

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

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

AMANDA AKEMI BRAGA KITADA

**INFECCÕES ASSOCIADAS A FELINOS DOMÉSTICOS
COM ESPOROTRICOSE ATENDIDOS NO IPEC/FIOCRUZ
COM ÊNFASE NA INFECÇÃO POR *BARTONELLA* SPP.**

Rio de Janeiro

2013

INFECÇÕES ASSOCIADAS A FELINOS DOMÉSTICOS COM
ESPOROTRICOSE ATENDIDOS NO IPEC/FIOCRUZ COM ÊNFASE
NA INFECÇÃO POR *BARTONELLA* SPP.

AMANDA AKEMI BRAGA KITADA

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.

Orientador: Prof. Dr. Sandro Antonio Pereira.
Co-orientadora: Prof.^a Dra. Elba Regina
Sampaio de Lemos.

Rio de Janeiro

2013

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

K62 Kitada, Amanda Akemi Braga

Infecções associadas a felinos domésticos com esporotricose atendidos no IPEC/FIOCRUZ com ênfase na infecção por Bartonella spp. / Amanda Akemi Braga Kitada. – Rio de Janeiro, 2013.

xvi, 63 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2013.

Bibliografia: f. 45-58

1. Doença da arranhadura do gato. 2. Esporotricose. 3. Zoonoses. 4. FIV. 5. FeLV. 6. Soroprevalência. 7. Gatos. I. Título.

CDD 636.089456

AMANDA AKEMI BRAGA KITADA

**INFECÇÕES ASSOCIADAS A FELINOS DOMÉSTICOS COM
ESPOROTRICOSE ATENDIDOS NO IPEC/FIOCRUZ COM
ÊNFASE NA INFECÇÃO POR *BARTONELLA* SPP.**

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

Orientadores: Prof. Dr. Sandro Antonio Pereira

Prof.^a Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos

Aprovada em: 05/03/2013

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rodrigo Caldas Menezes (Presidente)

Doutor em Biologia Parasitária

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)

Prof.^a Dra. Alessandra Rodrigues de Mendonça Favacho

Doutora em Ciências

Instituto Oswaldo Cruz (IOC)

Prof. Dr. Jairo Dias Barreira

Doutor em Ciências Veterinárias

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

Aos meus avós, Wilson Alves Braga e Maria José Santos Braga (*in memoriam*), responsáveis por minha formação pessoal e profissional. A vocês, com todo o meu amor e gratidão, na esperança de deixá-los orgulhosos aonde quer que estejam.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dra. Elba Regina Sampaio de Lemos, por toda a confiança depositada em meu trabalho, pelo apoio e atenção prestados, que foram fundamentais para a realização deste estudo;

Ao meu orientador, Dr. Sandro Antonio Pereira, por sua presença constante em todos os aspectos deste trabalho, seu apoio incondicional, sua amizade e seu exemplo de profissionalismo e de ser humano;

Ao Dr. Fabiano Borges Figueiredo e a Dra. Nádia Rossi de Almeida, por cederem gentilmente amostras de soros de felinos domésticos para a confecção do grupo de animais sem esporotricose utilizado neste estudo;

À Dra. Alessandra R. de Mendonça Favacho, pelas correções, sugestões e incentivo em todas as horas;

À Dra. Raquel Carvalhaes de Oliveira, pela disponibilidade de sempre em contribuir na elaboração da estatística para a obtenção de nossos resultados;

À amiga Carla de Oliveira Honse, pelas brilhantes ideias, tendo uma delas resultado nesta dissertação;

Aos profissionais do Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses, em especial à Luciana Helena Bassan Vicente, Adonai Alvino Pessoa Junior e Raphael Gomes da Silva, pela ajuda e suporte prestados na prática das análises laboratoriais, mesmo em meio à rotina de trabalho intensa que enfrentam todos os dias;

À Dra. Tânia Maria Valente Pacheco, por “abrir as portas” de seu laboratório em 2009, onde pude iniciar minhas atividades através do curso de capacitação profissional, presenteando-me com a alegria do convívio entre as pessoas maravilhosas que compõe sua equipe;

Aos amigos do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatoozoonoses em Animais Domésticos, pelo suporte em todos os sentidos, em especial à Isabella Dib Gremião, Érica

Guerino dos Reis e Denise Torres da Silva, por me ensinarem tudo o que sabem sobre o atendimento ambulatorial da esporotricose felina. A dedicação à saúde dos animais e seus proprietários, o espírito de equipe e a busca constante do conhecimento me incentivaram a trilhar por este caminho, e a crescer como médica veterinária e como pessoa;

Aos meus pais, Valéria Santos Braga e Sérgio Koji Kitada, e meus irmãos Gabriel Takashi Braga Kitada e Matheus Eiji Braga Kitada, pela força de hoje e sempre;

Ao meu esposo, Charles Passos Rangel, por enxergar na minha realização profissional a sua própria realização. Tudo isso teria sido mais difícil sem seu apoio e sua presença constantes mesmo quando a distância física foi inevitável;

À Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico em Saúde (FIOTEC) da FIOCRUZ, pelo apoio financeiro para a realização deste estudo.

*"O mais alto de nós não é mais que um
conhecedor mais próximo do oco e do incerto
de tudo."*

(Fernando Pessoa)

Kitada, A A B. **Infecções associadas a felinos domésticos com esporotricose atendidos no IPEC/FIOCRUZ com ênfase na infecção por *Bartonella* spp.** Rio de Janeiro, 2013. 63f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas – Área de concentração em Doenças Infecciosas] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

RESUMO

A doença da arranhadura do gato é uma zoonose causada por bactérias do gênero *Bartonella*. O gato atua como reservatório de *Bartonella henselae* e a transmissão ao humano ocorre através da arranhadura ou mordedura. A esporotricose, causada por fungos do complexo *Sporothrix*, é transmitida aos humanos através da implantação traumática deste microrganismo no tecido subcutâneo. Os gatos com esporotricose apresentam lesões cutâneas ulceradas com elevada carga parasitária e têm importante papel na transmissão. Nos últimos 14 anos foram diagnosticados mais de 3.000 casos de esporotricose felina no IPEC/FIOCRUZ. Com o objetivo de estudar a soroprevalência de infecção por *Bartonella* spp. em gatos com esporotricose, 112 amostras de soro foram submetidas ao teste de imunofluorescência indireta utilizando o kit *B. henselae* IFA IgG (Bion®, USA). Além disso, foi realizada a pesquisa de anticorpos anti-vírus da leucemia felina (FeLV) e antígenos do vírus da imunodeficiência felina (FIV) utilizando kit comercial Snap Combo FIV-FeLV (Idexx®, USA). Um grupo composto por 77 amostras de soro de gatos sem lesões cutâneas aparentes também foi incluído no estudo. No grupo de gatos com esporotricose, 93 eram machos, a idade mediana foi 22 meses e oito (7,1%) foram positivos para FIV e 15 (13,4%) para FeLV. No grupo sem lesões cutâneas, 36 eram machos, a idade mediana foi 48 meses, e dez (13,0%) gatos foram positivos para FIV e oito (10,4%) para FeLV. Dos 112 gatos com esporotricose e dos 77 sem lesões cutâneas, 72 (64,3%) e 35 (45,5%), respectivamente, foram reativos ao teste de imunofluorescência para *Bartonella* spp. Não houve associação entre as variáveis faixa etária, sexo, *status* sorológico para FIV/FeLV e a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. Os resultados obtidos sugerem que a população de gatos com esporotricose deste estudo pode ser considerada uma potencial fonte de infecção humana também para *Bartonella* spp.

Palavras-chave: doença da arranhadura do gato, esporotricose, zoonoses, FIV, FeLV, soroprevalência, gatos.

Kitada, A A B. **Infections in domestic cats with sporotrichosis with emphasis on infection by *Bartonella* spp.** Rio de Janeiro, 2013. 63p. Dissertation [Master in Clinical Research on Infectious Diseases] – Evandro Chagas Clinical Research Institute.

ABSTRACT

Cat scratch disease is a zoonosis caused by species of genus *Bartonella*. Cats are the main reservoir of *Bartonella henselae*. Transmission of these bacteria to humans occurs through bites or scratches of infected cats. Sporotrichosis, caused by fungus of *Sporothrix* complex, is transmitted by traumatic inoculation of soil, plants and organic matter contaminated with the fungus. Cats are important in zoonotic transmission because of the large amount of yeast cells in the lesions. In the last 14 years were diagnosed more than 3.000 cases of feline sporotrichosis in IPEC/FIOCRUZ. The main objective of this study was to investigate the prevalence of infection by *Bartonella* spp. in cats with sporotrichosis. Serum samples from 112 domestic cats were analyzed by indirect immunofluorescence test assay (IFA) using the commercial kit *B. henselae* IFA IgG (Bion®, USA). In addition, it was detected the presence of antibodies to feline leukemia virus (FeLV) and antigens of feline immunodeficiency virus (FIV) using the commercial kit Snap Combo FIV-FeLV (Idexx®, USA). One group of 77 serum samples from cats with no apparent skin lesions was also included in the study. In the group of animals with sporotrichosis, 93 were males, median age was 22 months, and eight (7.1%) were positive for FIV, 15 (13.4%) were positive for FeLV. In the group of animals without skin lesions 36 were males, median age was 48 months, and ten (13.0%) were positive for FIV, eight (10.4%) were positive for FeLV. Of the 112 cats with sporotrichosis and 77 cats without skin lesions, 72 (64.3%) e 35 (45.5%), respectively, were reactive to IFA. There was no association between age, sex, FIV/FeLV and the presence of antibodies to *Bartonella* spp. The results suggest that the study population can be considered a potential source of human infection by both zoonosis.

Keywords: cat scratch disease, sporotrichosis, zoonoses, FIV, FeLV, seroprevalence, cats.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 BARTONELOSES	1
1.1.2 DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO	4
1.1.3 <i>Bartonella</i> spp. NO BRASIL	6
1.1.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	7
1.1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	11
1.1.6 ASPECTOS TERAPÊUTICOS	12
1.2 ESPOROTRICOSE.....	13
1.2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	14
1.2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL	16
1.2.3 ASPECTOS TERAPÊUTICOS	17
1.3 BARTONELOSE X ESPOROTRICOSE	17
1.4 RETROVIROSES	21
2. JUSTIFICATIVA.....	22
3. OBJETIVOS.....	24
3.1. OBJETIVO GERAL	24
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4. MATERIAIS E MÉTODOS	25
4.1. DESENHO DO ESTUDO.....	25
4.2. CASUÍSTICA	25
4.2.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	25
4.2.2. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	26
4.3. AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	26
4.4. TÉCNICAS LABORATORIAIS	26

4.4.1. IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI- <i>Bartonella</i> spp.	27
4.4.2. DIAGNÓSTICO PARA FIV E FeLV.....	28
4.5. PLANO DE ANÁLISE	29
4.5.1. VARIÁVEIS	29
4.5.2. ARMAZENAMENTO DOS DADOS	30
5. RESULTADOS.....	31
6. DISCUSSÃO.....	40
7. CONCLUSÕES.....	44
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
ANEXOS.....	59
ANEXO A – Certificado de licença obtido na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/FIOCRUZ.....	60
ANEXO B – Termo aditivo ao Certificado de licença obtido na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/FIOCRUZ.....	62

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. A. Gato, macho, inteiro, saudável, de 7 meses de idade, reativo ao teste de imunofluorescência para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp., cujo proprietário, paciente do Hospital Evandro Chagas, contraiu uma forma grave da DAG; B. Infestação por pulgas *Ctenocephalides felis*. Fonte: Lapclin-Dermzoo. 8
- Figura 2. Esquema da transmissão de *Bartonella* spp. elaborado pela autora com base nos dados da literatura..... 9
- Figura 3. Estratégia de infecção de *Bartonella* spp. A figura ilustra as seguintes fases: a. inoculação da bactéria presente nas fezes da pulga; b. a bactéria é fagocitada por células migratórias de defesa do organismo; c. atinge o nicho primário de replicação, persistindo no endotélio vascular; d. ganha a circulação podendo invadir eritrócitos ou outras células do endotélio vascular; e. replicação limitada no interior de eritrócitos; f. persistência no nicho intra-eritrocitário favorecendo a transmissão da bactéria para outros artrópodes. Fonte: Harms A, Dehio C Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25:42-78. 10
- Figura 4. Lesões de esporotricose em gato: úlceras em face e plano nasal. Fonte: Lapclin-Dermzoo. 15
- Figura 5. Fotomicrografia (100x) de exame citopatológico de lesão ulcerada de pele em um gato com esporotricose, com presença de grande quantidade de leveduras de *Sporothrix* spp. Fonte: Pereira et al. (2011), p.221..... 16
- Figura 6. Lesões dermatológicas da doença da arranhadura do gato em um homem de 34 anos de idade, nas regiões axilar e epitrocLEAR esquerda, acompanhadas de linfadenopatia. Fonte: Chondrogiannis et al. (2012), p. 97.18

- Figura 7. Lesões típicas da doença da arranhadura do gato em um menino de 10 anos de idade: pápula no dorso da mão direita, acompanhada de linfadenopatia na região axilar do membro acometido. Fonte: Florin et al. (2008), p. e1415. 18
- Figura 8. Forma cutânea fixa da esporotricose: pústula no dorso da mão de um homem. Fonte: IPEC/FIOCRUZ..... 19
- Figura 9. Forma linfocutânea da esporotricose em humanos: linfangite nodular ascendente em membro superior. Fonte: Lapclin-Dermzoo/IPEC/FIOCRUZ.19
- Figura 10. A. Nódulos na conjuntiva tarsal inferior do olho direito de estudante de medicina veterinária de 34 anos, natural do Rio de Janeiro; B. Após tratamento para DAG ocorreu agravamento do quadro, com surgimento de linfadenomegalia submandibular. 20
- Gráfico 1. Representação gráfica da frequência absoluta de gatos com esporotricose não reativos e reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e seus respectivos locais de residência..... 32
- Gráfico 2. Resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em gatos com esporotricose atendidos no Lapclin-Dermzoo no período de outubro de 2007 à agosto de 2011, segundo a variável idade (p-valor 0,683).....33
- Figura 11. Representação gráfica da frequência absoluta de animais com esporotricose reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. segundo a faixa etária (p-valor = 0,349)..... 34

Gráfico 3. Representação gráfica da frequência absoluta de gatos sem lesões cutâneas aparentes não reativos e reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e seus respectivos locais de residência..... 36

Gráfico 4. Resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. nos animais sem lesões cutâneas aparentes, segundo a variável idade (p-valor 0,542)..... 37

Figura 12. Representação gráfica da frequência absoluta de animais reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. segundo a faixa etária, no grupo dos animais sem lesões cutâneas aparentes (p-valor = 0,451).
..... 38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Espécies de <i>Bartonella</i> associadas ou potencialmente associadas a doenças em humanos, suas distribuições e seus vetores.....	2
Tabela 2. Associação das variáveis idade, faixa etária, sexo e status sorológico para FIV, FeLV e <i>Bartonella</i> spp. segundo os grupos de gatos (com esporotricose e sem lesões cutâneas aparentes).	31
Tabela 3. Cruzamento entre as variáveis sexo, faixa etária e status sorológico para FIV/FeLV com os resultados da IFI para pesquisa de anticorpos anti- <i>Bartonella</i> spp., no grupo de animais com esporotricose.	35
Tabela 4. Associação entre os desfechos de tratamento da esporotricose felina e os resultados da pesquisa de anticorpos anti- <i>Bartonella</i> spp.	35
Tabela 5. Cruzamento entre as variáveis sexo, faixa etária e status sorológico para FIV/FeLV com os resultados da IFI para pesquisa de anticorpos anti- <i>Bartonella</i> spp., no grupo dos animais sem lesões cutâneas aparentes.	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AB	Angiomatose bacilar
BHI	Ágar infusão de cérebro e coração (<i>brain heart infusion agar</i>)
DAG	Doença da arranhadura do gato
DNA	Ácido desoxirribonucléico (<i>deoxyribonucleic acid</i>)
FeLV	Vírus da leucemia felina (<i>feline leukemia vírus</i>)
FIV	Vírus da imunodeficiência felina (<i>feline immunodeficiency</i> <i>vírus</i>)
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency</i> <i>Vírus</i>)
IFI	Imunofluorescência indireta
PB	Peliose bacilar
PBS	Tampão fosfato salino (<i>phosphate buffered saline</i>)
PCR	Reação em cadeia da polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
RNA	Ácido ribonucléico (<i>ribonucleic acid</i>)
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

LISTA DE SIGLAS

FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
Lapclin-Dermzoo	Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos
IOC	Instituto Oswaldo Cruz
LHR	Laboratório de Hantaviroses e Rickettsioses

1. INTRODUÇÃO

1.1 BARTONELOSES

As bartoneloses são doenças provocadas por alfa-proteobactérias da Ordem Rhizobiales, Família Bartonellaceae, cujos gêneros mantêm relação filogenética remota com os membros da Família Rickettsiaceae. Esta ordem taxonômica ficou estabelecida a partir de 1993, com o auxílio da biologia molecular, onde as espécies anteriormente agrupadas na Família Rochalimaea passaram a ser descritas na Família Bartonellaceae, deixando assim a Ordem Rickettsiales (Brenner et al., 1993).

As bartonelas são pequenos bacilos gram-negativos, aeróbicos, oxidase negativos, com requisitos exigentes para crescimento em meios de cultura (Anderson & Newman, 1997) que parasitam eritrócitos e células endoteliais de mamíferos (Slater et al., 1990; Regenry et al., 1992). Apresentam ampla distribuição geográfica, sendo conhecidas mais de 30 espécies e subespécies de *Bartonella* spp., muitas destas capazes de produzir doenças no ser humano (Tabela 1) (Billeter et al., 2012).

Dentre as bartoneloses mais conhecidas destaca-se a Doença de Carrión, causada por *B. bacilliformis* e restrita ao Peru, Equador e Colômbia (Kosek et al., 2000). É transmitida de pessoa a pessoa por flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*. Caracteriza-se por febre e anemia na fase aguda, conhecida como Febre de Oroya, e por erupção verrucosa miliar ou nodular na fase crônica, conhecida como Verruga Peruana (Ricketts, 1949). *B. bacilliformis* tem como hospedeiro reservatório os humanos e nunca foram relatadas infecções em animais (Breitschwerdt et al., 2010).

A febre das trincheiras é outra bartonelose que teve grande importância dentro de um contexto histórico. Provocada por *B. quintana* e prevalente durante a Primeira

Guerra Mundial, a doença é transmitida de pessoa a pessoa por *Pediculus humanus corporis* e provoca cefaleia, febre, fraqueza e dor em ossos longos (McNee et al., 1916).

Infecções por *B. quintana* estão associadas ainda à casos de endocardite e bacteremia crônica em desabrigados e complicações no quadro de pacientes imunodeprimidos, mais comumente em pacientes HIV positivos (Koehler & Tappero et al., 1993; Brouqui et al., 1999). Os humanos também são considerados os hospedeiros reservatórios para *B. quintana*, mas o agente já foi isolado de gatos selvagens (Breitschwerdt et al., 2007), cães com endocardite (Kelly et al., 2006) e de macaco (O'Rourke et al., 2005). Além disso, o DNA do agente já foi amplificado a partir de *Ctenocephalides felis* (Rolain et al., 2003) e de carrapatos (Chang et al., 2001).

A identificação de DNA de *B. quintana* em pulgas e na polpa dentária de gatos (Rolain et al., 2003; La et al., 2005) e, mais recentemente, o seu isolamento a partir de um gato e de sua proprietária (Breitschwerdt et al., 2007), levantou a questão de os gatos serem uma possível fonte de infecção para esta espécie de *Bartonella*, bem como acontece com *B. henselae*.

Tabela 1. Espécies de *Bartonella* associadas ou potencialmente associadas a doenças em humanos, suas distribuições e seus vetores.

Espécies	Doenças	Distribuição	Vetores*
<i>B. bacilliformis</i>	Doença de Carrion	América do Sul	Flebotomíneos (<i>Lutzomyia verrucarum</i>)
<i>B. rochalimaea</i>	Bacteremia, febre, lesões cutâneas e esplenomegalia	Peru	Desconhecido (possivelmente <i>L. verrucarum</i>)
<i>B. quintana</i>	Endocardite, febre das trincheiras, DAG, AB, peliose hepática	América do Sul, Europa, EUA, África	Piolho humano (<i>Pediculus humanus corporis</i>), pulga do gato, pulga do gerbil, carrapato <i>Ixodes pacificus</i>

<i>B. henselae</i>	DAG, manifestações oculares, encefalopatias, meningite asséptica, hemiplegia aguda, demência, sintomas psiquiátricos agudos, febre de etiologia desconhecida, abscessos hepatoesplênicos, bacteremia assintomática, bacteremia, osteomielite, AB, peliose hepática, eritema nodoso, outras lesões de pele	América do Sul, Europa, EUA, África, Ásia	Pulga do gato (<i>Ctenocephalides felis</i>), carrapatos <i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>
<i>B. elizabethae</i>	Endocardite	Europa, EUA, Ásia	Pulgas de ratos (gêneros <i>Rattus</i> e <i>Mus</i>), pulgas de roedores silvestres
<i>B. clarridgeiae</i>	DAG, sepses, endocardite	Europa, EUA, Ásia	Pulga do gato (<i>C. felis</i>), pulgas de roedores, ectoparasitas de cães (?), ectoparasitas de raposas (?)
<i>B. clarridgeiae-like</i>	Febre e esplenomegalia	Peru	Desconhecido
<i>B. koehlerae</i>	Endocardite, DAG	EUA	Pulgas de gato e roedores
<i>B. vinsonii</i> <i>subs. Berkhoffii</i>	Endocardite, atralgia/mialgia/cefaléia/fadiga	Europa, EUA	Carrapatos <i>I. pacificus</i> , carrapatos de coiotes (?), ectoparasitas de raposas (?)
<i>B. washoensis</i>	Febre e miocardite	EUA	Carrapatos <i>I. pacificus</i> , esquilos
<i>B. tamiae</i> <i>B. grahamii</i>	Febre Neuroretinite	Tailândia Europa, Canadá, Ásia	Desconhecido Pulgas de ratazanas, pulgas de outros roedores silvestres (?)
<i>B. doshiae</i>	DAG	Europa	Pulgas de ratos (gêneros <i>Rattus</i> e <i>Mus</i>)
<i>B. taylorii</i>	Desconhecido	Europa	Pulgas de gerbilo e ratazanas
<i>B. alsatica</i> <i>B. bovis</i>	Desconhecido Desconhecido	Europa Europa, África, América do Norte	Desconhecido Carrapatos

*Até o momento não foi demonstrado experimentalmente a transmissão de *Bartonella* spp. para seres humanos através de carrapatos; DAG: doença da arranhadura do gato AB: angiomasose bacilar. (Adaptado de: Lamas et al., 2008).

Bartonella henselae é o principal agente da doença da arranhadura do gato (DAG). A DAG possui um amplo espectro de sinais e sintomas e muitos aspectos epidemiológicos da doença permanecem desconhecidos (Chomel & Kasten, 2010), como veremos a seguir.

1.1.2 DOENÇA DA ARRANHADURA DO GATO

Parinaud, um oftalmologista francês, descreveu em 1889 um caso de conjuntivite com adenite satélite pré-auricular, a Síndrome de Parinaud, que mais tarde ficou conhecida como a manifestação mais incomum da DAG (Anderson & Newman, 1997).

Porém, o primeiro relato da síndrome clínica da doença foi feito em Paris por Debré e colaboradores em 1950, onde tornaram conhecido um caso de adenite supurativa epitrocLEAR e múltiplas arranhaduras de gato na mão de um menino que foi acompanhado pelo próprio Robert Debré em 1931. A identificação do agente etiológico ocorreu apenas em 1993 nos Estados Unidos, por Dolan e colaboradores.

A DAG é uma zoonose de distribuição mundial causada por *B. henselae*, e potencialmente associada à *B. quintana*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae* e *B. doshiae*, sendo as duas primeiras espécies as responsáveis por causar a doença na América do Sul (Lamas et al., 2008; Chomel & Kasten, 2010).

Dentre os principais genótipos de *B. henselae* identificados destacam-se os designados Houston-1 (tipo I) e Marseille (tipoII) (Chomel et al., 2004, Boulouis et al., 2005). Sua prevalência varia consideravelmente entre as populações de gatos, de acordo com a área geográfica: *B. henselae* tipo Marseille é o tipo dominante em populações de gatos do oeste dos EUA, Europa Ocidental (França, Alemanha, Itália, Holanda e Reino

Unido) e na Austrália, enquanto o tipo Houston-1 é dominante na Ásia (Japão e Filipinas) (Boulouis et al., 2005).

Descrita como a causa mais comum de linfadenopatia em crianças e adolescentes nos Estados Unidos, a DAG é caracterizada pelo surgimento de pequenas pápulas ou pústulas eritematosas sete dias após a arranhadura ou mordedura do gato infectado. Após uma a duas semanas, os linfonodos responsáveis pela drenagem da região arranhada tornam-se edemaciados e podem abscedar, supurando em 10% dos pacientes. Febre, mal estar, anorexia, cefaleia e cansaço podem estar associados à doença. O processo costuma ter involução espontânea dentro de 2 a 6 meses (Anderson & Newman, 1997; Lamps & Scott, 2004). Além disso, há relatos de problemas hepáticos, desordens oftálmicas, complicações neurológicas e cardiovasculares (Yoshioka et al., 2005; Lamas et al., 2008; Durá-Travé et al., 2010).

A atenção deve estar voltada aos pacientes imunodeprimidos, como os HIV positivos, os transplantados ou os que se encontram sob tratamento quimioterápico, nos quais a doença pode agravar-se (Rolain et al., 2004). A angiomatose bacilar (AB) e a peliose bacilar (PB) são exemplos de evoluções da DAG, caracterizados respectivamente pela proliferação de pequenos vasos sanguíneos na pele e órgãos viscerais, e aparecimento de espaços múltiplos, dilatados e hemorrágicos nesses órgãos, de evolução fatal (Loureiro & Hagiwara, 2007). No entanto, diante do tratamento antiretroviral e maior conhecimento da doença, AB e PB têm sido raramente identificadas.

1.1.3 *Bartonella* spp. NO BRASIL

Estudos envolvendo o diagnóstico da infecção por *Bartonella* spp. em humanos e animais cresceram significativamente na última década.

Costa et al. (2005) analisaram uma população de 437 pessoas saudáveis, residentes de uma área rural localizada no sul do Estado de Minas Gerais, detectando a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em 60 (13,7%) indivíduos. Lamas et al. (2007) relataram o primeiro caso humano de endocardite provocada por *Bartonella* spp. no país, cujo diagnóstico precoce levou à um desfecho favorável do caso.

Loureiro & Hagiwara (2007) estudaram uma população de 200 gatos residentes na cidade de São Paulo, SP, visando a detecção da infecção por *Bartonella* spp. através da técnica de imunofluorescência indireta (IFI), onde 32 (16%) foram reativos ao teste. Em Jaboticabal, SP, Bortoli et al. (2012) detectaram a presença do agente em dois (4,3%) dos 46 gatos estudados, por meio da técnica de PCR e sequenciamento.

No Rio Grande do Sul, em Novo Hamburgo e São Leopoldo, foram coletadas amostras de 47 gatos provenientes de abrigos de animais, encontrando o agente em oito (17%) das amostras testadas, por meio da PCR (Staggemeier et al., 2010).

Em São Luís, Maranhão, 200 gatos tiveram amostras de sangue coletadas e analisadas por meio da PCR, onde nove (4,5%) animais foram positivos para *Bartonella* spp.: seis para *B. henselae* e três para *B. clarridgeiae* (Braga et al., 2012).

Em Vassouras, RJ, amostras de sangue de 37 gatos de um abrigo de animais foram analisadas, sendo 36 (97,3%) positivas na PCR e apenas nove (25%) reativas à IFI. A elevada frequência de amostras PCR positivas encontrada provavelmente foi resultante do fato dos animais estarem confinados num mesmo recinto, em que a proximidade aumenta o risco de contágio por arranhaduras, mordeduras, ou por pulgas. A discrepância encontrada entre os testes foi explicada pela possibilidade de infecção

recente, em que a IFI mostra-se ineficiente, ou por ocorrência de fatores que desencadeiem imunossupressão, como o FIV, cuja presença de infecção não foi verificada neste estudo (Souza et al., 2010).

No Rio de Janeiro, RJ, foi realizado o primeiro estudo de detecção de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em 125 indivíduos HIV positivos e em seus respectivos animais de estimação, demonstrando reatividade ao teste em 38,4% das amostras de humanos e 35,7% das amostras de felinos (Lamas et al., 2010). Na mesma cidade, Crissiuma e colaboradores (2010) coletaram amostras de sangue de 40 animais clinicamente saudáveis, submetidos à um programa de castração. O DNA do agente foi detectado em 17 (42,5%) amostras, apesar de 19 (47,5%) terem sido reativas à IFI. Um total de 20 animais encontrava-se infestado por pulgas e o DNA do agente foi detectado em ectoparasitas de quatro desses animais. Apenas um desses quatro animais apresentava o DNA do agente em seu sangue.

1.1.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Felinos domésticos são comprovadamente reservatórios de *B. henselae*. O espectro de sinais clínicos que a infecção por *Bartonella* spp. pode provocar em gatos ainda não foi totalmente investigado, uma vez que geralmente o gato infectado mostra-se aparentemente saudável. Entretanto, sua forma clínica típica caracteriza-se por linfadenopatia regional, acompanhada por febre e sinais clínicos inespecíficos como anorexia e perda de peso. Infecções experimentais nesses animais causando desordens neurológicas e reprodutivas também foram relatadas (Chomel & Kasten, 2010).

Os animais com idade inferior a um ano constituem uma potencial fonte de infecção para os humanos, e alguns autores têm associado este fato ao decréscimo da

imunidade humoral dos filhotes ao redor de 40 dias de idade e o período de incubação da doença de 30 dias, o que favoreceria picos de bacteremia responsáveis pelo alto potencial de transmissão da bactéria por gatos desta faixa etária (Loureiro & Hagiwara, 2007).

Para exemplificar os dados da literatura citados acima, há o caso de um gato, macho, inteiro, de 7 meses de idade (Figura 1A), acompanhado pela equipe de veterinários do Lapclin-Dermzoo. O animal foi encaminhado por médicos do Hospital Evandro Chagas responsáveis pelo tratamento de seu proprietário, um paciente HIV positivo, que contraiu uma forma grave da DAG. Ao exame clínico, tratava-se de um gato saudável. A única alteração existente era a infestação por pulgas *Ctenocephalides felis* (Figura 1B). Foi coletada amostra de sangue para realização de IFA para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp, e a amostra foi reativa. (Favacho et al., 2012).

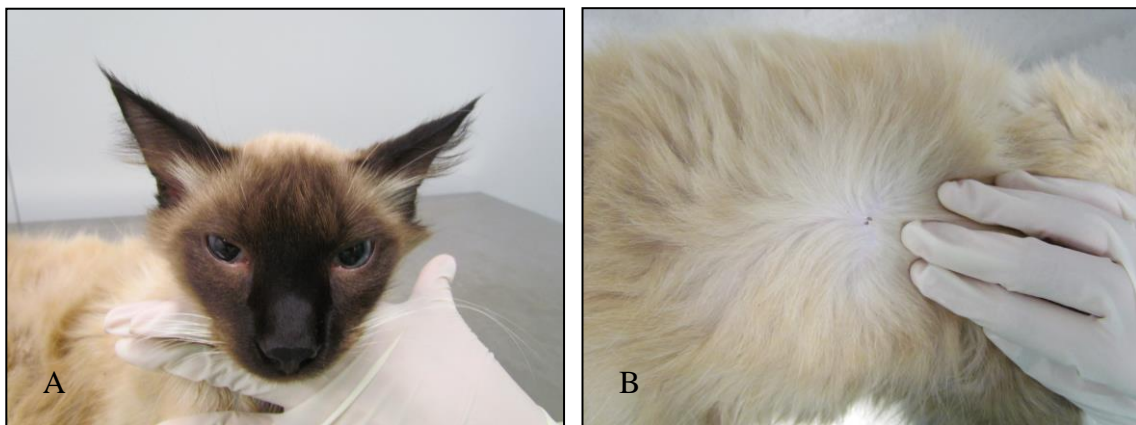


Figura 1. A. Gato, macho, inteiro, saudável, de 7 meses de idade, reativo ao teste de imunofluorescência para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp., cujo proprietário, paciente do Hospital Evandro Chagas, contraiu uma forma grave da DAG; B. Infestação por pulgas *Ctenocephalides felis*. Fonte: Lapclin-Dermzoo.

Muitos aspectos da transmissão deste agente permanecem desconhecidos. Porém pesquisas realizadas por Chomel et al. (1996, 2006) têm identificado a pulga *Ctenocephalides felis* como um importante vetor da doença, em cujo sistema digestivo o agente pode se multiplicar e permanecer viável por muitos dias em suas fezes. Adicionalmente, há a comprovação experimental da transmissão da bactéria de gato para gato através dessa espécie de pulga.

A partir desses estudos, postula-se que a transmissão ocorra da seguinte forma (Figura 2): a pulga infectada por *Bartonella* spp., ao parasitar o gato, provoca prurido intenso predispondo a contaminação de suas unhas com as fezes da pulga contendo a bactéria, que poderá ser inoculada em animais ou humanos através de arranhadura. Além disso, o hábito de lambe-se desses animais leva a contaminação da cavidade oral por ingestão das fezes ou do próprio ectoparasita infectado, predispondo a inoculação da bactéria por mordedura. Há muito se estuda sobre a possibilidade de carrapatos transmitirem o agente, mas até o momento não há comprovação definitiva desta hipótese (Angelakis et al., 2010; Telford III & Wormser, 2010; Billeter et al., 2012).

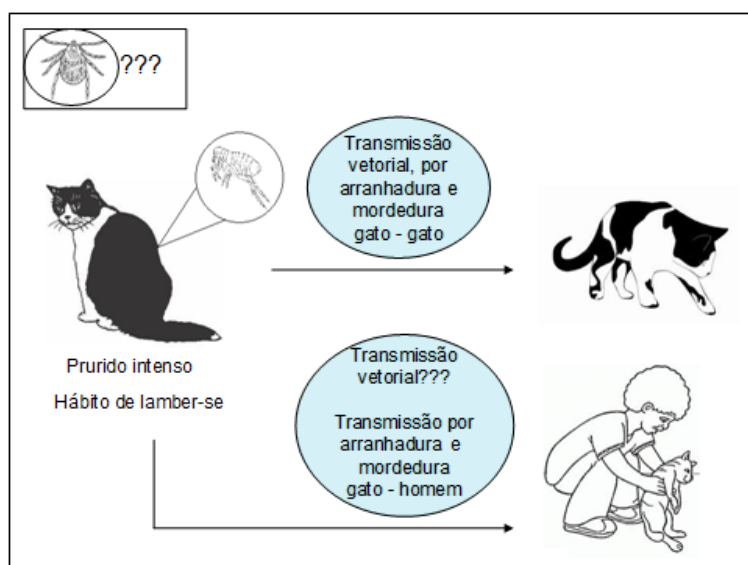


Figura 2. Esquema da transmissão de *Bartonella* spp. elaborado pela autora com base nos dados da literatura.

Magalhães et al. (2008) demonstraram a habilidade de *B. henselae* em sobreviver em sangue armazenado a temperatura de 4 °C por mais de 35 dias, sugerindo que a transfusão sanguínea possa ser mais uma possível forma de infecção.

Segundo Harms & Dehio (2012), uma vez inoculada no organismo de um mamífero hospedeiro reservatório, a bactéria necessita de um período de residência e replicação num nicho primário no endotélio vascular para que possa ganhar a corrente sanguínea e infectar eritrócitos, permitindo assim a persistência da bacteremia e, conseqüentemente, favorecendo a transmissão vetorial contínua (Figura 3).

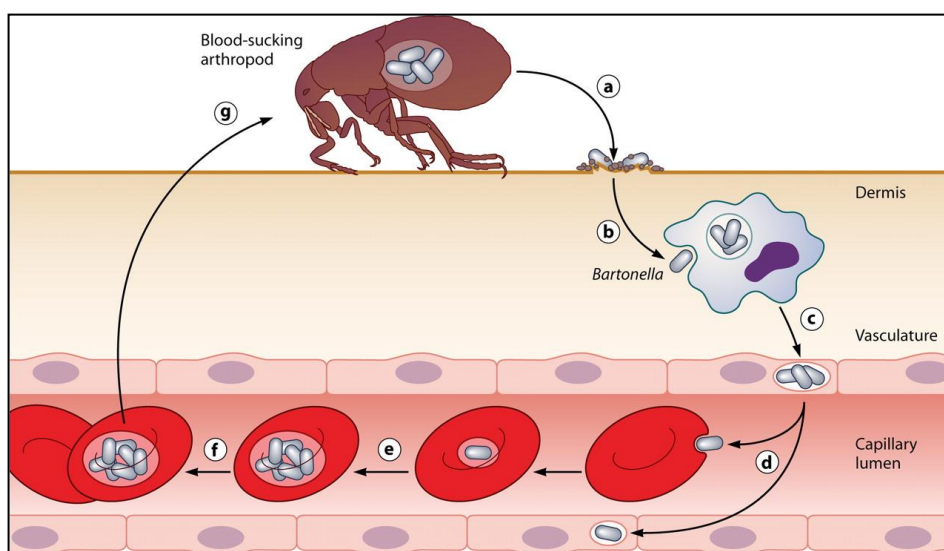


Figura 3. Estratégia de infecção de *Bartonella* spp. A figura ilustra as seguintes fases: a. inoculação da bactéria presente nas fezes da pulga; b. a bactéria é fagocitada por células migratórias de defesa do organismo; c. atinge o nicho primário de replicação, persistindo no endotélio vascular; d. ganha a circulação podendo invadir eritrócitos ou outras células do endotélio vascular; e. replicação limitada no interior de eritrócitos; f. persistência no nicho intra-eritrocitário favorecendo a transmissão da bactéria para outros artrópodes. Fonte: Harms A, Dehio C Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25:42-78.

1.1.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico da infecção por *Bartonella* spp. pode ser realizado através da detecção de anticorpos no soro de pacientes, por exame histopatológico do linfonodo, da pele, do fígado ou de outros órgãos afetados, e ainda, por meio da biologia molecular e isolamento bacteriano (Anderson & Newman, 1997).

A técnica de IFI continua a ser o teste padrão de referência para o diagnóstico de infecção prévia ou presente, e apresenta como vantagens em relação aos outros métodos, (i) o tempo de execução e obtenção de resultado quando comparado com o isolamento; (ii) a coleta simples de amostra de sangue que é menos invasiva se comparado a excisão de linfonodo e biópsia de órgãos e tecidos e (iii) o custo mais barato se comparado ao da biologia molecular (Anderson & Newman, 1997). Sua sensibilidade varia entre 84% a 95%, enquanto que sua especificidade fica em torno de 74,1%, utilizando o ponto de corte de 1:64 em *kits* comerciais (Rolain et al., 2003; Lamas et al., 2008).

A utilização da biologia molecular tem sido cada vez mais frequente no auxílio do diagnóstico das infecções por *Bartonella* spp. (Staggemeier et al., 2010; Bortoli et al., 2012; Braga et al., 2012), sendo de grande valia na detecção de casos de infecção recente nos quais a sorologia mostra-se ineficiente devido ao tempo insuficiente para ocorrência da indução da síntese de anticorpos.

1.1.6 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

O espectro de sinais e sintomas que a infecção por *Bartonella* spp. provoca em humanos é tão diverso que na implementação de um tratamento deve-se levar em consideração cada caso em separado. Porém, entre os antimicrobianos mais utilizados no tratamento da DAG podemos citar a eritromicina, azitromicina, doxiciclina e rifampicina, com duração de aproximadamente 4 a 6 semanas de tratamento (Rolain et al., 2004).

Na literatura encontra-se um único estudo randomizado, duplo-cego, envolvendo um pequeno número de pacientes com DAG, em que um grupo se utilizou de azitromicina e o outro de placebo, num período de tratamento de cinco dias. No grupo tratado com azitromicina houve regressão do quadro de linfadenopatia em 30 dias, o que não ocorreu com o grupo que recebeu placebo (Bass et al., 1998).

De acordo com Kordick et al. (1997) a preocupação sobre o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos leva à recomendação do tratamento em gatos apenas nos casos em que o animal pertence a um proprietário imunodeprimido. Como os gatos infectados geralmente apresentam-se clinicamente saudáveis, esse tratamento teria importância apenas para a redução ou remissão da bacteremia, reduzindo o potencial de transmissão.

Além disso, como a transmissão do agente está estreitamente associado à infestação por pulgas, é recomendada a prevenção através do uso regular de produtos antipulgas em animais de estimação (Chomel et al., 2010).

1.2 ESPOROTRICOSE

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por fungos do complexo *Sporothrix*, que se encontram amplamente distribuídos na natureza podendo infectar seres humanos e animais (Oliveira et al., 2011). Apresenta distribuição mundial, sendo endêmica em diversas regiões da América Latina, Índia, África do Sul e Japão (Barros et al., 2010).

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

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

No Brasil, Lutz e Splendore (1907) descreveram o primeiro caso de infecção natural em ratos e relataram cinco casos da doença em humanos. No Rio de Janeiro, o primeiro caso humano de esporotricose foi relatado por Terra e Rabelo em 1912 (Donadel et al., 1993) e o primeiro caso felino foi relatado em 1998 (Baroni et al., 1998).

O Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) / FIOCRUZ vem acompanhando a ocorrência epidêmica dessa micose na região metropolitana do Rio de Janeiro desde o final da década de 1990, quando foi identificada a primeira epidemia desta micose associada à transmissão zoonótica (Barros et al., 2008a).

Fungos do complexo *Sporothrix* tem como principais fatores de patogenicidade a presença de enzimas extracelulares, a termotolerância, a composição da parede celular e a presença de grânulos de melanina (Lopes-Bezerra et al., 2006). Este fungo é geralmente encontrado em estado de saprofitismo em substratos vegetais, quando em

condições favoráveis de temperatura e umidade (Rippon, 1988). O fungo foi isolado em espinhos, feno, palha, musgo do esfagno, madeira e solo rico em matéria orgânica em decomposição (Kauffman, 1999). Na natureza em saprofitismo ou em cultura à temperatura de 25°C, apresenta-se na forma filamentosa, enquanto que em parasitismo ou em meio de cultura à 37°C, apresenta-se sob a forma de levedura (Kwon-Chung e Bennet, 1992).

Nos humanos, as lesões da esporotricose podem manifestar-se de quatro formas diferentes: cutânea fixa, linfocutânea, disseminada e extracutânea. A forma disseminada é rara, porém estreitamente associada à imunossupressão (Ramos Silva et al., 2007).

A infecção nos felinos domésticos pode iniciar de forma subclínica e evoluir para lesões cutâneas múltiplas e comprometimento sistêmico fatal (Schubach et al., 2004). As lesões cutâneas mais frequentes manifestam-se sob forma de nódulos, gomas e úlceras, recobertas ou não por crostas (Scott et al., 1996), e em sua maioria, localizadas na cabeça, extremidades dos membros e cauda. Linfadenite, linfangite nodular ascendente e lesões mucosas podem estar presentes, além de febre, desidratação, perda de peso e anorexia (Schubach et al., 2004; Rosser e Dunstan, 2006).

A presença de sinais respiratórios é freqüente na esporotricose felina, principalmente sob a forma de espirros, os quais podem estar associados a lesões localizadas na região nasal, inclusive em mucosa (Pereira et al., 2009).

1.2.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A esporotricose é transmitida ao ser humano através da implantação traumática do fungo presente em matéria orgânica em decomposição, solo e plantas (Rippon, 1988). Na literatura, a ocorrência da doença era predominantemente associada à

ocupação profissional, afetando pessoas que lidam com a terra, particularmente em área rurais (Donadel et al., 1993).

Porém, desde 1998, a transmissão por arranhadura, mordedura ou contato direto com secreções de lesões do gato infectado obtém notoriedade (Barros et al., 2011). A doença afeta humanos de ambos os sexos e de todas as idades, mas especialmente no estado do Rio de Janeiro é observado o predomínio de casos envolvendo mulheres acima de 40 anos que exercem atividades no lar, onde cuidam do tratamento de gatos com esporotricose (Barros et al., 2008b; Schubach et al., 2008).

Os felinos são os animais mais propensos a adquirirem a doença, devido as suas características comportamentais como esfregar-se no solo, hábitos de caça, brigas na disputa da fêmea e suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar (Schubach & Schubach, 2000). Gatos adultos, não castrados, com acesso irrestrito à rua são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do agente no ambiente (Dunstan et al., 1986; Baroni et al., 1998). O potencial zoonótico dos gatos deve-se à característica de suas lesões (Figura 4), que são ricas em fungo (Barros et al., 2011).



Figura 4. Lesões de esporotricose em gato: úlceras em face e plano nasal. Fonte: Lapclin-Dermzoo.

1.2.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico definitivo é realizado através do isolamento dos fungos do complexo *Sporothrix* por meio da coleta de exsudato ou fragmento de lesão para cultura micológica (Barros et al., 2011). Para tanto, são utilizados os meios ágar-Sabouraud dextrose ou ágar Mycosel, onde o fungo cresce em aproximadamente 15 dias. A demonstração do dimorfismo ocorre através da conversão térmica da forma filamentosa para levedura em BHI, estabelecendo o diagnóstico (Rippon, 1988).

No caso da esporotricose felina, a riqueza parasitária das lesões cutâneas faz do exame citopatológico um meio mais rápido, prático e barato de realização do diagnóstico, no qual são observadas inúmeras estruturas leveduriformes redondas, ovais ou em forma de charuto, circundadas por um halo claro, no interior de macrófagos, neutrófilos ou no meio extracelular (Pereira et al., 2011) (Figura 2). O exame histopatológico também é bastante utilizado no diagnóstico (Barros et al., 2011).

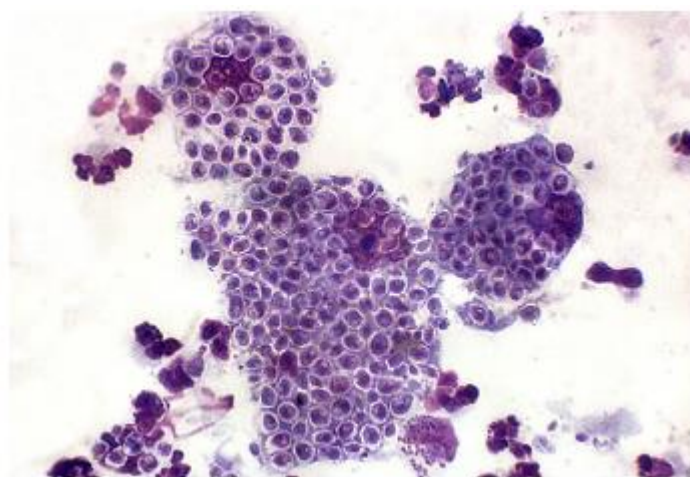


Figura 5. Fotomicrografia (100x) de exame citopatológico de lesão ulcerada de pele em um gato com esporotricose, com presença de grande quantidade de leveduras de *Sporothrix* spp. Fonte: Pereira et al. (2011), p.221.

1.2.3 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Entre os fármacos mais utilizados para o tratamento da esporotricose destaca-se o itraconazol como a primeira escolha tanto para o tratamento de humanos quanto para animais, por apresentar menos efeitos adversos se comparado com outros antifúngicos (Welsh, 2003; Kauffman et al., 2007). Cetoconazol, anfotericina B, terbinafina e iodeto de potássio também são utilizados (Pereira et al., 2009; Barros et al., 2011; Gremião et al., 2011; Reis et al., 2012).

Em gestantes, o tratamento com iodeto de potássio e itraconazol é contraindicado. Neste caso, a recomendação é a aplicação de compressas de água quente (42 a 43°C) no local das lesões, pois o fungo ali presente é sensível a essas temperaturas (Hiruma et al., 1987).

O tratamento em gatos representa um desafio para proprietários e médicos veterinários. É necessário o uso regular e prolongado de antifúngico (Pereira et al., 2010), e nesta espécie animal é grande a dificuldade de administração de medicamentos por via oral (Barros et al., 2004). Esses fatores podem explicar o baixo percentual de cura da esporotricose felina (Pereira et al., 2010).

1.3 BARTONELOSE X ESPOROTRICOSE

A forma clínica da DAG em humanos, quando ocorre acometimento dos linfonodos (Figuras 6 e 7), em alguns casos possui semelhanças com as formas cutânea fixa (figura 8) e linfocutânea da esporotricose (Figura 9), que associadas ao histórico

prévio de contato com gatos, comum às duas zoonoses, pode gerar confusão quanto ao diagnóstico.



Figura 6. Lesões dermatológicas da doença da arranhadura do gato em um homem de 34 anos de idade, nas regiões axilar e epitroclear esquerda, acompanhadas de linfadenopatia. Fonte: Chondrogiannis et al. (2012), p. 97.



Figura 7. Lesões típicas da doença da arranhadura do gato em um menino de 10 anos de idade: pápula no dorso da mão direita, acompanhada de linfadenopatia na região axilar do membro acometido. Fonte: Florin et al. (2008), p. e1415.



Figura 8. Forma cutânea fixa da esporotricose: pústula na mão de um homem. Fonte: IPEC/FIOCRUZ.



Figura 9. Forma linfocutânea da esporotricose em humanos: linfangite nodular ascendente em membro superior. Fonte: Lapclin-Dermzoo/IPEC/FIOCRUZ.

Além disso, Ribeiro e colaboradores (2010) relataram um caso de Síndrome oculoglandular de Parinaud, uma síndrome historicamente associada à infecção por *Bartonella* spp., causada por esporotricose. Tratava-se de uma estudante de veterinária que apresentou lesão na conjuntiva do olho direito, seguida de linfadenopatia pré-auricular ipsilateral (Figura 10a), e que por esta razão foi tratada inicialmente para DAG, com azitromicina por via oral. No entanto, a não remissão de suas lesões e o agravamento do quadro (Figura 10b) levou a uma maior investigação do caso, sendo isolado *Sporothrix schenckii* de suas lesões.

A paciente realizou tratamento com itraconazol durante quatro meses, sendo que na sexta semana de tratamento já não relatava qualquer sintoma.

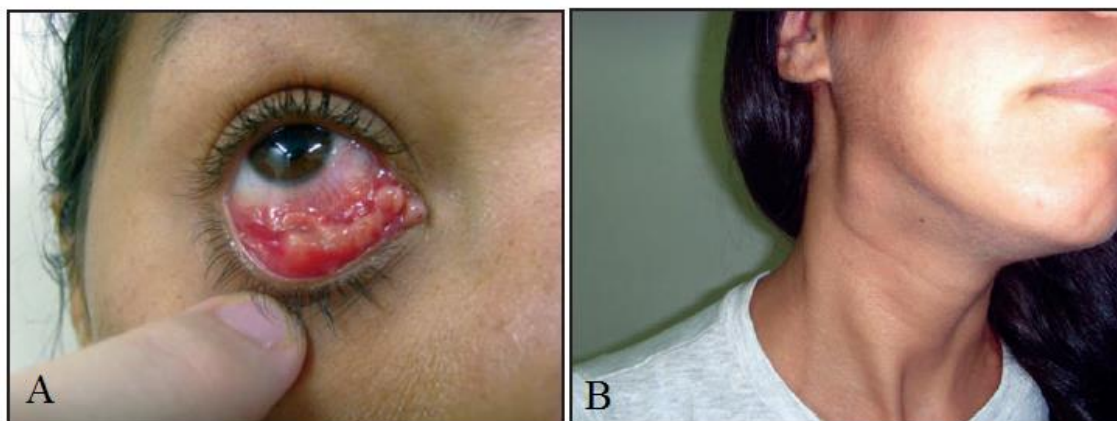


Figura 10. A. Nódulos na conjuntiva tarsal inferior do olho direito de estudante de medicina veterinária de 34 anos, natural do Rio de Janeiro; B. Após tratamento para DAG ocorreu agravamento do quadro, com surgimento de linfadenomegalia submandibular.

Casos como este evidenciam a importância da realização do diagnóstico diferencial entre a bartonelose e a esporotricose, diminuindo a chance de complicações em pacientes.

1.4 RETROVIROSES

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) e o da leucemia felina (FeLV) deprimem o sistema imunológico do animal e podem favorecer infecções por outros agentes. Estes vírus da família *Retroviridae* apresentam distribuição universal e a prevalência destes na população felina varia conforme a localização geográfica (Lee et al., 2002). Como a maioria dos vírus RNA, estão sujeitos a um elevado grau de variação genética ((Dunham & Graham, 2008).

A infecção por FIV foi relatada pela primeira vez em 1986, quando o vírus foi isolado a partir de gatos doentes na Califórnia (Pedersen, 1987). A transmissão ocorre através de mordeduras de gatos infectados, portanto, mais comum entre felinos machos com acesso ao ambiente extradomiciliar. O gato infectado pode desenvolver uma imunodeficiência em virtude da diminuição da população de linfócitos TCD⁺₄, o que pode torná-lo mais suscetível a infecções (Yamamoto et al., 1989).

Depois de quase 50 anos de sua descoberta em 1964, o FeLV continua a ser uma importante doença de gatos domésticos (Jarret et al., 1964a e 1964b). O FeLV é mais patogênico em relação ao FIV, predispondo a ocorrência de tumores, principalmente linfoma, e síndromes de supressão da medula óssea (Hartmann, 2011). A transmissão ocorre por contato direto através da secreção oro-nasal do animal infectado, ocorrendo com frequência em locais onde há superpopulação de gatos que compartilham vasilhas de água e comida (Dunham & Graham, 2008). A patogenia da infecção pelo vírus é dependente da dinâmica entre fatores virais e relacionados ao hospedeiro como, por exemplo, a quantidade de vírus inoculada, a idade do animal acometido, doenças concomitantes, a imunidade do animal e as condições ambientais (Barr, 1998).

A replicação viral ocorre inicialmente na orofaringe, e posteriormente atinge a corrente sanguínea migrando para outros tecidos-alvo, como o timo, baço e linfonodos linfonodos. (Hardy WD. Haematopoietic tumours of cats. J Am Anim Hosp Assoc 1981;17:921–40.) Essa fase é crítica, pois se a resposta imune em desenvolvimento for capaz de conter o vírus a infecção pode ser extinta. Em aproximadamente 30% dos gatos infectados a carga viral excede a capacidade da resposta imune de eliminar a infecção e os animais desenvolvem viremia persistente.

Estudo recente demonstrou que a infecção latente pelo FeLV pode predispor os gatos à infecção por *B. henselae* ou à persistência da mesma, porém não conseguiu-se estabelecer até o momento uma relação entre a infecção pelo FIV e a infecção por *B. henselae* (Buchmann et al., 2010).

A imunossupressão em gatos tem sido implicada nos casos de esporotricose disseminada, mas esta associação não tem sido bem documentada (Welsh, 2003). Existem poucos estudos sobre a associação entre as infecções por FIV/FeLV e a esporotricose, e até o momento não foi demonstrada correlação entre elas (Schubach, et al., 2004; Pereira et al., 2010).

2. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas o número de publicações sobre infecções humanas associadas com gatos tem aumentado. No Brasil, casos crescentes de bartonelose e esporotricose têm sido diagnosticados, em especial no Estado do Rio de Janeiro (Curi et al., 2010; Lamas et. al., 2010; Barros et al., 2011). O diagnóstico diferencial entre a esporotricose e a DAG em humanos se faz necessário, em decorrência das lesões

dermatológicas semelhantes em alguns casos e do mesmo histórico de contato prévio com felinos domésticos.

A incidência da DAG ainda não é bem conhecida no nosso país. Estudos recentes têm identificado, além dos casos de bartoneloses humanas, a circulação de bartonelas em felinos domésticos no Rio de Janeiro, por meio de testes sorológicos e moleculares, com elevada prevalência de infecção (Lamas et. al., 2010; Crissiuma et al., 2010, Souza et al 2010).

Desde 1998 uma epidemia de esporotricose vem ocorrendo na região metropolitana do Rio de Janeiro acometendo gatos, cães e seres humanos. Nos últimos 14 anos foram diagnosticados mais de 2.000 casos em humanos e 3.000 casos em felinos no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses (Lapclin-Dermzoo) do IPEC/FIOCRUZ (Barros et al., 2011). Esse grande quantitativo de atendimento de gatos com esporotricose representa uma oportunidade singular para ampliar os conhecimentos sobre vários aspectos dessas zoonoses nas quais o gato está envolvido na transmissão, já que esta espécie animal vem garantindo seu espaço nas residências urbanas como um dos principais animais de companhia.

Assim, diante do exposto, justifica-se o desenvolvimento do estudo proposto cujos resultados poderão, além de fornecer dados inéditos, aumentar o conhecimento sobre este grupo de zoonoses associadas com felinos e contribuir com o sistema de vigilância epidemiológica e controle no estado do Rio de Janeiro.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GERAL

O presente estudo teve como objetivo determinar a soroprevalência da infecção por *Bartonella* spp. em uma população de gatos com esporotricose atendidos no Lapclin-Dermzoo, IPEC/FIOCRUZ, Rio de Janeiro – RJ, no período entre 2007 à 2011.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a prevalência de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em gatos com esporotricose e gatos sem lesões cutâneas;
- Associar a soroprevalência da infecção por *Bartonella* spp. com as variáveis idade, faixa etária, sexo e infecção por FIV e FeLV nos dois grupos;
- Associar a soroprevalência da infecção por *Bartonella* spp. com os desfechos dos gatos com esporotricose após o tratamento antifúngico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo sobre a soroprevalência de *Bartonella* spp. em gatos.

4.2. CASUÍSTICA

4.2.1. POPULAÇÃO DE ESTUDO

Para a realização deste estudo foi utilizada uma amostra de conveniência composta por 189 gatos oriundos da região metropolitana do Rio de Janeiro.

Cento e doze foram assistidos no ambulatório do Lapclin-Dermzoo/IPEC/FIOCRUZ, incluídos no projeto intitulado: “Ensaio clínico controlado e randomizado, utilizando diferentes doses de cetoconazol e itraconazol para o tratamento de gatos com esporotricose assistidos no Lapclin-Dermzoo/IPEC/FIOCRUZ”, durante os meses de outubro de 2007 à agosto de 2011. Este ensaio terapêutico tinha como critério de inclusão a obtenção do diagnóstico definitivo de esporotricose por meio de *swab* de lesão e/ou biópsia para cultura micológica nos meios Ágar Sabouraud dextrose com cloranfenicol e ágar Mycosel. Apresentava ainda, como critérios de exclusão, animais cujo proprietário possuísse mais de três gatos por domicílio; animais com idade inferior à seis meses e superior à nove anos; animais já em tratamento para

esporotricose (em uso de antifúngico sistêmico); animais em uso prévio de corticóides e gestantes.

Além disso, um grupo de 77 felinos sem lesões cutâneas aparentes também foi estudado. As amostras de soros desses animais foram adquiridas de bancos de estudos anteriores, um constituído na FIOCRUZ (33 soros) e outro elaborado na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (44 soros).

4.2.2. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O protocolo de procedimentos envolvendo os animais incluídos no ensaio terapêutico para esporotricose do qual os soros foram obtidos possui o número de licença L – 041/06 junto à Comissão de Ética no Uso de Animais/ FIOCRUZ (em anexo).

4.3. AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de soro dos animais utilizadas neste estudo encontravam-se armazenadas sob temperatura de -20°C, até o processamento.

4.4. TÉCNICAS LABORATORIAIS

4.4.1. IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA PARA PESQUISA DE ANTICORPOS ANTI-*Bartonella* spp.

A pesquisa de anticorpos específicos anti- *Bartonella* spp. foi realizada por meio da técnica de IFI com auxílio do *kit* comercial *B. henselae* IFA Ig G (Bion®, USA), adotando-se o ponto de corte de 1:64 (Crissiuma et al., 2010). A técnica foi executada no Laboratório de Hantavíroses e Rickettsioses (LHR) – Instituto Oswaldo Cruz (IOC)/FIOCRUZ.

O *kit* contém lâminas com cultura de células infectadas com o antígeno previamente fixado em cada orifício, prontas para uso. A solução de diluição e lavagem utilizada foi o PBS, que vem em envelopes com os sais prontos e pesados para serem homogeneizados em 1.000 mL de água tipo II. Após a homogeneização foi verificado o pH que deve ser de $7,4 \pm 2,0$. Uma vez preparada, a solução pode ser utilizada para vários testes, conservada a temperatura ambiente.

Os controles positivos e negativos utilizados nos testes foram provenientes de amostras de dois felinos incluídos nesse estudo. Ambos tiveram seus resultados previamente conhecidos por meio de um teste piloto em que se utilizou de controles felinos pertencentes ao LHR.

O teste de IFI é um procedimento com dois estágios. No primeiro estágio as amostras de soro diluídas em PBS de diluição foram adicionadas nas lâminas que contém as células fixadas contendo *B. henselae* (cepa Houston – cultura de células Hep-2). Após a incubação das lâminas por 30 minutos em estufa à temperatura de 37°C e posterior lavagem com PBS de diluição, em um segundo estágio, adicionou-se sobre os orifícios das lâminas anticorpo IgG anti-felino conjugado à isotiocianato de fluoresceína, em diluição de 1:100. As lâminas foram incubadas novamente em estufa por 30 minutos, e posteriormente, após nova lavagem e aplicação de glicerina (3,5ml de

PBS e glicerol com pH 7,4 \pm 0,2) para colocação das lamínulas, foram analisadas em microscópio de fluorescência em um aumento de 400x. A leitura foi feita levando-se em consideração o número de células reativas em diferentes campos e a intensidade da fluorescência que aparece na coloração verde-maçã quando há a presença de anticorpos IgG na amostra testada.

4.4.2. DIAGNÓSTICO PARA FIV E FeLV

O diagnóstico para FIV e FeLV foi realizado através do *kit* comercial Snap Combo FIV/FeLV (Idexx®, USA), que consiste num imunoensaio rápido para detecção simultânea de anticorpos de FIV e antígenos de FeLV, cuja sensibilidade e especificidade são de 86,1% e 98,6%, respectivamente (Hartmann et al., 2001). O *kit* é composto de cinco dispositivos SNAP, um frasco de 4,5ml de conjugado anti-FeLV/ Ag FIV:HRPO, uma rack de reagente, pipetas de transferência e tubos de amostra. Cada dispositivo contém 0,4ml de solução de lavagem e 0,6ml de solução de substrato. Os componentes do *kit* foram armazenados a 2-8°C, e para a realização do teste era necessário que estivessem à temperatura ambiente (15-30°C) durante pelo menos 30 minutos. O teste foi realizado de acordo com as instruções do fabricante. Com auxílio de uma pipeta presente no *kit*, aplicou-se três gotas de soro em um tubo. Em seguida adicionou-se no mesmo tubo quatro gotas do conjugado, que foi tampado e invertido de três a cinco vezes. Com o dispositivo em superfície plana, adicionou-se o conteúdo do tubo no poço. Quando a amostra atingia o círculo de ativação, empurrava-se o ativador com firmeza até ficar encostado ao corpo do dispositivo. O resultado do teste foi verificado dez minutos após a ativação.

4.5. PLANO DE ANÁLISE

4.5.1. VARIÁVEIS

Foram estudadas as seguintes variáveis: idade, faixa etária, sexo, local de residência, *status* sorológico com relação à *Bartonella* spp., FIV e FeLV.

Os dois grupos de animais (com esporotricose e sem lesões cutâneas aparentes) foram divididos em duas faixas etárias: felinos com idade até 24 meses e felinos com idade superior a 24 meses.

Na análise exploratória foram utilizadas as frequências das variáveis categóricas e mediana da variável idade, que não apresentou normalidade pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Foi verificada associação das variáveis idade, faixa etária (≤ 24 meses e > 24 meses), sexo, *status* sorológico para FIV, FeLV e *Bartonella* spp., segundo o grupo de animais, utilizando o teste qui-quadrado de Pearson. Posteriormente, para cada grupo foi verificada associação entre as variáveis e o *status* sorológico para *Bartonella* spp., sendo empregado o teste qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher quando as contagens esperadas foram menores do que cinco. A diferença das medianas de idade segundo resultado da sorologia para *Bartonella* spp. foi verificada pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. O nível de significância empregado nos testes foi 5%.

Com relação ao ensaio clínico do qual os gatos com esporotricose participaram, havia quatro desfechos possíveis: cura clínica, falência terapêutica, abandono e óbito/eutanásia. Buscou-se então correlacionar os diferentes desfechos com os resultados obtidos na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp., utilizando o teste qui-quadrado de Pearson com nível de significância de 5%.

4.5.2. ARMAZENAMENTO DOS DADOS

Foi montado um banco de dados utilizando o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), na versão 16.0.

5. RESULTADOS

A análise dos resultados foi feita inicialmente para verificar o quanto os grupos de animais (com esporotricose e sem lesões cutâneas) são iguais ou diferentes quanto às variáveis estudadas. Na associação entre as variáveis segundo o grupo, houve diferença significativa quanto à idade (p-valor<0,001), faixa etária (p-valor<0,001), sexo (p-valor<0,001) e *status* sorológico para *Bartonella* spp. (p-valor=0,012), o que demonstra que para estas variáveis, os grupos não são comparáveis entre si, como mostra a Tabela 2. A partir disso, optou-se por analisar as associações com o *status* sorológico para *Bartonella* spp., estratificadas segundo grupo de animais (com esporotricose e sem lesões cutâneas aparentes).

Tabela 2. Associação das variáveis idade, faixa etária, sexo e status sorológico para FIV, FeLV e *Bartonella* spp. segundo os grupos de gatos (com esporotricose e sem lesões cutâneas aparentes).

Variáveis	Categorias	Grupo com Esporotricose		Grupo sem lesões cutâneas		p-valor
		n		n		
Idade em Meses - Mediana (IQR)	-	106	22 (12-30)	48	48 (36-60)	<0,001*
Faixa etária	Até 24 meses	78	73,6%	8	16,7%	<0,001*
	Mais de 24 meses	28	26,4%	40	83,3%	
Sexo - %	Macho	93	83,0%	36	46,8%	<0,001*
	Fêmea	19	17,0%	41	53,2%	
FIV - %	Negativo	104	92,9%	66	86,8%	0,209
	Positivo	8	44,4%	10	13,2%	
FeLV - %	Negativo	97	86,6%	68	89,5%	0,653
	Positivo	15	13,4%	8	10,5%	
<i>Bartonella</i> spp. - %	Negativo	40	35,7%	42	54,5%	0,012*
	Positivo	72	64,3%	35	45,5%	

Nota: IQR= Intervalo interquartilico (Q1-Q3), *P-valores<0,05.

No grupo dos animais com esporotricose, das 112 amostras testadas, 72 (64,3%) foram reativas ao teste de IFI para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp.

Esses animais eram provenientes de diversas localidades do Rio de Janeiro, como mostra o Gráfico 1.

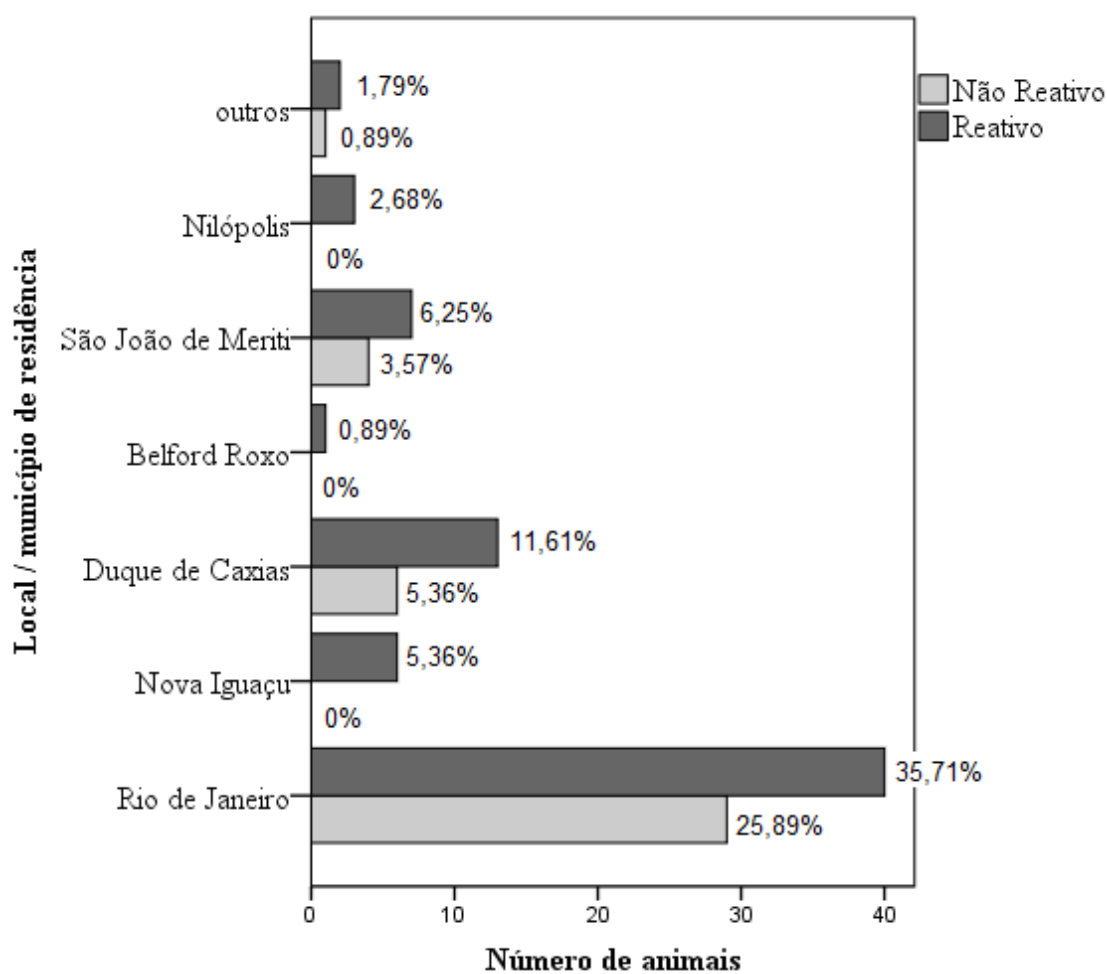


Gráfico 1. Representação gráfica da frequência absoluta de gatos com esporotricose não reativos e reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e seus respectivos locais de residência.

Quanto à variável idade, a mediana foi 22 meses, variando de 6 a 96 meses (N=106), considerando que na coleta de dados dos prontuários seis apresentavam a informação da idade como desconhecida. Não houve associação entre a variável idade e os resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. (p-valor = 0,683) (Gráfico 2).

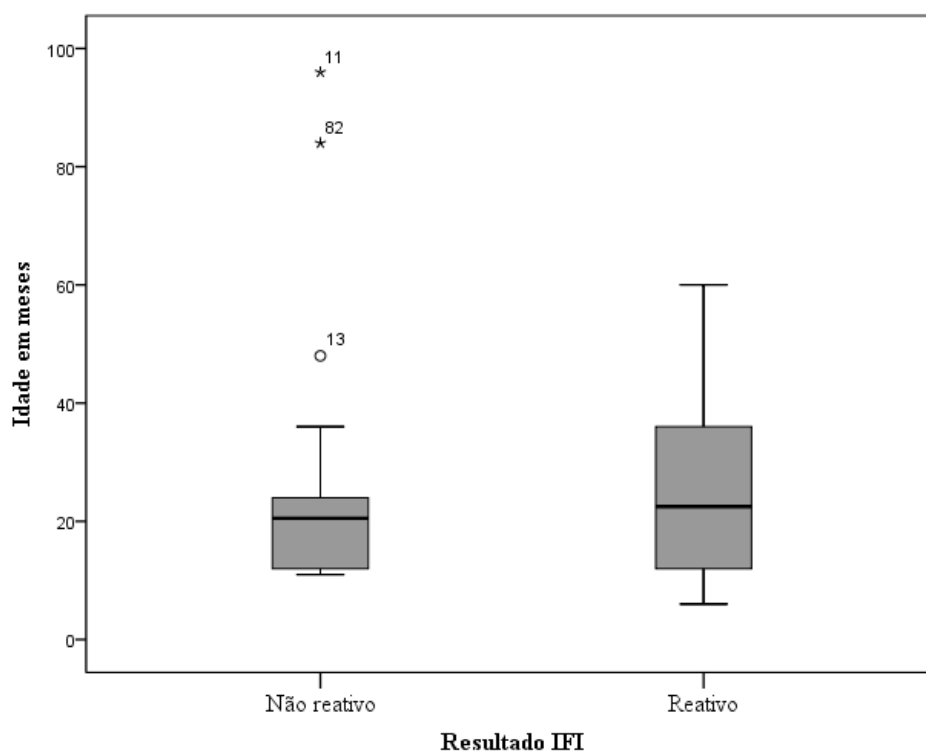


Gráfico 2. Resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em gatos com esporotricose atendidos no Lapclin-Dermzoo no período de outubro de 2007 à agosto de 2011, segundo a variável idade (p-valor 0,683).

Segundo a faixa etária, a frequência de animais reativos ao teste de IFI foi 48 animais no grupo dos felinos com idade até 24 meses e 20 animais no grupo de felinos com idade superior à 24 meses.

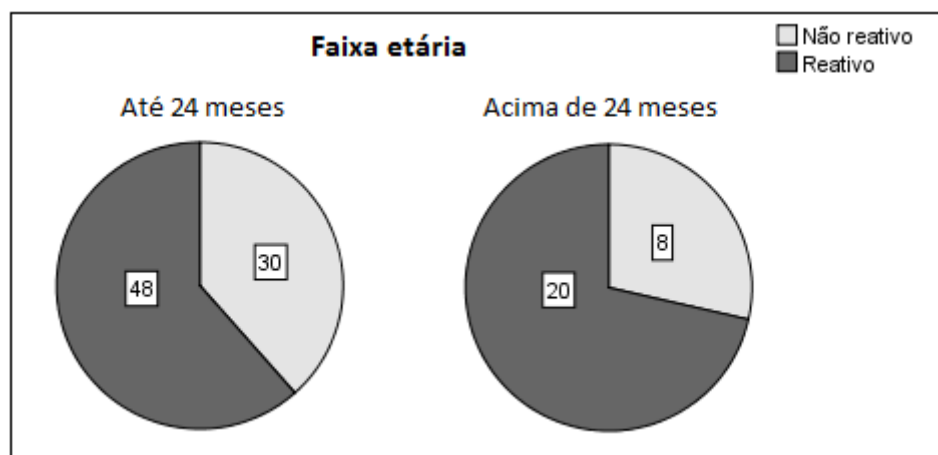


Figura 11. Representação gráfica da frequência absoluta de animais com esporotricose reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. segundo a faixa etária (p-valor = 0,349).

Quanto ao sexo, 61 machos (65,6%; n=93) e 11 fêmeas (57,9%; n=19) foram reativos ao teste. Oito (7,1%) animais foram positivos para FIV e 15 (13,4%) foram positivos para FeLV.

Não houve associação entre a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e as variáveis sexo (p-valor = 0,602), faixa etária (p-valor = 0,349) e *status* sorológico para FIV (p-valor = 0,453) e FeLV (p-valor = 0,710) (Tabela 3).

Tabela 3. Cruzamento entre as variáveis sexo, faixa etária e status sorológico para FIV/FeLV com os resultados da IFI para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp., no grupo de animais com esporotricose.

Variáveis	Categorias	Reagente		Não Reagente		p-valor*
		n	%	n	%	
Sexo	Macho	61	65,6	32	34,4	0,062
	Fêmea	11	57,9	8	42,1	
Faixa etária	≤24meses	48	61,5	30	38,5	0,349
	>24 meses	20	71,4	8	28,6	
FIV	Positivo	4	50,0	4	50,0	0,453
	Negativo	68	65,4	36	34,6	
FeLV	Positivo	9	60,0	6	40,0	0,710
	Negativo	63	64,9	34	35,1	

* considerando p-valor<0,05

Não houve associação entre os desfechos de tratamento da esporotricose felina e os resultados da IFI, como mostra a Tabela 4.

Tabela 4. Associação entre os desfechos de tratamento da esporotricose felina e os resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp.

Variáveis	Categorias	Reagente		Não Reagente	
		n	%	n	%
Desfecho*	cura clínica	25	75,8	8	24,2
	falência terapêutica	18	64,3	10	35,7
*p-valor = 0,104	abandono	9	42,9	12	57,1
	óbito/ eutanásia	20	66,7	10	33,3

Com relação ao grupo de animais sem lesões cutâneas aparentes, das 77 amostras testadas, 35 (45,5%) foram reativas ao teste de IFI para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp.

Dentre esses animais, 72 eram provenientes do município do Rio de Janeiro e cinco de Seropédica (Gráfico 3). A mediana da idade foi 48 meses (N=48), variando entre 6 e 96 meses, considerando-se que não havia informação da variável idade em 29 animais. Não houve associação entre a variável idade e os resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. (p-valor = 0,542) (Gráfico 3).

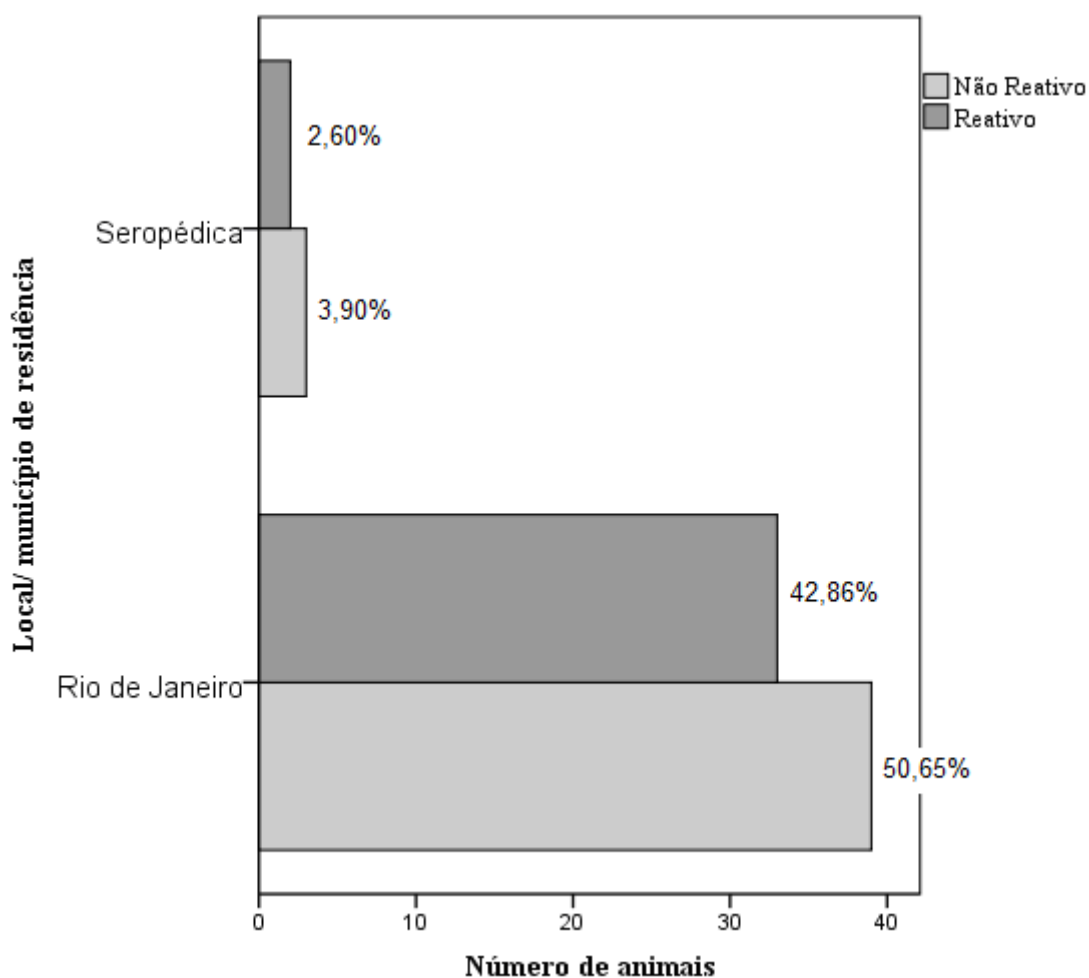


Gráfico 3. Representação gráfica da frequência absoluta de gatos sem lesões cutâneas aparentes não reativos e reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e seus respectivos locais de residência.

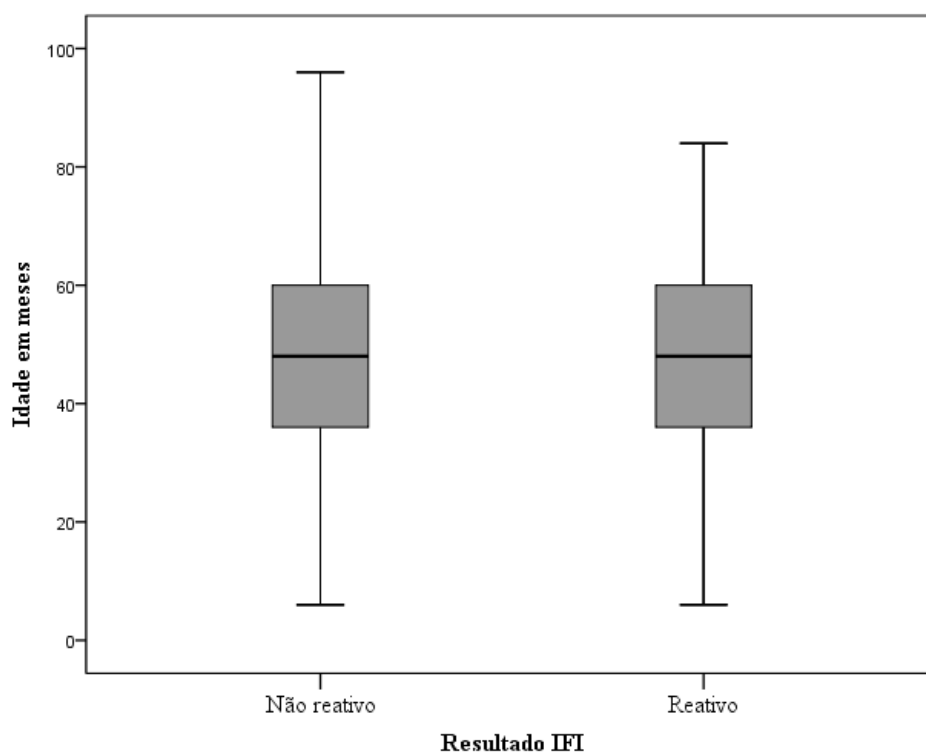


Gráfico 4. Resultados da pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. nos animais sem lesões cutâneas aparentes, segundo a variável idade (p-valor 0,542).

Segundo a faixa etária, a frequência de animais reativos ao teste de IFI foi de quatro animais no grupo dos felinos com idade até 24 meses e de 14 animais no grupo dos felinos com idade superior à 24 meses.

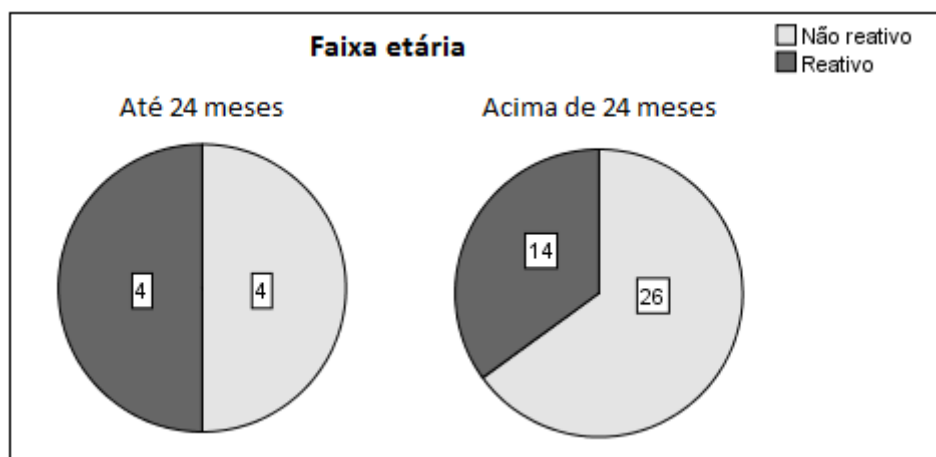


Figura 12. Representação gráfica da frequência absoluta de animais reativos ao teste de IFI na pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp. segundo a faixa etária, no grupo dos animais sem lesões cutâneas aparentes (p-valor = 0,451).

Quanto ao sexo, a maioria dos reagentes (65,7%, n=23) foram fêmeas e (57,1%, n=24) dos não-reagentes foram machos (p-valor = 0,045). Dez (13,0%) animais foram positivos para FIV e oito (10,4%) animais foram positivos para FeLV. Não havia informação sobre FIV/FeLV em apenas um dos prontuários dos animais sem lesões cutâneas aparentes. Não houve associação dos resultados quanto à presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. segundo os resultados de FIV/FeLV (p-valor = 0,497 e 0,285, respectivamente), como demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5. Cruzamento entre as variáveis sexo, faixa etária e status sorológico para FIV/FeLV com os resultados da IFI para pesquisa de anticorpos anti-*Bartonella* spp., no grupo dos animais sem lesões cutâneas aparentes.

Variáveis	Categorias	Reagente		Não Reagente		p-valor*
		n	%	n	%	
Sexo	Macho	12	33,3	24	66,7	0,045
	Fêmea	23	56,1	18	43,9	
Faixa etária	≤24 meses	4	50,0	4	50,0	0,451
	>24 meses	14	35,0	26	65,0	
FIV	Positivo	3	30,0	7	70,1	0,497
	Negativo	31	47,0	35	53,0	
FeLV	Positivo	2	25,0	6	75,0	0,285
	Negativo	32	47,0	36	52,9	

* considerando p-valor<0,05

6. DISCUSSÃO

Investigou-se a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em um grupo de gatos diagnosticados com esporotricose e em um grupo de gatos sem lesões cutâneas aparentes provenientes da região metropolitana do Rio de Janeiro. Este foi o primeiro relato de detecção de anticorpos anti-*Bartonella* spp. em gatos com esporotricose.

A frequência de animais reativos ao teste foi alta nos dois grupos (64,3% e 45,5%, respectivamente) se comparada aos resultados encontrados em outros estados do país, que variaram de 4,3% a 17% (Staggemeier et al., 2010; Braga et al., 2012; Bortoli et al., 2012). A diferença entre os resultados pode ser explicada pelo método de diagnóstico utilizado. Esses estudos utilizaram a biologia molecular como ferramenta para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* spp., técnica mais específica se comparada à IFI (Souza et al., 2010).

A técnica de IFI é considerada teste padrão de referência para o diagnóstico de infecção por *Bartonella* spp. prévia ou presente (Lamas et al., 2010), porém deve-se considerar a possibilidade de reação cruzada com outros agentes bem como ocorreu com amostras de humanos em estudos anteriores, onde houve reação cruzada com *Coxiella burnetti* e *Chlamydia* spp. (La Scola & Raoult, 1996; Maurin et al., 1997). Mesmo com algumas limitações, a técnica empregada nos permite afirmar que os elevados títulos de anticorpos anti-*Bartonella* da imunoglobulina da classe IgG que foram identificados neste estudo reforçam a certeza de que não se trata de uma reação heteróloga que ocorre na fase inicial da infecção, quando a detecção da imunoglobulina da classe IgM pode estar associada com um resultado falso positivo (La Scola & Raoult, 1996; Maurin et al., 1997, Lamas et al., 2010). Estudos futuros envolvendo o emprego da biologia molecular serão necessários para averiguar esta hipótese, uma vez que a aplicação da técnica neste estudo tornou-se inviável devido ao seu elevado custo e pelo

desenho de estudo no qual, além de não ter sido possível processar amostras de sangue total ou de coágulo sanguíneo, as amostras de soro foram analisadas meses/anos após a sua coleta (2007 a 2011), fato que poderia determinar a degradação do DNA.

Para descartar a hipótese de reação cruzada no teste de IFI para *Bartonella* spp. com a presença de anticorpos anti-*Sporothrix* seria necessária a constituição de um grupo controle composto por animais sem lesões cutâneas aparentes cuja amostra fosse representativa da população de animais com esporotricose utilizada, ou seja, com uma mesma distribuição de animais quanto a localidade, idade, sexo e *status* sorológico para FIV e FeLV, o que não foi possível realizar neste estudo. O grupo de animais sem lesões cutâneas aparentes utilizado foi comparável com o grupo de animais com esporotricose apenas quanto ao *status* sorológico para FIV e FeLV.

Atualmente, os poucos bancos de sangue de felinos existentes possuem poucos doadores e não realizam estocagem. A coleta de sangue em gatos, animais geralmente ariscos, é tarefa que exige muita atenção e técnica por parte dos profissionais, o que pode explicar a defasagem destes bancos e a dificuldade encontrada na realização de inquéritos sorológicos envolvendo esta espécie. Além disso, a maior parte dos atendimentos no Lapclin-Dermzoo é constituída de animais já encaminhados por outros profissionais com o diagnóstico prévio de esporotricose, o que dificultou a obtenção de um grupo de animais sem lesões cutâneas que fosse representativo da população de gatos com esporotricose estudada.

No estado do Rio de Janeiro, estudos têm identificado uma alta prevalência de infecção por *Bartonella* spp. em gatos por meio de testes sorológicos e moleculares (Lamas et. al., 2010; Crissiuma et al., 2010; Souza et al., 2010).

Embora não tenhamos encontrado associação entre a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e as diferentes faixas etárias, deve-se levar em consideração que o grupo dos animais com esporotricose apresentou como limitação o critério de exclusão

estipulado pelo ensaio terapêutico do qual as amostras de soro foram obtidas, em que se excluía gatos com idade inferior a seis meses, que alguns autores descrevem como a faixa etária de maior prevalência de infecção por *Bartonella* spp. (Chomel & Kasten, 2010). O grupo dos gatos sem lesões cutâneas aparentes apresentou como limitação a discrepância entre o número de animais nas diferentes faixas de idade.

A frequência da infecção por FIV e FeLV encontrada neste estudo corrobora com os achados de Souza et al. (2002), que investigaram a ocorrência da infecção por FIV/FeLV em 126 gatos no município do Rio de Janeiro, onde 16,6% foram positivos para FIV e 1,6% foram positivos para FIV e FeLV. A não associação entre a infecção por FIV/FeLV e a presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. foi, possivelmente, devido ao número reduzido de animais positivos para estas retrovíroses na amostra estudada, em consonância com o que ocorreu na tentativa de estabelecer associação entre a infecção por FIV/FeLV e esporotricose (Schubach, et al., 2004; Pereira et al., 2010).

A associação entre a infecção por FeLV e *Bartonella* spp. foi verificada por Buchmann et al. (2010), que investigaram a presença de FIV, FeLV e *Bartonella* spp. em 142 animais de abrigos na Alemanha, por meio de PCR e imunohistoquímica, onde seis (4,2%) animais encontravam-se infectados por FeLV, sendo quatro destes co-infectados por *Bartonella* spp. Quatro (2,8%) animais foram positivos para FIV, mas não foi detectada a presença de *Bartonella* spp. em nenhum destes. Em nosso estudo, a mesma associação não foi encontrada, possivelmente, pela diferença no recrutamento dos gatos a serem estudados. Buchmann et al. (2010) utilizaram para o estudo gatos provenientes de abrigos de animais, ambiente propício para a disseminação dos agentes.

Neste estudo, o percentual de cura clínica obtido no tratamento da esporotricose felina foi semelhante ao descrito por a Pereira et al. (2010) (30,8%). A ausência de associação entre a detecção de anticorpos anti-*Bartonella* spp. e os diferentes desfechos

obtidos para o tratamento da esporotricose felina era esperada, pois como visto na literatura disponível, os gatos geralmente permanecem clinicamente saudáveis quando infectados naturalmente pelo agente (Chomel et al., 2009).

A população de gatos com esporotricose investigada neste estudo pode ser considerada uma potencial fonte de infecção para *Bartonella* spp., indicando a importância de uma investigação laboratorial minuciosa em casos humanos de lesões cutâneas em decorrência de arranhadura ou mordedura de gatos, de modo a realizar o diagnóstico rápido e preciso, atentando para a possibilidade de co-infecção destas duas zoonoses importantes no Rio de Janeiro.

7. CONCLUSÕES

- Nos dois grupos de animais (com esporotricose e sem lesões cutâneas aparentes) foi encontrada alta prevalência de anticorpos anti-*Bartonella*, independente da idade, faixa etária, sexo e *status* sorológico para FIV e FeLV, indicando que há circulação de *Bartonella* spp. em nossa região;
- A presença de anticorpos anti-*Bartonella* spp. não influenciou no desfecho do tratamento da esporotricose felina;
- A população de gatos com esporotricose investigada neste estudo pode ser considerada uma potencial fonte de infecção para *Bartonella* spp., indicando a possibilidade de ocorrência de co-infecção em humanos no Rio de Janeiro.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson BE, Newman MA. *Bartonella* spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev 1997; 10(2):203-219.

Angelakis E, Billeter S, Breitschwerdt EB, Chomel BB, Raoult D. Potential for tick-bourne bartonellosis. Emerg Infect Dis 2010; 16(3):385-391.

Baroni FA, Campos SG, Direito GM. A cat sporotrichosis case. Rev Bras Med Vet 1998; 20(1):25-27.

Barr, F. Feline Leukemia Vírus. J Small Anim Pract 1998; 39(1):41-43.

Barros MB, 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: 529-535.

Barros MB, Costa DL, Schubach TM, do Valle AC, Lorenzi NP, Teixeira JL et al. Endemic of zoonotic sporotrichosis: profile of cases in children. Pediatr Infect Dis J 2008a; 27(3):246-250.

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. Epidemiol. Infect. 2008b; 136:1192–1196.

Barros MB, de Almeida Paes R, Schubach AO. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. Clin Microbiol Rev 2011; 24(4):633-654.

Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, Sisler CL, Chan DS, Vencent JM, et al. Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. Pediatr Infect Dis J 1998; 17(6):447-452.

Billeter SA, Kasten RW, Killmaster LF, Breitschwerdt EB, Levin ML, Levy MG, et al. Experimental infection by capillary tube feeding of *Rhipicephalus sanguineus* with *Bartonella vinsonii* subspecies *berkhoffii*. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2012; 35(1):9-15.

Bortoli CP, André MR, Seki MC, Pinto AA, Machado STZ, Machado RZ. Detection of hemoplasma and *Bartonella* species and co-infection with retroviruses in cats subjected to a spaying/neutering program in Jaboticabal, SP, Brazil. Rev Bras Parasitol Vet 2012; 21(3):219-223.

Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic Bartonella infections. Vet Res 2005; 36:383-410.

Braga MSCO, Diniz PPVP, André MR, Bortoli CP, Machado RZ. Molecular characterization of *Bartonella* species in cats from São Luís, state of Maranhão, north-eastern Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2012; 107(6):772-777.

Breitschwerdt EB, Maggi RG, Sigmon B, Nicholson WL. Isolation of *Bartonella quintana* from a woman and a cat following putative bite transmission. *J Clin Microbiol* 2007; 45:270–272.

Breitschwerdt EB, Maggi RG, Chomel BB, Lappin MR. Bartonellosis: an emerging infectious disease of zoonotic importance to animals and human beings. *J Vet Emerg Crit Care* 2010; 20(1): 8-30.

Brenner DJ, O'Connor S, Winkler HH, Steigerwalt AG. Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb.nov. and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*. *Int J Syst Bacteriol* 1993; 43(4):777-786.

Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med* 1999; 340(3):184–189.

Buchmann AU, Kershaw O, Kempf VA, Gruber AD. Does Feline leukemia virus pave the way for *Bartonella henselae* infection in cats? *J Clin Microbiol* 2010; 48(9):3295–3300.

Chang CC, Chomel BB, Kasten RW, Romano V, Tietze N. Molecular evidence of *Bartonella* spp. in questing adult *Ixodes pacificus* ticks in California. *J Clin Microbiol* 2001; 39:1221–1226.

Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, Chi B, Yamamoto K., Roberts-Wilson J, et al. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. J Clin Microbiol 1996; 34(8):1952-1956.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB. Cat scratch disease and other zoonotic *Bartonella* infections. J Am Vet Med Assoc 2004; 224:1270–1279.

Chomel BB, Boulouis H, Maruyama S, Breitschwerdt EB. *Bartonella* spp. in pets and effect on human health. Emerg Infect Dis 2006; 12(3):389-394.

Chomel BB, Boulouis HJ, Breitschwerdt EB, Kasten RW, Vayssier-Taussat M, Birtles RJ, et al. Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. Vet Res 2009; 40:29.

Chomel BB, Kasten RW. Bartonellosis, an increasingly recognized zoonosis. J Appl Microbiol 2010; 109(3):743-750.

Chondrogiannis K, Vezakis A, Derpapas M, Melemenis A, Fragulidis G. Seronegative cat scratch disease diagnosed by PCR detection of *Bartonella henselae* DNA in lymph node samples. Braz J Infect Dis 2012; 16(1): 96-99.

Costa PSG, Brigatte ME, Greco DB. Antibodies to *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, and *Ehrlichia chaffeensis* among healthy population in Minas Gerais, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005; 100: 853-859.

Crissiuma A, Favacho A, Gershony L, Mendes-de-Almeida F, Gomes R, Mares-Guia A, et al. Prevalence of *Bartonella* species DNA and antibodies in cats (*Felis catus*) submitted to a spay/neuter program in Rio de Janeiro, Brazil. *J Feline Med Surg* 2010; 13(2):149-151.

Curi LLA, Machado D, Heringer G, Campos WR, Lamas C, Rozentel T, et al. Cat-scratch disease: ocular manifestations and visual outcome. *Int Ophthalmol* 2010; 30(5):553-558.

Debré R, Lamy M, Jammet M, Costil L, Mozziconi P. La maladie des griffes de chat. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1950; 66:76–79.

Donadel K, Reinoso Y, Oliveira J, Azulay R. Esporotricose: revisão. *An Bras Dermatol* 1993; 68:45-52.

Dolan MJ, Wong MT, Regnery RL, Jorgensen JH, Garcia M, Peters J, et al. Syndrome of *Rochalimaea henselae* adenitis suggesting cat scratch disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:331-336.

Dunham SP, Graham E. Retroviral Infections of Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38(4):879-901.

Dunstan RW, Langham RF, Reimann KA, Wakenell PS. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15(1):37-45.

Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F, Lavilla-Oiz A, Bove-Guri M. Case Report Neuroretinitis Caused by *Bartonella henselae* (Cat-Scratch Disease) in a 13-Year-Old Girl. *Int J Pediatr* 2010; 2010:1-3.

Favacho ARM, Kitada AAB, Roger I, Varon A, Gomes R, Pessoa Jr. Adonai, Barreira JD, Pereira SA, Lemos ERS. *Bartonella henselae*: First case of cat-scratch disease, confirmed by molecular analysis, in an AIDS patient in the state of Rio de Janeiro, Brazil [Apresentação na 7th International Conference on *Bartonella* as Animal and Human Pathogens; 2012 april 25-28; Raleigh, North Carolina, USA].

Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond Cat Scratch Disease: Widening Spectrum of *Bartonella henselae* Infection. *Pediatrics* 2008; 121(5):e1413-e1425.

Gremião I, Schubach T, Pereira S, Rodrigues A, Honse C, Barros M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust Vet J* 2011;89(9):346-351.

Harms A, Dehio C. Intruders below the Radar: Molecular Pathogenesis of *Bartonella* spp. *Clin. Microbiol. Rev* 2012;25:42-78

Hartmann K, Werner RM, Egberink H, Jarrett O. Comparison of six in-house tests for the rapid diagnosis of feline immunodeficiency and feline leukaemia virus infections. *Vet Rec* 2001; 149(11):317-320.

Hartmann K. Clinical aspects of feline immunodeficiency and feline leukemia virus infection. *Vet Immunol Immunopathol* 2011; 143(3-4):190-201.

Hiruma M, Katoh T, Yamamoto I, Kagawa S. Local hyperthermia in the treatment of sporotrichosis. *Mykosen* 1987; 30:315-321.

Jarrett WF, Martin WB, Crichton GW, Dalton RG, Stewart MF. Transmission experiments with leukemia (lymphosarcoma). *Nature* 1964a; 202:566-567.

Jarrett WF, Crawford EM, Martin WB, Davie F. A virus-like particle associated with leukemia (lymphosarcoma). *Nature* 1964b; 202:567-569.

Kauffman CA. Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29(2):231-236.

Kauffman CA, Bustamante B, Chapman SW, Pappas PG. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10):1255–1265.

Kelly P, Rolain J-M, Maggi R, Sontakke S, Keene B, Hunter S, et al. *Bartonella quintana* endocarditis in dogs. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1869-1872.

Koehler JE, Tappero JW. Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17(4):612-624.

Kordick DL, Papich MG, Breitschwerdt EB. Efficacy of Enrofloxacin or Doxycycline for Treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(11):2448-2455.

Kosec M, Lavarello R, Gilman RH, Delgado J, Maguiña C, Verástegui M, et al. Natural history of infection with *Bartonella bacilliformis* in a nonendemic population. J Infect Dis 2000; 182(3):865-872.

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

La Scola B, Raoult D. Serological Cross-Reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*. J Clin Microbiol 1996; 34(9):2270-2274.

La VD, Tran-Hung L, Aboudharam G, Raoult D, Drancourt M. *Bartonella quintana* in domestic cat. Emerg Infect Dis 2005; 11:1287-1289.

Lamas C, Favacho A, Ramos RG, Santos MS, Ferravoli GI, Weksler C, et al. *Bartonella* Native Valve Endocarditis: The First Brazilian Case Alive and Well. Braz J Infect Dis 2007; 11(6):591-594.

Lamas C, Curi A, Bóia MN, Lemos ERS. Human bartonellosis: seroepidemiological and clinical aspects with emphasis on data from Brazil - a review. Mem Inst Oswaldo Cruz 2008; 103(3):221-235.

Lamas C, Mares-Guia MA, Rozental T, Moreira N, Favacho AR, Barreira J, et al. *Bartonella* spp infection in HIV positive individuals, their pets and ectoparasites in Rio de Janeiro, Brazil: serological and molecular study. Acta Trop 2010; 115(1-2):137-141.

Lamps LW, Scott MA. Cat-scratch disease: historic, clinical, and pathologic perspectives. *Am J Clin Pathol* 2004; 121 Suppl, S71-S80.

Lee IT, Levy JK, Gorman SP, Crawford PC, Slater MR. Prevalence of feline leukemia virus infection and serum antibodies against feline immunodeficiency virus in unweaned free-roaming cats. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 220(5):620-622.

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

Loureiro VS, Hagiwara M. Levantamento de anticorpos anti-*Bartonella henselae* em felinos domiciliados na cidade de São Paulo, Estado de São Paulo e sua importância em saúde pública. *Rev Bras Ciênc Vet* 2007; 14(1):39-42.

Lutz A, Splendore A. Sobre uma micose observada em homens e ratos. *Rev méd S Paulo* 1907; 21:433-450.

Magalhães RF, Pitassi LHU, Salvadego M, de Moraes AM, Barjas-Castro ML, Velho PENF. *Bartonella henselae* survives after the storage period of red blood cell units: is it transmissible by transfusion? *Transfus Med* 2008; 18(5):287-291.

Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D. Serological Cross-Reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* Species: Implications for Diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35(9):2283-2287.

McNee JW, Renshaw A, Brunt EH. "Trench fever": a relapsing fever occurring with the British forces in France. *Br. Med. J.* 1916; 12:225-234.

Oliveira MME, 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):257-267.

O'Rourke LG, Pitulle C, Hegarty BC, Kraycirik S, Killary KA, Grosenstein P, et al. *Bartonella quintana* in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1931-1934.

Parinaud H. Conjunctivite infectieuse transmise par les animaux. *Ann d'Oculistique* 1889; 101:252-253.

Pedersen NC. Virologic and immunologic aspects of feline infectious peritonitis virus infection. *Adv Exp Med Biol* 1987; 218:529-550.

Pereira SA, Schubach TM, Gremião ID, Silva DT, Figueiredo FB, Assis NV. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. *Acta Sci Vet* 2009; 37(4):331-341.

Pereira SA, Passos SRL, Silva JN, Gremião IDF, Figueiredo FB, Teixeira JL, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Vet Rec* 2010; 166(10):290-294.

Pereira SA, Menezes RC, Gremiao ID, Silva JN, Honse CO, Figueiredo FB. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2011; 13(4):220-223.

Ramos Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. *Clin Dermatol* 2007; 25(2):181-187.

Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE III, Rodrigues-Barradas MC, Jones DC, Carr JH. Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 1992; 30(2):265-274.

Reis EG, Gremião IDF, Kitada AAB, Rocha RFDB, Castro VSP, Barros MBL, et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2012; 14(6):399-404.

Ribeiro ASA, Bisol T, Menezes MS. Síndrome oculoglandular de Parinaud causada por esporotricose. *Rev Bras Oftalmol.* 2010; 69(5): 317-322.

Ricketts WE. Clinical manifestations of Carrión's disease. *Arch Intern Med* 1949; 84(5):751-781.

Rippon J. Sporotrichosis. *Medical Mycology - The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company 1988; 325-352.

Rolain JM, Gouriet F, Enea M, Aboud M, Raoult D. Detection by Immunofluorescence Assay of *Bartonella henselae* in Lymph Nodes from Patients with Cat Scratch Disease. Clin Diagn Lab Immunol 2003; 10(4):686-691.

Rolain JM, Franc M, Davoust B, Raoult D. Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *Rickettsia felis*, and *Wolbachia pipientis* in cat fleas, France. Emerg Infect Dis 2003; 9:338-342.

Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for Treatment of Human Infections Caused by *Bartonella* Species. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(6):1921-1933.

Rosser E, Dunstan R. Sporotrichosis. In: Greene CE, editor. Infectious diseases of the dog and cat. 3 rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.

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

Schubach TMP, Schubach A. Sporotrichosis of cat and dog - review. Clin Vet 2000; 29:21-24.

Schubach TM, Schubach A, Okamoto T, Barros MB, Figueiredo FB, Cuzzi T. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). J Am Vet Med Assoc 2004; 224(10):1623-1629.

Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:129–133.

Scott D, Miller W, Griffin C. Doenças fúngicas da pele. In: Scott D, Muller G, Griffin C, editors. *Muller & Kirk - Dermatologia de pequenos animais*. 5th ed. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda; 1996. p. 301-369.

Slater LN, Welch DF, Hensel D. A Newly Recognized Fastidious Gram-Negative Pathogen as a Cause of Fever and Bacteremia. *N Engl J Med* 1990; 323(23):1587-1593.

Souza HJM, Teixeira CHR, Graça RFS. Estudo epidemiológico de infecções pelo vírus da leucemia e/ou imunodeficiência felina em gatos domésticos do município do Rio de Janeiro. *Cin Vet* 2002; 36:14-21.

Souza AM, Almeida DNP, Guterres A, Gomes R, Favacho ARM, Moreira NS, et al. Bartonelose: análise molecular e sorológica em gatos do Rio de Janeiro - Brasil. *R Bras Ci Vet* 2010; 17(1):7-11.

Staggemeier R, Venker CA, Klein DH, Petry M, Spilki FR, Cantarelli VV. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in cats in the south of Brazil: a molecular study. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010; 105(7):873-878.

Telford III SR, Wormser GP. *Bartonella* spp. transmission by ticks not established. *Emerg Infect Dis* 2010; 16(3):379-384.

Welsh RD. Sporotrichosis. *J Am Vet Med Assoc* 2003; 223(8):1123-1126.

Yamamoto JK, Hansen H, Ho EW, Morishita TY, Okuda T, Sawa TR, et al. Epidemiologic and clinical aspects of feline immunodeficiency virus infection in cats from the continental United States and Canada and possible mode of transmission. *J Am Vet Med Assoc* 1989; 194(2):213-220.

Yoshioka CRM, Alves RSC, Gilio AE, Ragazzi SLB, Hsin SH, Simões AB, et al. Estado de mal epiléptico como apresentação da doença da arranhadura do gato: relato de caso com revisão bibliográfica. *Pediatria (São Paulo)* 2005; 27(4): 294-302.

ANEXOS

ANEXO A – Certificado de licença obtido na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/FIOCRUZ.



MINISTÉRIO DA SAÚDE / FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
VICE-PRESIDÊNCIA DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO
Comissão de Ética no Uso de Animais
CEUA-FIOCRUZ

CERTIFICADO

Certificamos que o protocolo intitulado :

" Esporotricose Felina: Estudo Terapêutico na Região Metropolitana do Rio de Janeiro. "


número P-307/06, proposto por Sandro Antônio Pereira, foi licenciado pelo N° L-041/06.

Sua licença de N° L-041/06 autoriza o uso anual de :

- 65 *Felis catus*

Esse protocolo está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi APROVADO pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA - FIOCRUZ). Na presente formatação, este projeto está licenciado e tem validade até 27 de dezembro de 2010.

Rio de Janeiro, 25/09/2008


Dra. Norma Vollmer Labarthe
Coordenadora da CEUA
FIOCRUZ

ANEXO B – Termo aditivo ao Certificado de licença obtido na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA)/FIOCRUZ.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Vice-presidência de Pesquisa e
Laboratórios de Referência



Comissão de Ética
no Uso de Animais

TERMO ADITIVO AO CERTIFICADO DE LICENÇA Nº L-041/06

A Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA, em atenção à solicitação do Dr. **SANDRO ANTONIO PEREIRA**, autoriza o presente Aditivo para prorrogação de 1 ano da licença L-041/06, referente ao protocolo 0307/06 “**Esporotricose Felina: Estudo Terapêutico na Região Metropolitana do Rio de Janeiro**”

A validade deste Aditivo é 27 de dezembro de 2011.

Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2010.

Octavio Augusto França Presgrave

Coordenador da CEUA/FIOCRUZ

Comissão de Ética no Uso de Animais
Av. Brasil, 4036 – Prédio da Expansão – sala 200 – Manguinhos – Rio de Janeiro / RJ
Telefone: (21) 3882.9192 e-mail: ceua@fiocruz.br