refratária ao itraconazol apresentando persistência de lesões na região nasal, apesar do prolongado tempo de tratamento com o triazólico (Cavalcanti, 2010).

Na esporotricose felina é relatado o envolvimento extracutâneo, principalmente sinais respiratórios, como espirros, dispnéia, rinorréia e linfomegalia (Schubach et al., 2012). Neste estudo, os sinais respiratórios foram semelhantes aos previamente descritos, os quais estavam associados à lesões na região nasal, inclusive mucosa, além de linfadenite e rinite obstrutiva funcional. A frequência destes sinais foi superior as descritas anteriormente, possivelmente devido ao caráter retrospectivo do estudo e perda de dados (Pereira et al., 2010) e ao critério de elegibilidade do presente estudo. Apesar da presença de sinais respiratórios estar associada a falência terapêutica (Pereira et al., 2010), o percentual de cura clínica foi superior aos estudos com itraconazol (Pereira et al., 2010) e iodeto de potássio (Reis et al., 2012).

Devido a inclusão de gatos com esporotricose refratária ao itraconazol, a distribuição lesional foi discordante de outros estudos. Pereira et al. (2010) relataram uma frequência maior de animais do grupo L3, seguido de L1 e L2, enquanto que Reis et al. (2012), de animais do grupo L2, seguido de L3 e L1.

O itraconazol é 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). No entanto, no presente estudo, apesar de ter sido utilizada uma dose alta de itraconazol (100 mg/gato/dia), no momento da inclusão, todos os animais apresentavam interrupção ou ausência da melhora clínica das lesões cutâneas e/ou mucosas conforme observado em outros estudos sobre tratamento da esporotricose felina refratária ao itraconazol (Rodrigues, 2009; Gremião et al., 2011).

Em seres humanos, o iodeto de potássio permanece como uma alternativa em pacientes com esporotricose não responsivos ao triazólico (Sandhu e Gupta, 2003; Bustamante e Campos, 2004). Adicionalmente, a efetividade da associação de iodeto de potássio aos azólicos e à terbinafina foi descrita no tratamento da esporotricose humana (Gurcan et al., 2007; Jiang et al., 2009; Song et al., 2011a; Song et al., 2011b). Apesar de poucos estudos, autores sugerem que a associação de iodeto de potássio aos azólicos na esporotricose felina possa resultar em uma melhor resposta terapêutica quando comparada a monoterapia com os referidos fármacos (Gram, 2002; Schubach et al., 2012). Portanto, optou-se pela utilização de iodeto de potássio associado ao itraconazol.

Na esporotricose felina foi descrita uma resposta terapêutica satisfatória aos iodetos (Burke et al., 1982a; Raimer et al., 1983; Dunstan et al., 1986a; Gonzalez Cabo et al., 1989; Davies e Troy, 1996; Schubach et al., 2004; Reis et al., 2012). A maioria dos estudos utilizou SSKI (Burke et al., 1982a; Dunstan et al., 1986a; Dunstan et al., 1986b; Gonzalez Cabo et al., 1989; Nobre et al., 2001; Malik et al., 2004). A dose de SSKI recomendada no tratamento da esporotricose felina é de 20 mg/kg a cada 12 ou 24 horas (Dunstan et al., 1986a; Gonzalez Cabo et al., 1989). No presente estudo, assim como descrito por Reis et al. (2012), foi utilizada a formulação manipulada de iodeto de potássio em cápsulas, devido a maior conveniência e facilidade na administração das cápsulas comparada à SSKI, uma vez que os gatos frequentemente rejeitam soluções por via oral. Baseado no mesmo estudo, que demonstrou a efetividade do iodeto de potássio com doses inferiores às previamente descritas (2,5 – 20 mg/kg), foi utilizado o iodeto de potássio na dose de 5 mg/kg a cada 24 horas, por se tratar de uma associação de fármacos e com o objetivo de reduzir os efeitos adversos relacionados ao fármaco.

Os efeitos adversos clínicos e laboratoriais em gatos tratados com iodeto de potássio (Burke et al., 1982a; Pereira et al., 2009; Reis et al., 2012) não impedem a sua utilização, uma vez que esses efeitos são reversíveis com a suspensão temporária ou com a diminuição da dose do fármaco (Dunstan et al., 1986a). O monitoramento clínico e laboratorial é recomendado, assim como um período de escalonamento do fármaco para prevenir e minimizar possíveis efeitos adversos (Reis et al., 2012).

Os efeitos adversos observados no presente estudo, apesar do uso da associação dos fármacos, foram semelhantes aos estudos que utilizaram a monoterapia com iodeto de potássio ou itraconazol. Emagrecimento, hiporexia e vômitos foram os efeitos adversos clínicos mais observados no estudo. Reis et al. (2012) relataram como efeitos adversos clínicos relacionados à monoterapia com iodeto de potássio, hiporexia, letargia e emagrecimento, enquanto Pereira et al. (2010) descreveram anorexia, vômitos e diarreia com a monoterapia de itraconazol.

Ao longo do seguimento terapêutico, os valores aumentados das enzimas hepáticas AST e ALT estiveram possivelmente relacionados ao uso do iodeto de potássio, conforme observado por Reis et al. (2012) e do itraconazol, o qual apresenta um potencial hepatotóxico (Pereira, 2009).

O tempo médio de tratamento até a cura dos felinos utilizando a associação foi semelhante ao observado em estudos utilizando monoterapia com itraconazol (Pereira et al., 2010) e iodeto de potássio (Reis et al., 2012).

A frequência de cura clínica (63,2%) foi maior que a observada em outros estudos terapêuticos utilizando itraconazol ou iodeto de potássio como monoterapia (Pereira et al., 2010; Reis et al., 2012), apesar de serem casos de esporotricose felina refratária ao itraconazol. Entretanto, até o momento, não haviam sido descritos estudos com a associação de iodeto de potássio e itraconazol em gatos com esporotricose.

Na avaliação pós-alta desse estudo, foi observado uma maior frequência de animais (89,5%) que permaneceram sem sinais clínicos da esporotricose, comparado com a frequência (65,2%) descrita por Reis et al. (2012).

A partir da efetividade e segurança da utilização de iodeto de potássio associado ao itraconazol observadas no presente estudo permitiu concluir que este esquema terapêutico é uma alternativa para a esporotricose felina refratária ao triazólico.

11. Conclusões

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

- A maioria dos gatos submetidos ao tratamento era machos adultos, apresentando lesões cutâneas, em mucosas e sinais respiratórios.
- As lesões nos gatos eram localizadas principalmente na cabeça, com uma distribuição classificada como L3.
- A cura clínica (63,2%) foi observada na maioria dos gatos incluídos no estudo.
- Embora o tratamento proposto promova efeitos adversos clínicos e laboratoriais, os mesmos foram reversíveis com a diminuição da dose ou interrupção temporária dos fármacos.
- A maioria dos animais permaneciam sem sinais clínicos da esporotricose na avaliação pós-alta.
- A associação de iodeto de potássio e itraconazol representa uma opção terapêutica viável em gatos com esporotricose refratária ao uso do itraconazol como monoterapia.

12. Referências Bibliográficas

Almeida-Paes R, Frases S, Araujo Gde S, de Oliveira MM, Gerfen GJ, Nosanchuk JD, et al. Biosynthesis and functions of a melanoid pigment produced by species of the sporothrix complex in the presence of L-tyrosine. *Appl Environ Microbiol* 2012;78(24):8623-30.

Almeida-Paes R, Pimenta MA, Pizzini CV, Monteiro PC, Peralta JM, Nosanchuk JD, et al. Use of mycelial-phase *Sporothrix schenckii* exoantigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporotrichosis by antibody detection. *Clin Vaccine Immunol* 2007;14(3):244-9.

Arrillaga-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.

Barbee WC, Ewert A, Davidson EM. Animal model of human disease: sporotrichosis. *Am J Pathol* 1977;86(1):281-4.

Baroni FA, Campos SG, Direito GM. A cat sporotrichosis case. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária* 1998;20(1):25-27.

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* 2008a;27(3):246-50.

Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev* 2011;24(4):633-54.

Barros MB, Schubach AO, Schubach TM, Wanke B, Lambert-Passos SR. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. *Epidemiology and Infection* 2008b;136(9):1192-1196.

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 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. *Clinical Infectious Diseases* 2004;38(4):529-535.

Barros MBL, Schubach AO, Galhardo MC, Schubach TMP, Reis RS, Conceição MJ, et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions - a report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *International Journal Dermatology* 2003;42(9):677-681.

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.

Bernardes-Engemann AR, Costa RC, Miguens BR, Penha CV, Neves E, Pereira BA, et al. Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of several clinical forms of sporotrichosis. *Med Mycol* 2005;43(6):487-93.

Brown R, Weintraub D, Simpson M. Timber as a source of sporotrichosis infection. In: Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. Johannesburg: The Transvaal Chamber of Mines; 1947. p. 5-33.

Burke M, Grauer G, Macy D. Successful treatment of cutaneolymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. *J Am Anim Hosp Assoc* 1982b;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.

Bustamante B, Campos PE. Sporotrichosis Treatment: Overview and Update. *Curr Fungal Infect Rep* 2010.

Calhoun DL, Waskin H, White MP, Bonner JR, Mulholland JH, Rumans LW, et al. Treatment of systemic sporotrichosis with ketoconazole. *Reviews of Infectious Diseases* 1991;13(1):47-51.

Castro RA, Kubitschek-Barreira PH, Teixeira PA, Sanches GF, Teixeira MM, Quintella LP, et al. Differences in cell morphometry, cell wall topography and gp70 expression correlate with the virulence of *Sporothrix brasiliensis* clinical isolates. *PLoS One* 2013;8(10):e75656.

Catalán M, Montejo JC. Antifúngicos sistémicos. *Revista Iberoamericana de Micología* 2006;23:39-49.

Cavalcanti MCH. Alterações anatopatológicas na região nasal de gatos domésticos com esporotricose: lesões sem tratamento e lesões refratárias. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2010.

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* 2012;60(2):149-153.

Clinkenbeard KD. Diagnostic cytology: sporotrichosis. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1991;13(2):207-211.

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(2):113-6.

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

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.

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.

Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH, DeNicola DB. Selected infectious agents. In: Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH, DeNicola DB, editors. *Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 3rd ed. Saint Louis: Mosby - Elsevier; 2008. p. 47-62.

Crothers SL, White SD, Ihrke PJ, Affolter VK. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). *Veterinary Dermatology* 2009;20(4):249-59.

Davies C, Troy GC. Deep mycotic infections in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association* 1996;32(5):380-91.

De Beurmann L, Gougerot H. *Les sporotrichoses*. Paris: Librairie Félix Alcan; 1912.

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

De Beurmann L, Ramond. Abscesses sous-cutanées multiples d'origine mycosique. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie* 1903;4(4):678-685.

Dixon DM, Salkin IF, Duncan RA, Hurd NJ, Haines JH, Kemna ME, et al. Isolation and characterization of *Sporothrix schenckii* from clinical and environmental sources associated with the largest U.S. epidemic of sporotrichosis. *J Clin Microbiol* 1991;29(6):1106-13.

Donadel K, Reinoso Y, Oliveira J, Azulay R. Esporotricose: revisão. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 1993;68(1):45-52.

Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, Wakenell PS. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986a;15(1):37-45.

Dunstan RW, Reimann KA, Langham RF. Feline sporotrichosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 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.

Findlay GH, Vismer HF. Studies in sporotrichosis: fungal morphogenesis and pathogenicity in differing environments. *Mycopathologia* 1986;96(2):115-22.

Francesconi G, Valle AC, Passos S, Reis R, Galhardo MC. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(11):1273-6.

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.

Freitas D, Moreno G, Saliba A, Bottino J, Mós E. Esporotricose em cães e gatos. *Revista da Faculdade de Medicina Veterinária de São Paulo* 1965;7(2):381-387.

Freitas DFS, do Valle ACF, Paes RA, Bastos FI, Galhardo MCG. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: A Protracted Epidemic yet to Be Curbed. *Clinical Infectious Diseases* 2010;50:453.

Galhardo MC, De Oliveira RM, Valle AC, Paes Rde A, Silvatavares PM, Monzon A, et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Medical Mycology* 2008;46(2):141-51.

Galhardo MC, Silva MT, Lima MA, Nunes EP, Schettini LE, de Freitas RF, et al. *Sporothrix schenckii* meningitis in AIDS during immune reconstitution syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(6):696-9.

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.

Greene CE. Antifungal Chemotherapy In: Greene CE, editor. Infectious Diseases of the Dog and Cat. 4th ed: Saunders Elsevier; 2012.

Gremião IDF. Tratamento da esporotricose felina com a associação de anfotericina B intralesional e itraconazol oral. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz 2010.

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 Scientiae Veterinariae 2006;34(2):221-223.

Gremião IDF, 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.

Gremião IDF, Schubach TM, Pereira SA, Rodrigues AM, Chaves AR, Barros MB. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. Journal of Feline Medicine and Surgery 2009;11(8):720-3.

Gurcan S, Konuk E, Kilic H, Otkun M, Ener B. Sporotrichosis, a disease rarely reported from Turkey, and an overview of Turkish literature. Mycoses 2007;50(5):426-9.

Heidrich D, Stopiglia CD, Senter L, Vettoratto G, Valente P, Scroferneker ML. Successful treatment of terbinafine in a case of sporotrichosis. An Bras Dermatol 2011;86(4 Suppl 1):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. Journal Experimental Medicine 1900;5:77-89.

Hirano M, Watanabe K, Murakami M, Kano R, Yanai T, Yamazoe K, et al. A case of feline sporotrichosis. The Journal of Veterinary Medical Science 2006;68(3):283-4.

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

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, Katoh T, Yamamoto I, Kagawa S. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. *Mykosen* 1987;30(7):315-21.
- Honma K, Saga K, Onodera H, Takahashi M. Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. *Acta Derm Venereol* 1990;70(3):247-9.
- 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.
- Iachini R. [Sporotrichosis in a domestic cat]. *Rev Argent Microbiol* 2009;41(1):27.
- Jaham C, Paradis M, Papich MG. Antifungal dermatologic agents: azoles and allylamines. *Small Anim/Exotics* 2000;22(6):548-558.
- Jesus JR, Marques SMT. Esporotricose cutânea em um gato - relato de caso. *Clínica Veterinária* 2006(65):72-74.
- Jiang Z, Wang k, gengibre F, Zhu J. Iodide combined with itraconazole in treating 24 cases of sporotrichosis. *The Chinese Journal of Dermatovenereology* 2009;3.
- 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.
- 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, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2007;45(10):1255-65.
- Koc AN, Uksal U, Oymak O. Case report. Successfully treated subcutaneous infection with *Sporothrix schenckii* in Turkey. *Mycoses* 2001;44(7-8):330-3.
- 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. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;42(9):4319-20.
- Kohler LM, Soares BM, de Assis Santos D, Da Silva Barros ME, Hamdan JS. In vitro susceptibility of isolates of *Sporothrix schenckii* to amphotericin B, itraconazole, and terbinafine: comparison of yeast and mycelial forms. *Can J Microbiol* 2006;52(9):843-7.

Kovarik CL, Neyra E, Bustamante B. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. *Med Mycol* 2008;46(1):53-6.

Kwon-Chung K, Bennet J. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung K, Bennet J, editors. *Medical Mycology*. 1st ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992. p. 707-729.

Larsson CE, Goncalves MA, Araujo VC, Dagli ML, Correa B, Fava Neto C. Feline sporotrichosis: clinical and zoonotic aspects. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 1989;31(5):351-358.

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;116:1157-1158.

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.

Lian L, Jiehao M, Chun H, Hua W. Experimental study of potassium iodide and itraconazole combination therapy of sporotrichosis *Chinese Journal of Dermatology* 2005.

Londero A, Ramos C. Esporotricose. Estudo de 195 casos observados no interior do Estado do Rio Grande do Sul. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul* 1980;24(2):104-106.

Lopes-Bezerra LM, Schubach A, Costa RO. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. *An Acad Bras Cienc* 2006;78(2):293-308.

Lopez-Romero E, Reyes-Montes Mdel R, Perez-Torres A, Ruiz-Baca E, Villagomez-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. *Revista Médica de São Paulo* 1907;21:433-450.

MacDonald E, Ewert A, Reitmeyer JC. Reappearance of *Sporothrix schenckii* lesions after administration of Solu-Medrol R to infected cats. *Sabouraudia* 1980;18(4):295-300.

Mackay BM, Menrath VH, Ridley MF, Kelly WR. Sporotrichosis in a cat. *Australian Veterinary Practitioner* 1986;16(1):3-5.

Madrid H, Cano J, Gene J, Bonifaz A, Toriello C, Guarro J. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. *Rev Iberoam Micol* 2009;26(3):218-22.

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(2):151-4.

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, 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.

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

Marimon R, Gene J, Cano J, Trilles L, Dos Santos Lazera M, 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*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2008b;52(2):732-4.

Marques ME, Coelho KI, Sotto MN, Bacchi CE. Comparison between histochemical and immunohistochemical methods for diagnosis of sporotrichosis. *J Clin Pathol* 1992;45(12):1089-93.

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

Matruchot L. Les champignons pathogenes, agents des sporotrichoses. *Comptes Rendus de l'Academie des Sciences* 1910;150:543-545.

Matruchot L, Ramond L. Un type nouveaux de champignon pathogène chez l'homme. *Comptes Rendus de la Société de Biologie* 1905;59:379.

Medleau L, Greene CE, Rakich PM. Evaluation of ketoconazole and itraconazole for treatment of disseminated cryptococcosis in cats. *Am J Vet Res* 1990;51(9):1454-8.

Meinerz AR, Nascente Pda S, Schuch LF, Cleff MB, Santin R, Brum Cda S, et al. [In vitro susceptibility of isolates of *Sporothrix schenckii* to terbinafine and itraconazole]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2007;40(1):60-2.

Mendiratta V, Karmakar S, Jain A, Jabeen M. Severe cutaneous zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum* in a young infant. *Pediatric Dermatology* 2011:1-3.

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 LH, Quintella LP, Menezes RC, Dos Santos IB, Oliveira RV, Figueiredo FB, et al. Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. *Vet J* 2011.

Miranda LHM. Avaliação da resposta inflamatória in vivo e in vitro na esporotricose felina em diferentes apresentações clínicas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.

Moore J, Davis D. Sporotrichosis following mouse bite with certain immunologic data. *Journal Infectious Diseases* 1918;23:252-265.

Moraes MAP, Almeida MMR, Veiga RCC, &Silveira FT. Zigomicose nasofacial. Relato de um caso no Estado do Paraná, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop.* 1994;36(2):171-174.

Muniz AS, Passos JP. Esporotricose Humana: Conhecimento e Cuidado em Enfermagem. *Rev Enferm* 2009;17(2):268 - 72.

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.

Naqvi SH, Becherer P, Gudipati S. Ketoconazole treatment of a family with zoonotic sporotrichosis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1993;25(4):543-5.

Nobre MO, Castro AP, Caetano D, Souza LL, Meireles MCA, Ferreiro L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. *Revista Iberoamericana de Micologia* 2001;18:137-140.

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. *Journal of American Academy of Dermatology* 1983;8(3):386-91.

Oliveira MM, Almeida-Paes R, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. *Rev Iberoam Micol* 2013.

Oliveira MM, Almeida-Paes R, Muniz MM, Gutierrez-Galhardo MC, Zancoppe-Oliveira RM. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia* 2011;172(4):257-67.

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(1):65-70.

Peaston A. Sporotrichosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 1993;7(1):44-5.

Penha CV, Bezerra LM. Concanavalin A-binding cell wall antigens of *Sporothrix schenckii*: a serological study. *Med Mycol* 2000;38(1):1-7.

Pereira AV, Daiha MC, Pereira SA, I.D.F. G, Figueiredo AB, Antonio IMS, et al. Cryosurgery in a cat with localised sporotrichosis refractory to oral itraconazole. In: 1º International Meeting on *Sporothrix* and Sporotrichosis. Rio de Janeiro, RJ; 2013. p. 80.

Pereira JCB, Grijó A, Pereira RRM, Oliveira ANS, Andrade AC, Ferreira ACM, et al. Esporotricose disseminada - Caso clínico e discussão. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2008;XIV(8):443-449.

Pereira SA. Esporotricose felina: estudo terapêutico no Rio de Janeiro [Doutorado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

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*. in press 2014.

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.

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, Schubach TM, Gremiao ID, Silva DT, Figueiredo FB, Assis NV, et al. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. *Acta Scientiae Veterinariae* 2009;37(4):331-341.

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

Plumb DC. *Manual de Farmacología Veterinaria*. 5ª ed. Buenos Aires: Inter-Médica; 2006.

Queiroz-Telles F, Nucci M, Colombo AL, Tobon A, Restrepo A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Med Mycol* 2011;49(3):225-36.

Raimer SS, Ewert A, MacDonald EM, Reitmeyer JC, Dotson AD, Mader JT. Ketoconazole therapy of experimentally induced sporotrichosis infections in cats: a preliminary study. *Current Therapeutic Research* 1983;33(4):670-680.

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

Reis EG, Gremiao ID, Kitada AA, Rocha RF, Castro VS, Barros MB, et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2012.

Restrepo A, Robledo J, Gomez I, Tabares AM, Gutierrez R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Archives of Dermatology* 1986;122(4):413-7.

Rippon J. The true pathogenic fungus infections and the opportunistic fungus infections. In: Rippon J, editor. *Medical Mycology - The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes*. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1988. p. 373-380.

Rocha MFG, Sidrim JJC. Drogas antifúngicas. In: Koogan G, editor. *Fundamentos clínicos laboratoriais da micologia médica*. 1a ed. Rio de Janeiro: Sidrim, J. J. C Moreira, J. L. B.; 1999. p. 36-44.

Rodrigues AM. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

Rodrigues AM, de Hoog GS, de Camargo ZP. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014.

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

Rodriguez G, Sarmiento L. The asteroid bodies of sporotrichosis. *Am J Dermatopathol* 1998;20(3):246-9.

Romeo O, Scordino F, Criseo G. New insight into molecular phylogeny and epidemiology of *Sporothrix schenckii* species complex based on calmodulin-encoding gene analysis of Italian isolates. *Mycopathologia* 2011;172(3):179-86.

Rosser E, Dunstan R. Sporotrichosis. In: Greene CE, editor. *Infectious diseases of the dog and cat*. 3rd ed. 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).

Sandhu K, Gupta S. Potassium iodide remains the most effective therapy for cutaneous sporotrichosis. *J Dermatolog Treat* 2003;14(4):200-2.

Schechtman RC. Sporotrichosis: Part II. *Skinmed* 2010;8(5):275-80.

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 A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. Current Opinion in Infectious Diseases 2008;21(2):129-33.

Schubach AO, Schubach TM, Barros MB. Epidemic cat-transmitted sporotrichosis. N Engl J Med 2005;353(11):1185-6.

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). Journal of the American Veterinary Medical Association 2004;224(10):1623-9.

Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, Barros MB, Figueiredo FB, Cuzzi T, et al. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). Medical Mycology 2006;44(1):87-92.

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

Schubach TM, Valle AC, Gutierrez-Galhardo MC, Monteiro PC, Reis RS, Zancoppe-Oliveira RM, et al. Isolation of Sporothrix schenckii from the nails of domestic cats (Felis catus). Medical Mycology 2001;39(1):147-9.

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

Shinogi T, Misago N, Narisawa Y. Cutaneous sporotrichosis with refractory and reinfectious lesions in a healthy female. Journal of Dermatology 2004;31(6):492-6.

Silva-Vergara ML, de Camargo ZP, Silva PF, Abdalla MR, Sgarbieri RN, Rodrigues AM, et al. Disseminated Sporothrix brasiliensis Infection with Endocardial and Ocular Involvement in an HIV-Infected Patient. Am J Trop Med Hyg 2012;86(3):477-80.

Silva DA, Gremião IDF, Menezes RC, Pereira SA, Figueiredo FB, T.M.P. S. Micobacteirose cutânea atípica felina no município do Rio de Janeiro - relato de caso. Acta Scientiae Veterinariae 2010;38(3):327-331.

Silva DT, Pereira SA, Gremião IDF, Chaves AR, Cavalcanti MCH, Silva JN, et al. Esporotricose conjuntival felina. *Acta Scientiae Veterinariae* 2008;36(2):181-184.

Silva MBT, Costa MM, Torres CCS, Galhardo MCG, Valle ACF, Magalhães MdAFM, et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [online] 2012;28(10):1867-1880.

Singer JI, Muncie JE. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. *New York State Journal of Medicine* 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* 2011a.

Song Y, Yao L, Zhong SX, Tian YP, Liu YY, Li SS. Infant sporotrichosis in northeast China: a report of 15 cases. *Int J Dermatol* 2011b;50(5):522-9.

Souza W. Doenças negligenciadas. In: e MdCFGM, Caricatti JM, editors. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências e Fundação Conrado Wessel; 2010.

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.

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.

Torres-Rodriguez BI, Flores-Berrout K, Villagomez-Castro JC, Lopez-Romero E. Purification and partial biochemical characterization of a membrane-bound type II-like alpha-glucosidase from the yeast morphotype of *Sporothrix schenckii*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1993.

Vasquez-del-Mercado E, Arenas R, Padilla-Desgarenes C. Sporotrichosis. *Clin Dermatol* 2012;30(4):437-43.

Weingart C, Lubke-Becker A, Kohn B. [*Sporothrix schenckii* infection in a cat]. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 2010;123(3-4):125-9.

Welsh RD. Sporotrichosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2003;223(8):1123-6.

Werner AH, Werner BE. Sporotrichosis in man and animal. *Int J Dermatol* 1994;33(10):692-700.

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.

Xue SL, Li L. Oral potassium iodide for the treatment of sporotrichosis. *Mycopathologia* 2009;167(6):355-6.

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.

ANEXO“ A” – Tabela de graus de toxicidade laboratorial e clínico, adaptadas para felinos domésticos da “AIDS Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992” (AACTG, 1992).

Tabela de graus de toxicidade clínica

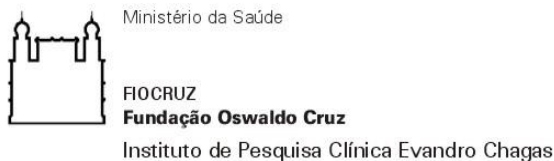
Toxicidade Clínica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
REGRA GERAL	Leve: sinal ou sintoma passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar cuidado médico ou tratamento.	Moderado: limitação de atividade leve a moderada; podendo necessitar cuidado médico ou tratamento	Grave: limitação de atividade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

Kaneko et al., 1997

Tabela de graus de toxicidade laboratorial

Toxicidade Laboratorial	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Bioquímica				
Uréia(mg/dL)	65-195	196-392	393-786	>786
Creatinina(mg/dL)	1,8-2,5	2,6-3,9	4,0-5,5	>5,5
AST(U/L)	43-99	100-199	200-399	>399
ALT(U/L)	83-166	167-334	335-670	>670
FA(U/L)	93-186	187-374	375-750	>750
Hematologia				
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
Neutropenia(1000/mm ³)	2.500-1.500	1.499-1.000	999-500	<499

APÊNDICE “A” - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



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

Coordenador da Pesquisa: Raphael Francisco Dutra Barbosa da Rocha

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

NOME DO PROJETO: IODETO DE POTÁSSIO NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA REFRATÁRIA AO ITRACONAZOL

Nome do paciente: _____ Prontoúário: _____

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 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 potássio na esporotricose felina refratária ao itraconazol.

Os iodetos foram considerados durante muito tempo como fármaco para esporotricose em seres humanos e animais. O iodeto de potássio é uma alternativa para gatos com esporotricose que não respondem ao tratamento com itraconazol.

O tratamento com iodeto de potássio associado ao itraconazol 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, além de 30 ou 15 cápsulas de itraconazol, 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 arroxeada 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 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 _____