

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



Instituto Nacional de Infectologia

Evandro Chagas

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

GABRIELA REIS PEREIRA DE OLIVEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS À TERBINAFINA EM CÃES E GATOS COM
ESPOROTRICOSE**

Rio de Janeiro

2019

GABRIELA REIS PEREIRA DE OLIVEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS À TERBINAFINA EM CÃES E GATOS COM
ESPOROTRICOSE**

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

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

Rio de Janeiro

2019

Pereira-Oliveira, Gabriela Reis.

Reações adversas à terbinafina em cães e gatos com esporotricose /
Gabriela Reis Pereira-Oliveira. - Rio de Janeiro, 2019.
92 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Nacional de Infectologia Evandro
Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2019.

Orientador: Sandro Antonio Pereira.

Co-orientadora: Isabella Dib Ferreira Gremião.

Bibliografia: f. 63-81

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

GABRIELA REIS PEREIRA DE OLIVEIRA

**REAÇÕES ADVERSAS À TERBINAFINA EM CÃES E GATOS COM
ESPOROTRICOSE**

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

Orientadores: Dr Sandro Antonio Pereira

Dra Isabella Dib Ferreira Gremião

Aprovada em: 19/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Lusiele Guaraldo

Doutora em Farmacologia

Fundação Oswaldo Cruz

Dayvison Francis Saraiva Freitas

Doutor em Medicina

Fundação Oswaldo Cruz

Fábio Otero Ascoli

Doutor em Ciências Biológicas

Universidade Federal Fluminense

Ao meu avô Paulo “Paulinho” Dias Pereira (*in memoriam*), que me ensinou o amor incondicional aos animais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus orientadores, Dr Sandro Antonio Pereira e Dra Isabella Dib Ferreira Gremião, por terem me acolhido e por terem confiado a mim este trabalho. Agradeço por toda paciência, dedicação, confiança, amizade e aprendizado ao longo desses anos de convívio. Muito obrigada por tudo!

À Dra Lusiele Guaraldo pelo acompanhamento, sugestões, correções, atenção e carinho em todas as etapas deste estudo.

A toda equipe do Lapclin-Dermzoo, Dr Rodrigo Menezes, Paula Viana, Anna Figueiredo, Isabela Maria, Artur Velho, Monique Campos, Renato Orsini, Adilson Almeida, Thais, Emília, a todos que fazem parte desta grande família.

Aos meus colegas de turma Juliana Viana, William Kost, Andressa Evelyn e Yasmin Santos. Obrigada pela amizade, por toda ajuda, pelo ombro amigo (várias vezes) e pela força durante essa caminhada longa do mestrado.

A toda minha família, principalmente meus pais Lilia e Sérgio por todo apoio e motivação desde o início dos meus estudos. Ao meu querido e amado pai, que mesmo durante a batalha contra uma doença horrorosa, conseguiu me apoiar e demonstrar carinho. Não sei o que seria sem vocês. Amor de outras vidas.

À minha amada “vovózinha” Maria José Reis Pereira (*in memoriam*) só tenho que agradecer por todo carinho, amor, cuidado e atenção comigo. Sei que sempre estará ao meu lado. Amo eternamente.

Ao Rodrigo Testa, por todo apoio ao meu sonho, paciência e carinho durante o último ano do mestrado. Muito obrigada pelo amor e por estar ao meu lado mesmo nas horas mais difíceis.

Aos meus filhos de quatro patas Lulu, Leocádia, Pereba, Jeremias e Eusébio, pela companhia, amor, carinho e inspiração para a realização de um trabalho com os animais que tanto amo.

A todos da equipe da pós-graduação, incluindo os funcionários da coordenação, que sempre tiveram paciência em esclarecer dúvidas e resolver problemas, e aos professores, por todos os ensinamentos.

Ao Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas pela bolsa concedida em 2018.

“Dream on, dream until your dreams come true...”

(Dream on, Aerosmith)

PEREIRA-OLIVEIRA, G.R. **Reações adversas à terbinafina em cães e gatos com esporotricose.** 92f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2019.

RESUMO

A esporotricose é uma micose subcutânea causada por espécies patogênicas do gênero *Sporothrix*. Desde 1998, um elevado número de casos de esporotricose em seres humanos, cães e gatos vem ocorrendo na região metropolitana do Rio de Janeiro. Atualmente, os medicamentos mais utilizados no tratamento da esporotricose em animais são o itraconazol, o cetoconazol e o iodeto de potássio, sendo o primeiro o de eleição. Em seres humanos, a terbinafina é efetiva e segura no tratamento da esporotricose. As principais reações adversas a medicamentos (RAMs) relacionadas à terbinafina em humanos são gastrointestinais. Entretanto, não existem estudos conclusivos sobre a efetividade e a segurança deste medicamento para o tratamento da esporotricose em cães e gatos. O objetivo deste estudo foi detectar e caracterizar as RAMs relacionadas ao uso da terbinafina em cães e gatos com esporotricose. Foi realizado um estudo prospectivo, descritivo, com a coleta de dados durante o acompanhamento de 13 cães e 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas/Fiocruz, de abril de 2017 até dezembro de 2018. O acompanhamento foi realizado durante as consultas mensais de revisão, utilizando instrumento específico de coleta de dados. As RAMs registradas foram ainda classificadas segundo o sistema-órgão afetado, gravidade e causalidade (sistema ABON), de acordo com as diretrizes de farmacovigilância veterinária da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Dos 48 gatos incluídos, 26 (54,2%) apresentaram RAMs à terbinafina, totalizando 69 RAMs. A maioria das RAMs (95,7%) acometeu o sistema gastrointestinal, sendo a hiporexia a mais frequente (36,2%). A maioria das RAMs (65,2%) foi considerada de gravidade leve, e de causalidade provável (61%). Nos cães, a frequência de RAMs foi inferior em relação à observada nos gatos (15,4%), totalizando 11 RAMs, todas relacionadas ao sistema gastrointestinal, sendo a hiporexia também a mais frequente (36,4%). Houve predomínio de RAMs de gravidade moderada (72,7%), e de causalidade provável (63,6%). As RAMs foram em sua maioria reversíveis após o uso de medicamentos hepatoprotetores ou interrupção temporária do tratamento, sem causar danos graves aos animais, sugerindo que a terbinafina é um medicamento seguro.

Palavras-chave: Esporotricose, cães, gatos, terbinafina, efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos.

PEREIRA-OLIVEIRA, G.R. **Adverse reactions to terbinafine in dogs and cats with sporotrichosis.** 92f. Dissertação [Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2019.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by pathogenic species of the genus *Sporothrix*. Since 1998, a large number of cases of sporotrichosis in humans, dogs and cats have been occurring in the metropolitan region of Rio de Janeiro. Currently, the most commonly used drugs in the treatment of sporotrichosis in animals are itraconazole, ketoconazole and potassium iodide, the first being the one of choice. In humans, terbinafine is effective and safe in the treatment of sporotrichosis. The main adverse drug reactions (ADRs) related to terbinafine in humans are gastrointestinal. However, there are no conclusive studies on the efficacy and safety of this drug for the treatment of sporotrichosis in dogs and cats. The aim of this study was to detect and characterize the ADRs related to the use of terbinafine in dogs and cats with sporotrichosis. A prospective, descriptive study was carried out with the collection of data during the follow-up of 13 dogs and 48 cats with sporotrichosis treated with terbinafine in the Laboratory of Clinical Research in Dermatозoonoses in Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases/Fiocruz, from April 2017 through December 2018. Follow-up was carried out during the monthly review consultations, using specific instrument of data collection. The registered ADRs were also classified according to the affected organ system, severity and causality (ABON system), according to the pharmacovigilance guidelines of the European Medicines Agency (EMA). From the total of 48 cats included, 26 (54.2%) had ADRs to terbinafine, totaling 69 ADRs. Most ADRs (95.7%) affected the gastrointestinal system, with hyporexia being the most frequent (36.2%). The majority of ADRs (65.2%) were considered of mild severity, and of probable causality (61%). In dogs, the frequency of ADRs was lower than that observed in cats (15.4%), totaling 11 ADRs, all related to the gastrointestinal system, with hyporexia being the most frequent (36.4%). There was a predominance of ADRs of moderate severity (72.7%), and of probable causality (63.6%). ADRs were mostly reversible after the use of hepatoprotective drugs or temporary discontinuation of treatment without causing serious damage to animals, suggesting that terbinafine is a safe drug.

Keywords: Sporotrichosis, dogs, cats, terbinafine, drug-related side effects and adverse reactions.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Estrutura química da terbinafina [(2 <i>E</i>)-6,6-dimetil-hept-2-en-4-in-1-il](metil)(nafatalen-1-ilmetil)amina (C ₂₁ H ₂₅ N).....	29
Quadro 1: Classificação de gravidade das reações adversas a medicamentos (RAMs) adaptada das diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), 2007.....	39
Figura 2: Desfechos dos 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018)	44
Figura 3: Causalidade das RAMs (n=69) segundo o sistema “ABON” (EMA, 2013), em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	48
Figura 4: Curva de Kaplan-Meier descrevendo a distribuição do tempo em dias até a ocorrência da primeira RAM em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	50
Figura 5: Curvas de análise de sobrevida de Kaplan-Meier descrevendo a distribuição do tempo em dias até a ocorrência da primeira RAM, relacionada a variáveis sexo, idade, peso, sinais respiratórios e acesso à rua, em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	51
Figura 6: Desfechos dos 13 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina assistidos no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	53
Quadro 2: Características clínicas, demográficas e ocorrência de RAM em 13 cães com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas e epidemiológicas de 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	43
Tabela 2: Características clínicas e demográficas de 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina segundo a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs); Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	46
Tabela 3: Gravidade das reações adversas à terbinafina em 26 gatos com esporotricose; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	47
Tabela 4: Reações adversas à terbinafina em 26 gatos com esporotricose de acordo com a classificação de causalidade segundo o sistema “ABON” (EMA, 2013); Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	49
Tabela 5: Características clínicas e demográficas de 13 cães com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).....	52

LISTA DE APÊNDICE E ANEXOS

Apêndice A - Formulário de acompanhamento.....	83
Anexo A - Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) – Gatos....	87
Anexo B - Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) – Cães.....	88
Anexo C - Questionário de Causalidade de RAM (tradução EMA, 2004).....	89
Anexo D - Categorias da Classificação “ABON” (tradução EMA, 2004).....	92

LISTA DE SIGLAS

CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
EMA	Agência Europeia de Medicamentos
Fiocruz	Fundação Oswaldo Cruz
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
Lapclin-Dermzoo	Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos
RAM	Reação Adversa a Medicamento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 ESPOROTRICOSE	17
1.2 HISTÓRICO	18
1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	19
1.4 ESPOROTRICOSE ZONÓTICA	21
1.5 ESPOROTRICOSE FELINA.....	22
1.6 ESPOROTRICOSE CANINA.....	23
1.7 DIAGNÓSTICO	24
1.8 ASPECTOS TERAPÊUTICOS	24
1.8.1 Iodetos	25
1.8.2 Azólicos.....	26
1.8.2.1 Cetoconazol	26
1.8.2.2 Itraconazol	27
1.8.3 Anfotericina B.....	28
1.8.4 Terbinafina	28
1.8.5 Outros tratamentos	32
1.9 FARMACOVIGILÂNCIA EM ANIMAIS	33
2 JUSTIFICATIVA	34
3 OBJETIVOS	35
3.1 OBJETIVO GERAL	35
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
4 METODOLOGIA	36
4.1 DESENHO DO ESTUDO	36
4.2 POPULAÇÃO	36

4.2.1 Critérios de inclusão.....	36
4.2.2 Critérios de exclusão.....	37
4.3 CRITÉRIOS PARA SUSPENDER, ENCERRAR O ESTUDO OU RETIRAR OS VOLUNTÁRIOS.....	37
4.4 DESFECHOS	37
4.5 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS UTILIZADOS	38
4.6 SEGUIMENTO TERAPÊUTICO.....	39
4.7 DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS.....	40
4.8 ANÁLISE DE DADOS.....	41
5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	42
6 RESULTADOS.....	43
6.1 GATOS.....	43
6.1.1 Reações Adversas à Terbinafina	44
6.2 CÃES.....	52
7 DISCUSSÃO	56
8 CONCLUSÕES	62
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
APÊNDICE.....	82
ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

1.1 ESPOROTRICOSE

A esporotricose é uma micose subcutânea que acomete seres humanos e animais causada por espécies patogênicas do gênero *Sporothrix* (RODRIGUES et al., 2014). *Sporothrix brasiliensis* é o principal agente etiológico da esporotricose no Brasil (RODRIGUES et al., 2013, SANCHOTENE et al., 2015). É classificada também como micose de implantação pois a infecção pode envolver outros locais além da pele e dos tecidos subcutâneos, como os vasos linfáticos, músculos, fáscias, cartilagens e ossos (QUEIROZ-TELLES et al., 2011).

A esporotricose ao longo dos anos foi atribuída a somente uma espécie, *Sporothrix schenckii* (BARROS et al., 2011). No entanto, alguns estudos moleculares demonstraram que *S. schenckii* constitui um complexo de sete espécies com interesse clínico, que são discriminadas filogeneticamente, como *S. schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. luriei* e *S. chilensis*. Contudo, melhorias recentes na taxonomia do *Sporothrix* levaram ao reconhecimento de quatro espécies dimórficas clinicamente relevantes: *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa*, e *S. luriei*, distante de clados ambientais que incluíam *S. chilensis*, *S. pallida* e *S. mexicana*, associadas a infecções ocasionais (MARIMON et al., 2006; MARIMON et al., 2007; MARIMON et al., 2008; OLIVEIRA et al., 2014; RODRIGUES et al. 2014b; RODRIGUES et al., 2016; SEYEDMOUSAVI et al., 2018).

Com distribuição geográfica universal, a esporotricose é mais comum em climas temperados e tropicais. A transmissão ocorre normalmente após a inoculação traumática do fungo através da pele, o qual está presente no solo, plantas e matéria orgânica em decomposição (RIPPON, 1988), e raramente por meio da inalação do esporo (LÓPEZ-ROMERO et al., 2011). Outra forma de transmissão é a zoonótica, que está relacionada principalmente à arranhadura, mordedura ou contato com exsudato das lesões cutâneas de gatos doentes (BARROS et al., 2011).

A esporotricose foi relatada em diferentes animais tais como: cães (MIGLIANO et al., 1963/1964), gatos (FREITAS et al., 1956; FREITAS et al., 1965), ratos (LUTZ & SPLENDORE, 1907), cavalos (DAVIS & WORTHINGTON, 1964; FISHBURN & KELLEY, 1967), chimpanzé (SALIBA et al., 1968), golfinho (MIGAKI et al., 1978), mulas (SALIBA et al., 1963), tatus (KAPLAN et al., 1982), búfalo (DALIS et al., 2014), dentre outros (RIPPON, 1988).

Há relatos da esporotricose em vários países, mas em nenhum os casos de esporotricose felina são tão numerosos como os descritos no Brasil, sobretudo na região do Rio de Janeiro, onde permanece como uma doença negligenciada, com o tratamento dos gatos ainda sendo uma tarefa desafiadora e de longo prazo (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2014).

1.2 HISTÓRICO

Em 1898 foi descrita pela primeira vez a esporotricose nos Estados Unidos, por Benjamin Schenck. Foi realizado o isolamento do fungo da lesão no dedo da mão direita de um paciente humano. Essa lesão se estendia até o braço, acompanhando os vasos linfáticos. O material da lesão foi cultivado pelo micologista Erwin F. Smith, o que permitiu o isolamento de um fungo pertencente ao gênero “*Sporothrichum*”, sendo descrito por Schenck como relacionado a *Sporotricha* (SCHENCK, 1898).

Após o ocorrido, em 1900, também nos Estados Unidos, Hektoen e Perkins relataram a doença em um menino com abscesso subcutâneo no dedo indicador, ocasionado por um acidente com o uso de um martelo. Posteriormente esse abscesso se transformou em uma lesão ulcerada no local. Surgiram também nódulos e linfangite. O cultivo do material da lesão levou ao isolamento de um fungo que era idêntico ao descrito por Schenck, denominado pelos autores de *Sporothrix schenckii* (HEKTOEN & PERKINS, 1900).

No Brasil, o primeiro relato da esporotricose em humanos foi realizado no início do século XX em São Paulo. Na época, também foi descrito o primeiro caso de infecção natural de esporotricose em ratos (LUTZ & SPLENDORE, 1907).

Terra e Rabelo descreveram o primeiro caso humano no Rio de Janeiro em 1912. Novos casos foram relatados nos estados da Bahia e Minas Gerais nesse

mesmo ano. Dois anos depois, foram descritos casos no Rio Grande do Sul e, em 1916, no Acre e Pernambuco (DONADEL et al., 1993). No Rio de Janeiro, o primeiro caso de esporotricose animal diagnosticado em uma mula foi relatado por Leão e colaboradores (1934).

A esporotricose naturalmente adquirida em gatos foi relatada pela primeira vez em Nova York, nos Estados Unidos, por Singer e Muncie (1952). Estes autores reportaram também um caso de um humano que possivelmente estava relacionado ao contato com um gato doente. No entanto, de Beurmann e colaboradores já haviam demonstrado antes a susceptibilidade dos gatos para a infecção por *S. schenckii* em 1909, de maneira experimental (DE BEURMANN et al., 1909).

O primeiro relato de um gato com esporotricose no Brasil, proveniente de Minas Gerais, foi descrito na década de 1950 (FREITAS et al., 1956). Posteriormente, estes mesmos autores relataram oito casos em gatos e 12 em cães, o que correspondeu à maior casuística do Brasil até os anos 2000 (FREITAS et al., 1965).

Em 1982 houve relato do primeiro surto relacionado à transmissão zoonótica em seres humanos previamente expostos a um gato com esporotricose nos Estados Unidos (READ & SPERLING, 1982). Até 1980, a maior casuística de transmissão zoonótica envolvendo cinco gatos e sete seres humanos foi descrita por Dunstan e colaboradores (1986) também nesse país.

Desde a década de 1980 foram descritos por Cruz e colaboradores (1983) casos isolados de esporotricose felina no Rio de Janeiro. Porém, somente em 1998 foi publicado o primeiro caso felino nessa região (BARONI et al., 1998).

1.3 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A esporotricose apresenta distribuição geográfica no mundo todo, com regiões endêmicas como Brasil, China, África do Sul, Peru, México e Uruguai. Com menor frequência a esporotricose ocorre na Austrália, Índia, Japão, Estados Unidos, Venezuela, Colômbia, Argentina, Bolívia, Chile e Guatemala. No presente, a doença é menos prevalente na Europa (BARROS et al., 2011; CHAKRABARTI et al., 2015; MADRID et al., 2009; PAPPAS et al., 2000; RODRIGUES et al., 2016; SONG et al., 2013; SOTO, 2015; TAKENAKA et al., 2014).

A esporotricose pode acometer qualquer pessoa, independentemente de idade ou sexo, porém, hábitos culturais, atividades ocupacionais e/ou recreativas podem aumentar a exposição e o risco à infecção (CHAKRABARTI et al., 2015). A caça ao tatu praticada por homens na Argentina, Uruguai e no sul do Brasil (ALVES et al., 2010; CONTI-DIAZ, 1989; RODRIGUES et al., 2014a), a agricultura que em sua maioria é exercida por mulheres na Índia, China e Japão (SONG et al., 2013; TAKENAKA et al., 2014), homens que exercem atividades de mineração na África do Sul (VISMER & HULL, 1997), e no Brasil, mulheres, donas de casa, que cuidam de gatos com esporotricose, e médicos veterinários e atividades correlatas (BARROS et al., 2010; BARROS et al., 2011; SILVA et al., 2012) são exemplos das muitas formas de transmissão e populações suscetíveis.

Sporothrix sp. é um fungo que merece destaque por sua ocorrência prevalente na forma de surtos (ZHANG et al., 2015). A ocorrência destes surtos por meio da transmissão zoonótica, em que o gato é uma fonte de infecção, é difícil de controlar, sendo esta diferenciação significativa para a saúde pública.

Há relatos no mundo todo de inúmeros surtos de esporotricose, com origem de uma fonte comum. Na década de 1940, na África do Sul, ocorreu a primeira grande epidemia de esporotricose em seres humanos, onde foram registrados em torno de 3.000 casos de pessoas que trabalhavam nas minas de ouro. Foi encontrado o fungo como saprófita na madeira de sustentação dos túneis das minas (HELM & BERMAN, 1947; QUINTAL, 2000). Depois da ocorrência dessa epidemia foram descritos apenas casos isolados e pequenos surtos da doença nessa região (GOVENDER et al., 2015; VISMER & HULL, 1997).

O maior surto de esporotricose humana nos Estados Unidos ocorreu na década de 1980, onde 84 trabalhadores de 15 estados contraíram a doença ao entrar em contato com um tipo de musgo, que estava colonizado com *Sporothrix* sp. (COLES et al., 1992).

Segundo Barros e colaboradores (2001) somente 13 casos humanos de esporotricose foram diagnosticados no INI/Fiocruz durante o período de 1987 a 1998. Após esse período, o número de casos foi crescendo: no período de 1997 até 2011, houve mais de 4.000 casos humanos (SILVA et al., 2012). Em relação aos casos de esporotricose animal na mesma instituição, foram descritos 4.703 casos felinos de 1998 a 2015 (GREMIÃO et al., 2017) e 244 caninos de 1998 a 2014 (BARROS et al.,

2010; GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2014; SCHUBACH et al., 2006; VIANA et al., 2015).

1.4 ESPOROTRICOSE ZOONÓTICA

A esporotricose é a micose subcutânea mais frequente na América Latina (COSTA et al., 1994), atingindo dimensões endêmicas no Brasil, especialmente no Rio de Janeiro (FREITAS et al., 2015; PEREIRA et al., 2014; SCHUBACH et al., 2008), onde desde 1998 está relacionada à transmissão zoonótica associada ao gato doente, acometendo particularmente regiões que possuem dificuldades socioeconômicas e ambientais (BARROS et al., 2010). O número de casos humanos tem aumentado continuamente há mais de 17 anos, superando os 5.000 casos registrados no INI/Fiocruz (GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2015).

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

O Rio de Janeiro é considerado atualmente como local hiperendêmico para esporotricose associada à transmissão por gatos doentes (FREITAS et al., 2015). Há casos de esporotricose felina e transmissão zoonótica em outras regiões do país, entretanto em menores proporções. Além de Minas Gerais (NOGUEIRA et al., 1995), São Paulo, Espírito Santo, Brasília e Rio Grande do Sul concentram as publicações relacionadas à doença com caráter zoonótico (GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2015).

Outra espécie animal envolvida na transmissão zoonótica é o tatu, no qual foi isolado *Sporothrix schenckii stricto sensu* (RODRIGUES et al., 2014a). Além disso, foram descritos outros casos de transmissão do fungo, por meio de mordidas e arranhaduras de outros animais como ratos, esquilos, cavalos e cães, porém não possuem potencial zoonótico significativo (PEREIRA et al., 2015).

Os animais mais acometidos pela esporotricose são os cães e gatos, apresentando uma ampla variedade de manifestações clínicas, desde lesão cutânea única até formas sistêmicas da doença. As lesões cutâneas mais observadas são

nódulos e úlceras, que podem ser acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, principalmente linfadenomegalia (localizada ou generalizada) e sinais respiratórios, como dispneia, espirros e rinorreia (PEREIRA et al., 2015).

1.5 ESPOROTRICOSE FELINA

O gato é o animal mais acometido pela esporotricose. Seu comportamento usual como esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, hábitos de caça, brigas na disputa da fêmea, suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar, e hábitos higiênicos, como enterrar suas fezes, os tornam mais expostos ao *Sporothrix* sp. (PEREIRA et al., 2015).

A esporotricose felina é uma doença com apresentação clínica de amplo espectro, variando de lesão cutânea única, a lesões cutâneas múltiplas e a forma sistêmica, a qual pode ser fatal. As lesões cutâneas mais frequentes são úlceras e nódulos. É comum a presença de lesões cutâneas múltiplas com acometimento de mucosa, principalmente de mucosa nasal. Linfadenomegalia (regional ou generalizada) e sinais respiratórios (espirros, dispneia e secreção nasal) são geralmente observados (PEREIRA et al., 2015). Entretanto, lesões cutâneas podem não estar presentes em alguns casos (SCHUBACH et al., 2004).

A evolução do tratamento da esporotricose em gatos depende do número e da localização das lesões, da presença de sinais respiratórios e quadro clínico geral (SCHUBACH et al., 2012). Gatos com esporotricose possuindo acometimento da mucosa nasal, tiveram um tempo médio de cura mais longo (REIS et al., 2016; SOUZA et al., 2018). Adicionalmente, Gremião e colaboradores (2015) observaram uma maior frequência de lesões refratárias à terapia antifúngica associada a casos de gatos com lesões na região nasal. A ocorrência de sinais respiratórios é associada com falha do tratamento e óbito (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2010; ROCHA et al., 2018; SOUZA et al., 2018).

O isolamento do fungo presente nas cavidades nasal e oral, bem como fragmentos de unhas, exsudato de lesões cutâneas e mucosas, órgãos internos e sangue de gatos (SCHUBACH et al., 2001; SCHUBACH et al., 2003a; SCHUBACH et al., 2003b; SCHUBACH et al., 2004), associado aos relatos de casos humanos de

esporotricose, representam a importância do gato como fonte de infecção (BARROS et al., 2010; FRANCESCONI et al., 2011; FREITAS et al., 2010; MACEDO-SALES et al., 2018; PEREIRA et al., 2010; PEREIRA et al., 2014; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

A adesão ao tratamento é outro fator que pode interferir na evolução do animal, bem como dificuldade na administração dos medicamentos antifúngicos por via oral ao gato e em manter o animal isolado. Esses fatores levam a um aumento do abandono do tratamento (BARROS et al., 2010).

O abandono do tratamento também pode ocorrer quando o tutor do gato não observa mais lesões no animal e decide então parar o tratamento, o que pode levar ao reaparecimento da doença, gerando obstáculos no processo de cura (CHAVES et al., 2013).

Além disso, nem sempre os gatos apresentam uma boa resposta terapêutica, por isso a cooperação e persistência do responsável pelo animal são essenciais para o sucesso do tratamento (GREMIÃO et al., 2015).

1.6 ESPOROTRICOSE CANINA

Há relatos que a infecção em cães ocorre pela introdução do fungo quando esses animais entram em contato com pedaços de madeira ou espinhos, sendo por isso comum em cães de caça (ROSSER & DUNSTAN, 2006). A infecção no cão também pode estar relacionada a um contato anterior com gatos infectados, em alguns casos oriundos da mesma residência (SCHUBACH et al., 2006). Até o momento, não houve relatos de transmissão zoonótica de *Sporothrix* sp. de cães infectados no Rio de Janeiro (GREMIÃO et al., 2017).

De uma maneira geral, a esporotricose nos cães é caracterizada por lesões cutâneas nodulares e/ou ulceradas com baixa carga fúngica, e os animais encontram-se em bom estado geral (SCHUBACH et al., 2012; SCOTT et al., 1996). Entretanto, em alguns casos, lesões cutâneas não estão presentes (WHITTEMORE & WEBB, 2007). Sinais extracutâneos, particularmente os sinais respiratórios (espirros, dispneia e rinorreia), são frequentes e, muitas vezes, relacionados a lesões de mucosa nasal (PEREIRA et al., 2015; SANTOS et al., 2007; SCHUBACH et al., 2006).

1.7 DIAGNÓSTICO

Para o diagnóstico definitivo da esporotricose o método de referência é o isolamento do fungo em meio de cultura (RIPPON, 1988). *Sporothrix* sp., na natureza ou em meio de cultura rico em nutrientes, à temperatura ambiente ou a 25°C, cresce na forma filamentosa; enquanto que em parasitismo ou em meio de cultura a 37°C, encontra-se na forma de levedura (KWON-CHUNG & BENNET, 1992).

Diferentes amostras biológicas podem ser coletadas para isolamento do fungo, de acordo com o tipo e a localização da lesão (SCHUBACH et al., 2002). Secreção nasal e exsudato de lesões cutâneas podem ser obtidos por meio de um *swab* estéril (SCHUBACH et al., 2003a). *Sporothrix* sp. também pode ser isolado de fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas obtidos por biópsia (SCHUBACH et al., 2004) e sangue (SCHUBACH et al., 2003b).

Uma importante ferramenta para o diagnóstico da esporotricose canina e felina é o exame histopatológico (MIRANDA et al., 2013; SILVA et al., 2018). A imunohistoquímica é um outro método que pode ser utilizado como diagnóstico complementar, que pode ser aplicado para melhorar a sensibilidade do diagnóstico histológico (MARQUES et al., 1992; MIRANDA et al., 2013). Esta técnica é também utilizada no diagnóstico da esporotricose canina e felina (MIRANDA et al., 2011; SILVA et al., 2018). Outro exame realizado na rotina para diagnóstico da esporotricose felina é o citopatológico (PEREIRA et al., 2011; SILVA et al., 2015; SILVA et al., 2018). Técnicas sorológicas têm sido recentemente estudadas como ferramentas auxiliares para o diagnóstico de seres humanos e gatos (BARROS et al., 2011; FERNANDES et al., 2011; RODRIGUES et al., 2015), porém até o momento não existem estudos em cães.

1.8 ASPECTOS TERAPÊUTICOS

Ao contrário do que é observado nos humanos, o tratamento da esporotricose felina representa um desafio, com um longo período de tratamento (PEREIRA et al., 2010). A cura, a falha terapêutica, a recidiva e as reações adversas a medicamentos

(RAMs) acontecem independentemente do esquema terapêutico utilizado (PEREIRA et al., 2010; SCHUBACH et al., 2004). Os medicamentos mais utilizados são o itraconazol e o iodeto de potássio, sendo o itraconazol considerado o de eleição (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012). O cetoconazol, iodeto de sódio, a terbinafina, a anfotericina B, a criocirurgia, a termoterapia local e a remoção cirúrgica das lesões cutâneas representam outras opções de tratamento (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2009).

Historicamente, o tratamento de escolha em cães tem sido relatado com administração oral de uma solução supersaturada de iodeto de potássio ou iodeto de sódio (ROSSER & DUNSTAN, 2006). Atualmente, itraconazol e cetoconazol são os medicamentos mais comumente utilizados no tratamento da esporotricose canina (SCHUBACH et al., 2012). Relatos em cães envolvendo o uso da terbinafina foram focados exclusivamente no tratamento da malasseziose e dermatofitose (MORIELLO, 2004; ROSALES et al., 2005), só havendo um relato de sucesso terapêutico com o uso da terbinafina no tratamento da esporotricose em dois cães (VIANA et al., 2017).

As RAMs mais descritas no tratamento da esporotricose em animais quando são utilizados os azóis e o iodeto de potássio envolvem alterações no trato gastrointestinal, sendo mais observada a ocorrência de hiporexia, anorexia, vômito e diarreia. Além disso, as elevações de enzimas hepáticas são frequentes (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

1.8.1 Iodetos

Os iodetos pertencem ao grupo químico dos iodetos inorgânicos. Em seres humanos, este composto após a ingestão é rapidamente absorvido pelo trato intestinal e distribuído para o espaço extracelular, com 90% da dose administrada por via oral excretada na urina (STERLING & HEYMANN, 2000). O mecanismo de ação antifúngica dos iodetos permanece desconhecido (KAUFFMAN, 1995), porém acredita-se que o iodeto de potássio atue por meio da modulação da resposta inflamatória (TORRES-MENDOZA et al., 1997) e aumento da resposta imune (GOUGEROT, 1950). Estudos *in vitro* sugeriram que pode haver dano celular da levedura por meio da conversão de iodeto de potássio em iodo. Essa conversão, por

alguma via desconhecida e em concentrações adequadas, poderia lesionar a levedura *in vivo* (TORRES-MENDOZA et al., 1997).

O iodeto de potássio foi considerado como terapia de eleição no tratamento da esporotricose felina durante vários anos (PEREIRA et al., 2009; REIS et al., 2012) e permanece uma alternativa para o tratamento da esporotricose humana (MACEDO et al., 2015), visto que possui baixo custo e é efetivo (STERLING & HEYMANN, 2000), principalmente em áreas endêmicas que são economicamente desfavorecidas (BUSTAMANTE & CAMPOS, 2004).

Reis e colaboradores (2012) descreveram o uso do iodeto de potássio com resultados satisfatórios no tratamento da esporotricose felina, obtendo cura clínica em 47,9% dos gatos, porém o uso de iodetos pode apresentar RAMs envolvendo o trato gastrointestinal, sendo frequente a ocorrência de hiporexia, anorexia, vômito e diarreia, além de elevações de enzimas hepáticas (REIS et al., 2012; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

Em 1983, Nusbaum e colaboradores descreveram pela primeira vez na literatura o uso do iodeto de sódio na esporotricose em gatos. Apesar de ser uma opção no tratamento da esporotricose felina, há poucos estudos com o uso desse medicamento, e a cura clínica foi descrita em alguns casos (CARVALHO et al., 2018; CROTHERS et al., 2009; SCHUBACH et al., 2004; SCHUBACH et al., 2012).

1.8.2 Azólicos

1.8.2.1 Cetoconazol

O cetoconazol é um derivado imidazólico que possui um amplo espectro de atividade antifúngica, atuando na inibição das enzimas oxidativas associadas ao citocromo P-450 (lanosterol 14- α demetilase), bloqueando a conversão de lanosterol em ergosterol, levando a uma alteração na permeabilidade da membrana da célula fúngica. Primariamente é fungistático, porém em altas concentrações possui ação fungicida (CATALÁN & MONTEJO, 2006; JAHAM et al., 2000). É bem absorvido pelo

trato gastrointestinal, porém precisa de um pH ácido para maior biodisponibilidade, e é melhor absorvido quando administrado com alimento. Possui distribuição na pele e tecido subcutâneo. As RAMs mais frequentes são anorexia, náusea e vômito (GREENE, 2012; JAHAM et al., 2000).

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

1.8.2.2 Itraconazol

O itraconazol é um derivado triazólico sintético, apresentando um largo espectro de ação nas micoses superficiais e sistêmicas (GREENE, 2012; NOBRE et al., 2002).

O itraconazol e o cetoconazol possuem mecanismos de ação semelhantes, sendo também o itraconazol um medicamento com ação primariamente fungistática, podendo ser fungicida em doses mais elevadas. Em razão disso, se não for administrada a dose fungistática por tempo suficiente, podem ocorrer recidivas (CATALÁN & MONTEJO, 2006). Embora apresente alta afinidade e seletividade pelas enzimas do citocromo celular fúngico (HEIT & RIVIERE, 1995), o itraconazol apresenta potencial hepatotóxico, sendo recomendado monitoramento das enzimas hepáticas durante o tratamento (GREENE, 2012). Adicionalmente, RAMs com alterações no trato gastrointestinal são frequentes, como hiporexia, anorexia, vômito e diarreia (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

Devido à sua efetividade e segurança, é considerado o medicamento de escolha para o tratamento da esporotricose felina e canina. Quando comparado ao cetoconazol, o itraconazol apresenta uma maior taxa de cura clínica, com menor frequência de RAMs gastrointestinais, em um menor período de tratamento (PEREIRA et al., 2010).

Mesmo sendo considerado o medicamento de escolha, em alguns casos não há resposta clínica satisfatória ao itraconazol devido a características inerentes do

animal, do tutor e seus cuidados com o animal (GREMIÃO et al., 2011; PEREIRA et al., 2010). Adicionalmente, o itraconazol é metabolizado pelo citocromo P450 isoenzima 3A4 no fígado, interagindo com vários fármacos, limitando o seu uso (ITRACONAZOLE. In: DRUGDEX® System electronic version, 2019).

1.8.3 Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico proveniente do actinomiceto *Streptomyces nodosus*. Possui ação fungistática quando administrada em doses baixas e ação fungicida em dose mais altas, sendo sua atividade farmacológica dose-dependente (PEREIRA et. al., 2009). Seu uso é recomendado no tratamento de micoses sistêmicas graves e outras micoses sistêmicas resistentes a imidazólicos (GREENE, 2012), além de formas disseminadas de esporotricose (DUNSTAN et al., 1986; PEASTON, 1993).

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

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

1.8.4 Terbinafina

A terbinafina, antifúngico do grupo das alilaminas (Figura 1), tem amplo espectro de ação *in vitro* e *in vivo* frente a fungos responsáveis por micoses superficiais. O fármaco apresenta natureza lipofílica e queratofílica, o que leva ao seu

acúmulo no tecido adiposo e queratina. A terbinafina não interfere no processo de produção de hormônios esteroides e tem pouco potencial de interação com outros fármacos (BUSTAMANTE & CAMPOS, 2011; VICKERS et al., 1999). Devido a essas características é considerado o antifúngico de eleição para o tratamento das dermatofitoses e onicomicoses (MEINERZ et al., 2007).

Como os azóis, as alilaminas são potentes inibidores da síntese do ergosterol, componente essencial das membranas das células fúngicas. A terbinafina inibe a enzima esqualeno epoxidase e bloqueia a conversão do esqualeno para lanosterol, levando à depleção do ergosterol na membrana celular fúngica. A inibição dessa enzima também causa acúmulo de esqualeno, que pode ser a causa da atividade fungicida. A inibição da esqualeno epoxidase não é mediada pelo citocromo P450, o que diferencia as alilaminas dos azóis. Além disso, diferentemente dos azóis, a terbinafina não afeta os níveis de cortisol ou testosterona, mesmo em altas doses (JAHAM et al., 2000).

Após administração oral, a terbinafina é bem absorvida (mais de 70%) e acumula-se na pele, nos cabelos/pelos e nas unhas, em concentrações associadas à atividade fungicida. As principais RAMs relacionadas à terbinafina em humanos são gastrointestinais, além de reações cutâneas sem gravidade e distúrbios musculoesqueléticos (artralgia e mialgia) (TERBINAFINE. In: DRUGDEX® System electronic version, 2017).

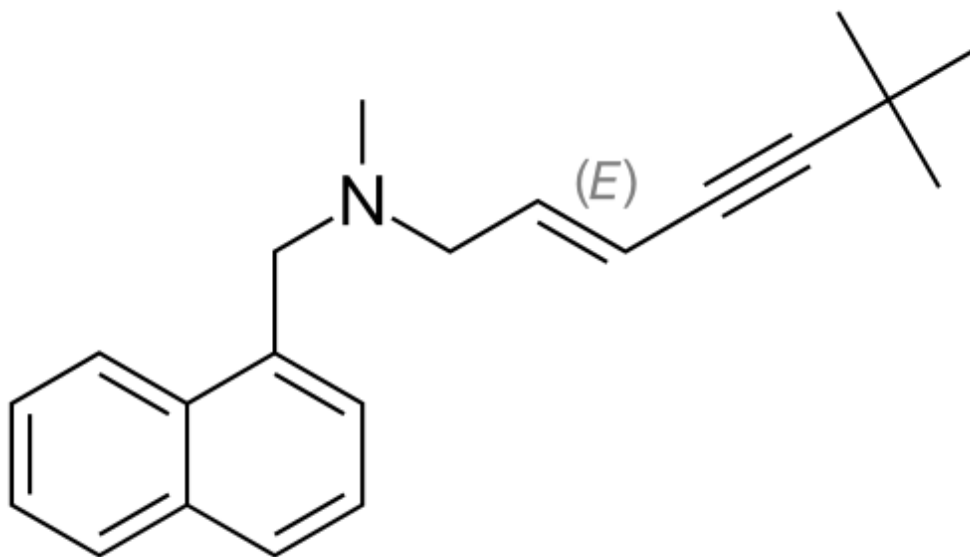


Figura 1: Estrutura química da terbinafina [(2*E*)-6,6-dimetil-hept-2-en-4-in-1-il](metil)(nafatalen-1-ilmetil)amina (C₂₁H₂₅N). Fonte: GOODMAN & GILMAN (2007).

Em relação ao uso da terbinafina no tratamento da esporotricose em humanos, foi realizado um estudo no qual a taxa de cura foi de 86% ao considerar tratamento exclusivo com terbinafina (dose de 250 mg a cada 24 horas), dentro de um período de 2 a 42 semanas, com tempo médio de 14 semanas. Seis (12%) apresentaram RAMs relacionadas à terbinafina, incluindo uma classificada como provavelmente relacionada (tratamento interrompido). As outras RAMs foram classificadas como possíveis (cinco pacientes), não exigindo a descontinuação do tratamento com terbinafina. Dor gástrica foi observada em dois pacientes (4,2%) e náusea em um paciente (2,1%) nas primeiras duas semanas de tratamento (FRANCESCONI et al., 2009).

Em um estudo comparativo entre terbinafina e itraconazol, a taxa de cura no grupo tratado com terbinafina, em uma dose diária de 250 mg foi alta (92,7%), sendo tão efetiva quanto no grupo do itraconazol, na dose de 100 mg a cada 24 horas (92%), com tempo médio de cura de 11,5 semanas. No que se refere à segurança, a terbinafina foi considerada segura e as RAMs relatadas não exigiram descontinuação de tratamento. Sintomas gastrointestinais foram as RAMs mais frequentes nos dois grupos, sendo observadas em menos de 5% dos pacientes (FRANCESCONI et al., 2011).

A terbinafina em cães e gatos é indicada no tratamento de outras doenças além da esporotricose, como dermatofitose, onicomicose, candidíase, aspergilose, blastomicose, criptococose, histoplasmose e malasseziose (GREENE, 2012; MORIELLO, 2004; NOBRE et al., 2002).

No que se refere às reações adversas à terbinafina, estudo com 10 gatos saudáveis mostrou a ocorrência de vômito em quatro, seguido por prurido facial e reação de hipersensibilidade cutânea em dois animais (FOUST et al., 2007). A administração da terbinafina com alimento pode prevenir os vômitos (GREENE, 2012). Foi observado aumento leve a moderado das enzimas hepáticas quando cães foram tratados para a esporotricose por 3 a 18 semanas (GREENE, 2012) com as doses terapêuticas (30 mg/kg a cada 24 horas) (GREENE, 2012; SCHUBACH et al., 2012),

Gatos infectados experimentalmente com *Microsporium canis*, recebendo dose de terbinafina de 30 a 40 mg/kg a cada 24 horas, obtiveram cura clínica após 126 dias de tratamento, apresentando poucas RAMs gastrointestinais como vômito atribuído à irritação da mucosa intestinal, o qual foi resolvido alimentando os gatos após a administração do medicamento. Os investigadores concluíram que não houve

diferença de efetividade em relação ao grupo controle não tratado e o tratado com doses baixas de terbinafina (10-20 mg/kg a cada 24 horas), concluindo que doses mais altas de terbinafina são necessárias para uma maior efetividade (KOTNIK, 2002).

Por outro lado, um estudo realizado com o uso de terbinafina na dose de 20 mg/kg a cada 24 horas em cães e gatos com dermatofitose foi efetivo, porém a frequência de RAMs foi 16,6%, sendo reação gastrointestinal em um cão e aumento das enzimas hepáticas em um gato, acompanhado de vômito. Esses efeitos foram transitórios, já que houve remissão após a suspensão do tratamento, o que leva a acreditar que estavam associados à administração da terbinafina (BALDA et al., 2007).

A terbinafina possui atividade sinérgica com outros medicamentos (GREENE, 2012). Foi relatada uma efetividade de 5,9% e 7,4% no tratamento da esporotricose felina, com terbinafina na dose de 30 mg/kg a cada 24 horas, e da associação desta com o itraconazol na dose 5 a 10 mg/kg a cada 24 horas, respectivamente (SCHUBACH et al., 2004).

Relatos de casos de cães envolvendo o uso de terbinafina foram focados exclusivamente no tratamento da malasseziose e dermatofitose (MORIELLO, 2004; ROSALES et al., 2005); há um só relato de sucesso terapêutico na literatura com o uso da terbinafina no tratamento da esporotricose canina (VIANA et al., 2017).

A terbinafina é o medicamento que apresenta excelente atividade *in vitro* frente a isolados de *Sporothrix* sp. provenientes de humanos, caninos e felinos (ALVARADO-RAMÍREZ & TORRES-RODRIGUEZ, 2007; BORBA-SANTOS et al., 2015; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2008; HAY, 1999; KOHLER et al., 2004; MEINERZ et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011; SILVEIRA et al., 2009; ZHANG et al., 2011).

Um estudo com 47 isolados de *S. brasiliensis* de gatos provenientes de um estudo clínico realizado no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz apresentou uma boa resposta *in vitro* da terbinafina, sugerindo a necessidade da realização de estudos terapêuticos com esse medicamento. Portanto, poderá ser verificada a correspondência dos resultados *in vitro* e *in vivo* nos casos de esporotricose felina (MACHADO, 2015); como já descrito na esporotricose humana, em que se utiliza a terbinafina para o tratamento das formas cutânea, linfocutânea e mucosa, apresentando resposta satisfatória ao tratamento (FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011; HEIDRICH et al., 2011; HULL & VISMER, 1992; KAUFMAN et al., 2007; SONG et al., 2010).

1.8.5 Outros tratamentos

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

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

Quando a temperatura é igual ou superior a 40°C, há inibição do crescimento do *Sporothrix* sp. (HIRUMA & KAGAWA, 1983; 1986). A termoterapia é indicada no caso de gestantes e pacientes com esporotricose, que apresentam reações adversas graves aos azólicos, iodetos ou terbinafina (BUSTAMANTE & CAMPOS, 2004). Honse e colaboradores (2010) relataram cura clínica de um gato com lesão cutânea por esporotricose após termoterapia local. O tratamento foi realizado duas vezes ao dia durante sete semanas. Porém, segundo os mesmos autores, seu uso é limitado, pois depende da localização das lesões, da colaboração do animal, do estabelecimento do momento adequado para suspensão da terapia e da dificuldade na determinação da temperatura adequada.

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

1.9 FARMACOVIGILÂNCIA EM ANIMAIS

De acordo com o conceito da Organização Mundial de Saúde (OMS), a farmacovigilância humana é definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de reações adversas ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. Cabe à farmacovigilância identificar, avaliar e monitorar a ocorrência dos eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos comercializados no mercado brasileiro, com o objetivo de garantir que os benefícios relacionados ao uso desses produtos sejam maiores que os riscos por eles causados (ANVISA, 2019).

O Brasil ainda não possui um Programa de Farmacovigilância Veterinária implantado como é observado nos Estados Unidos, União Europeia e Reino Unido, que utilizam formulários eletrônicos de notificação compulsória de RAMs e realizam estudos relacionados ao uso de medicamentos em animais (WOODWARD, 2005). Há uma proposta pela portaria SDA nº152/2008 do Ministério da Agricultura, que submeteu à consulta pública o Programa Nacional de Farmacovigilância Veterinária, o qual até o presente momento não foi implementado (FUSCO et al., 2010).

2 JUSTIFICATIVA

Estudos terapêuticos sobre esporotricose em animais são escassos e pouco se conhece sobre as RAMs ocasionadas pelos antifúngicos no tratamento desta micose em cães e gatos. A frequência de RAMs relacionadas aos antifúngicos na esporotricose em animais, principalmente gatos, é elevada quando são utilizados os azólicos, a anfotericina B e o iodeto de potássio (GREMIÃO et al., 2015; PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016).

A terbinafina é um fármaco alternativo, efetivo e seguro para o tratamento da esporotricose em seres humanos. Entretanto, não existem estudos conclusivos sobre a efetividade e a segurança deste medicamento para o tratamento da esporotricose em cães e gatos, bem como não há estudos sobre as RAMs relacionadas à terbinafina em animais com esporotricose.

Desde 1998, um elevado número de casos de esporotricose em cães e gatos vem ocorrendo na região metropolitana do Rio de Janeiro. A equipe de pesquisadores do Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz possui expertise no diagnóstico e na condução de estudos terapêuticos na esporotricose. Estudos desenvolvidos pelo grupo nos últimos 20 anos têm possibilitado ampliar o conhecimento sobre os aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e epidemiológicos desta micose e contribuído para auxiliar nas ações de prevenção e controle no Rio de Janeiro.

A realização de um estudo sobre as RAMs em animais com esporotricose tratados com terbinafina no cenário epidemiológico do Rio de Janeiro é uma oportunidade singular para ampliar o conhecimento do perfil de segurança deste medicamento e otimizar a terapêutica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Detectar e caracterizar as reações adversas relacionadas ao uso da terbinafina em cães e gatos com esporotricose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas e terapêuticas dos cães e gatos com esporotricose tratados com terbinafina;
- Descrever a frequência das reações adversas em cães e gatos com esporotricose em tratamento com terbinafina;
- Caracterizar as reações adversas à terbinafina quanto ao sistema-órgão afetado, gravidade e causalidade.

4 METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, longitudinal, descritivo, com a coleta de dados durante o acompanhamento de coortes de cães e gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo (INI/Fiocruz) no âmbito do estudo “Avaliação terapêutica da terbinafina na esporotricose canina e felina”.

4.2 POPULAÇÃO

A população do estudo foi constituída por cães e gatos com esporotricose em tratamento no Lapclin-Dermzoo (INI/Fiocruz) no período de abril de 2017 a dezembro de 2018.

Foi utilizada uma amostra de conveniência constituída por 13 cães e 48 gatos participantes de um estudo terapêutico que está sendo realizado simultaneamente no Lapclin-Dermzoo/INI (“Avaliação terapêutica da terbinafina na esporotricose canina e felina”).

4.2.1 Critérios de inclusão

- Cães e gatos com diagnóstico definitivo de esporotricose (isolamento de *Sporothrix* sp. em meio de cultura) em tratamento com terbinafina (30-60 mg/kg a cada 24 horas);
- Ausência de tratamento prévio com antifúngicos orais sistêmicos;

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

4.2.2 Critérios de exclusão

- Gestantes e nutrizes;
- Uso de corticoides e/ou antineoplásicos.

4.3 CRITÉRIOS PARA SUSPENDER, ENCERRAR O ESTUDO OU RETIRAR OS VOLUNTÁRIOS

- Em casos nos quais o tutor do animal retire o consentimento para participação no estudo terapêutico descrito acima;
- Gestação durante o estudo;
- Falha terapêutica.

4.4 DESFECHOS

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

4.5 PROCEDIMENTOS E TÉCNICAS UTILIZADOS

Os animais foram acompanhados durante as consultas mensais, com coleta de dados, a fim de se detectar as RAMs à farmacoterapia com terbinafina.

Os dados foram registrados em instrumento específico de coleta (Apêndice A) em cada consulta do animal, contendo campos para registro das RAMs ao tratamento com terbinafina, além de parâmetros clínicos, demográficos e terapêuticos (sexo, idade, espécie, estado clínico, farmacoterapia utilizada) importantes para a análise e caracterização das RAMs. Esses dados foram transcritos e organizados utilizando o banco de dados informatizado Epidata versão 3.1.

A duração máxima prevista de tratamento para cada grupo foi de sete meses (PEREIRA et al., 2010).

As RAMs assim identificadas foram classificadas segundo o sistema órgão afetado e gravidade.

Segundo a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), 2007, são consideradas RAMs graves aquelas que resultam em morte, em ameaça à vida, em incapacidade persistente ou significativa, anomalia congênita ou malformação ao nascimento, sinais prolongados ou permanentes. No presente estudo foi utilizado o critério da EMA modificado, sendo consideradas RAMs graves também aquelas que resultaram em suspensão definitiva do tratamento, RAMs moderadas as que resultaram em suspensão temporária do tratamento e RAMs leves foram aquelas que não necessitaram de suspensão do tratamento (Quadro 1).

Quadro 1. Classificação de gravidade das reações adversas a medicamentos (RAMs) adaptada das diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), 2007.

Gravidade das RAMs		
Leves	Moderadas	Graves
sinal passageiro ou leve; sem limitação de atividade; sem necessitar de suspensão do tratamento.	limitação de atividade leve a moderada; necessidade de intervenção com suspensão temporária do tratamento e/ou tratamento da RAM.	limitação de atividade importante; necessidade de intervenção com suspensão definitiva do tratamento.

As RAMs foram ainda avaliadas, após discussão sobre cada caso com a equipe responsável (dois médicos veterinários e duas farmacêuticas) até um consenso final, segundo a possível associação com o tratamento farmacológico (causalidade), utilizando o sistema “ABON” (EMA, 2013). O sistema classifica as reações nas categorias A=provável, B=possível, O=não classificável/não avaliável (faltam informações para a avaliação) e N= não relacionada ao produto veterinário medicinal (Anexo C e Anexo D).

4.6 SEGUIMENTO TERAPÊUTICO

Durante o tratamento com a terbinafina, os animais foram acompanhados mensalmente por exames clínicos. Os caninos e felinos foram fotografados em câmera digital em todas as visitas para registro e acompanhamento da evolução clínica.

Na ausência de resposta clínica satisfatória e RAMs após quatro semanas de tratamento, a dose foi ajustada para 40 mg/kg, 50 mg/kg ou 60 mg/kg (dose máxima) a cada 24h. Os animais que apresentaram RAMs classificadas como moderadas,

tiveram o medicamento interrompido temporariamente até a resolução dos sinais clínicos, com reintrodução de metade da dose, e nos casos de RAMs graves, a terbinafina foi suspensa definitivamente. Para os casos de falha terapêutica, estagnação do quadro clínico ou piora clínica, houve troca da terapia medicamentosa.

O critério adotado para definir cura clínica foi a cicatrização de todas lesões cutâneas e/ou mucosas e o desaparecimento completo dos sinais clínicos inicialmente apresentados. O tratamento foi mantido por mais um mês após a cura clínica, quando o animal recebeu alta.

4.7 DEFINIÇÃO DOS TERMOS UTILIZADOS

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

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

Emagrecimento: perda de peso igual ou maior a 10% em relação ao peso anterior.

Falha terapêutica: estagnação em oito semanas de tratamento ou piora do quadro clínico em qualquer momento.

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

Reação adversa a medicamento (RAM): “reação prejudicial e não intencional a produto veterinário medicinal que ocorre em doses normalmente utilizadas para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou para modificação de funções fisiológicas” (EMA, 2008).

4.8 ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada análise descritiva dos dados, das informações sobre os animais e das RAMs à terbinafina, que foram apresentados em valores absolutos e proporções. Foram descritas as frequências simples das variáveis categóricas e as medidas de tendência central e dispersão (mediana e intervalo interquartilico - IIQ) para as variáveis quantitativas. O teste de Shapiro Wilk indicou rejeição da normalidade das variáveis contínuas (idade e peso), $p < 0,05$. Diferenças de ao menos 10 pontos percentuais (pp.) entre os grupos com e sem RAM foram considerados como sugestivos de potenciais diferenças. Devido à crítica ao uso de p-valores e em razão do tamanho amostral reduzido, evitamos o uso de testes estatísticos e optou-se por realizar a análise comparativa das proporções entre os grupos, bem como fornecer a incerteza nas estimativas pelo intervalo de confiança de 95% (WASSERSTEIN & LAZAR, 2016). Adicionalmente, p-valores foram fornecidos para a associação entre as variáveis e a ocorrência de RAM, pelo teste exato de Fisher no caso de variáveis categóricas e pelo teste de Mann-Whitney no caso de variáveis contínuas.

Para avaliar o tempo até o evento “ocorrência da primeira RAM”, foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As censuras foram definidas por animais que obtiveram abandono de tratamento, foram a óbito ou não tiveram RAM. O tempo foi calculado pela diferença em dias entre a ocorrência da primeira RAM e da data de primeira consulta, e no caso das censuras foi calculado pela diferença em dias da data de perda de seguimento (abandono, óbito ou data da última consulta) e data da primeira consulta. Para observar diferenças no tempo de sobrevida até a primeira RAM segundo sexo, idade e peso, foram realizadas análises estratificadas por cada covariável. Os testes de Peto e Log-Rank foram empregados para verificar existência de diferença significativa entre grupos. Sempre que possível, foram fornecidas as curvas de sobrevivência para visualização gráfica da sobrevida.

Quando em uso de teste estatístico, p-valores $< 0,05$ indicaram significância estatística. As análises foram realizadas com o programa estatístico R versão 3.5.1.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os procedimentos clínicos inerentes ao estudo “Avaliação terapêutica da terbinafina na esporotricose canina e felina” foram submetidos à Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) e aprovados sob os números de licença LW-12/17 (Anexo A) e LW-17/17 (Anexo B).

6 RESULTADOS

6.1 GATOS

Foram incluídos no estudo 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz. Destes, 72,9% eram machos, possuíam idade mediana de 24 meses e peso mediano de 3,7 kg, 95,8% apresentavam lesões cutâneas e 52,1% sinais respiratórios (Tabela 1).

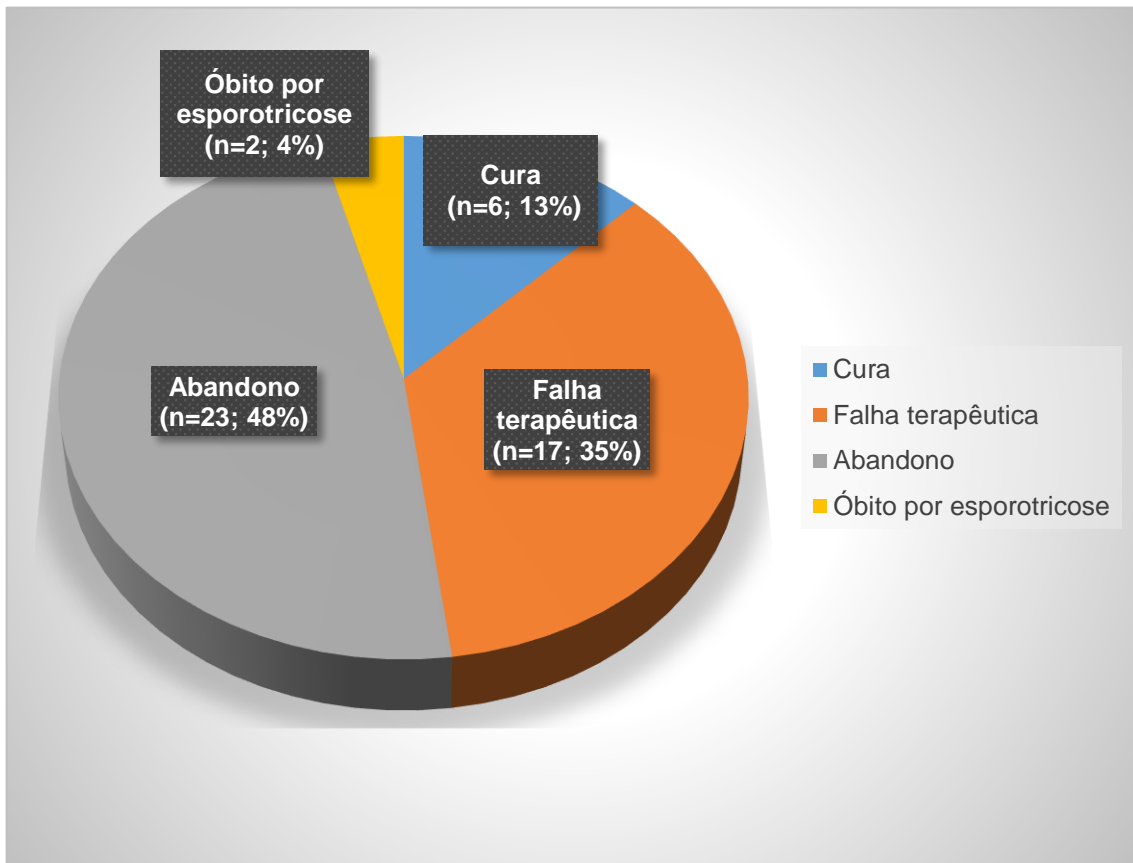
Tabela 1. Características clínicas e epidemiológicas de 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

Variáveis	n (%)
Sexo	
Macho	35 (72,9%)
Fêmea	13 (27,1%)
Idade, meses*	24 (6-96)
Peso, kg*	3,7 (3,0-6,2)
Presença de Lesões cutâneas	46 (95,8%)
Presença de Lesões mucosas	14 (29,2%)
Presença de Sinais respiratórios	25 (52,1%)

*Variáveis contínuas expressas como medianas e variação de valores (mínimo e máximo).

A frequência de cura clínica observada foi baixa (13%), seguido da ocorrência de falha terapêutica em 35% dos casos, e óbito relacionado à esporotricose foi relatado em poucos casos (4%). O abandono de tratamento foi observado em 48% dos casos (Figura 2).

Figura 2. Desfechos dos 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).



6.1.1 Reações Adversas à Terbinafina

Do total de 48 gatos, 26 (54,2%) apresentaram RAMs independente da dose ou do tempo de administração da terbinafina.

Foram observadas 69 RAMs, as quais foram: hiporexia (n=25; 36,2%), emagrecimento (n=17; 24,6%), vômito (n=12; 17,4%), anorexia (n=9; 13,0%), apatia (n=3; 4,3%), diarreia (n=1; 1,5%), sialorreia (n=1; 1,5%) e constipação (n=1; 1,5%). Dezesete gatos tiveram mais de uma RAM durante o tratamento.

De acordo com a classificação do sistema órgão afetado, do total de 69 RAMs relacionadas ao tratamento, 66 (95,7%) acometeram o sistema gastrointestinal e três (4,3%) o sistema nervoso central (apatia).

Observou-se que o primeiro mês após a introdução da terbinafina representou o período de maior ocorrência de RAMs.

Os desfechos observados nos 26 gatos que apresentaram RAM foram: falha terapêutica (n=14; 53,8%), abandono de tratamento (n=7; 26,9%), cura clínica (n=4; 15,4%) e óbito relacionado à esporotricose (n=1; 3,8%).

A interrupção temporária da terbinafina foi necessária em 10 gatos (41,7%) após apresentarem RAMs (anorexia, vômito, apatia e hiporexia). O tempo mediano de interrupção do tratamento nestes casos foi de cinco dias (1-14 dias). Estes animais tiveram os seguintes desfechos: cura (n=1), abandono (n=3), falha (n=5) e óbito (n=1).

O aumento de dose da terbinafina foi realizado em oito gatos devido a estagnação do quadro clínico; três deles apresentaram RAM no mês seguinte, sendo que em dois casos houve desfecho desfavorável (falha terapêutica) e em um caso houve cura clínica.

As características clínicas e demográficas dos gatos em relação à ocorrência de RAMs estão descritas na tabela 2.

Observou-se uma maior frequência de gatos acima de 4 kg dentre aqueles que apresentaram RAM, com aproximadamente 20 pontos percentuais (pp.) a mais no grupo com RAM quando comparados aos sem RAM. As variáveis sexo e idade apresentaram diferenças abaixo de 8 pp. quando comparados os grupos com e sem RAM. Nenhuma das variáveis testadas apresentou associação significativa ($p > 0,05$).

Nos gatos para os quais foram prescritos medicamentos hepatoprotetores (s-adenosilmetionina e silimarina), amoxicilina/clavulanato de potássio e hidroxizina (antes do início do tratamento com a terbinafina), a frequência de RAM foi 11 pp. menor que nos gatos que não fizeram uso desses medicamentos.

Tabela 2. Características clínicas e demográficas de 48 gatos com esporotricose tratados com terbinafina segundo a ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAMs); Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

Variável	Com RAM (N=26)		Sem RAM (N=22)		p-valor*
	n (%)	IC(95%)	n (%)	IC(95%)	
Sexo					
Machos	18 (69,2)	48,2-85,7	17 (77,3)	54,6-92,2	0,7456
Fêmeas	8 (30,8)	14,3-51,8	5 (22,7)	7,8-45,4	
Idade					
até 12 meses	5 (19,2)	6,5-39,3	6 (27,3)	10,7-50,2	0,1997
13-96 meses	21 (80,8)	60,6-93,4	16 (72,7)	49,8-89,3	
Peso					
3-4 kg	14 (53,8)	33,4-73,4	16 (72,7)	49,8-89,3	0,4519
>4 kg	12 (46,2)	26,6-66,6	6 (27,3)	10,7-50,2	

*Teste exato de Fisher

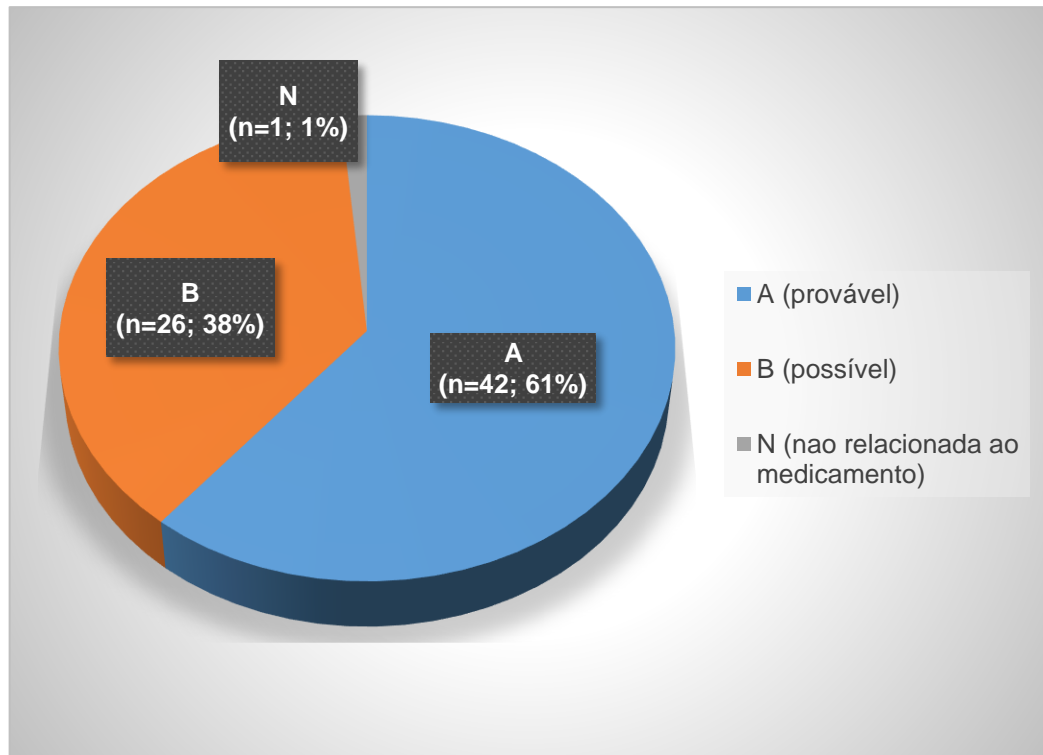
Em relação à gravidade das RAMs, das 69 RAMs registradas, 45 foram consideradas de gravidade leve (65,2%) não necessitando de suspensão do tratamento, 18 moderadas (26,1%) que resultaram em suspensão temporária do tratamento e seis como graves (8,7%) que resultaram em suspensão definitiva do tratamento (Tabela 3).

Tabela 3. Gravidade das reações adversas à terbinafina em 26 gatos com esporotricose; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

Gravidade	n (%)
Leve	45 (65,2%)
Moderada	18 (26,1%)
Grave	6 (8,7%)
Total	69 (100,0%)

A análise da associação das RAMs com o tratamento farmacológico (sistema “ABON”, EMA, 2013) mostrou predomínio das RAMs prováveis (A), seguido das possíveis (B). Uma RAM de um gato (hiporexia) foi classificada como N (improvável - não relacionado ao medicamento), devido a observação desse sinal clínico antes do início do tratamento associado à ocorrência de sinais respiratórios (lesão de mucosa nasal, obstrução nasal e espirros) (Figura 3).

Figura 3. Causalidade das RAMs (n=69) segundo o sistema “ABON” (EMA, 2013), em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).



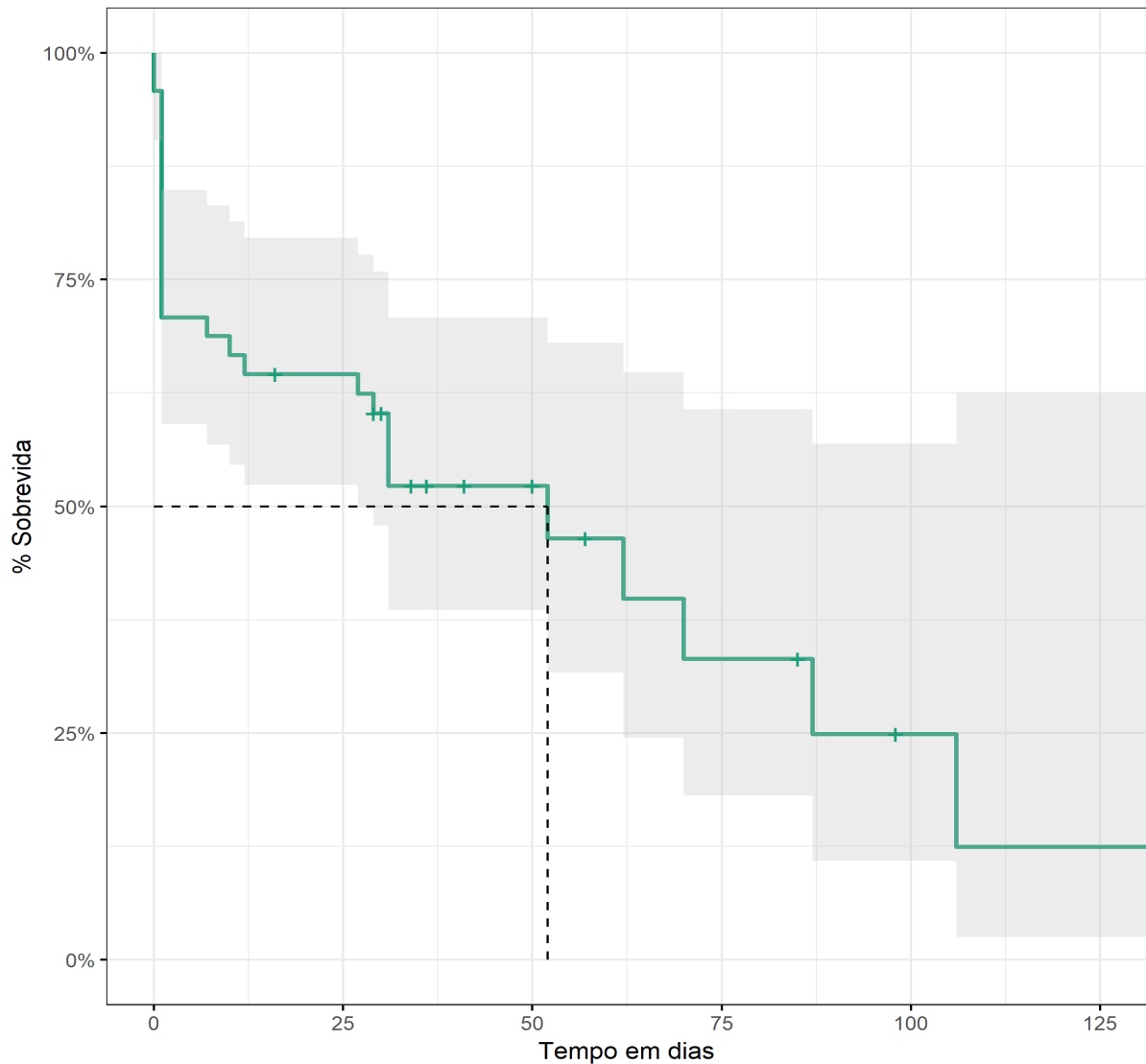
A tabela 4 mostra a classificação da causalidade segundo as várias RAMs registradas. Hiporexia, emagrecimento e vômito foram as RAMs mais frequentes, sendo a maioria classificada como provavelmente relacionada ao tratamento com terbinafina.

Tabela 4. Reações adversas à terbinafina em 26 gatos com esporotricose de acordo com a classificação de causalidade segundo o sistema “ABON” (EMA, 2013); Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

RAM	Causalidade			Total
	A (provável)	B (possível)	N (não relacionada)	
Hiporexia	15 (21,7%)	10 (14,5%)	1 (1,4%)	26
Emagrecimento	9 (13,0%)	7 (10,1%)	-	16
Vômito	8 (11,6%)	4 (5,8%)	-	12
Anorexia	4 (5,8%)	5 (7,2%)	-	9
Apatia	2 (2,9%)	1 (1,4%)	-	3
Diarreia	1 (1,4%)	-	-	1
Sialorreia	1 (1,4%)	-	-	1
Constipação	1 (1,4%)	-	-	1
Total	41	27	1	69

Foi realizada análise de sobrevida de Kaplan-Meier para a ocorrência de RAM. O tempo até a ocorrência da primeira RAM variou entre 29 e 120 dias, com mediana de 52 dias (Figura 4).

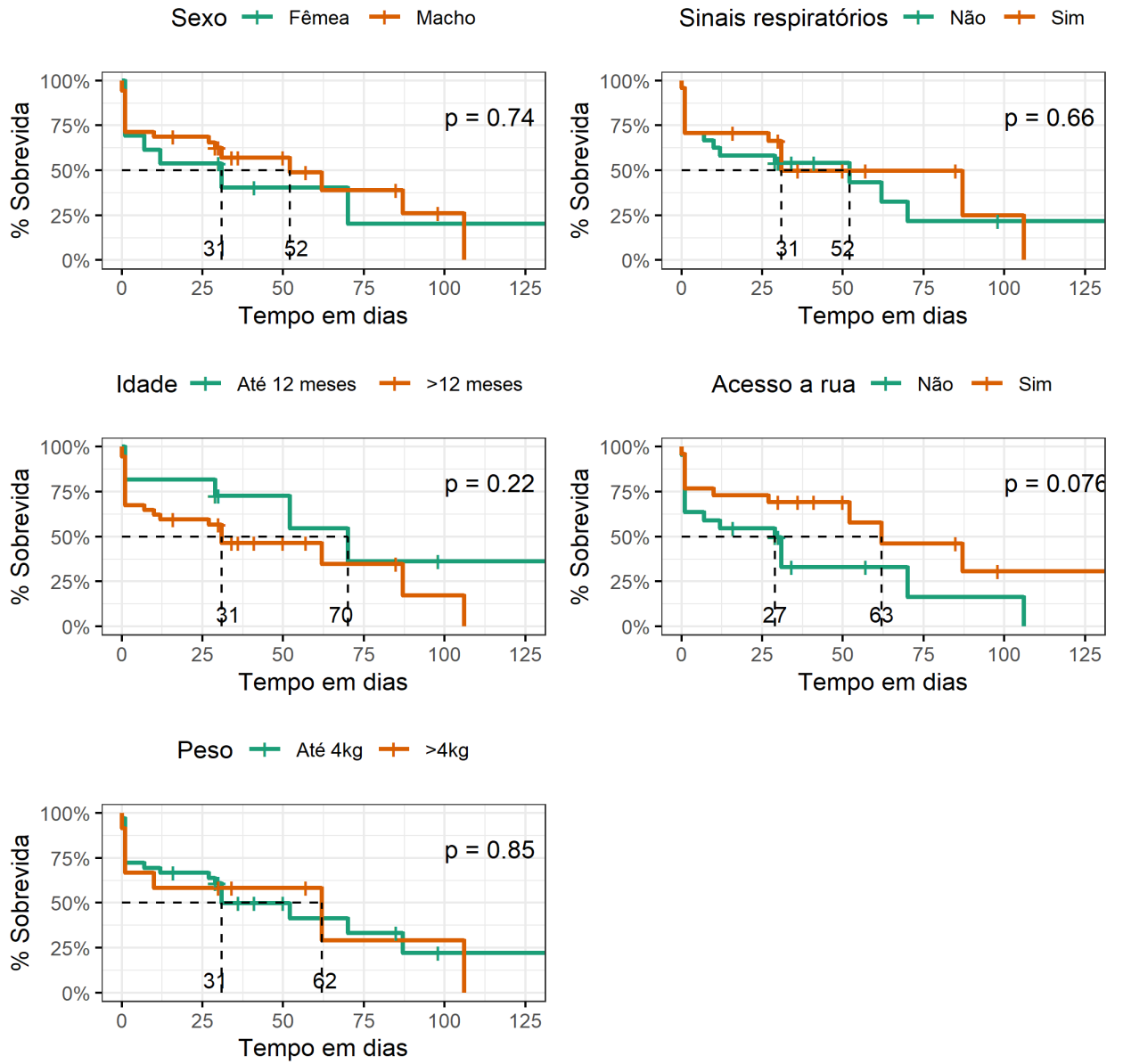
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier descrevendo a distribuição do tempo em dias até a ocorrência da primeira RAM em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).



A comparação entre as curvas de análise de sobrevida de Kaplan-Meier para a ocorrência da primeira RAM e as variáveis sexo, idade, peso, sinais respiratórios e acesso à rua mostrou que houve significância estatística somente entre RAM e a variável “acesso à rua” (Figura 5).

Os gatos que tinham acesso à rua, apresentaram a primeira RAM depois dos gatos que não tinham acesso à rua, ou seja, em 27 dias, 50% dos gatos que não tinham acesso à rua tiveram RAM. Em 63 dias, os gatos com acesso à rua apresentaram RAM.

Figura 5. Curvas de análise de sobrevivência de Kaplan-Meier descrevendo a distribuição do tempo em dias até a ocorrência da primeira RAM, relacionada a variáveis sexo, idade, peso, sinais respiratórios e acesso à rua, em 26 gatos com esporotricose tratados com terbinafina; Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).



6.2 CÃES

Foram incluídos no estudo 13 cães com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz com idade mediana de 60 meses e peso mediano de 11,7 kg. Dentre eles, 69,2% eram machos, 92,3% apresentavam lesões cutâneas e 53,8% sinais respiratórios (Tabela 5).

Tabela 5. Características clínicas e demográficas de 13 cães com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

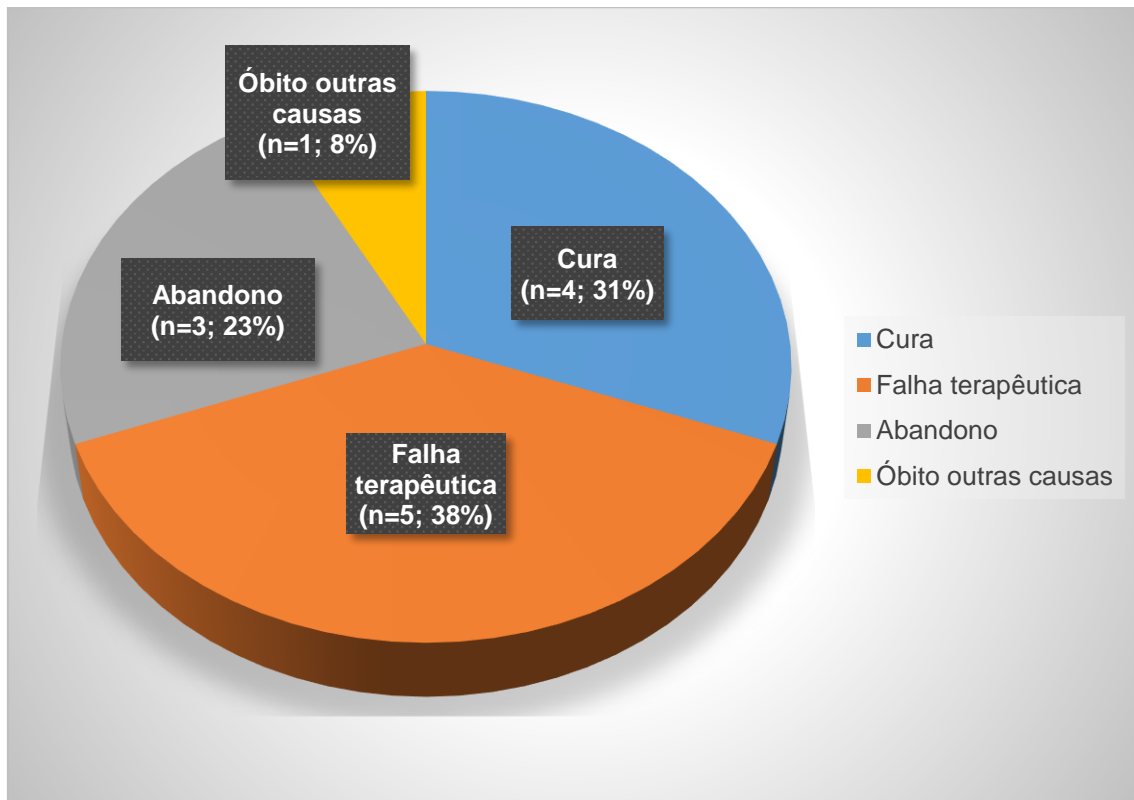
Variáveis	n (%)
Sexo	
Machos	9 (69,2%)
Fêmeas	4 (30,8%)
Idade, meses*	60 (8-96)
Peso, kg*	11,7 (4,0-27,7)
Presença de Lesões cutâneas	12 (92,3%)
Presença de Lesões mucosas	4 (30,8%)
Presença de Sinais respiratórios	7 (53,8%)

*Variáveis contínuas expressas como medianas e variação de valores (mínimo e máximo).

A frequência de cura clínica foi de 31%, seguido da ocorrência de abandono de tratamento em torno de 20%, e óbito não relacionado à esporotricose (outras causas)

foi relatado em um caso (8%). A falha terapêutica correspondeu a quase 40% dos cães atendidos (Figura 6).

Figura 6. Desfechos dos 13 cães com esporotricose submetidos ao tratamento com terbinafina assistidos no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).



As características clínicas e demográficas dos cães estão descritas no quadro 2. Do total de 13 cães, seis tinham acesso à rua e três eram castrados. Dois (15,4%) apresentaram RAMs ao tratamento. Um dos animais que apresentou RAM fazia uso de outro medicamento na primeira consulta (cefalexina).

Do total de 11 RAMs registradas, a maioria ocorreu no primeiro e quinto mês de tratamento, sendo hiporexia a mais frequente (36,4%). Todas as RAMs acometeram o sistema gastrointestinal.

Houve necessidade de aumento da dose da terbinafina em nove cães. Um dos cães necessitou desse aumento no quarto mês de tratamento devido à estagnação do quadro clínico. Nesse caso, no mês seguinte (quinto mês), foram observadas RAMs mais frequentes (o cão passou de uma RAM para três RAMs) provavelmente

relacionadas a este aumento de dose, havendo necessidade de interrupção temporária do medicamento por 12 dias. Esse cão teve como desfecho cura clínica.

Em relação à gravidade, das 11 RAMs, três foram consideradas leves (sem suspensão do tratamento) e oito moderadas (com interrupção temporária ao tratamento), sendo nenhuma considerada grave.

Segundo a classificação de causalidade das RAMs, 63,6% foram prováveis (A) e 36,4% possíveis (B).

Quadro 2. Características clínicas, demográficas e ocorrência de RAM em 13 cães com esporotricose tratados com terbinafina no Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz (2017-2018).

Paciente	Sexo	Idade (meses)	Status reprodutivo	Acesso à rua	Lesões mucosas	Sinais respiratórios	Uso de outros medicamentos	RAM	Desfecho
1	fêmea	13	não castrado	sim	sim	sim	não	não	abandono
2	macho	72	não castrado	sim	não	sim	sim	não	abandono
3	fêmea	8	não castrado	não	não	não	não	não	abandono
4	macho	84	castrado	sim	não	não	sim	não	óbito outras causas
5	macho	96	não castrado	sim	não	não	não	não	cura
6	macho	18	não castrado	não	não	não	sim	sim	cura
7	macho	60	não castrado	sim	não	sim	não	não	falha terapêutica
8	fêmea	72	castrado	não	não	não	não	não	falha terapêutica
9	macho	48	não castrado	não	não	não	não	não	falha terapêutica
10	macho	60	não castrado	sim	sim	sim	não	não	cura
11	macho	72	não castrado	não	sim	sim	não	sim	falha terapêutica
12	macho	60	não castrado	não	não	sim	não	não	falha terapêutica
13	fêmea	30	castrado	não	sim	sim	não	não	cura

7 DISCUSSÃO

No presente estudo, a frequência das RAMs observadas durante o tratamento com terbinafina foi mais alta nos gatos quando comparada a observada nos cães. A maioria das RAMs foi caracterizada como moderada e houve predomínio de acometimento gastrointestinal. As RAMs foram em sua maioria reversíveis após o uso de medicamentos hepatoprotetores ou interrupção temporária do tratamento, sem causar danos graves aos animais, caracterizando a terbinafina como medicamento seguro.

O grupo de pesquisa do Lapclin-Dermzoo/INI/Fiocruz vem realizando estudos terapêuticos sobre a esporotricose felina, devido à epidemia que ocorre na região metropolitana do Rio de Janeiro desde 1998. Ao longo desse tempo, foi descrita a utilização, principalmente, de itraconazol, cetoconazol, iodeto de potássio, iodeto de sódio e anfotericina B desoxicolato. Ao longo dos últimos 20 anos, estudos de efetividade e segurança com diferentes medicamentos têm sido realizados com intuito de aumentar os índices de cura clínica e buscar novas opções de tratamento na esporotricose animal.

A terbinafina apresenta excelentes resultados nos testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* frente a isolados de *S. brasiliensis* provenientes de seres humanos, cães e gatos (ALMEIDA-PAES et al., 2017; ESPINEL-INGROFF et al., 2017; GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2008; VIANA et al., 2017). Além disso, mostrou-se efetiva e segura no tratamento da esporotricose humana (FRANCESCONI et al., 2009). Entretanto, estudos terapêuticos sobre o tratamento da esporotricose animal utilizando a terbinafina são raros e não conclusivos (SCHUBACH et al., 2004; VIANA et al., 2017).

O perfil epidemiológico dos gatos incluídos no presente estudo foi semelhante ao descrito por outros autores, sendo a maioria dos gatos machos e adultos jovens (idade mediana de 24 meses) (CROTHERS et al., 2009; HAN et al., 2017; MACEDO-SALES et al., 2018; MADRID et al., 2010; MONTENEGRO et al., 2014; PEREIRA et al., 2014; POESTER et al., 2018; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004). Em relação ao perfil clínico, lesão cutânea, lesão de mucosa nasal e sinais respiratórios

como espirros, dispneia e rinorreia são frequentemente descritos (CARVALHO et al., 2018; DE SOUZA et al., 2018; MACEDO-SALES et al., 2018; PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2012; SCHUBACH et al., 2004). No presente estudo, lesões cutâneas e sinais respiratórios foram frequentes nos gatos, entretanto lesão de mucosa nasal ocorreu em poucos casos.

Em relação aos cães, as características epidemiológicas foram semelhantes ao descrito previamente por alguns autores, no qual a maioria dos cães era macho e adulto. Entretanto, a idade mediana dos cães incluídos neste estudo (60 meses) foi superior ao descrito na literatura, o que pode ser explicado pelo pequeno número amostral (MADRID et al., 2012; MASCARENHAS et al., 2018; ROSSI et al., 2013; SANTOS et al., 2007; SCHUBACH et al., 2006). Em relação ao perfil clínico, lesões cutâneas foram frequentes e metade dos cães apresentava sinais respiratórios, como espirros, dispneia e rinorreia, sendo poucos com lesão de mucosa nasal, semelhante ao que foi descrito em outros estudos (MASCARENHAS et al., 2018; SANTOS et al., 2007; SCHUBACH et al., 2006).

A dose de terbinafina descrita para o tratamento da esporotricose felina é 30-40 mg/kg a cada 24 horas (SCHUBACH et al., 2012), e a dose recomendada para o tratamento de gatos com micoses cutâneas varia de 20 a 40 mg/kg a cada 24 ou 48 horas até 250 mg por gato a cada 24 horas (GREENE, 2012; JAHAM et al., 2000). Baseado nisso, optou-se por iniciar com a dose mínima de 30-40 mg/kg a cada 24 horas e, em caso de necessidade (ausência de resposta clínica satisfatória), ajustar até a dose máxima (60 mg/kg a cada 24 horas), com objetivo de aumentar a efetividade terapêutica. Além disso, a esporotricose é classificada como uma micose subcutânea, entretanto em alguns casos pode se apresentar clinicamente como sistêmica, necessitando de uma dose maior.

A efetividade da terapia com terbinafina em gatos é descrita no tratamento de dermatofitoses (BALDA et al., 2007; CHEN, 2000; KOTNIK, 2002; MANCIANTI et al., 1999) e outras micoses (GREENE, 2012). Em cães com esporotricose, recentemente foi descrita como efetiva em dois casos com uso de terbinafina (VIANA et al., 2017). Em humanos, a efetividade da terbinafina foi demonstrada no tratamento da esporotricose (COSKUN et al., 2004; FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011; FULLER et al., 2001; HULL & VISMER, 1992). No entanto, não há estudos conclusivos sobre a efetividade e a segurança deste medicamento para o tratamento

da esporotricose em cães e gatos, bem como não há estudos sobre as RAMs relacionadas à terbinafina em animais com esporotricose.

Há poucos estudos prévios sobre análise de RAMs no tratamento da esporotricose animal, os quais descrevem somente as frequências de ocorrência. No presente cenário epidemiológico da esporotricose canina e felina no Brasil e em outras áreas endêmicas, é de suma importância um estudo como o nosso, no qual foi realizado relato minucioso sobre as RAMs com acuidade na coleta de dados, representando um avanço na pesquisa sobre terapêutica da esporotricose. Portanto, a caracterização das RAMs é de grande valia no manejo do tratamento, facilitando o seu sucesso.

De uma maneira geral, é provável que quanto mais longo for o tempo de tratamento, maior o risco de aparecimento de RAMs devido à exposição prolongada ao medicamento, mesmo não havendo acúmulo do fármaco no organismo. No presente estudo, animais que apresentaram RAMs tiveram um tempo total de tratamento maior, o qual pode estar associado à interrupção do tratamento (pelo veterinário ou inadvertidamente pelo tutor) em decorrência das mesmas. Porém não encontramos na literatura dados que corroborem o observado.

A maioria dos gatos apresentou RAMs ao tratamento com terbinafina, sendo a mais frequente hiporexia, semelhante ao observado na literatura com uso de itraconazol (PEREIRA et al., 2010) ou iodetos (CARVALHO et al., 2018; REIS et al., 2012). Porém, não há estudos sobre RAMs à terbinafina em cães e gatos com esporotricose, somente em humanos, que apresentaram frequência menor de RAMs, 12% (FRANCESCONI et al., 2009) e 7,3% (FRANCESCONI et al., 2011) em relação ao presente estudo. Em gatos com dermatofitose tratados com terbinafina, a ocorrência de RAMs foi inferior ao presente estudo (BALDA et al., 2007), o que pode ser explicado pelas diferenças na dose (20 mg/kg), no desenho do estudo e tamanho amostral reduzido (n=6).

Em relação à associação com os desfechos, a maioria dos gatos que apresentou RAMs teve como desfecho falha terapêutica, porém não há significância estatística entre essa associação, podendo ser explicada pela limitação do tamanho amostral que prejudica testes estatísticos.

Em relação às RAMs observadas durante o tratamento com terbinafina em cães, 15,4% dos animais apresentou reações. A frequência de RAMs foi semelhante à relatada com uso de terbinafina em cães com dermatofitoses (BALDA et al., 2007)

e itraconazol na esporotricose (SCHUBACH et al., 2006), demonstrando que a terbinafina é um medicamento tão seguro quanto o itraconazol.

Não foram encontrados estudos que utilizavam a classificação por sistema-órgão afetado em cães, gatos e humanos com esporotricose em tratamento, entretanto foram citadas RAMs em animais acometendo o sistema gastrointestinal, tais como vômito, diarreia e hiporexia com uso de itraconazol (CROTHERS et al., 2009; PEREIRA et al., 2010), iodetos (CARVALHO et al., 2018; REIS et al., 2012) ou itraconazol em associação ao iodeto de potássio (ROCHA et al., 2018), e com uso de terbinafina em humanos (FRANCESCONI et al., 2009; FRANCESCONI et al., 2011).

Em relação a gravidade das RAMs, não foram encontrados estudos sobre essa classificação em cães e gatos, somente relatos em humanos com esporotricose (FRANCESCONI et al., 2011; FULLER et al., 2001) e um relato de uma RAM descrita como leve em um estudo em cães com dermatofitose que utilizaram um medicamento carrapaticida (HEINE et al., 2005).

Ao utilizarmos a classificação de gravidade das RAMs (graves e não graves), segundo o critério da EMA (2007), todas as RAMs foram consideradas não graves, o que não permitiu discriminar as diferenças entre elas na realidade desse estudo. Para uma classificação mais fidedigna das RAMs em nosso cenário, fizemos uma adaptação dos critérios de classificação da EMA considerando o impacto das mesmas na continuidade do tratamento. Assim, a classificação de gravidade proposta considerou também como RAMs graves aquelas que resultaram em suspensão definitiva do tratamento, acrescentou a categoria das RAMs moderadas, aquelas que resultaram em suspensão temporária do tratamento e por fim as RAMs leves foram aquelas que não necessitaram de suspensão do tratamento conforme a classificação original. Estes critérios também são utilizados em outras classificações de RAMs em humanos, como a DAIDS (Divisão de AIDS do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos), por exemplo.

No presente estudo, a maioria das RAMs em gatos foi considerada leve e em cães foi moderada, necessitando de interrupção temporária da terbinafina, após a qual houve resolução das mesmas, corroborando o descrito em literatura para animais utilizando itraconazol (GREENE, 2012).

A classificação de RAMs utilizando o sistema “ABON” em animais é pouco descrita, sendo encontrados estudos com uso desse método em cães utilizando carrapaticidas, vacina antirrábica, quimioterápico e anti-inflamatórios não esteroidais

(HEINE et al., 2005; LANORE & SAYAG, 2010; NAVARRO et al., 2016; NOKIREKI et al., 2016; PAYNE-JOHNSON et al., 2015), além de estudo em um coelho com vacina antirrábica (TUNG et al., 2015). No presente estudo, a maioria das RAMs foi classificada como provável (A), o que significa que há uma probabilidade alta de estarem associadas ao uso da terbinafina, sendo a primeira vez que essa classificação é utilizada em cães e gatos sob tratamento com um antifúngico, demonstrando a qualidade na coleta de dados das RAMs. Portanto, só se pode registrar as RAMs quando se observa adequadamente o tratamento.

Para avaliação da associação entre RAM e o medicamento (causalidade) são utilizados alguns critérios considerados básicos: sequência temporal entre o uso do medicamento e o surgimento da RAM, exposição prévia e informações sobre o medicamento (plausibilidade farmacológica), causas alternativas, retirada e reexposição ao medicamento (WHO-UMC, 2019).

Alguns gatos apresentaram sinais respiratórios, como espirros, dispneia, rinorreia e obstrução nasal, o que pode ter contribuído efetivamente para a diminuição do apetite (hiporexia), podendo ser uma causa alternativa de ocorrência de RAMs (hiporexia e anorexia). O quadro respiratório observado em cães parece não ter relação com a ocorrência de RAMs nesses animais.

Em relação à associação de variáveis, a curva da análise de sobrevivência de Kaplan-Meier para o aparecimento de RAMs gastrointestinais mostrou uma mediana de tempo de 54 dias em gatos com esporotricose usando itraconazol (PEREIRA et al., 2010), semelhante à do atual estudo que teve mediana de 52 dias até o aparecimento da primeira RAM. Nos cães, não foi possível realizar essa análise devido ao número amostral reduzido e a diferença de tempo do início da ocorrência de RAMs.

A análise de sobrevivência de Kaplan-Meier com outras variáveis mostrou, também, que os gatos que não tinham acesso à rua apresentaram RAMs antes dos gatos que tinham acesso à rua, o que pode ser explicado pelo fato desses últimos não terem sido assistidos pelos tutores com mais atenção, inclusive no que diz respeito à administração regular da terbinafina, subestimando os relatos sobre possíveis RAMs.

Sobre o uso de outros medicamentos pelos gatos, os hepatoprotetores s-adenosilmetionina e silimarina, foram prescritos para alguns pacientes na primeira consulta devido à hiporexia e emagrecimento prévios. O que sugere que esses medicamentos podem ter protegido os gatos da ocorrência de RAMs, devido à variável “uso de outros medicamentos” não ter apresentado associação significativa com a

ocorrência de RAM. Não há dados na literatura que confirmem o observado no presente estudo.

Em relação às limitações do estudo, a detecção de RAMs em animais é um desafio. Cães e gatos não são capazes de expressar os sintomas por meio da fala, diferentemente dos seres humanos (com exceção de crianças pequenas que ainda não falam). Nos animais, a detecção das RAMs é baseada na observação dos tutores ao longo do tratamento e no momento da avaliação clínica pelo médico veterinário. A participação dos tutores no presente estudo foi fundamental para a obtenção das informações de segurança da terbinafina registradas.

A impossibilidade de análise das RAMs em nível laboratorial neste momento também foi fator limitante, não sendo possível relacionar as prováveis alterações bioquímicas com os sinais clínicos. Os soros coletados dos animais estão armazenados sob refrigeração para serem analisados posteriormente.

Além disso, a alta taxa de abandono de tratamento em gatos foi outra limitação do estudo, apesar das consultas serem sem ônus para os tutores, com hora marcada, atendimento especializado e fornecimento gratuito de medicamento. Muitos tutores não retornaram para as consultas de revisão, e alguns optaram por alterar a terapia para itraconazol por conta própria ou por orientação do médico veterinário não participante do estudo, como descrito em literatura (BARROS et al., 2010; CHAVES et al., 2013).

O farmacêutico é o profissional que possui conhecimento aprofundado sobre medicamentos e pode contribuir efetivamente na elaboração e acompanhamento de estudos terapêuticos. O monitoramento do uso de medicamentos antifúngicos em animais pelo farmacêutico é fundamental em estudos terapêuticos, integrando uma equipe multiprofissional, ocorrendo uma quebra de paradigma em relação à presença do farmacêutico em estudos veterinários e não somente em estudos humanos.

Embora o uso da terbinafina possa promover a ocorrência de RAMs, este medicamento representa uma opção terapêutica segura para cães e gatos com esporotricose. As RAMs são em sua maioria reversíveis após o uso de hepatoprotetores ou com a interrupção temporária do tratamento, podendo ser utilizada como alternativa de tratamento na esporotricose canina e felina.

8 CONCLUSÕES

- A frequência das RAMs associadas ao uso da terbinafina em gatos foi maior que em cães;
- A maioria das RAMs observadas em cães e gatos sob tratamento com terbinafina foi relacionada ao sistema gastrointestinal, sendo hiporexia a mais frequente;
- A classificação de gravidade da maioria das RAMs nos gatos foi considerada leve e em cães moderada, sendo manejáveis com pouco impacto ao tratamento;
- A causalidade da maioria das RAMs em cães e gatos foi classificada como provavelmente relacionada ao tratamento com terbinafina;
- Os resultados do estudo sugerem que a terbinafina é um medicamento seguro para o tratamento de cães e gatos com esporotricose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-PAES, R.; BRITO-SANTOS, F.; FIGUEIREDO-CARVALHO, M.H.G.; et al. Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. **Mem Inst Osw Cr.**; v. 112, n. 5, p. 376-381, 2017.

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

ALVES, S.H.; BOETTCHER, C.S.; OLIVEIRA, D.C.; et al. *Sporothrix schenckii* associated with armadillo hunting in Southern Brazil: epidemiological and antifungal susceptibility profiles. **Rev Soc Bras Med Trop.**, v. 43, n. 5, p. 523-525, 2010.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacovigilância**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia>>. Acesso em: 28 jan. 2019.

BALDA, A.C.; OTSUKA, M.; LARSSON, C.E. Ensaio clínico da griseofulvina e da terbinafina na terapia das dermatofitoses em cães e gatos. **Ciênc Rur.**, v. 37, n. 3, p. 750-754, 2007.

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

BARROS, M.B.L.; SCHUBACH, T.M.P.; GUTIERREZ GALHARDO, M.C.; et al. Sporotrichosis: an Emergent Zoonosis in Rio de Janeiro. **Mem Inst Osw Cr.**, v. 96, n. 6, p. 777-9, 2001.

BARROS, M.B.L.; SCHUBACH, T.P.; COLL, J.O.; et al. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Rev Panam Sal Pub.**, v. 27, n. 6, p. 455-60, 2010.

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

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

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

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

BUSTAMANTE, B.; CAMPOS, P. Sporotrichosis Treatment: Overview and Update. **Curr Fung Infect Rep.**, v. 5, p. 42-48, 2011.

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

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

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

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

CHEN, C. The use of terbinafine for the treatment of dermatophytosis. **Vet Dermatol.**, v. 12 (Suppl. 1), p. 41, 2000.

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

CONTI-DIAZ, I.A. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. **Mycopathologia**, v. 108, p.113-116, 1989.

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

COSKUN, B.; SARAI, Y.; AKPOLAT, N.; et al. Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: Case report and review of the literature. **Mycopathologia**, v. 158, p. 53–56, 2004.

COSTA, E.O.; DINIZ, L.S.; NETTO, C.F.; et al. Epidemiological study of sporotrichosis and histoplasmosis in captive Latin American wild mammals, São Paulo, Brazil. **Mycopathologia**, v. 125, n.1, p. 19-22, 1994.

CROTHERS, S.L.; WHITE, S.D.; IHRKE, P.J.; et al. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). **Vet Dermatol.**, v. 20, n. 4, p. 249-59, 2009.

CRUZ, L.C.H.; ROSA, C.A.R.; BAFFA, M.C.; et al. **Isolamento do *Sporothrix schenckii* de gatos com lesões ulcerativas.** In: Anais do 12^o Congresso Brasileiro de Microbiologia e 9^o Congresso Latino-Americano de Microbiologia; 1983, São Paulo. São Paulo: Associação Latino Americano de Microbiologia; Sociedade Brasileira de Microbiologia, 1983.

DAVIS, H.H.; WORTHINGTON, W.E. Equine sporotrichosis. **J Am Vet Med Assoc.**; v. 145, n. 7, p. 692-3, 1964.

DALIS, J.S.; KAZEEM, H.M.; KWAGA, J.K.P.; et al. Severe generalized skin lesions due to mixed infection with *Sporothrix schenckii* and *Dermatophilus congolensis* in a bull from Jos, Nigeria. **Vet Microbiol.**, v. 172, p. 475–478, 2014.

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

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

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

ESPINEL-INGROFF, A.; ABREU, D.P.B.; ALMEIDA-PAES, R.; et al. Multicenter, International Study of MIC/MEC Distributions for Definition of Epidemiological Cutoff Values for *Sporothrix* Species Identified by Molecular Methods. **Antimicrob Ag Chemot.**; v. 61, n. 10, p. e01057, 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on harmonising the approach to causality assessment for adverse reactions to veterinary medicinal products.** Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-harmonising-approach-causality-assessment-adverse-reactions-veterinary-medicinal-products_en.pdf>, 2004. Acesso em: 15 mar. 2018.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Guideline on pharmacovigilance of veterinary medicinal products - Guidance on procedures for marketing authorisation holders.** Pharmacovigilance Guidance. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000170.jsp&mid=WC0b01ac058002ddca#section8>, 2007. Acesso em: 27 mar. 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Recommendation on management and assessment of periodic safety update reports (psurs) of veterinary medicinal products.** Pharmacovigilance Guidance. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000170.jsp&mid=WC0b01ac058002ddca#section2>, 2008. Acesso em: 27 mar. 2017.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) Recommendation on harmonising the approach to causality assessment for adverse events to veterinary medicinal products (revision 1).** Pharmacovigilance Guidance. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000170.jsp&mid=WC0b01ac058002ddca#section7>, 2013. Acesso em: 27 mar. 2017.

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

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

FERREIRA, C.P.; GALHARDO, M.C.; VALLE, A.C. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. **Braz J Infect Dis.**, v. 15, n. 2, p. 181-3, 2011.

FICHMAN, V.; DO VALLE, A.C.F.; FREITAS, D.F.S.; et al. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis: Experience with 199 cases. **Br J Dermatol.**, 2018. doi: 10.1111/bjd.17532.

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

FISHBURN, F.; KELLEY, D.C. Sporotrichosis in a horse. **J Am Vet Med Assoc.**, v. 151, p. 45-6, 1967.

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

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

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

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

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

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

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

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

FULLER, L.C.; SMITH, C.H.; CERIO, R.; et al. A randomized comparison of 4 weeks of terbinafine vs. 8 weeks of griseofulvin for the treatment of tinea capitis. **Brit J Dermatol.**, v. 144, p. 321-327, 2001.

FUSCO, M.A.; OLIVEIRA, C.V.S.; PEPE, V.L.E. Farmacovigilância veterinária e a saúde humana: uma revisão dos programas selecionados de notificação de eventos adversos a medicamentos veterinários. **Arc Vet Sci.**, v.15, n.1, p.49-61, 2010.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. Ed McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 11.ed., cap. 48, p. 1113, 2007.

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

GOVENDER, N.P.; MAPHANGA, T.G.; ZULU, T.G.; et al. An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 9, n. 9, p. e0004096, 2015.

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

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

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

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

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

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

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

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

HAN, H.S.; KANO, R.; CHEN, C. et al. Comparison of two in vitro antifungal sensitivity tests and monitoring during therapy of *Sporothrix schenckii sensu stricto* in Malaysian cats. **Vet Dermatol.**, v. 28, n. 1, p. 156-e32, 2017.

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

HEIDRICH, D.; STOPGLIA, C.D.O.; SENTER, L.; et al. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. **An Bras Dermatol.**, v. 86, n. 1, p. 182-5, 2011.

HEINE, J.; KRIEGER, K.; DUMONT, P.; et al. Evaluation of the efficacy and safety of imidacloprid 10% plus moxidectin 2.5% spot-on in the treatment of generalized demodicosis in dogs: results of a European field study. **Parasitol Res.**, v. 97, p. 89-96, 2005.

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

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

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

HIRUMA, M.; KAGAWA, S. The effects of heat on *Sporothrix schenckii* in vitro and in vivo. **Mycopathologia**, v. 84, n. 1, p. 21-30, 1983.

HIRUMA, M.; KAGAWA, S. Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. **Mycopathologia**, v. 95, n. 2, p. 93-100, 1986.

HONSE, C.O.; RODRIGUES, A.M.; GREMIÃO, I.D.; et al. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **Vet Rec.**, v. 166, n. 7, p. 208-9, 2010.

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

ITRACONAZOLE. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-om.ez68.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 25 jan. 2019.

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

KAPLAN, W.; BRODERSON, J.R.; PACIFIC, J.N. Spontaneous systemic sporotrichosis in nine-banded armadillos (*Dasypus novemcinctus*). **Sabouraudia**, v. 20, n. 4, p. 289-94, 1982.

KAUFFMAN, C.A. Old and new therapies for sporotrichosis. **Clin Infect Dis.**, v. 21, n. 4, p. 981-5, 1995.

KOGA, T.; MATSUDA, T.; MATSUMOTO, T.; et al. Therapeutic approaches to subcutaneous mycoses. **Am J Clin Dermatol.**, v. 4, n. 8, p. 537-43, 2003.

KOHLER, L.M.; MONTEIRO, P.C.; HAHN, R.C.; et al. In vitro susceptibilities of isolates of *Sporothrix schenckii* to itraconazole and terbinafine. **J Clin Microbiol.**, v. 42, n. 9, p. 4319-20, 2004.

KOTNIK, T. Drug efficacy of terbinafine hydrochloride (Lamisil) during oral treatment of cats, experimentally infected with *Microsporum canis*. **J Vet Med B Infect Dis Vet Pub Heal.**, v. 49, n. 3, p. 120-2, 2002.

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

LANORE, D.; SAYAG, D. Probable cutaneous hypersensitivity to carboplatin single-agent chemotherapy in a dog. **J Sm Anim Pract.**, v. 51, p. 654-656, 2010.

LEÃO, A.; SILVA, J.; PROENÇA, M. Sur un cas de sporotrichose a *Sporotrichum Beurmanni*, observé pour la première fois chez un mulet a Rio de Janeiro. **C R Soc Biol.**, v. 116, p. 1157-58, 1934.

LÓPEZ-ROMERO, E.; REYES-MONTES, M.R.; PÉREZ-TORRES, A.; et al. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. **Fut Microbiol.**, v. 6, n. 1, p. 85-102, 2011.

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

MACEDO, P.M.; LOPES-BEZERRA, L.M.; BERNARDES-ENGEMANN, A.R.; et al. New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 29, n. 4, p. 719-24, 2015.

MACEDO-SALES, P.A.; SOUTO, S.R.L.S.; DESTEFANI, C.A.; et al. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Vet Res.**, 2018. doi: 10.1186/s12917-018-1340-4.

MACHADO, A.C.S. **Susceptibilidade a antifúngicos de isolados de *Sporothrix brasiliensis* provenientes de gatos do Rio de Janeiro.** 2015. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

MADRID, H.; CANO, J.; GENE, J.; et al. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Rev Ibero Micol.**, v. 26, n. 3, p. 218–222, 2009.

MADRID, I.M.; MATTEI, A.; MARTINS, A.; et al. Feline Sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande Do Sul, Brazil: Clinical, Zoonotic and Therapeutic Aspects. **Zoon Pub Heal.**, v. 57, p. 151-154, 2010.

MADRID, I.M.; MATTEI, A.S.; FERNANDES, C.G.; et al. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 173, n. 4, p. 265-273, 2012.

MANCIANTI, F.; PEDONESE, F.; MILLANTA, F.; et al. Efficacy of oral terbinafine in feline dermatophytosis due to *Microsporum canis*. **J Fel Med Surg.**, v. 1, p. 37-41, 1999.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; et al. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **J Clin Microbiol.**, v. 44, n. 9, p. 3251-6, 2006.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **J Clin Microbiol.**, v. 45, n. 10, p. 3198-206, 2007.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Med Mycol.**, v. 46, n. 6, p. 621-5, 2008.

MARQUES, M.E.; COELHO, K.I.; SOTTO, M.N.; et al. Comparison between histochemical and immunohistochemical methods for diagnosis of sporotrichosis. **J Clin Pathol.**, v. 45, p. 1089e1093, 1992.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **J Bras Pneumol.**, v. 32, n. 5, p. 449-460, 2006.

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

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

MIGAKI, G.; FONT, R.L.; KAPLAN, W.; et al. Sporotrichosis in a Pacific White-Sided Dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). **Am J Vet Res.**, v. 39, n. 12, p. 1916-9, 1978.

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

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

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

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

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

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

NAVARRO, C.; REYMOND, N.; CRASTES, N.; et al. Efficacy and Safety of a Permethrin-Fipronil Spot-On Solution (Effitix®) in Dogs Naturally Infested by Ticks in Europe. **Bio Res Int.**, 2016. doi: 10.1155/2016/9498604.

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

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

NOKIREKI, T.; NEVALAINEN, M.; SIHVONEN, L.; et al. Adverse reactions from consumption of oral rabies vaccine baits in dogs in Finland. **Acta Vet Scand.**, v. 58, p. 53, 2016.

NUSBAUM, B.P.; GULBAS, N.; HORWITZ, S.N. Sporotrichosis acquired from a cat. **J Am Acad Dermatol.**, v. 8, n. 3, p. 386-91, 1983.

OLIVEIRA, D.C.; LOPES, P.G.; SPADER, T.B.; et al. Antifungal susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* complex identified in Brazil. **J Clin Microbiol.**, v. 49, n. 8, p. 3047-9, 2011.

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

PAPPAS, P.G.; TELLEZ, I.; DEEP, A.E.; et al. Sporotrichosis in Peru: Description of an Area of Hyperendemicity. **Clin Infect Dis.**, v. 30, p. 65-70, 2000.

PAYNE-JOHNSON, M.; BECSKEI, C.; CHAUDHRY, Y.; et al. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. **Vet Rec.**, v. 176, n. 11, p. 284, 2015.

PEASTON, A. Sporotrichosis. **J Vet Intern Med.**, v. 7, n. 1, p. 44-5, 1993.

PEREIRA, S.A.; SCHUBACH, T.M.P.; GREMIÃO, I.D.F.; et al. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Sci Vet.**, v. 37, n. 4, p. 331-341, 2009.

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

PEREIRA, S.A.; MENEZES, R.C.; GREMIÃO, I.D.; et al. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **J Fel Med Surg.**, 13(4):220-3, 2011.

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

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

POESTER, V.R.; MATTEI, A.S.; MADRID, I.M.; et al. Sporotrichosis in Southern Brazil, towards an epidemic? **Zoon Pub Heal.**, v. 65, n. 7, p. 815-821, 2018.

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

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

READ, S.I.; SPERLING, L.C. Feline sporotrichosis. Transmission to man. **Arc Dermatol.**, v. 118, n. 6, p. 429-31, 1982.

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

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

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

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

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

RIPPON, J.W. Sporotrichosis. Em: Rippon JW, editor. **Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. Filadélfia: WB Saunders, p. 325-52, 1988.

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

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

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

RODRIGUES, A.M.; BAGAGLI, E.; DE CAMARGO, Z.P.; et al. *Sporothrix schenckii sensu stricto* isolated from soil in an armadillo's burrow. **Mycopathologia**, v. 177, p. 199-206, 2014a.

RODRIGUES, A.M.; DE HOOG, G.S.; PIRES, D.C.; et al. Genetic diversity and antifungal susceptibility profiles in causative agents of sporotrichosis. **BMC Infect Dis.**, v. 14, p. 219, 2014b.

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

RODRIGUES, A.M.; FERNANDES, G.F.; ARAUJO, L.M.; et al. Proteomics-Based Characterization of the Humoral Immune Response in Sporotrichosis: Toward Discovery of Potential Diagnostic and Vaccine Antigens. **PLoS Neg Trop Dis.**, v. 9, n. 8, p.1-18, 2015.

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

ROSALES, M.S.; MARSELLA, R.; KUNKLE, G.; et al. Comparison of the clinical efficacy of oral terbinafine and ketoconazole combined with cephalexin in the treatment of *Malassezia dermatitis* in dogs—a pilot study. **Vet Dermatol.**, v. 16, p. 171–6, 2005.

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

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

SALIBA, A.M.; SOERENSEN, B.; MARCONDES VEIGA, J.S. Esporotricose em muar. **Biológico**, v. 29, p. 209-212, 1963.

SALIBA, A.M.; MATERA, E.A.; MORENO, G. Sporotrichosis in a chimpanzee. **Med Vet Pract.**, v. 49, n. 7, p. 74, 1968.

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

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

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

SCHUBACH, A.; BARROS, M.B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Curr Opin Infec Dis.**, v. 21, n. 2, p. 129-33, 2008.

SCHUBACH, T.M.P.; VALLE, A.C.F.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C.; et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of domestic cats (*Felis catus*). **Med Mycol.**, v. 39, p. 147-9, 2001.

SCHUBACH, T.M.; DE OLIVEIRA SCHUBACH, A.; DOS REIS, R.S.; et al. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, v. 153, n. 2, p. 83-6, 2002.

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

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

SCHUBACH, T.M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **J Am Vet Med Assoc.**, v. 224, n. 10, p. 1623-9, 2004.

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

SCHUBACH, T.M.; MENEZES, R.C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: Greene EC, editor. **Infectious diseases of the dog and cats**. 4 ed. Missouri: Elsevier. p. 645–50, 2012.

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

SEYEDMOUSAVI, S.; BOSCO, S.M.G.; HOOG, S.; et al. Fungal infections in animals: a patchwork of different situations. **Med Mycol.**, v. 56, p. 165-187, 2018.

SILVA, D.T.; MENEZES, R.C.; GREMIÃO, I.D.F.; et al. Zoonotic sporotrichosis: biosafety procedures. **Acta Sci Vet.**, v. 40, p. 1067, 2012.

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

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

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

SINGER, J.I.; MUNCIE, J.E. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. **N Y St J Med.**, v. 52, p. 2147-53, 1952.

SONG, Y.; ZHONG, S.X.; YAO, L.; et al. Efficacy and safety of itraconazole pulses vs. continuous regimen in cutaneous sporotrichosis. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 25, n. 3, p. 302-5, 2010.

SONG, Y.; LI, S.S.; ZHONG, S.X.; et al. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v. 27, p. 313-318, 2013.

SOTO, M.C.R. Sporotrichosis: The Story of an Endemic Region in Peru over 28 Years (1985 to 2012). **PLoS ONE.**, v. 10, n. 6, p. e01279242015, 2015.

SOUZA, C.P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R.H.R.; et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **J Fel Med Surg.**, v. 18, n. 2, p.137-43, 2015.

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

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

TAKENAKA, M.; YOSHIZAKI, A.; UTANI, A.; et al. A survey of 165 sporotrichosis cases examined in Nagasaki prefecture from 1951 to 2012. **Mycoses**, v. 57, p. 294-298, 2014.

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

TERBINAFINE. In: DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-om.ez68.periodicos.capes.gov.br/>>. Acesso em: 11 nov. 2016.

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

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

TUNG, T.; PHALEN, D.; TORIBIO, J.A. Adverse reactions in a population of Sydney pet rabbits vaccinated against rabbit calicivirus. **Aust Vet J.**, v. 93, n. 11, p. 405-11, 2015.

VIANA, P.G.; PEREIRA, S.A.; MUTIS, M.C.S.; et al. **Clinical and epidemiological aspects of the largest epidemic of sporotrichosis in dogs: 203 cases [2004-2014]**. In: Proceed of the 7th Trends in Medical Mycology, Lisbon, Portugal, 2015.

VIANA, P.G.; FIGUEIREDO, A.B.F.; GREMIÃO, I.D.F.; et al. Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review. **Mycopathologia**, 2017. doi: 10.1007/s11046-017-0225-6.

VICKERS, A.E.; SINCLAIR, J.R.; ZOLLINGER, M.; et al. Multiple cytochrome P-450s involved in the metabolism of terbinafine suggest a limited potential for drug-drug interactions. **Dr Metab Dispos.**, v. 27, n. 9, p. 1029-38, 1999.

VISMER, H.F.; HULL, P.R. Prevalence, epidemiology and geographical distribution of *Sporothrix schenckii* infections in Gauteng, South Africa. **Mycopathologia**, v. 137, n. 3, p. 137-143, 1997.

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

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

WOODWARD, K.N. Veterinary pharmacovigilance part 3. Adverse Effects of Veterinary Medicinal Products in Animals and on the Environment. **J Vet Pharmacol Therap.**, v.28, n.2, p.171-184, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), THE UPPSALA MONITORING CENTRE (UMC). **Causality Assessment of Suspected Adverse Reactions**. Disponível em: <<http://www.who-umc.org>>. Acesso em: 25 jan. 2019.

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

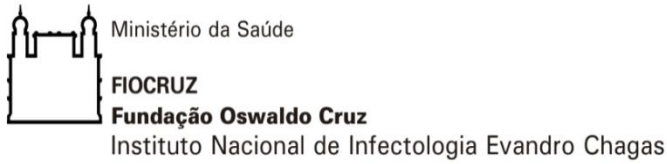
ZAMRI-SAAD, M.; SALMIYAH, T.S.; JASNI, S.; et al. Feline sporotrichosis: an increasingly important zoonotic disease in Malaysia. **Vet Rec.**, v. 127, n. 19, p. 480, 1990.

ZHANG, X.; HUANG, H.; FENG, P.; et al. In vitro activity of itraconazole in combination with terbinafine against clinical strains of itraconazole-insensitive *Sporothrix schenckii*. **Eur J Dermatol.**, v. 21, n. 4, p. 573-6, 2011.

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

APÊNDICE

APÊNDICE A – Formulário de acompanhamento



REAÇÕES ADVERSAS À TERBINAFINA EM CÃES E GATOS COM ESPOROTRICOSE FORMULÁRIO DE ACOMPANHAMENTO

REGISTRO:

Nome:	Data da Consulta:	Número da consulta:
Tutor:	____/____/____	_____
Espécie:	_____	
Grupo de tratamento:		Acesso à rua:
1. () terbinafina (30-40 mg/kg a cada 24h)		1. () Sim 2. () Não

AVALIAÇÃO CLÍNICA

1. Estado Geral:	1. () Bom 2. () Regular 3. () Péssimo
Observações:	_____ _____
2. Peso: _____ Kg	
3. Sexo: () Macho () Fêmea 4. Idade: _____	
5. Qual a dieta do animal? 5a. () Ração 5b. () Comida caseira 5c. () Ambos	
Observações: _____	
6. Modo de ADM cápsula: 6a. () Cápsula fechada 6b. () Cápsula aberta	

7. Administra com alimento? 1. () Sim 2. () Não **8. Administrou todo dia?** 1. () Sim 2. () Não. Quantos dias ficou sem administrar? _____

9. Alguma dificuldade por parte do tutor? 1. () Sim. Qual? _____ 2. () Não

10. O animal rejeitou alguma vez? 1. () Sim 2. () Não

11. Lesões Mucosas:

11a. Ausente	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
11b. Nasal	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
11c. Oral	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
11d. Conjuntival	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
11e. Outros	1. <input type="checkbox"/> sim.	2. <input type="checkbox"/> não

12. Sinais Respiratórios:

12a. Ausente	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
12b. Espirros	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
12c. Dispneia	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não
12d. Rinorreia	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não

13. Rinite Funcional (Obstrução nasal): 1.() Sim 2.() Não

14. Desfecho:

- a.() Cura
 - b.() Falha Terapêutica
 - c.() Abandono
 - d.() Óbito (Esporo)
 - e.() Óbito (Outras causas)
 - f.() Em tratamento
 - g.() Outros
-

15. Outros medicamentos utilizados:

1. Medicamento: _____ Forma Farmacêutica: _____ Dose: _____

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

2. Medicamento: _____ Forma Farmacêutica: _____ Dose: _____

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

3. Medicamento: _____ Forma Farmacêutica: _____ Dose: _____

Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

4. Medicamento: _____ Forma Farmacêutica: _____ Dose: _____
 Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

5. Medicamento: _____ Forma Farmacêutica: _____ Dose: _____
 Início: ____/____/____ Término: ____/____/____

16. Reações Adversas:

16a. Teve alguma reação adversa?	1. <input type="checkbox"/> sim	2. <input type="checkbox"/> não	
Descrição	Início	Fim	Duração
1.	____/____/____	____/____/____	_____
2.	____/____/____	____/____/____	_____
3.	____/____/____	____/____/____	_____
4.	____/____/____	____/____/____	_____
5.	____/____/____	____/____/____	_____

16b. O medicamento terbinafina foi suspenso? 1. () Sim, temporariamente. Por quanto tempo?

2. () Sim, definitivamente. 3. () Não

16c. A dose ou posologia da terbinafina foi alterada? 1. () Sim. Qual alteração? _____

2. () Não

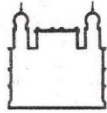
16d. Necessitou tratamento adicional? 1. () Sim. Qual? _____ 2. () Não

16e. Houve melhora da RAM? 1. () Sim 2. () Não

16f. RAM:	GRAVIDADE (EMA)	CAUSALIDAD	Sistema Órgão Afetado
1. _____	1. <input type="checkbox"/> grave	A: <input type="checkbox"/> B: <input type="checkbox"/>	_____
_____ _____	2. <input type="checkbox"/> não	O: <input type="checkbox"/> N: <input type="checkbox"/>	
2. _____	1. <input type="checkbox"/> grave	A: <input type="checkbox"/> B: <input type="checkbox"/>	_____
_____ _____	2. <input type="checkbox"/> não	O: <input type="checkbox"/> N: <input type="checkbox"/>	
3. _____	1. <input type="checkbox"/> grave	A: <input type="checkbox"/> B: <input type="checkbox"/>	_____
_____ _____	2. <input type="checkbox"/> não	O: <input type="checkbox"/> N: <input type="checkbox"/>	
4. _____	1. <input type="checkbox"/> grave	A: <input type="checkbox"/> B: <input type="checkbox"/>	_____
_____ _____	2. <input type="checkbox"/> não	O: <input type="checkbox"/> N: <input type="checkbox"/>	
5. _____	1. <input type="checkbox"/> grave	A: <input type="checkbox"/> B: <input type="checkbox"/>	_____
_____ _____	2. <input type="checkbox"/> não	O: <input type="checkbox"/> N: <input type="checkbox"/>	

ANEXOS

ANEXO A – Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) - Gatos



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Vice-Presidência de Pesquisa e
Coleções Biológicas - VPPCB



Comissão de Ética
no Uso de Animais

LICENÇA

LW-12/17

Certificamos que o protocolo (P-37/16.3), intitulado "**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA ESPOROTRICOSE FELINA**", sob a responsabilidade de **SANDRO ANTONIO PEREIRA** atende ao disposto na Lei 11794/08, que dispõe sobre o uso científico no uso de animais, inclusive, aos princípios da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL). A referida licença não exige a observância das Leis e demais exigências legais na vasta legislação nacional.

Esta licença tem validade até 27/03/2021 e inclui o uso total de:

Felis sylvestris catus

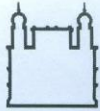
- 35 machos, peso: 3 kg
- 15 fêmeas, peso: 3 kg

Rio de Janeiro, 27 de março de 2017.

Octavio Augusto França Presgrave
Coordenador da CEUA/Fiocruz

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

ANEXO B – Licença da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/Fiocruz) - Cães



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

Vice-presidência de Pesquisa e
Laboratórios de Referência



**Comissão de Ética
no Uso de Animais**

LICENÇA

LW-17/17

Certificamos que o protocolo (P-38/16-3), intitulado "AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA TERBINAFINA NA ESPOROTRICOSE CANINA", sob a responsabilidade de SANDRO ANTONIO PEREIRA, atende ao disposto na Lei 11794/08, que dispõe sobre o uso científico no uso de animais, inclusive aos princípios da Sociedade Brasileira de Ciência em Animais de Laboratório (SBCAL). A referida licença não exime a observância das Leis e demais exigências legais na vasta legislação nacional.

Esta licença tem validade até 05/06/2021 e inclui o uso total de :

Canis familiaris

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

Rio de Janeiro, 5 de junho de

Octavio Augusto França Presgrave
Coordenador da CEUA


Etelgia M. Molinaro
Vice - Coordenadora
CEUA/FIOCRUZ
SIAPE. 0463096
05/06/2017

**ANEXO C – Questionário para Classificação de Causalidade de RAM
(tradução EMA, 2004)**

Questionário

2.2.1 Conexão associativa:

- 1- Existe uma associação razoável no tempo entre a administração do medicamento e o início da RAM?

sim	não	não conhecido
associação razoável	associação não razoável	desconhecida
A	B	O

- 2- Houve alguma melhora após interrupção do tratamento ou uso de antídoto (retirada)?

sim	não	não conhecido
melhora	não melhora	não houve reexposição
A	B	O N

- 3- A RAM reapareceu após reexposição? É uma reação semelhante conhecida neste paciente, relacionada à exposição prévia?

sim	não	não conhecido
recorrência	não recorrência	não houve reexposição
A	B	N

- 4- A localização/distribuição dos sinais pode ter sido causada pelo tratamento?

sim	não	não conhecido
conexão anatômica associativa	sem conexão anatômica	
A	B	N

5- Há uma associação razoável no tempo e/ou sítio anatômico?

sim		não	não conhecido
associação razoável		sem associação razoável	desconhecida
A	B	N	O

6- A RAM relatada se adequa ao perfil farmacológico/toxicológico ou potencial alérgico do medicamento?

sim		não	
A	B	N	

7- A RAM apresentou relação dose-efeito (ex. overdose)?

sim		não	não conhecido
A	B	A B O N	A B O N

8- Há uma associação razoável entre o perfil farmacológico/toxicológico conhecido, o potencial alérgico do fármaco, e/ou uma relação dose-efeito?

sim		não	
A	B	O N	

2.2.3 Presença de característica clínica ou fenômeno patológico:

9- Há dados adicionais (testes laboratoriais, achados patológicos) confirmando a plausibilidade clínica?

sim		não	não aplicável/não avaliável
A	B	N	A B O N

2.2.4 Conhecimento prévio ou relatos similares:

10- Sobre a consistência da reação relatada - já está descrita na literatura ou bula anteriormente, foi relatada antes?

sim	não	não aplicável/não avaliável	não
descrito em literatura ou bula, descrito em relato de caso	observado antes, mas não está de acordo com o perfil farmacológico/toxicológico	nunca observado antes, mas está de acordo com o perfil farmacológico/toxicológico	nunca observado antes, não está de acordo com o perfil farmacológico/toxicológico
A B	B O N	B O N	O N

2.2.5 Exclusão de outros casos:

11- Há outra explicação (confirmada, possível, sem outra explicação)?

sim	sim	não
confirmada	possível	nenhuma
N	B O	A

2.2.6 Integralidade e confiabilidade dos dados nos relatos de casos:

12- A informação relatada é insuficiente? Há razão para duvidar da fonte de relato/informação?

sim	não
O	A B N

ANEXO D – Categorias da Classificação “ABON” (tradução EMA, 2004)

Categoria A (provável)	Categoria B (possível)	Categoria O (não classificável/ não avaliável)	Categoria N (improvável)
Conexão associativa com tempo (2.2.1 = sim) - questões 1 a 5.	Conexão associativa com tempo (2.2.1 = sim) - questões 1 a 5	Informação inconclusiva, não confiável ou insuficiente (2.2.6 = sim) - questão 12.	Há informação suficiente para confirmar que o medicamento ou tratamento não causou a RAM (2.2.5 = sim) - questão 11.
RAM se adequa ao perfil farmacológico/toxicológico do medicamento (2.2.2 = sim) - questões 6 a 8.	RAM se adequa ao perfil farmacológico/toxicológico do medicamento (2.2.2 = sim) - questões 6 a 8.		Não indicação de informação insuficiente/não confiável (2.2.6 = não) - questão 12.
Não há outra explicação plausível (2.2.5 = não) - questão 11.	Não há outra explicação plausível (2.2.5 = sim) - questão 11.		
Não indicação de informação insuficiente/não confiável (2.2.6 = não) - questão 12.	Não indicação de informação insuficiente/não confiável (2.2.6 = não) - questão 12.		