

UFRRJ

**INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA –
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS**

DISSERTAÇÃO

**USO DA TERBINAFINA COMPARADO AO IODETO DE POTÁSSIO E
ITRACONAZOL NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA**

Gabrielle Cristine Santos Costa

2017



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**USO DA TERBINAFINA COMPARADO AO IODETO DE POTÁSSIO E
ITRACONAZOL NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA**

Gabrielle Cristine Santos Costa

Sob Orientação do Professor

Julio Israel Fernandes

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração Ciências Clínicas.

Seropédica, RJ
Fevereiro de 2017

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

C837u Costa, Gabrielle Cristine Santos, 1988-
Uso da terbinafina comparado ao iodeto de potássio
e itraconazol no tratamento da esporotricose felina /
Gabrielle Cristine Santos Costa. - 2017.
47 f.: il.

Orientador: Julio Israel Fernandes .
Dissertação (Mestrado). -- Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro, CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA - PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS, 2017.

1. Esporotricose. I. Fernandes , Julio Israel ,
1979-, orient. II Universidade Federal Rural do Rio
de Janeiro. CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA - PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

GABRIELLE CRISTINE SANTOS COSTA

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 16 de fevereiro de 2017

Prof. Dr. Julio Israel Fernandes - UFRRJ
Orientador

Prof.^a Dr.^a Heloisa Justen Moreira de Souza - UFRRJ

Prof. Dr. Milton Begeres de Almeida - UFPA

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela dádiva da vida, bênçãos recebidas e oportunidade de crescimento – profissional e espiritual.

Aos meus pais, avó, irmão, cunhada, tia e primo, devo não apenas toda assistência financeira, mas sou grata principalmente ao que me foi ofertado em abundância: amor, segurança, certezas. Muito obrigada nunca será o suficiente.

Ao meu orientador, Júlio Israel Fernandes, agradeço imensamente pela paciência, estímulo, confiança e, sem dúvidas, pelo carinho de pai que teve por mim.

Fabio Scott, a você o meu obrigado pelo carinho! Aproveito para parabeniza-lo pela competência.

A quem muito admiro não apenas pela competência profissional, professora Heloísa Justen, meu agradecimento especial. Almejo ser uma profissional como você. Obrigada!

Flavia Clare, um exemplo de profissional! Obrigada pelo carinho de sempre.

Por todos os anos de amizade, carinho, cuidado e amor, serei sempre grata a você, Clarissa Moreira. A Angelina, sua mãe, minha eterna gratidão por todos os momentos! Sem vocês não teria chegado até aqui.

A quem fez parte desse projeto, me ajudando em cada detalhe, nunca encontrarei palavras suficientes pra agradecer. Obrigada, Renato Leão. Você foi sensacional!

Às amigas de toda uma vida, Adriana Nascimento, Camila Lopes, Caroline Rodrigues, Fabiane Ticom, Pollyana Pires, Tamyres Sandin e Ariane Mendonça: gratidão pelos momentos de alegrias compartilhados, mas principalmente por terem sido ombro amigo nos momentos ruins. Juntas somos mais fortes. Muito obrigada!

Aos amigos (veterinários e funcionários) da equipe Clínica Veterinária DOM, agradeço por me fazerem crescer enquanto profissional, sempre dividindo aprendizados, pela parceria e paciência. São pessoas como vocês que me fazem acreditar na nossa profissão. Rosemar Freitas e Danielle Ribeiro, a vocês, meu eterno muito obrigada!

Um obrigada especial a quem tem um potencial imenso e que ainda chegará muito longe, dona de um coração enorme, Dayane Caicó. Sua amizade é um presente.

Aos queridos da salinha de gato, com quem tanto aprendo, serei eternamente agradecida. Foram fundamentais na execução desse projeto, tiveram muito carinho e foram imensamente compreensíveis nessa reta final. Lara Carrasco, Cristine Kirsten, Mariana Junger, Eveline Paes, Camile de Paula, Iara Oliveira, André Masseur, Carla Regina, Carla Thayrine, Nathalia Corteleti, Suelen Branco, Mayra Blaz e Frank Sarubi: obrigada!

Tatiane Antonioli, muito obrigada por ter sido não apenas abrigo, mas porto seguro. Devo muito a você.

A todos os funcionários e residentes do HV, meu carinho e gratidão. Foram muito importantes nessa longa jornada que por ora se encerra.

Eveliny Eleutério, Cristine Kirsten, Fabricia Ferreira, Taciana Lopes, Renata Assad, Ladiani Plastina, Nathalia Lôres, José Philippe, Daniel Paiva, Thiago Costa, Jéssica Algayer, Bruno Cavalcante: obrigada, muito obrigada por terem tornado esse caminho mais leve e divertido. Vocês são especiais e estarão para sempre em minha memória!

José Ricardo, muito obrigada por se fazer presente mesmo estando fisicamente longe. Cada conselho, apoio e a sua amizade estão marcados na minha vida.

Aos incríveis amigos do laboratório, minha gratidão. Em especial ao querido Diefrey Campos, Monique Moraes, Priscila Cardin, Isabela Pessoa e toda a equipe da administração.

Giovani Oliveira, Débora Costabile e Carol Régis, vocês não poderiam ficar de fora. Obrigada pelos encontros sempre divertidos, por compartilharem dos momentos de desespero, por acreditarem em mim e me ajudarem a chegar tão longe.

Por fim, agradeço a confiança sem precedentes dos tutores dos animais, que gentilmente acreditaram no meu projeto. Sem eles esse trabalho não existiria.

Sonho que se sonha junto é realidade. Obrigada!

RESUMO

COSTA, G. C. S. USO DA TERBINAFINA COMPARADO AO IODETO DE POTÁSSIO E ITRACONAZOL NO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA. 2017, 47p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2017.

A esporotricose é uma infecção fúngica de tecido cutâneo e subcutâneo causada por fungos do complexo *Sporothrix schenckii*. É uma doença de caráter zoonótico, com transmissão principalmente por arranhadura, mordedura ou contato com exsudato de lesões de gatos contaminados. Apresenta alta prevalência na América Latina e grande incidência no Brasil, daí a importância e necessidade de mais estudos relacionados a tratamento dessa micose. O projeto teve como objetivo verificar a eficácia da terbinafina e do iodeto de potássio comparado ao itraconazol, por apresentarem a vantagem de causar menos efeitos colaterais e menor resistência no tratamento de gatos com a doença. Para a realização do presente trabalho foram incluídos 18 animais apresentando esporotricose cutânea, diagnosticada através da visualização da levedura na citologia e por cultura fúngica. Os animais foram distribuídos em três grupos de seis animais cada: o grupo TB foi medicado com a terbinafina manipulada na dose de 60 mg/gato a cada 24 horas por via oral, o grupo IO foi medicado com iodeto de potássio na dose de 10 mg/kg por via oral a cada 24 horas, e o grupo IT (grupo controle) medicado com itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. Foi mensurado o diâmetro das lesões através de um paquímetro para avaliar a evolução e resposta terapêutica e realizado exames laboratoriais como hemograma, bioquímica renal e hepática quinzenalmente. Concluiu-se que a terbinafina, na dose utilizada, não apresentou eficácia na redução do número de lesões e na redução do tamanho das mesmas, e tanto o iodeto de potássio quanto o itraconazol foram eficazes no tratamento.

Palavras-chave: *Sporothrix schenckii*, azólicos, zoonose

ABSTRACT

COSTA, G. C. S. USE OF TERBINAFINE COMPARED TO POTASSIUM IODIDE AND ITRACONAZOLE FOR FELINE SPOROTRICHOSIS TREATMENT. 2017. 47p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária – Patologia e Ciências Clínicas), Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica – RJ, 2017.

Sporotrichosis is a fungal infection of the cutaneous and subcutaneous tissues caused by fungi of the *Sporothrix schenckii* complex. It is a zoonotic disease transmitted mainly through bites, scratches or by direct contact with exsudates from lesions of sick cats. This disease is highly prevalent in Latin America and has a great incidence in Brazil, hence the importance and necessity of more studies related to the treatment of this mycosis. The project aims to verify the efficacy of terbinafine and potassium iodide, when compared to itraconazole because these have less side effects and less antifungal resistance. For the completion of the present work, 18 animals presenting with cutaneous sporotrichosis and diagnosed through fungal culture were included. They were distributed into three groups of six animals each; group TB was medicated with manipulated terbinafine at the dose of 60mg/cat every 24 hours orally, group IO received potassium iodide at a dose of 10mg/kg orally every 24 hours and group IT (control) was given itraconazole at a dose of 100mg/cat orally every 24 hours. The size of the lesions was measured with the aid of a pachymeter to evaluate the evolution and therapeutic response of the patients as well as blood counts and serum biochemistry biweekly. We concluded that terbinafine at the given dose was not effective on reducing the number and the size of the lesions. Potassium iodide and itraconazole were effective on treatment of feline cutaneous sporotrichosis.

Keywords: *Sporothrix schenckii*, azole, zoonosis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Relação das características dos gatos com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016. 16

Tabela 2: Relação das características dos gatos com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016. 17

Tabela 3: Relação das apresentações de outros sinais clínicos nos gatos diagnosticados com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016. 21

Tabela 4: Relação dos métodos diagnósticos dos gatos com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016. 22

Tabela 5: Distribuição dos felinos de acordo com idade, sexo e resolução clínica nos diferentes grupos experimentais, onde o Grupo TB – Tratado com terbinafina na dose de 60 mg/gato, Grupo IO – Iodeto de potássio na dose de 10mg/kg, Grupo IT– Itraconazol na dose de 100mg/gato, todas as medicações administradas por via oral, a cada 24 horas. 23

Tabela 6: Acompanhamento dos animais do Grupo TB – Tratado com terbinafina na dose de 60mg/gato, a cada 24horas, durante 30 dias, por via oral, com informações sobre o número e média do diâmetro das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento. 23

Tabela 7: Acompanhamento dos animais do grupo IO – Tratado com iodeto de potássio na dose de 10mg/kg a cada 24horas, por via oral, durante 30 dias, com informações sobre o número e média das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento. 25

Tabela 8: Acompanhamento dos animais do grupo IT – Tratado com itraconazol, na dose de 100mg/gato a cada 24horas, durante 30 dias, por via oral, com informações sobre o número e média das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento. 26

Tabela 9: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de hematócrito (%) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol. 28

Tabela 10: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de leucócitos (cél/ μ L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol. 28

Tabela 11: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de uréia (mg/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol. 28

Tabela 12: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de creatinina (mg/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.
29

Tabela 13: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de ALT (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.
29

Tabela 14: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de AST (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.
29

Tabela 15: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de fosfatase alcalina (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.
29

Tabela 16: Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de albumina (g/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.
30

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Felino SRD portador de esporotricose. (A) Lesão ulcerada acometendo desde a região periocular até a ponte nasal. (B) Lesão ulcerada localizada na face externa da pina esquerda. Fonte: Arquivo pessoal 6

Figura 2: Estruturas leveduriformes redondas, ovais e alongadas, que são circundadas por um halo claro, no interior de macrófagos e no meio extracelular. Objeto de 40x. Fonte: Arquivo pessoal 7

Figura 3: A - Medição com auxílio de paquímetro de lesão ulcerada localizada no membro posterior direito de felino medindo 1,9 cm de diâmetro. B – Medição com auxílio de paquímetro de lesão ulcerada localizada em membro posterior direito de felino medindo 1,1 cm após 15 dias de tratamento. 14

Figura 4: Porcentagem de animais divididos por gênero atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose. 16

Figura 5: Porcentagem de animais atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose relacionado com a idade. 17

Figura 6: Porcentagem de animais que possuíam livre acesso a rua atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose. 18

Figura 7: Porcentagem de animais que possuíam temperamento de briga atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose. 18

Figura 8: Porcentagem de animais castrados e não castrados que foram atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro diagnosticados com esporotricose. 19

Figura 9: Porcentagem de animais atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, que apresentavam ou não infecção viral concomitante. 20

Figura 10: Distribuição das lesões nos felinos atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do

Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose. MP's: Membros pélvicos; MT's: Membros torácicos 21

Figura 11: Felino apresentando lesão ulcerada em face anteriormente ao início do tratamento com terbinafina (A); Felino apresentando lesão ulcerada em face 30 dias após o início do tratamento com terbinafina (B). Fonte: Arquivo pessoal 24

Figura 12: Animal com lesão ulcerada em cauda submetido a tratamento com iodeto de potássio na dose de 10 mg/kg. Anterior ao início do tratamento (A); 15 dias após o início do tratamento (B); 30 dias após o início do tratamento (C). Fonte: Arquivo pessoal 26

Figura 13: A) Felino apresentando lesão ulcerada em membro torácico direito anteriormente ao início do tratamento com itraconazol; B) Felino apresentando lesão cicatrizada em membro torácico direito após 30 dias de uso do itraconazol. Fonte: Arquivo pessoal. 27

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Agente etiológico	2
2.2 Histórico	2
2.3 Aspectos Epidemiológicos	3
2.4 Aspectos Zoonóticos	4
2.5 Sinais Clínicos	5
2.6 Diagnóstico	6
2.7 Aspectos Terapêuticos	8
2.5.1 Itraconazol	8
2.5.2 Cetoconazol	9
2.5.3 Iodeto de potássio	9
2.5.4 Anfotericina B	10
2.5.5 Posaconazol e Fluconazol	10
2.5.6 Terbinafina	11
3. METODOLOGIA	12
3.1. Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais	12
3.2. Localização do Experimento e Seleção dos Animais	12
3.3. Resenha e anamnese	12
3.4. Critérios de seleção e exclusão dos animais	12
3.5. Diagnóstico e exame clínico	13
3.5.1 Exame citológico e cultura fúngica	13
3.5.2 Coleta de sangue (Hemograma e Perfil hepático e renal)	13
3.5.3 Avaliação das lesões cutâneas	13
3.6. Delineamento experimental	14
3.7. Tratamentos Complementares	15
3.8. Avaliação do tratamento	15

3.9. Análise Estatística	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	32
7. ANEXOS	41
7.1 Anexo A	42
7.2 Anexo B	43
7.3 Anexo C	44
7.4 Anexo D	45
7.5 Anexo E	47

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose de tecido cutâneo e subcutâneo, causada por espécies do complexo *Sporothrix schenckii*, considerada uma zoonose de grande importância devido ao crescimento no número de animais e humanos acometidos. No Rio de Janeiro, uma epidemia da doença com transmissão zoonótica está em curso há mais de 16 anos, acometendo principalmente moradores das regiões carentes do estado. No Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro são atendidos diariamente em torno de cem animais nos diferentes serviços hospitalares. O número de casos de esporotricose atendidos vem aumentando nos últimos cinco anos e o que outrora era restrito a espécie felina, também vem aumentando na espécie canina.

O aumento no número de casos, aspectos clínicos diferentes nas espécies, seu caráter zoonótico e principalmente pela grande dificuldade do tratamento, que é realizado por longos períodos, vem adquirido cada vez mais importância em saúde pública.

O itraconazol ser o fármaco de escolha devido a sua efetividade e segurança, casos de falência terapêutica, baixa eficácia e efeitos adversos associados a possível hepatotoxicidade tem sido descritos em gatos com essa micose. Diante disso, fica exposto a necessidade de uma avaliação da eficácia de outras medicações, como a terbinafina e o iodeto de potássio.

O iodeto de potássio é uma alternativa para o tratamento devido ao baixo custo e boa efetividade, principalmente em áreas endêmicas nas quais os moradores possuem baixo poder aquisitivo. Há estudos comprovando sua eficácia quando associado ao itraconazol, porém há poucos estudos avaliando sua eficácia como monoterapia.

A terbinafina é um antifúngico já utilizado em felinos para o tratamento de dermatofitose, e comparada com outros antifúngicos, é uma medicação que acarreta poucos efeitos colaterais. Para o tratamento da esporotricose já foi testada com bons resultados *in vitro*, mas os dados *in vivo* estão restritos a testes em camundongos, há poucos relatos da sua utilização em felinos.

O presente trabalho teve como objetivo comparar a resposta do paciente felino ao tratamento com terbinafina (60 mg/gato) e o iodeto de potássio (10mg/kg) e itraconazol (100mg/gato), avaliando a evolução clínica da doença e possíveis efeitos adversos às medicações utilizadas.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Agente etiológico

Sporothrix schenckii é o agente etiológico da esporotricose, pertencente à Família Ophiostomataceae, Ordem Ophiostomatales, Subclasse Euascomycetes e Divisão Ascomycota (LACAZ et al., 1991). Atualmente, é considerado um complexo que abrange seis distintas espécies (*S. mexicana*, *S. albicans*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. schenckii* e *S. luriae*), no entanto, sua discriminação a este nível somente é possível a partir de técnicas moleculares (MARIMON et al., 2007), não sendo ainda empregada rotineiramente para o diagnóstico.

Os fungos do complexo *S. schenckii* são dimórficos, ou seja, têm aspectos micro e macromorfológicos distintos em função do substrato e da temperatura, no ambiente à 25°C é filamentosos e a 37°C é leveduriforme, tal como se apresenta no tecido do hospedeiro acometido, seja animal ou humano (LACAZ et al., 1991). Possui uma fase saprófita, onde o micélio é caracterizado por hifas delgadas, hialinas e ramificadas, e os conídios são escuros ou hialinos e estão dispostos ao longo dessas hifas em uma aparência de buquê (KAUFFMAN, 1999), já na fase de levedura as células são fusiformes e/ou ovais semelhantes a um “charuto” (LOPES-BEZERRA et al., 2006).

Os fungos do complexo *Sporothrix schenckii* são geofílicos, considerados sapróbios de solo rico em matéria orgânica e celulose que crescem em locais de clima úmido e quente. É um fungo que já foi isolado em plantas, cascas de árvores, palhas, musgos, madeiras, grãos de trigo, arbustos, roseiras e solos (ANTUNES et al., 2009).

Os fatores de virulência dos fungos do complexo *Sporothrix schenckii* parecem ser relacionados à produção de melanina e de proteinases extracelulares, sua termo-tolerância e a presença de componentes na parede celular ainda não estão completamente esclarecidos (KAUFFMAN, 1999; LOPES-BEZERRA et al., 2006; PEREIRA et al., 2010; ALMEIDA-PAES et al., 2012; CASTRO et al., 2013).

Reis et al. (2009) confirmaram que os gatos desempenham um papel importante na disseminação da esporotricose no Rio de Janeiro, uma vez que os isolados de *S. schenckii* de gatos estão intimamente relacionados com aqueles isolados de humanos. A alta similaridade entre estes isolados sugere a possibilidade de que apenas uma população genética virulenta esteja presente nos ambientes epidêmicos e que uma ou mais populações de *S. schenckii* sejam mantidas na natureza por longos períodos de tempo.

A principal espécie responsável pelos casos em humanos é o *Sporothrix brasiliensis*, uma espécie emergente e altamente patogênica tanto ao ser humano quanto aos animais e com uma distribuição regional no Brasil (MARIMON et al., 2007; ARRILLAGA-MONCRIEFF et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2011; SILVA-VERGARA et al., 2012). Rodrigues e colaboradores (2013) descreveram que o *S. brasiliensis* é o agente etiológico mais prevalente entre os gatos com esporotricose no Brasil, devido à análise filogenética dos isolados provenientes desses pacientes.

2.2 Histórico

Benjamin Schenck em 1898 descreveu o primeiro caso humano de esporotricose com isolamento do fungo no Hospital Johns Hopkins em Baltimore, Estados Unidos.

Em 1903, na França, foi relatado o primeiro caso de esporotricose humana em que foi utilizado o iodeto de potássio como tratamento (De BEURMANN e RAMOND, 1903). O

fungo isolado foi chamado de *Sporotrichum beurmanni* por Matruchot e Ramond, em 1905 e entre 1906 e 1912, De Beurmann e Gougeort reuniram aproximadamente 200 casos de esporotricose humana e realizaram uma revisão da doença, onde foram descritas as principais formas clínicas da doença e terapêutica recomendada.

No Brasil, Lutz e Splendore (1907) descreveram o primeiro caso de infecção natural em ratos e cinco casos da doença em humanos, assim como o seu tratamento com iodeto de potássio. O primeiro caso humano descrito no Rio de Janeiro foi em 1912, entretanto, novos casos foram registrados em outros estados brasileiros em um período de quatro anos (DONADEL et al., 1993).

O primeiro caso humano possivelmente relacionado ao manuseio de um gato com esporotricose foi relatado por Singer e Muncie (1952) em Nova York, nos Estados Unidos.

No Brasil, o primeiro relato de esporotricose felina foi descrito em 1956, em São Paulo, por Freitas e colaboradores (1956), e no Rio de Janeiro o primeiro relato em felino foi na data de 1998 (BARONI et al., 1998).

Desde então, o Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) vem acompanhando a ocorrência epidêmica dessa micose na região metropolitana do Rio de Janeiro, considerada a primeira epidemia associada à transmissão zoonótica na literatura mundial (BARROS et al., 2008).

2.3 Aspectos Epidemiológicos

Os fungos do complexo *S. schenckii* vivem em solos ricos em material orgânico em decomposição, é considerada uma doença zoonótica devido à transmissão de gatos para humanos já ter sido reconhecida (READ; SPERLING, 1982). Apresenta distribuição mundial, com ocorrência relatada principalmente em regiões de clima tropical e subtropical úmido. É uma doença endêmica em diversas regiões da América Latina, Índia, África do Sul, Japão e China (BARROS et al., 2010; BARROS; DE ALMEIDA PAES; SCHUBACH, 2011), sendo a micose subcutânea mais prevalente na América Latina (COSTA et al., 1994; KOVARIK; NEYRA; BUSTAMANTE, 2008; LÓPEZ-ROMERO et al., 2011), com grande incidência no Brasil (SCHUBACH; BARROS; WANKE, 2008; SILVA et al., 2012).

Durante o período de 1987 a 1998 foram relatados 13 casos de esporotricose humana, e nos dois anos seguintes foram 66 casos, sendo a predominância em homens de idade variando de 8 a 89 anos (BARROS et al., 2001). Em outro artigo, (BARROS et al., 2010) consideraram o início da atual epidemia de esporotricose em 1998, com a primeira observação da doença em um felino de propriedade de um paciente. Este caso desencadeou uma investigação epidemiológica comprovando a característica zoonótica da doença.

A epidemia no Rio de Janeiro esta relacionada a regiões que apresentam dificuldades socioeconômicas e ambientais (BARROS et al., 2010), não tendo relação ao nível de escolaridade, mas sim com os hábitos e estilos de vida da população (SILVA et al., 2012).

Há diversos casos de tutores que desenvolveram a doença a partir do contato com seus gatos de estimação (BARROS et al., 2004), isso está relacionado à transmissão e propagação da doença, onde os gatos têm um importante papel epidemiológico, devido a grande quantidade de células fúngicas infectantes nas lesões cutâneas, caracterizando o felino como principal fonte de infecção (MARQUES et al., 1993).

A transmissão envolvendo felinos também se dá pela presença do agente na cavidade oral dos gatos demonstrando a importância dessa espécie na possibilidade de inocular o fungo através da mordedura na pele de outros animais e humanos, e até mesmo, se auto inocular (MADRID et al. 2008), além disso, deve-se ressaltar a possibilidade do felino ser um portador assintomático de *S. schenckii* (MEINERZ et al., 2007).

Os felinos são muito susceptíveis ao fungo *S. schenckii* devido às suas características comportamentais, sejam elas: seu instinto de caça, esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, ou ainda seus hábitos higiênicos. Essas práticas os expõem a infecções e possibilita a transmissão da infecção a outros animais e ao ser humano (LARSSON et al., 1989; DAVIES; TROY, 1996; BARROS et al., 2004).

Relata-se que os gatos adultos, não castrados e, principalmente, com acesso irrestrito à rua são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do agente no ambiente (DUNSTAN et al., 1986; DAVIES; TROY, 1996; BARONI et al., 1998).

Os grupos de risco são formados geralmente por pessoas que trabalham em jardinagem, horticultura ou agricultura, pois podem se contaminar/infetar via inoculação do fungo por meio de espinhos ou talos de plantas, além de tosadores e tratadores de animais, acadêmicos de Medicina Veterinária e profissionais veterinários, vítimas ocasionais de arranhadura e mordedura de felinos, e pessoas imunocomprometidas que possui contato com o animal doente (LOPES et al., 1999; LARSSON, 2011).

A doença já foi relatada em seres humanos e uma grande variedade de animais como cães, gatos, equídeos, raposas, bovinos, suínos, camelos, chipanzés, ratos e camundongos (RIPPON, 1988; BARONI et al., 1998; COSTA et al., 1994).

Já foram diagnosticados no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI)/Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) mais de 4.000 casos em gatos no período de 1998 até 2012 (GREMIÃO et al., 2015).

O que chama a atenção em questão de saúde pública atualmente é o desconhecimento da obrigatoriedade da notificação da doença, que ocorre somente no estado do Rio de Janeiro desde o ano de 2013.

A obrigatoriedade da notificação se deu através da resolução SES nº 674 de 12 de junho e em animais através da portaria GM/MS nº 1.271 de 6 de junho de 2014, no artigo 2º. Sendo assim, fica muito difícil determinar a escala da esporotricose epizootica felina. Além disso, esses números representam apenas os casos felinos registrados no IPEC/Fiocruz, um centro nacional de referência de doenças fúngicas. Entre janeiro e dezembro de 2012, foram diagnosticados 320 novos casos felinos nesta instituição (PEREIRA, 2014).

Já os dados referentes ao Brasil demonstram que a ocorrência da doença está aparentemente mais restrita a região Sul e Sudeste (RODRIGUES et al., 2014). No estado do Rio de Janeiro foi observado crescimento exponencial de casos a partir do ano 2000 (BARROS et al., 2010). Em 2010, Barros e colaboradores constataram que entre 1998 e 2009 foram diagnosticados 2200 casos de esporotricose em seres humanos e 3244 em gatos, com a região metropolitana da cidade do Rio de Janeiro apresentando a maior concentração de casos, além de apresentarem dados estatísticos que elevam a doença à condição de epidemia nesse estado.

O avanço no número de casos é justificado pelo aumento do contato dos animais de estimação com seus proprietários. Dessa forma, também é crescente o número de casos que adquire importância ainda maior em indivíduos imunossuprimidos (BRUM et al., 2007).

2.4 Aspectos Zoonóticos

Foi descrito o primeiro caso humano possivelmente relacionado ao manuseio de um gato com esporotricose em 1952 (SINGER; MUNCIE, 1952) e Read e Sperling (1982) descreveram um surto envolvendo cinco indivíduos expostos a um gato com doença, quando potencial zoonótico do *S. schenckii* foi reconhecido. Posteriormente foram descritos outros surtos domiciliares ou profissionais abrangendo felinos, seus proprietários, veterinários e/ou

auxiliares (LARSSON et al., 1989; MARQUES et al., 1993; WRNER; WERNER, 1994; NOBRE et al., 2001; MADRID et al., 2009).

Inicialmente a transmissão zoonótica estava relacionada à mordedura e arranhadura de outros animais, como ratos, tatus e cães (KAUFFMANN,1999), entretanto, já está comprovado que os gatos são os principais animais envolvidos na transmissão da doença aos seres humanos (BARROS et al., 2008). E isso acontece devido elevada carga parasitária encontrada nas lesões cutâneas dos felinos (WERNER; WERNER, 1994;WELSH, 2003) diferente do que ocorre em outras espécies como o ser humano e o cão,

A transmissão ocorre através de arranhadura, mordedura ou o contato com o exsudato das lesões de gatos infectados (BARROS et al., 2008). Quando implantado em forma de micélio no tecido, ocorre a diferenciação do fungo para a forma de levedura causando uma reação inflamatória, e em seguida pode disseminar-se para outros tecidos (RIPPON, 1988). Dessa forma, o gato pode ser considerado o único animal doméstico próximo ao ser humano que oferece alto risco de transmissão do agente (DUNSTAN et al., 1986).

A infecção pode ocorre diretamente pela inoculação traumática do agente etiológico na derme através de fragmentos vegetais ou material orgânico de solo contaminado com conídios e hifas de *S. schenckii* ou indiretamente pelo contato da pele lesada com matéria orgânica ou solo contaminados com o agente (RIPPON, 1988; CONTI DÍAZ, 1989). Pode ocorrer infecção pulmonar pelo fungo, onde acredita-se que a transmissão ocorra por inalação de conídios (KAUFFMAN, 1999).

Reis et al., (2009) relataram que 23% dos isolados de lesões em gatos e humanos foram idênticos, e 45% dos pacientes alegaram que não houve nenhum tipo de traumatismo, mas desenvolveram a doença quando estavam tratando seus animais doentes.

Em humanos, as formas clínicas da esporotricose são classificadas em: cutânea-fixa, linfocutânea, extracutânea e disseminada (RIPPON, 1988).

A importância dessa espécie como fonte de infecção foi demonstrada através do isolamento de *S. schenckii* proveniente das cavidades nasal e oral, fragmentos de unhas, exsudato de lesões cutâneas e mucosas, órgãos internos e sangue de gatos (SCHUBACH et al., 2001; SCHUBACH et al., 2003, SCHUBACH et al., 2004) associado aos relatos de casos humanos de esporotricose (BARROS et al., 2004; WANKE, 2008).

2.5 Sinais Clínicos

A esporotricose possui apresentações clínicas não tão facilmente identificáveis nos felinos, pois podem apresentar mais de uma forma da doença (SCHUBACH et al., 2004). Pode variar desde uma infecção subclínica, lesão cutânea única e também pode apresentar formas múltiplas e sistêmicas fatais, acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, principalmente as manifestações respiratórias (SCHUBACH et al., 2004).

Leme et al. (2007) descreveram o isolamento do fungo de amostra de lavado broncoalveolar em um paciente sem manifestação cutânea. As lesões geralmente se localizam na cabeça, extremidades tanto dos membros quanto da cauda e principalmente na região nasal. Linfadenite, linfangite nodular ascendente e lesões nas mucosas também podem estar presentes (SCHUBACH et al., 2004; WANKE, 2011). Podem apresentar áreas de necrose ocorrendo até mesmo a exposição do músculo e ossos (BURKE et al., 1982).

As lesões se caracterizam por úlceras (Figura 1), formações circulares, elevadas, com alopecia, recobertas ou não por crostas, nódulos e/ou gomas (SCHUBACH et al., 2004). No caso de disseminação da doença, podem estar presentes anormalidades oculares, neurológicas e linfáticas (NUNES; ECOSTEGUY, 2005), sendo os pulmões e o fígado os principais sítios de instalação do fungo (LORET, 2013). A forma extracutânea é de ocorrência rara e pode

acontecer com a inalação de esporos ou por disseminação hematogena (MORRIS-JONES, 2002).

Em um estudo realizado por Reis et al. (2016) foi observada linfadenite em 80% dos animais acometidos seguidos de 20% dos pacientes apresentando sinais respiratórios, como espirros e secreção nasal.

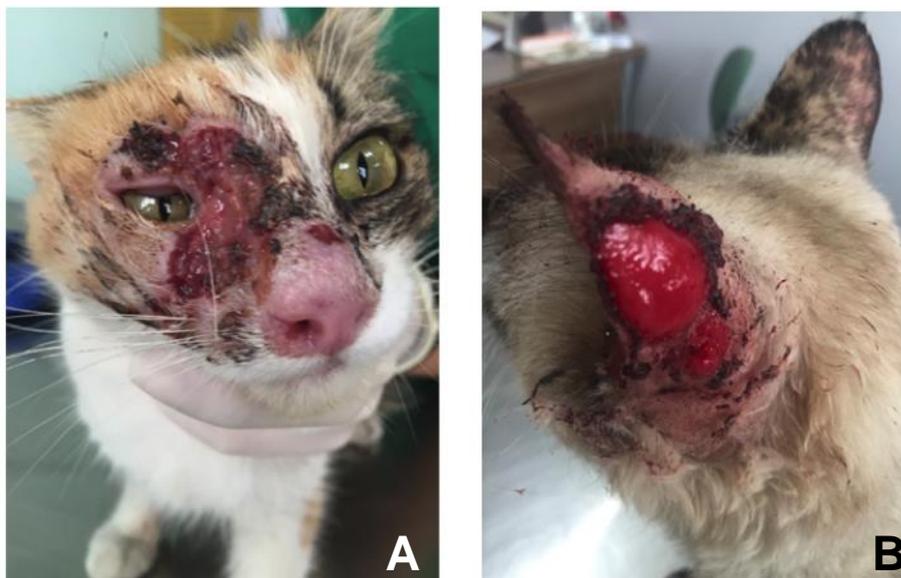


Figura 1 Felino SRD portador de esporotricose. (A) Lesão ulcerada acometendo desde a região periocular até a ponte nasal. (B) Lesão ulcerada localizada na face externa da pina esquerda. Fonte: Arquivo pessoal

Segundo Barros et al. (2010), gatos com esporotricose podem apresentar curso muitas vezes longo, frequentemente com acometimento sistêmico, levando a formas graves de difícil tratamento e evolução para óbito.

As retrovirose causadas pelos vírus da Leucemia Felina (FeLV) e Imunodeficiência Felina (FIV), embora não sejam considerados fatores predisponentes para esporotricose, podem favorecer o desenvolvimento de quadros clínicos mais graves (ANTUNES et al., 2009). No entanto, em relação ao tratamento dos pacientes com esporotricose co-infectados ou não com esses vírus, não foram observadas diferenças significativas na resposta terapêutica aos azólicos (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2010).

2.6 Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se nos dados de histórico e anamnese, achados de exame físico e exames complementares. Geralmente são acometidos os animais machos, sem raça definida e peridomiciliados, por serem mais propensos ao contato com o agente etiológico (LARSSON, 2011). O histórico de tratamento com antibióticos sem haver melhora pode auxiliar (LONDON, 2003).

Para o diagnóstico presuntivo dessa doença os exames citopatológico e histopatológico são úteis (DUNSTAN et al., 1986; PEREIRA et al., 2011; MIRANDA et al., 2012). A citologia das lesões cutâneas é um meio comum de diagnóstico, devido a grande quantidade de microrganismos presentes nas lesões dos felinos, tornando o diagnóstico razoavelmente fácil, de baixo custo e rápido, podendo ser usado rotineiramente na clínica veterinária

(CLINKENBERARD, 1991; COWELL et al., 2008; PEREIRA et al., 2011; TABOADA, 2004). O citodiagnóstico deve ser realizado a partir de material como exsudato, aspirado e/ou biopsia submetido à coloração de Gram, Wright, Giemsa, Rosenfeld, que permitem evidenciar estruturas leveduriformes arredondadas, ovaloides, em forma de “charuto” (LARSSON, 2011), essas estruturas medem 3 a 5 μ de diâmetro e 5 a 9 μ de comprimento, que são circundadas por um halo claro, no interior de macrófagos, neutrófilos ou no meio extracelular (figura 2) (WELSH, 2003).

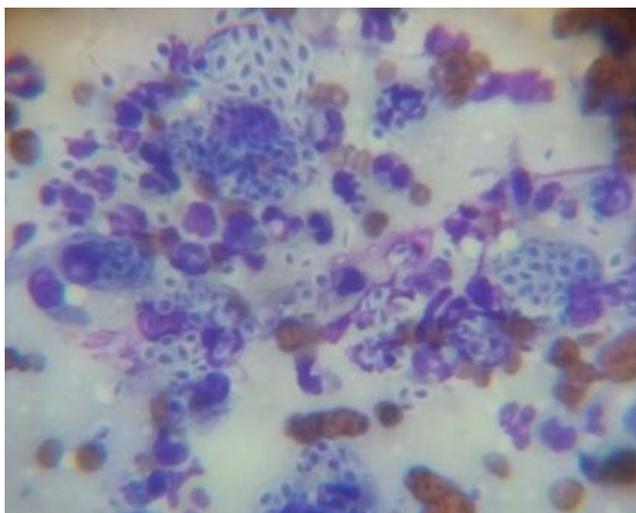


Figura 2 Estruturas leveduriformes redondas, ovais e alongadas, que são circundadas por um halo claro, no interior de macrófagos e no meio extracelular. Objetiva de 40x. Fonte: Arquivo pessoal

O diagnóstico definitivo requer o isolamento do agente etiológico em meio de cultura, realizado inicialmente em meio ágar Sabouraud dextrose ou ágar Micosel a 25 °C e, após o crescimento da forma filamentosa, faz-se a semeadura em meio de infusão de cérebro e coração a 37 °C para a conversão à levedura (RIPPON, 1988). É o exame de escolha devido à sua alta positividade, mas sugere-se uma grande quantidade de tubos semeados.

Para a realização da cultura fúngica, diversas amostras biológicas podem ser coletadas (SCHUBACH et al., 2012), como exsudato de lesões cutâneas ou de mucosas ou secreção nasal, que podem ser obtidos com o uso de *swab* estéril, assim como fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas, aspirados provenientes de abscesso não ulcerado, sangue e lavado broncoalveolar que serão submetidos ao cultivo (SCHUBACH et al., 2003, 2004; LEME et al., 2007)

Podem ser realizados testes sorológicos, que são altamente específicos, sendo o teste de aglutinação o mais sensível. Podem ser úteis em pacientes assintomáticos de áreas endêmicas e para diagnóstico de esporotricose extracutânea, além de serem úteis para monitorar a resposta ao tratamento. O resultado da sorologia é obtido em três a quatro semanas (RESENDE; FRANCO, 2001).

Outros métodos diagnósticos incluem a detecção molecular de *S. schenckii*, utilizada em casos de culturas negativas devido à baixa carga fúngica ou infecções secundárias (REIS et al 2002).

Recentemente, Fernandes et al. (2011) descreveram um método de fácil realização, rápido e de baixo custo para o diagnóstico da esporotricose em gatos. Trata-se de um ensaio imuno-enzimático (“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” - ELISA), que apresentou alta sensibilidade e especificidade, porém, sua aplicação na rotina diagnóstica ainda não foi

estabelecida. Já para a forma sistêmica, normalmente o diagnóstico é constatado na necropsia (SCHUBACH et al., 2003).

É importante a realização do diagnóstico diferencial, pois algumas lesões que não respondem à antibioticoterapia são semelhantes à esporotricose, como por exemplo, criptococose, leishmaniose, micobacteriose, neoplasias e piodermites (SCHUBACH, 2000; ANTUNES et al., 2009).

2.7 Aspectos Terapêuticos

As infecções micóticas em animais têm representado um desafio terapêutico aos veterinários devido à maioria dos agentes antifúngicos sistêmicos apresentarem efeitos adversos, sendo eles principalmente gastrointestinais (WELSH, 2003).

Atualmente existem alguns protocolos terapêuticos preconizados para a esporotricose, mas que vem apresentando menor efetividade (GREMIÃO, 2010). Devido à dificuldade de administração dos fármacos e manejo de alguns animais, o tratamento permanece limitado (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2009), e também pelo fato do reduzido número de agentes antifúngicos orais disponíveis quando comparado ao de fármacos antibacterianos.

Quanto à escolha do tratamento, deve-se levar em consideração o custo de cada medicação, a aceitação do proprietário e condição clínica do animal (NOBRE et al., 2003; WELSH, 2003).

A aquisição do tutor ao tratamento é uma dificuldade devido ao longo período, frequentemente gerando abandono ao mesmo e solicitação de eutanásia pelo proprietário, e em geral esse abandono à terapêutica ocorre quando os animais já apresentam melhora aparente das lesões cutâneas (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2009; CHAVES et al., 2012).

As opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da esporotricose felina são os azólicos (cetoconazol e itraconazol); os triazólicos (posaconazol e fluconazol), além do iodeto de sódio e potássio. A anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões, criocirurgia e a termoterapia local também podem ser consideradas (PEREIRA et al., 2009; CROTHERS et al., 2009; PEREIRA et al., 2014). A terbinafina, fármaco pertencente à classe das alilaminas sintéticas, também está sendo utilizada, visto que vários estudos *in vitro* demonstram sua ação frente ao *S. schenckii*, toxicidade reduzida em comparação ao itraconazol e por não apresentar resistência (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004).

2.5.1 Itraconazol

O itraconazol age alterando a permeabilidade da célula fúngica através da inibição da enzima 3A do citocromo P450, responsável pela conversão do lanosterol, o principal esterol na membrana do fungo, impedindo a sua replicação (RANG; DAHLE, 2011).

Tem apresentado maior atividade contra o *S. schenckii* quando comparado a outros antifúngicos (ACCIOLY et al., 1993), e sua eficácia é explicada pelo fato do fármaco apresentar ampla distribuição na maioria dos tecidos em concentrações superiores as encontradas no plasma (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004; CATALAN; MONTEJO, 2006).

Diversos fatores podem interferir na eficácia do fármaco tais como, dose administrada, interações medicamentosas e se o animal realmente ingeriu a medicação, o pH gástrico interfere significativamente para que haja a absorção do itraconazol quando fornecido por via oral, sendo recomendada a sua administração juntamente com refeições ricas em lipídios.

Deve-se evitar o uso de medicações que reduzem a acidez estomacal, tais como antagonistas dos receptores H2 (cimetidina e ranitidina) ou bloqueadores da bomba de prótons (omeprazol) (JAHAM et al., 2000).

É considerado o fármaco de escolha para o tratamento da esporotricose felina devido a sua efetividade e por estar associado a menos efeitos adversos quando comparado aos demais agentes antifúngicos (SYKES et al., 2001; BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004), geralmente utilizado na dose de 5 a 10 mg/kg (SHUBACH et al.; 2004), mas devido a dificuldade de se obter a cura clínica nessa dose recomendada pela literatura, tem-se utilizado a dose de 100mg/gato a cada 24 horas, administrados por via oral (PEREIRA et al., 2010) Apresenta potencial hepatotóxico, sendo recomendado o monitoramento das enzimas hepáticas durante o tratamento (MEDLEAU et al., 1995; SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2011)

Já é descrita uma resistência ao fármaco devido ao seu uso indiscriminado, ocasionando falhas terapêuticas e volta da doença (MEINERZ et al., 2007).

Nunes; Ecosteguy (2005), observaram a cura clínica em 38,3% dos gatos tratados com itraconazol oral nas doses de 30 a 100 mg a cada 12 ou 24 horas (8,3 a 27,7 mg/kg/dia). 30,9% dos gatos apresentaram efeitos adversos gastrintestinais (PEREIRA et al., 2010) podendo ser observado também reações alérgicas de pele (RANG; DAHLE, 2001).

A meia vida do itraconazol é de aproximadamente 30 horas e os níveis em estado de equilíbrio dinâmico aparecem somente em 4 dias (GOODMAN; GILMAN; 2010).

O acompanhamento clínico é de fundamental importância, sendo o tempo de tratamento, em média, de três meses, devendo ser mantida a terapia por no mínimo um mês após a cura clínica das lesões (CORGOZINHO et al., 2006; ANTUNES et al., 2009).

2.5.2 Cetoconazol

No final da década de 1970 foi desenvolvido o cetoconazol, um derivado imidazólico que possui um amplo espectro de atividade antifúngica, se tornando importante agente antifúngico na medicina veterinária (MEDLEAU et al., 1990). É amplamente utilizado devido à facilidade de administração, eficácia e custo (HEIT; RIVIERI, 1995).

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

A dose do cetoconazol varia de 5 a 27 mg/kg a cada 12 ou 24 horas por via oral, para o tratamento da esporotricose felina (PEREIRA et al., 2010; SCHUBACH et al., 2012). Deve-se ter cuidado ao administrar essa droga com fármacos antagonistas dos receptores H2 pois diminuem sua absorção. Sua meia vida é de 8 horas, tendo metabolização hepática e excreção via urina e bile (RANG, DALE; 2011).

2.5.3 Iodeto de potássio

Seu mecanismo de ação ainda não foi bem elucidado, mas acredita-se que atue através da modulação da resposta inflamatória (TORRES-MENDONZA et al., 1997) e do aumento da resposta imune (GOUGEROT, 1950). Essa droga se mostrou efetiva nos casos de pacientes humanos com lesões cutâneas e linfocutâneas (KAUFFMAN et al., 2007).

O iodeto de potássio inibe significativamente a quimiotaxia neutrofílica no sangue periférico, embora não se saiba explicar qual parte da quimiotaxia foi alterada (HONMA et al. 1990). Geralmente é utilizado como alternativa para o tratamento da esporotricose humana principalmente em áreas endêmicas devido ao baixo custo e alta efetividade (STERLING; HEYMANN, 2000; YAMADA et al., 2011; BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004;

BUSTAMANTE; CAMPOS, 2010; VASQUEZ-DEL-MERCADO et al., 2012) e principalmente em pacientes não responsivos ao itraconazol (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004; KAUFFMAN et al., 2007; SONG et al., 2011).

Os felinos são bastante sensíveis às preparações de iodios, apresentando sinais como anorexia, prostração, vômito e colapso cardiovascular, que ocorrem em decorrência do iodismo (BURKE et al., 1982; WERNER; WERNER, 1994), porém, o iodeto de potássio já é utilizado desde o início do século XX (De BEURMAN; RAMOND, 1903). Segundo Gram; Rhodes (2003), a dose para felinos é de 20 mg/kg por via oral a cada doze horas, associado à alimentação.

2.5.4 Anfotericina B

É um antibiótico macrolídeo que apresenta ação antifúngica e imunoestimulante, aumentando a resistência do hospedeiro à infecção. Este fármaco é utilizado desde o final dos anos de 1950, sendo, em 1965, o primeiro agente antifúngico aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) (WU, 1994; FILLIPIN; SOUZA, 2006).

É o antifúngico com o mais amplo espectro de atividade e utilizado principalmente para infecções sistêmicas (GOODMAN; GILMAN, 2010) e nas formas disseminadas de esporotricose felina (PEASTON, 1993).

A dose utilizada em gatos varia de 4 a 12 mg/kg, fracionada em 0,15 a 0,5 mg/kg/dia por via intravenosa em dias alternados (PEREIRA et al., 2009).

Como a anfotericina B é irritante quando administrada pela via intramuscular (IM) e pouco absorvida no trato gastrointestinal, deve ser administrada pela via intravenosa (GREENE, 2011).

Em casos de infecções fúngicas localizadas, estudos recomendam a infiltração local de anfotericina B devido às altas concentrações teciduais que podem ser obtidas, poucos efeitos sistêmicos, uma vez que a toxicidade renal não tem sido descrita em aplicações intralesionais (WHITING, 1967; PEASTON, 1993; SILVA et al., 1999, RODRIGUES, 2009; GREMIÃO, 2014).

Entretanto, Whiting (1967), relata as principais desvantagens de seu uso. Por serem soluções concentradas são irritantes para os tecidos podendo levar a dor, edema, infecção secundária e tromboflebite. Além disso, a administração de anfotericina B intralesional em quantidades adequadas é limitada pela dor e pela fibrose.

O efeito adverso mais comum e mais grave é a toxicidade renal, entretanto é dependente da dose, podendo ocorrer algum grau de redução da função renal em mais de 80% dos pacientes (GOODMAN, GILMAN; 2010). Geralmente esse efeito é reversível quando a terapia é interrompida e pode haver o retorno da função, porém, pode permanecer algum comprometimento na filtração glomerular (TABOADA, 2004),

2.5.5 Posaconazol e Fluconazol

O posaconazol é um triazólico que demonstrou boa resposta em testes de susceptibilidade antifúngica *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* spp. podendo ser uma alternativa no tratamento da esporotricose sistêmica (MARIMON et al., 2008; PEREIRA et al., 2010). Não foram encontrados estudos clínicos utilizando essa medicação em felinos.

Em um relato do uso de fluconazol em felinos se deu em casos de paciente com múltiplas lesões cutâneas e sinais respiratórios, onde foi observada cura clínica. No entanto, o animal apresentou recidiva logo após a interrupção do tratamento (CROTHERS et al., 2009).

Seus efeitos adversos são geralmente brandos, incluindo náusea e dor abdominal e raramente hepatite (RANG, DALE, 2011).

2.5.6 Terbinafina

A terbinafina inibe a ação da esqualeno epoxidase e bloqueia a síntese do ergosterol, resultando em morte celular (NOBRE et al., 2002). Apresenta alta atividade *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* sp. (KOHLER et al., 2004; MEINERZ et al., 2007; GALHARDO et al., 2008; MARIMON et al., 2008; HEIDRICH et al., 2011), entretanto, o seu potencial terapêutico tem sido confirmado somente para esporotricose cutânea e linfocutânea em seres humanos (KAUFFMAN et al., 2007).

A terbinafina é o único fungicida que apesar de ter demonstrado atividade antifúngica *in vitro* frente ao complexo *Sporothrix schenckii* (MEINERZ et al., 2007), *in vivo* demonstrou que, em condições experimentais, este fármaco não foi efetivo no tratamento da esporotricose cutânea (ANTUNES et al., 2009). Contrapondo com os resultados de Antunes et al. (2009), há relatos que o uso da terbinafina foi bem tolerado e eficaz nas formas cutâneas e linfocutâneas (HULL; VISMER, 1992; MORISHITA et al., 2001; CHAPMAN et al., 2004).

Sua biodisponibilidade é de apenas 40% devido ao metabolismo hepático, porém é bem absorvida, se ligando mais de 99% a proteínas, e acumula-se na pele, unha e gordura, sendo contraindicada em pacientes com lesão renal ou hepática (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Pouco se sabe sobre a farmacocinética em gatos, mas sabe-se que a absorção por via gastrointestinal é mais rápida em gatos do que outras espécies (WANG, et al., 2012).

Na rotina clínica na dose de 10 a 40 mg/gato a cada 24 horas, não são observados efeitos colaterais, porém são escassos os trabalhos que confirmem a sua ação no tratamento da esporotricose felina (KOTNIK et al., 2001; ROCHETTE et al., 2003; LORETE et al., 2013).

Na veterinária, apresenta efetividade no tratamento das dermatofitoses e de infecções superficiais causadas por leveduras em cães e gatos. Tem sido utilizada com sucesso no tratamento de *Microsporum canis* nos gatos, sendo o vômito o único efeito adverso relatado, o qual é reduzido com a administração concomitante com o alimento (PEREIRA et al., 2009) (GREENE, 2012).

Os efeitos colaterais com o uso da terbinafina são poucos e temporários, e quando ocorrem, os sinais mais comuns são: anorexia, náuseas, vômitos, urticária ou exantema (FERNANDES et al., 1998; SULLIVAN, 1999).

3. METODOLOGIA

3.1. Autorização da Comissão de Experimentação e Uso de Animais

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/IV/UFRRJ) com o número 1395180416 (Anexo A) podendo ser executado dentro dos padrões de ética e bem-estar animal.

Os responsáveis pelos animais utilizados no presente estudo assinaram um termo de consentimento livre esclarecido, onde foram informados sobre os objetivos e fins da pesquisa (Anexo B).

3.2. Localização do Experimento e Seleção dos Animais

O experimento foi realizado no Serviço de Medicina Felina do setor de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (HV-UFRRJ), Seropédica, RJ, utilizando pacientes oriundos da rotina clínica no serviço, diagnosticados com esporotricose após a realização de avaliação citológica e confirmação com cultura fúngica realizada no serviço de Diagnóstico Microbiológico, localizado no Instituto de Veterinária da UFRRJ. As amostras de sangue para avaliar o estado geral dos pacientes e possíveis doenças concomitantes foram processadas no Setor de Análises Clínicas do Laboratório Quimioterapia Experimental em Parasitologia Veterinária (LQEPV) da UFRRJ.

3.3. Resenha e anamnese

Os responsáveis pelos gatos atendidos foram entrevistados e, por meio de minuciosa anamnese, com o questionamento quanto ao tempo do aparecimento das lesões, presença de contactantes com lesões, animal com livre acesso a rua, entre outras perguntas, foi obtido o histórico geral (Anexo C). As fichas individuais (Anexo D) foram preenchidas com informações relacionadas ao sexo, idade e raça do paciente assim como o exame físico, como peso, frequência e ausculta cardíaca e respiratória, coloração de mucosa, hidratação e temperatura.

Outros dados também foram computados, como evolução das lesões, características das lesões, recidiva da dermatopatia, observação de prurido, utilização de outras medicações além de enfermidades sistêmicas associadas. Foi criada uma ficha de revisão para acompanhamento quinzenal das lesões (Anexo E).

3.4. Critérios de seleção e exclusão dos animais

Foram utilizados felinos de ambos os sexos, portadores da doença com diferentes sinais clínicos, ou seja, com lesões ulceradas, nodulares, papulares ou em placas, sem restrição quanto à quantidade e tamanho das lesões. Só foram incluídos no estudo felinos que obtiveram diagnóstico positivo na cultura fúngica.

Não foram incluídos no estudo animais medicados com qualquer antifúngico em um período de 60 dias anterior ao início da pesquisa e outras terapias concomitantes não permitidas, como corticosteroides orais ou tópicos.

Animais medicados com qualquer outra droga sem o consentimento do responsável clínico do projeto, pacientes que porventura faltassem aos acompanhamentos e animais gestantes foram excluídos do estudo.

3.5. Diagnóstico e exame clínico

3.5.1 Exame citológico e cultura fúngica

Foi escolhida uma área com aproximadamente 1 cm² de pele afetada e lesão ativa para a confecção da citologia e coleta de material para cultura fúngica. As lâminas depois de secas foram coradas com corante rápido (Panótico – Instant Prov) e posteriormente examinados sob microscopia óptica de luz com aumento de 1000x. A amostra coletada através de *swab* estéril era encaminhada ao laboratório de microbiologia para a realização do cultivo, onde era isolado o agente etiológico, sendo esse o diagnóstico definitivo.

3.5.2 Coleta de sangue (Hemograma e Perfil hepático e renal)

Com o objetivo de avaliar possíveis alterações desencadeadas pelo uso constante do itraconazol, da terbinafina ou do iodeto de potássio, foram realizadas avaliações laboratoriais periódicas com intervalo de 15 dias. À medida que foram coletadas, as amostras eram encaminhadas ao laboratório para que fossem processadas.

Foram coletados da veia cefálica três mililitros de sangue venoso com o auxílio de scalp 23G para realização do hemograma que consiste em hematócrito, concentração de hemoglobina e contagem de hemácias, permitindo a determinação dos índices hematimétricos, volume corpuscular médio (VCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM); na leucometria, contagem total de leucócitos e leucometria específica; plaquetometria; perfil hepático contendo fosfatase alcalina (FA), alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), albumina e perfil renal: ureia, creatinina, além do teste sorológico (SNAP Combo IDEXX Laboratories, EUA) para Imunodeficiência Felina (FIV) e Leucemia Viral Felina (FeLV).

Os exames foram realizados em todos os animais até a suspensão da medicação devido à alta.

3.5.3 Avaliação das lesões cutâneas

As lesões foram mensuradas quinzenalmente pelo mesmo avaliador até a cicatrização com o auxílio do paquímetro (Figura 3), medindo largura x altura para verificar o diâmetro externo da lesão, e posteriormente esses valores eram enumerados e anotados na ficha clínica de cada paciente para que pudessem ser comparadas e conseqüentemente avaliar a responsividade ao tratamento (ANTUNES et al., 2009).



Figura 3: A - Medição com auxílio de paquímetro de lesão ulcerada localizada no membro posterior direito de felino medindo 1,9 cm de diâmetro. B – Medição com auxílio de paquímetro de lesão ulcerada localizada em membro posterior direito de felino medindo 1,1 cm após 15 dias de tratamento.

3.6. Delineamento experimental

Foram diagnosticados 22 pacientes no período de abril a novembro de 2016 tendo apresentado cultura fúngica positiva, porém, quatro desses animais tiveram que ser excluídos devido ao não comparecimento às revisões (critério de exclusão), sendo mantidos somente 18 animais no estudo. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em grupos de seis animais.

O grupo TB tratado com terbinafina manipulada em cápsulas de tamanho número 3, na farmácia de manipulação Naturativa, na dose de 60 mg/gato por via oral a cada 24 horas, o grupo IO tratado com iodeto de potássio manipulado em cápsulas na dose de 10mg/kg e administrado por via oral a cada 24 horas e o terceiro grupo IT (grupo controle) foi tratado com itraconazol na dose de 100mg/gato por via oral a cada 24 horas (LORET et al., 2013).

Os animais foram examinados e pesados no primeiro dia de tratamento e realizadas as avaliações clínicas de rotina e os exames dermatológicos. Para maior controle das avaliações a coleta e a leitura do material foi realizado sempre pelo mesmo avaliador. Todos os animais foram fotografados a cada consulta de revisão para o acompanhamento e registro da evolução clínica, e suas imagens arquivadas para posterior avaliação.

Por questões de ética e bem estar animal, os pacientes que não apresentaram melhora ou demonstraram piora após a utilização de qualquer tratamento no período de 30 dias, tiveram a medicação trocada pelo itraconazol, medicação considerada de escolha (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2004; SYKES et al., 2001). Já os animais que apresentaram efeitos colaterais tiveram a medicação suspensa imediatamente.

3.7. Tratamentos Complementares

Os animais que necessitaram de tratamento auxiliar foram medicados com o uso de antibioticoterapia com amoxicilina + ácido clavulânico 15 mg/kg a cada 12 horas, até a negatificação da presença de bactérias nos exames citológicos.

3.8. Avaliação do tratamento

Para acompanhamento do tratamento, foi utilizada a avaliação clínica dos animais antes (dia zero), durante (com intervalo de 15 dias) e ao final da terapêutica, baseado na melhora clínica, ou seja, regressão do tamanho e/ou do número de lesões; cura clínica, definida como a cicatrização das lesões e remissão de todos os sinais clínicos, com cicatrização das lesões, epitelização total com ausência de crostas, descamação, infiltração e eritema; e piora clínica sendo a progressão das lesões existentes ou surgimento de novas lesões durante o tratamento.

O acompanhamento clínico ocorreu através da observação da involução das lesões a cada 15 dias com o auxílio do paquímetro e realizado novamente o exame físico, avaliando escore corporal, coloração de mucosas, temperatura e hidratação, além da anamnese relacionada a sinais gastrointestinais, como: vômito, perda de apetite, diarreia e anorexia/hiporexia. O tutor do animal era recomendado a retornar ao hospital em caso de aparecimento de algum desses sinais.

Nova coleta de sangue também era realizada para avaliar possíveis alterações hematológicas em decorrência da terapia adotada.

3.9. Análise Estatística

Todos os dados foram submetidos à análise de normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

O número das lesões em cada tratamento ao longo do tempo e entre tratamentos assim como tamanho destas lesões ao longo do tempo e entre tratamento foi avaliado pelo teste de ANOVA seguido pelo teste Tukey, assim como a análise estatística para os exames laboratoriais.

O nível de confiança considerado foi de 95% ($P \leq 0,05$). As análises estatísticas foram realizadas através de programa de computador Bioestat 5.0 e o nível de significância considerado foi de 95% ($p \leq 0,05$).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 7 meses, foram atendidos 22 gatos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose e as seguintes características com relação a sexo, idade e raça foram registradas (Tabela 1).

Tabela 1: Relação das características dos gatos com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016.

Animal	Raça	Idade (anos)	Sexo	Animal	Raça	Idade (anos)	Sexo
1	SRD	9	M	12	SRD	2	M
2	SRD	4	M	13	SRD	3	F
3	SRD	1	F	14	SRD	8	F
4	SRD	2	M	15	SRD	6	F
5	SRD	4	F	16	SRD	2	M
6	SRD	1	M	17	SRD	2	F
7	SRD	1	F	18	SRD	1	F
8	SRD	2	M	19	SRD	3	M
9	SRD	1	M	20	SRD	2	M
10	SRD	2	M	21	SRD	2	M
11	SRD	2	M	22	SRD	3	M

SRD: sem raça definida; M: macho; F: fêmea

Com base nos dados obtidos, observou-se um número maior de machos (64%) em relação às fêmeas (36%) (Figura 4).

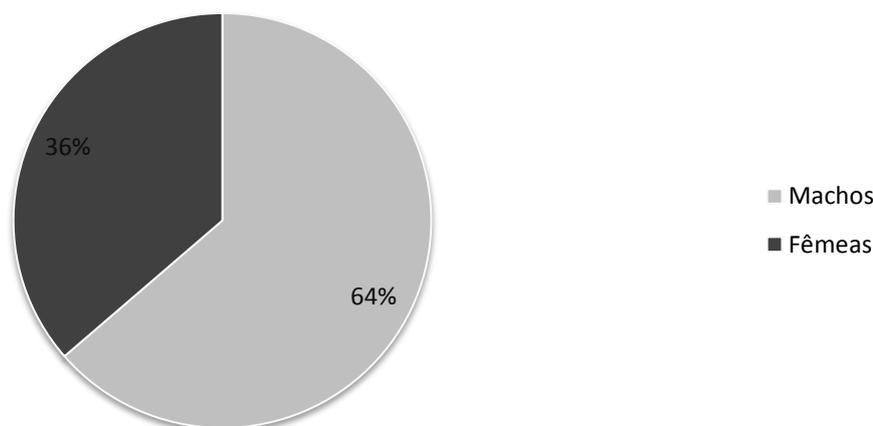


Figura 4: Porcentagem de animais divididos por gênero atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose.

Analisando a faixa etária dos animais de acordo com *Feline life stage guidelines* (VOGT et al., 2009) e a classificação da doença quanto a esse quesito, foi possível verificar maior frequência da esporotricose em animais classificados como júnior (64%), que pertencem a faixa etária de sete meses a dois anos, em relação aos jovens (27%), que compreende gatos de 3 anos a 6 anos e adultos (9%), dos 7 aos 10 anos (Figura 5).

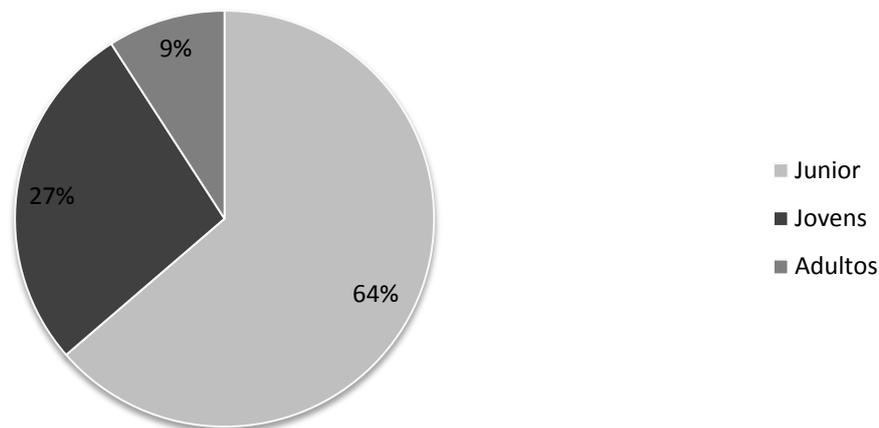


Figura 5: Porcentagem de animais atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose relacionado com a idade.

Pode-se observar na tabela 2 características como acesso à rua, temperamento e esterilização dos 22 animais atendidos.

Tabela 2: Relação das características dos gatos com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016.

Animal	Acesso à rua	Temp. de briga	Castrado	Animal	Acesso à rua	Temp. de briga	Castrado
1	Sim	Sim	Sim	12	Sim	Sim	Não
2	Sim	Sim	Não	13	Não	Não	Sim
3	Sim	Não	Sim	14	Sim	Não	Não
4	Sim	Sim	Não	15	Não	Sim	Sim
5	Sim	Sim	Não	16	Não	Não	Sim
6	Sim	Sim	Não	17	Não	Sim	Não
7	Sim	Não	Não	18	Sim	Sim	Não
8	Sim	Sim	Sim	19	Não	Sim	Não
9	Sim	Sim	Não	20	Sim	Não	Sim
10	Sim	Não	Sim	21	Não	Sim	Não
11	Sim	Sim	Sim	22	Sim	Sim	Não

Dos 22 gatos do atendimento, 16 (27%) possuíam livre acesso à rua e, conseqüentemente, contato com outros animais, doentes ou não, e desses 22 animais, 15 (82%) apresentavam comportamento de briga (Figura 6).

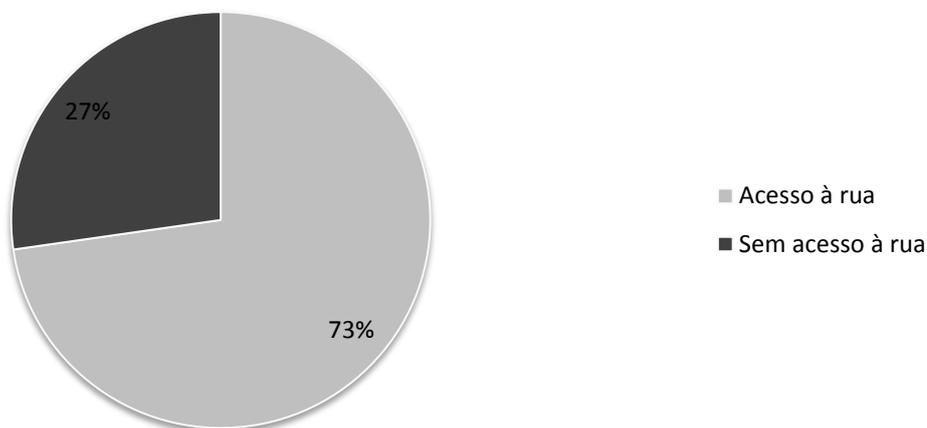


Figura 6: Porcentagem de animais que possuíam livre acesso a rua atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose.

Pode ser observado que do total dos animais, 82% apresentavam temperamento de briga enquanto que somente 18 % não (Figura 7).

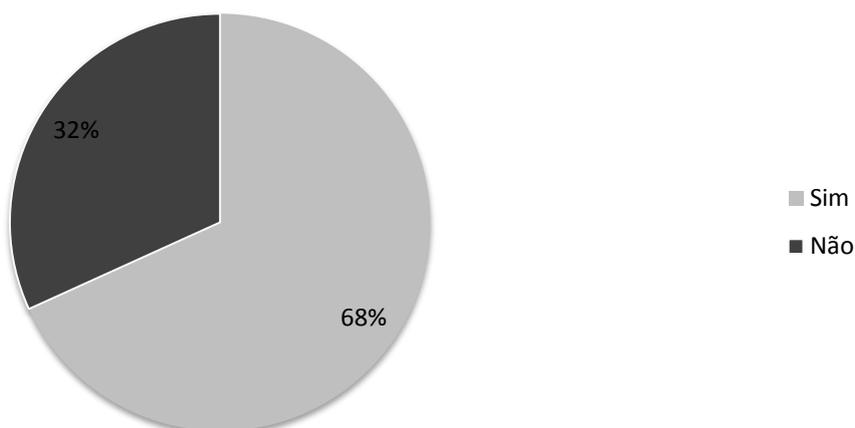


Figura 7: Porcentagem de animais que possuíam temperamento de briga atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose.

Em relação à castração, pode-se notar que 13 gatos (59%) diagnosticados com esporotricose não eram castrados enquanto que nove animais (41%) eram (Figura 8).

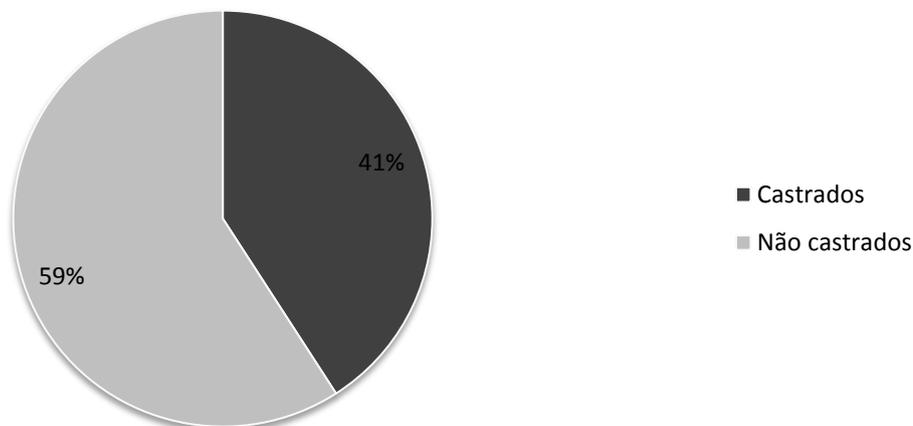


Figura 8: Porcentagem de animais castrados e não castrados que foram atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro diagnosticados com esporotricose.

Analisando as características dos gatos atendidos demonstradas na tabela 1 e 2, foi possível corroborar os achados de outros autores (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2010; GREMIÃO et al., 2011; REIS et al., 2012), ressaltando que os gatos machos juniores (7 meses a dois anos) não castrados e com acesso irrestrito à rua foram os mais acometidos, pois essas características representam um maior risco de infecção aos felinos devido ao hábito destes animais de escavar e encobrir seus dejetos na terra e afiar suas unhas em árvores, locais considerados como habitat do fungo *S. schenckii* (LARSSON, 2011), e, especialmente, ao envolvimento em brigas e disputas com outros felinos que podem disseminar a doença (MARTINS, 2003).

Na figura 9 demonstra-se a porcentagem de animais atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da UFRRJ, que apresentavam ou não infecção viral concomitante.

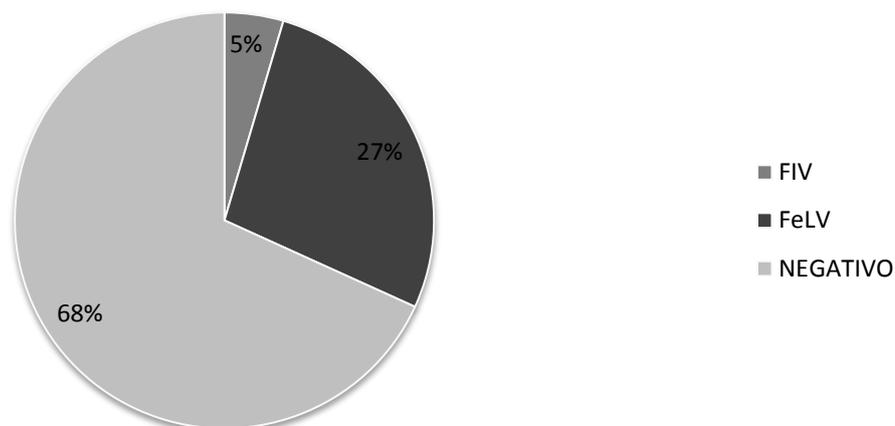


Figura 9: Porcentagem de animais atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, que apresentavam ou não infecção viral concomitante.

Dos pacientes acompanhados, somente um animal (5%) foi positivo para FIV, seis animais (27%) para FeLV e 15 animais (68%) foram negativos para ambas as doenças. As retrovírus causadas pelos vírus da Leucemia Felina e Imunodeficiência Felina, não são considerados fatores predisponentes para esporotricose, mas podem estar relacionados ao desenvolvimento de quadros clínicos mais graves (ANTUNES et al., 2009) o que não foi observado, pois todos os animais diagnosticados com FIV ou FeLV apresentaram casos leves a moderados, e se recuperaram bem com o uso da medicação escolhida, corroborando os estudos de Schubach et al., (2004) e Pereira et al., (2010) que relatam que em relação ao tratamento, não foram observadas diferenças significativas.

Já foi descrito por diversos autores a evidência de casos de transmissão zoonótica (XAVIER et al., 2004; CORDEIRO et al., 2011) e que vem se tornando cada vez mais comum com envolvimento de felinos domésticos (ANTUNES et al., 2009), porém, de todos os pacientes incluídos no trabalho, somente duas pessoas foram diagnosticadas com a doença, e ambos os contactantes apresentam doença imunossupressora concomitante, o que corrobora o estudo de Hof (2010), que relata a redução da capacidade funcional do sistema imune e doenças que reduzem a cicatrização como fatores de risco para a doença.

De acordo com a localização das lesões, foi possível observar a maior frequência na região cefálica (44%), seguidos pelos membros torácicos (24%) e pélvicos (16%) comparado com outros locais (Figura 10).

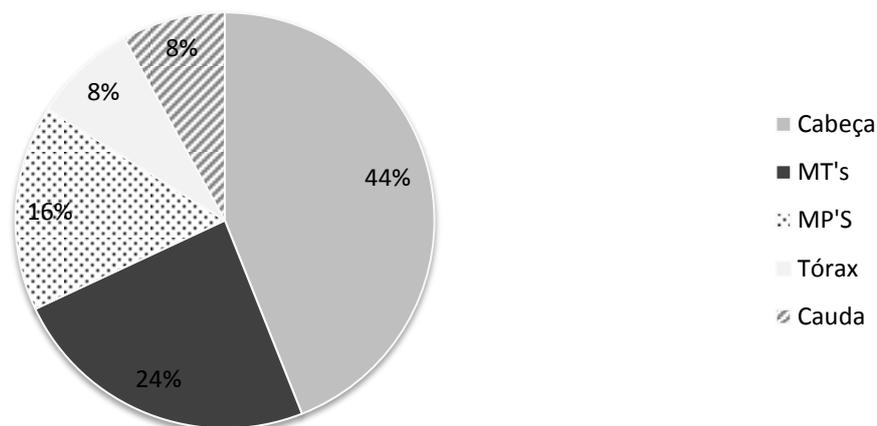


Figura 10: Distribuição das lesões nos felinos atendidos no período de abril de 2016 a novembro de 2016 no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, diagnosticados com esporotricose. MP's: Membros pélvicos; MT's: Membros torácicos

As lesões localizadas em cabeça e membros foram as mais frequentes em gatos com esporotricose, assim como já descrito por Schubach et al., (2012). Os animais não apresentaram sinais sistêmicos, como relatados por outros autores (MARQUES et al., 1993; BARROS et al, 2010).

Na tabela 3, pode-se observar os sinais clínicos apresentado por alguns animais ao serem atendidos pela primeira vez antes de iniciarem o tratamento.

Tabela 3: Relação das apresentações de outros sinais clínicos nos gatos diagnosticados com esporotricose atendidos no serviço de medicina felina do setor de pequenos animais do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016.

Animal	Anorexia	Perda de Peso	Febre	Animal	Anorexia	Perda de Peso	Febre
1	Não	Sim	Não	12	SIM	Sim	Não
2	Não	Sim	Não	13	Não	Sim	Não
3	Não	Sim	SIM	14	Não	Sim	Não
4	Não	Sim	Não	15	Não	Sim	Não
5	Não	Sim	Não	16	Não	Sim	Não
6	Não	Não	Não	17	Não	Não	Sim
7	Não	Não	Não	18	Não	Sim	Não
8	Não	Sim	Não	19	Não	Sim	Não
9	Sim	Sim	Não	20	Não	Sim	Não
10	Não	Sim	Não	21	Não	Sim	Sim
11	Sim	Sim	Não	22	Sim	Sim	Não

Como relatado por Schubach et al. (2004), e Schubach, Menezes e Wanke (2011) gatos com esporotricose podem apresentar febre, desidratação, perda de peso e anorexia,

porém, poucos eram os casos que apresentavam esses sinais clínicos, com exceção do emagrecimento, que dos 22 animais, 19 apresentaram.

Através da análise dos métodos diagnósticos dos gatos com esporotricose, foi possível confirmar a maior sensibilidade do método de cultura fúngica em relação ao diagnóstico citológico (Tabela 4).

Tabela 4: Relação dos métodos diagnósticos dos gatos com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro submetidos aos diferentes protocolos de tratamento no período de abril de 2016 a novembro de 2016.

Animal	Citologia	Cultura Fúngica	Animal	Citologia	Cultura Fúngica
1	Sim	Sim	12	Sim	Sim
2	Sim	Sim	13	Não	Sim
3	Não	Sim	14	Sim	Sim
4	Sim	Sim	15	Sim	Sim
5	Sim	Sim	16	Sim	Sim
6	Sim	Sim	17	Sim	Sim
7	Não	Sim	18	Sim	Sim
8	Sim	Sim	19	Sim	Sim
9	Sim	Sim	20	Sim	Sim
10	Não	Sim	21	Não	Sim
11	Sim	Sim	22	Não	Sim

Apesar de o exame micológico ser o diagnóstico definitivo e considerado o de eleição (MORRIS-JONES, 2002) foi possível observar que o exame citológico contribuiu significativamente para o diagnóstico da esporotricose nos animais do estudo, onde somente seis animais apresentaram citologia negativa para a presença do fungo. A alta prevalência de exame citológico positivo ocorre devido a grande quantidade de microrganismos presentes nas lesões dos felinos, tornando o diagnóstico razoavelmente fácil, de baixo custo e rápido, podendo ser usado rotineiramente na clínica veterinária (CLINKENBEARD, 1991; TABOADA, 2004; COWELL et al., 2008; PEREIRA et al., 2011)

Foram coletadas diversas amostras biológicas para a realização do exame micológico, como exsudato de lesões cutâneas obtido através de *swab* estéril e encaminhados para o setor de microbiologia para a realização do cultivo, onde era isolado o agente etiológico, sendo esse o diagnóstico definitivo, de acordo com Rippon (1988). Em todos os casos, o diagnóstico foi realizado através de cultura fúngica a partir do material coletado, já que este método é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico definitivo da esporotricose (MORRIS-JONES, 2002).

Dos 22 gatos do atendimento distribuídos aleatoriamente nos três grupos experimentais, quatro animais foram excluídos do projeto, sendo que um pertencia ao grupo TB, dois animais ao grupo IO e um ao grupo IT, todos eles devido ao não comparecimento regular as avaliações, causando uma descontinuidade no tratamento. Portanto, apenas 18 animais foram acompanhados até o final do delineamento proposto. Os animais foram distribuídos em três grupos experimentais, como pode ser observado na tabela 5.

Tabela 5: Distribuição dos felinos de acordo com idade, sexo e resolução clínica nos diferentes grupos experimentais, onde o Grupo TB – Tratado com terbinafina na dose de 60 mg/gato, Grupo IO – Iodeto de potássio na dose de 10mg/kg, Grupo IT– Itraconazol na dose de 100mg/gato, todas as medicações administradas por via oral, a cada 24 horas.

Animal	Grupo experimental	Idade	Sexo	Cura Clínica
1	Terbinafina	9 meses	M	Não
2	Terbinafina	48 meses	M	Não
3	Terbinafina	12 meses	F	Não
4	Terbinafina	24 meses	M	Não
5	Terbinafina	48 meses	F	Não
6	Terbinafina	12 meses	M	Não
7	Iodeto de Potássio	12 meses	F	*
8	Iodeto de Potássio	24 meses	M	*
9	Iodeto de Potássio	12 meses	M	Sim
10	Iodeto de Potássio	24 meses	M	Sim
11	Iodeto de Potássio	24 meses	M	Sim
12	Iodeto de Potássio	24 meses	M	Sim
13	Itraconazol	36 meses	F	Sim
14	Itraconazol	96 meses	F	Sim
15	Itraconazol	72 meses	F	Sim
16	Itraconazol	24 meses	M	Sim
17	Itraconazol	24 meses	F	Sim
18	Itraconazol	24 meses	F	Sim

*Animais foram submetidos à mudança no protocolo terapêutico devido a apresentação de efeitos colaterais graves

Um resumo da evolução da doença dos felinos submetidos ao tratamento com terbinafina está listado na tabela 6.

Tabela 6: Acompanhamento dos animais do Grupo TB – Tratado com terbinafina na dose de 60mg/gato, a cada 24horas, durante 30 dias, por via oral, com informações sobre o número e média do diâmetro das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento.

Animal	Número de lesões (AT)	Número de lesões (PT)	\bar{x} (AT)	\bar{x} (PT)	DOCC	EC
1	2	2	0,35 cm	0,35 cm	Não	Não
2	3	4	1,97 cm	0,88 cm	Não	Não
3	2	2	1,45 cm	1,73 cm	Não	Não
4	2	2	1,65 cm	4,5 cm	Não	Não
5	11	14	0,83 cm	1,21 cm	Não	Não
6	4	8	1,48 cm	1,93 cm	Não	Não

DOCC - Dias para obtenção da cura clínica; EC – efeitos colaterais; AT – Antes do tratamento; PT – Após o tratamento

Ao observar os dados da tabela 6, pode-se concluir que não houve melhora clínica com o uso da terbinafina, apesar da dose instituída (60mg/gato) ter sido o dobro da relatada por Lloret et al. (2013) de 30mg/gato.

Avaliando a estatística, pode-se observar que não houve redução no número de lesões e não houve regressão das mesmas, e qualitativamente as lesões apresentaram nítida piora clínica (figura 11). Dois desses animais apresentaram miíase durante o tratamento, necessitando instituir antibioticoterapia e nitempiran à terapêutica. O tratamento foi realizado somente por 30 dias por questões de bem estar animal, uma vez que, além de não haver melhora na cicatrização das lesões, houve a piora na maioria dos animais tratados. Sendo assim, optou-se por trocar a medicação para o itraconazol, medicação de eleição (BUSTAMANTE; CAMPOS, 2001; SYKES et al., 2001).



Figura 11: Felino apresentando lesão ulcerada em face anteriormente ao início do tratamento com terbinafina (A); Felino apresentando lesão ulcerada em face 30 dias após o início do tratamento com terbinafina (B). Fonte: Arquivo pessoal

Em alguns estudos, foi observado melhora em humanos com o uso da terbinafina isoladamente (HEIDRICK et al., 2011) e em associação com o iodeto de potássio (COSKUN et al., 2004), sendo seu uso bem tolerado (BUSTAMANTE; CAMPOS 2004). Em camundongos não houve diferenças nos grupos tratados em relação ao itraconazol, demonstrando que o fármaco utilizado nessas condições experimentais não foi efetiva no tratamento da esporotricose cutânea. Vários estudos resultaram na boa atividade *in vitro* do fármaco frente ao *Sporothrix schenckii* para o tratamento da micose (Meinerz et al. 2007). Os resultados clínicos obtidos no estudo talvez tenham sido influenciados pela dose da terbinafina (ANTUNES et al., 2009).

Schubach et al. 2004 relata efetividade no tratamento da terbinafina na dose de 30mg/kg a cada 24horas em 5,9% dos casos, apresentando efeitos gastrointestinais em 13,7% dos animais tratados, enquanto que a dose proposta nesse estudo (60mg/gato) mesmo sendo o dobro sugerido por Lloret et al. (2013) não apresentou nenhum efeito adverso, entretanto sem eficácia clínica.

Quando ocorrem efeitos colaterais, são poucos e temporários, sendo os sinais mais comuns anorexia, náuseas, vômitos, urticária ou exantema (FERNANDES et al., 1998; SULLIVAN, 1999), o que não foi observado em nenhum dos animais tratados.

Um resumo da evolução da doença dos felinos submetidos ao tratamento com iodeto de potássio está listado na tabela 7.

Tabela 7: Acompanhamento dos animais do grupo IO – Tratado com iodeto de potássio na dose de 10mg/kg a cada 24horas, por via oral, durante 30 dias, com informações sobre o número e média das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento.

Animal	Número de lesões (AT)	Número de lesões (PT)	\bar{x} (AT)	\bar{x} (PT)	DOCC	EC
1	1	*	1,80	0,85	*	Sim
2	4	*	1,38	0,28	*	Sim
3	2	0	1,80	0,00	30	Não
4	5	0	0,6	0,00	15	Não
5	1	0	1,00	0,00	45	Não
6	9	0	1,49	0,00	45	Não

DOCC - Dias para obtenção da cura clínica; EC – efeitos colaterais

*Animais foram submetidos à mudança no protocolo terapêutico devido à apresentação de efeitos colaterais graves

O grupo IO foi tratado com iodeto de potássio na dose de 10 mg/kg a cada 24 horas, também por via oral (Lloret et al. 2013)

A dose utilizada foi inferior ao relatado por Gram e Rhodes (2003) e Reis, et al. (2016), que descrevem a dose de 20mg/kg por via oral a cada 24 horas ou 10 mg/kg a cada 12 horas, sendo essa a dose máxima. Dois animais apresentaram sinais de iodismo como vômito, diarreia, anorexia, desidratação e prostração, semelhante aos efeitos relatados por outros autores (Gremião et al., 2004; Reis et al., 2012), mesmo em menor dose, sendo necessário a troca da medicação para o itraconazol. No estudo realizado, assim como descrito por Reis e colaboradores (2012), foi utilizada a formulação manipulada de iodeto de potássio em cápsulas, devido a maior conveniência e facilidade na administração. Apesar dos efeitos colaterais os animais apresentaram redução altamente significativa ($p < 0,001$) no tamanho das lesões (figura 12) mas sem diferença significativa no número de lesões, tendo uma resposta terapêutica satisfatória aos iodetos como descrito (BURKE et al., 1982a; RAIMER et al., 1983; DUNSTAN et al., 1986a; GONZALEZ CABO et al., 1989; DAVIES e TROY, 1996; SCHUBACH et al., 2004; REIS et al., 2012).

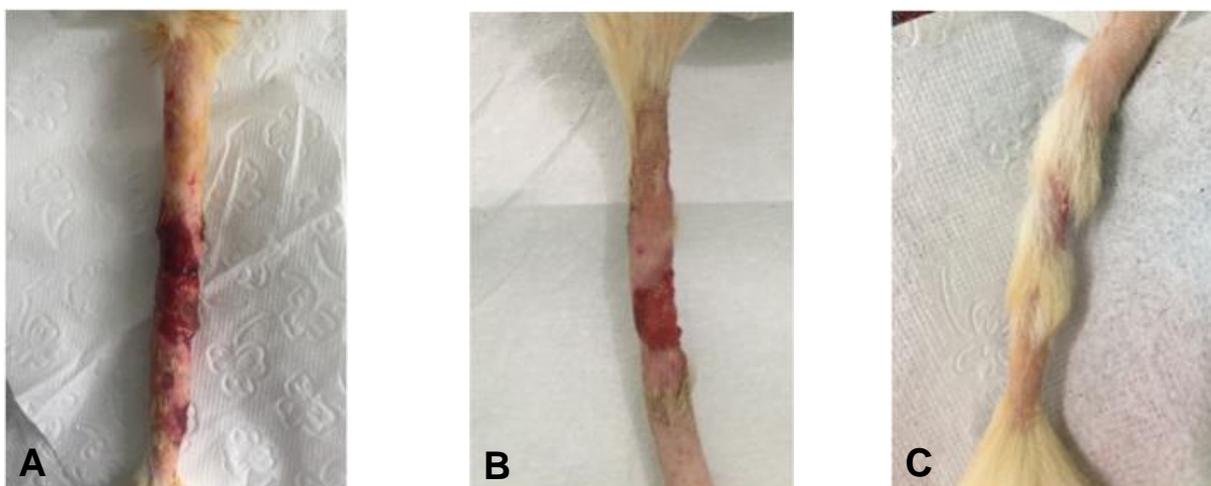


Figura 12: Animal com lesão ulcerada em cauda submetido a tratamento com iodeto de potássio na dose de 10 mg/kg. Anterior ao início do tratamento (A); 15 dias após o início do tratamento (B); 30 dias após o início do tratamento (C). Fonte: Arquivo pessoal

Um resumo da evolução da doença dos felinos submetidos ao tratamento com itraconazol está listado na tabela 8.

Tabela 8: Acompanhamento dos animais do grupo IT – Tratado com itraconazol, na dose de 100mg/gato a cada 24horas, durante 30 dias, por via oral, com informações sobre o número e média das lesões antes e depois do tratamento, número de dias para obtenção da cura clínica nos animais e efeitos colaterais durante o tratamento.

Animal	Número de lesões (AT)	Número de lesões (PT)	\bar{x} (AT)	\bar{x} (PT)	DOOC	EC
1	4	0	0,68	0,00	30	Não
2	2	0	3,25	0,00	45	Não
3	1	0	0,50	0,00	30	Não
4	1	0	1,00	0,00	30	Não
5	1	0	1,00	0,00	30	Não
6	2	0	1,05	0,00	60	Não

Os animais do grupo IT foram tratados com Itraconazol na dose de 100mg/gato a cada 24 horas por via oral (PEREIRA et al., 2010). Estatisticamente não foi possível observar diferença em relação ao número e tamanho de lesões, fato que pode ser justificado devido ao baixo número de animais nos grupos, assim como o fato do grupo itraconazol apresentar a menor média de lesões no dia zero (2 ± 1) quando comparados com o grupo terbinafina (4 ± 4) e iodeto de potássio (4 ± 3), clinicamente ao longo do tempo o resultado foi satisfatório, pois todos os animais tratados obtiveram cicatrização das lesões (figura 13). Nenhum dos animais apresentaram efeitos adversos.

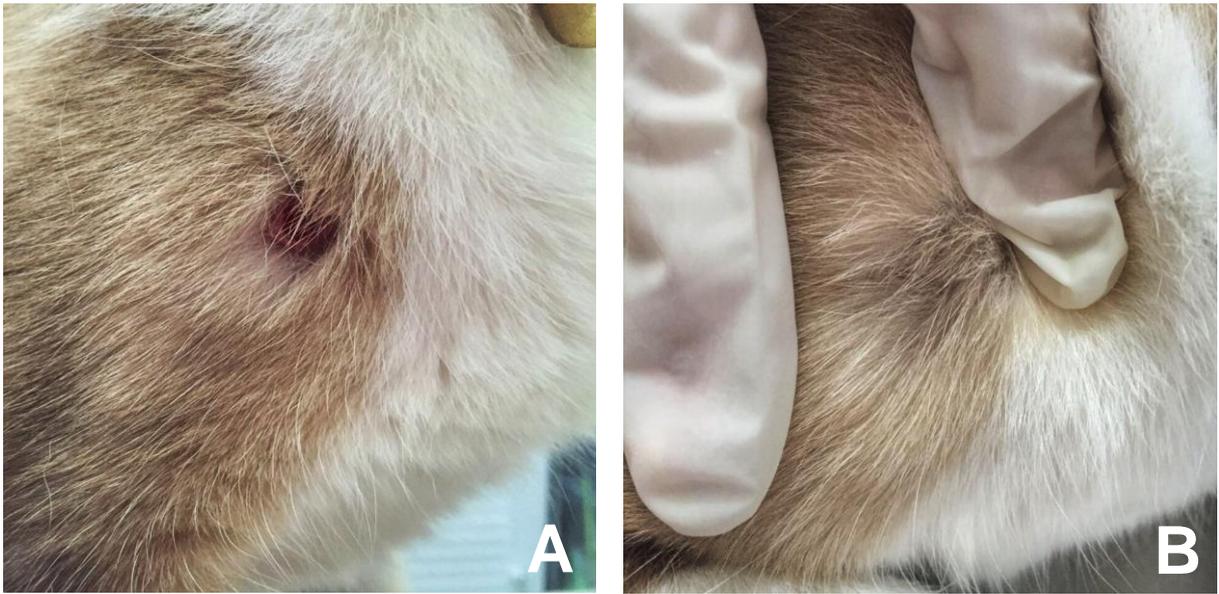


Figura 13: A) Felino apresentando lesão ulcerada em membro torácico direito anteriormente ao início do tratamento com itraconazol; B) Felino apresentando lesão cicatrizada em membro torácico direito após 30 dias de uso do itraconazol. Fonte: Arquivo pessoal.

Devido à dificuldade de se obter a cura clínica na dose de 5 a 10mg/kg recomendada por Shubach et al. (2004) foi utilizada 100mg/gato de itraconazol a cada 24 horas, e o resultado satisfatório corroborou o estudo de Pereira et al. (2010). Nesse mesmo estudo, 30,9% (54/175) dos gatos apresentaram efeitos adversos gastrointestinais na dose de 30 a 100mg/dia, enquanto que no presente estudo nenhum desses animais apresentou efeito adverso.

A administração do fármaco foi mantida por no mínimo um mês após a cura clínica (WELSH, 2003) e nenhum dos animais do estudo apresentaram recidiva até o momento.

Em relação à uniformidade dos grupos, as lesões iniciais não apresentaram diferença estatística na quantidade de lesões nem no diâmetro das mesmas entre os grupos.

No dia 30 houve diferença ($p = 0,04$) entre o número de lesões no grupo IT e TB e houve diferença estatística ($p = 0,04$) entre o diâmetro das lesões no grupo do IO e TB.

Não houve diferença significativa entre o tratamento com itraconazol e iodeto de potássio. Porém, comparando o número de lesões entre os animais dos grupos no dia 30, 4/6 animais do grupo IT não apresentavam lesões, enquanto que 2/6 animais e 0/6 animais dos grupos IO e TB, respectivamente, ainda apresentavam lesões.

Pode-se observar que o grupo TB não demonstrou eficácia, pois os pacientes apresentaram piora clínica, ocorrendo progressão das lesões existentes e surgimento de novas lesões durante o tratamento. Já o grupo IO e o grupo IT apresentaram eficácia, devido à regressão do tamanho e/ou do número de lesões e cicatrização das lesões e remissão de todos os sinais clínicos, porém, dois animais do grupo IO apresentaram efeitos adversos.

Para essa análise, foi utilizada a avaliação clínica dos animais antes, durante e ao final da terapêutica, e foi classificado de acordo com a melhora clínica (regressão do tamanho e/ou do número de lesões); cura clínica (cicatrização das lesões e remissão de todos os sinais clínicos); cicatrização da lesão (epitelização total com ausência de crostas, descamação, infiltração e eritema) e piora clínica (progressão das lesões existentes ou surgimento de novas lesões durante o tratamento), baseado no trabalho de ROCHA (2014).

Adicionalmente foram avaliados parâmetros hematimétricos e bioquímicos séricos dos animais visando analisar possíveis alterações decorrentes dos tratamentos.

Os resultados de hematócrito nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 9. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 9 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de hematócrito (%) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	36,0 \pm 5,4	36,7 \pm 4,5	38,9 \pm 5,1
IO (n = 6)	37,3 \pm 6,3	40,5 \pm 5,3	40,5 \pm 3,4
IT (n = 6)	38,9 \pm 6,2	39,0 \pm 5,1	37,9 \pm 4,6

Os resultados de leucócitos nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 10. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 10 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de leucócitos (cél/ μ L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	15483 \pm 3434	22050 \pm 15655	17533 \pm 5969
IO (n = 6)	12600 \pm 1460	11583 \pm 2971	12067 \pm 2073
IT (n = 6)	14043 \pm 10882	14165 \pm 8295	14908 \pm 1865

Os resultados de Uréia nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 11. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 11 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de uréia (mg/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	47,2 \pm 10,4	45,8 \pm 5,6	41,8 \pm 8,1
IO (n = 6)	37,0 \pm 9,5	41,8 \pm 9,9	41,2 \pm 15,2
IT (n = 6)	52,2 \pm 9,9	49,2 \pm 10,8	44,5 \pm 6,4

Os resultados de creatinina nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 12. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 12 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de creatinina (mg/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2
IO (n = 6)	1,4 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,5
IT (n = 6)	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3

Os resultados de alanina aminotransferase (ALT) nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 13. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 13 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de ALT (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	39,8 ± 26,6	29,3 ± 9,9	90,3 ± 65,5
IO (n = 6)	30,3 ± 7,5	30,3 ± 13,0	38,7 ± 14,0
IT (n = 6)	109,0 ± 80,6	99,8 ± 115,7	77,7 ± 63,9

Os resultados de aspartato aminotransferase (AST) nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 14. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 14 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de AST (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	36,5 ± 15,0	35,3 ± 18,2	48,2 ± 34,9
IO (n = 6)	32,5 ± 11,8	55,0 ± 30,5	44,7 ± 26,5
IT (n = 6)	32,8 ± 18,5	47,0 ± 35,9	46,7 ± 41,3

Os resultados de fosfatase alcalina nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 15.

Tabela 15 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de fosfatase alcalina (U/L) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	33 ± 34 *	23 ± 28 *	26 ± 22 *
IO (n = 6)	107 ± 50	110 ± 30	103 ± 28
IT (n = 6)	24 ± 10 *	28 ± 13 *	25 ± 10 *

* - Diferença estatística ($p < 0,001$) para o grupo IO no mesmo momento de avaliação.

Os resultados de albumina nos diferentes dias de avaliação nos três tratamentos são apresentados na tabela 16. Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos nos momentos de avaliação nem dentro dos grupos ao longo do tempo.

Tabela 16 – Resultados ($\bar{x} \pm DP$) de albumina (g/dL) nos diferentes dias de avaliação em gatos com esporotricose tratados com terbinafina, iodeto de potássio ou itraconazol.

	Dia 0	Dia 15	Dia 30
TB (n = 6)	2,1 \pm 0,2	2,0 \pm 0,4	1,9 \pm 0,5
IO (n = 6)	2,2 \pm 0,2	2,3 \pm 0,3	2,4 \pm 0,5
IT (n = 6)	2,3 \pm 0,3	2,4 \pm 0,5	2,6 \pm 0,3

Sendo assim, pode-se afirmar que nenhuma das medicações interferiram nos valores hematológicos e bioquímicos, corroborando o trabalho de Shubach et al. (2004) onde não foi observado diferença significativa na ALT, AST e creatinina entre os grupos e contrapondo Reis et al. (2012; 2016) e Pereira (2009), que relatam alterações em enzimas hepáticas, como leve aumento nos níveis das transaminases, sugerindo um potencial hepatotóxico do itraconazol.

É recomendado por Lloret et al. (2013) o acompanhamento laboratorial das enzimas hepáticas durante todo o tratamento.

Quanto à terbinafina, devido há poucos estudos, não há muitos relatos de seus efeitos adversos, por isso, pouco se pode comparar (Pereira, et al., 2009).

De acordo com o estudo de Shubach et al. (2004), houve diferença nos valores de hematócrito e leucócitos, indicando anemia e leucocitose, o que não foi observado no presente estudo, porém, os grupos foram estabelecidos de acordo com o número de lesões, não sendo formados por protocolos terapêuticos, sendo assim, não se pode afirmar em qual tratamento foi observado essas alterações.

5. CONCLUSÃO

- A terbinafina empregada na dose de 60 mg/gato a cada 24 horas durante 30 dias por via oral, não foi eficaz no tratamento da esporotricose felina.
- O itraconazol e o iodeto de potássio demonstraram ser eficazes no tratamento da esporotricose felina. Porém, o iodeto de potássio apresentou maior incidência de efeitos adversos.
- Pela avaliação laboratorial realizada durante o experimento, nenhum dos grupos apresentou alterações significativas com o uso dos tratamentos instituídos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACCIOLY FILHO, J. W.; JAQUES, C. S. C.; LEVERONE, A. P.; OLIVEIRA, J. C. de; MENDONÇA, I. R. dos S. M.; AZULAY, R. D. Itraconazol no tratamento da esporotricose: relato de três casos / Itraconazole in the treatment of sporotrichosis: report of three case. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. v. 68, n. 2, pág. 1179, 1993.
- ALMEIDA-PAES, R.; FRASES, S.; ARAUJO, G. d. S.; DE OLIVEIRA, M. M. E.; GERFEN, G. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Biosynthesis and Functions of a Melanoid Pigment Produced by Species of the Sporothrix Complex in the Presence of L-Tyrosine. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 24, p. 8623–8630, 2012.
- ANTUNES, T. de Á.; NOBRE, M. de O.; FARIA, R. O. de; MEINERZ, A. R. M.; MARTINS, A. A.; CLEFF, M. B.; FERNANDES, C. G.; MEIRELES, M. C. A. Esporotricose cutânea experimental: Avaliação in vivo do itraconazol e terbinafina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 706–710, 2009.
- ARRILLAGA-MONCRIEFF, I.; CAPILLA, J.; MAYAYO, E.; MARIMON, R.; MARINE, M.; GENIS, J.; CANO, J.; GUARRO, J. Different virulence levels of the species of Sporothrix in a murine model. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 7, p. 651–655, 2009.
- BARONI, F. A.; CAMPOS, S. G.; DIREITO, G. M. A cat sporotrichosis case. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**. v. 20, n. 1, p. 25-27, 1998.
- BARROS, M. B. de L.; SCHUBACH, T. M. P.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; SCHUBACH, A. O.; MONTEIRO, P. C. F.; REIS, R. S.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; DOS SANTOS LAZÉRA, M.; CUZZI-MAYA, T.; BLANCO, T. C.; MARZOCHI, K. B.; WANKE, B.; VALLE, A. C. F. do. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 6, p. 777–9, ago. 2001.
- BARROS, M. B. de L.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C. F. do; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; CONCEICAO- SILVA, F.; SCHUBACH, T. M. P.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B. F.; CONCEICAO, M. J. Cat- Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 4, p. 529–535, 15 fev. 2004.
- BARROS, M. B. de L.; SCHUBACH, A. O.; SCHUBACH, T. P.; WANKE, B.; LAMBERT PASSOS, S. R. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. **Epidemiology and Infection**, v. 136, n. 9, 21 set. 2008.
- BARROS, M. B. de L.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE, B.; SCHUBACH, A. O. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, n. 6, p. 455–460, 2010.
- BARROS, M. B. de L.; DE ALMEIDA PAES, R.; SCHUBACH, A. O. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 633–54, out. 2011.
- BRUM, L. C.; CONCEIÇÃO, L. G.; RIBEIRO, V. M. Principais dermatoses zoonóticas de cães e gatos. **Revista Clínica Veterinária**, ano XII, n. 69, p.29-46, 2007
- BURKE, M.; GRAUER, G.; MACY, D. Successful treatment of cutaneolymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 19, p. 542-54, 1982.

BUSTAMANTE, B.; CAMPOS, P. E. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. **Expert Review of Anti-infective Therapy**. v. 2, n. 1, p. 85-94, 2004.

CASTRO, R. A.; KUBITSCHKE-BARREIRA, P. H.; TEIXEIRA, P. A. C.; SANCHES, G. F.;

CATALAN, M.; MONTEIRO, J.C. Antifúngicos sistémicos. **Revista Iberoamericana de Micologia**. v. 23, p. 39-49, 2006.

CHAPMAN, S. W.; PAPPAS, P.; KAUFFMANN, C.; SMITH, E. B.; DIETZE, R.; TIRABOSCHI-FOSS, N.; RESTREPO, A.; BUSTAMANTE, a B.; OPPER, C.; EMADY-AZAR, S.; BAKSHI, R. Comparative evaluation of the efficacy and safety of two doses of terbinafine (500 and 1000 mg day⁻¹) in the treatment of cutaneous or lymphocutaneous sporotrichosis. Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier Terbinafin-Dosierungen (50. **Mycoses**, v. 47, n. 1-2, p. 62-68, fev. 2004.

CHAVES, A. R.; CAMPOS, M. P.; BARROS, M. B. L.; CARMO, C. N.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; et al. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis - Study of 147 cases. **Zoonoses and Public Health**. v.2, n. 60, p. 149-153,2012.

CLINKENBERADER, K. D. Diagnostic cytology: sporotrichosis. **Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian**. v. 13, v. 2, p. 207-211, 1991.

CONTI DÍAZ, I. a. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. **Mycopathologia**, v. 108, n. 2, p. 113-6, nov. 1989.

CORGOZINHO, K. B.; SOUZA, H. J. M.; NEVES, A.; FUSCO, M. A.; BELCHIOR, C. Um caso atípico de esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 167-170, 2006.

COSKUN, B.; SARAL, Y.; AKPOLAT, N.; ATASEVEN, A.; ÇICEK, D. Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassio iodide: case report and review of the literature. **Mycopathologia**. v. 158, n. 1, p. 53-56, 2004.

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

COWELL, R. L.; TYKER, R. D.; MEINKOTH, J. H.; DeNICOLA, D. B. Selected infectious agents. In: Cowell RL, Tyler RD, Meinkoth JH, DeNicola DB, editors. **Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat**. 3rd ed. Saint Louis: Mosby - Elsevier; 2008. p. 4762.

CROTHERS, S. L.; WHITE, S. D.; IHRKE, P. J.; AFFOLTER, V. K. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). **Veterinary DermatologY**. v. 20, n. 4, p. 249-59, 2009.

DAVIES, C.; TROY, G. Deep mycotic infections in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 32, n. 5, p. 380-391, 1996.

De BEURMANN, L.; RAMOND. Abcès sous-cutané multiples d'origine mycosique. **Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie**. v. 4, n. 4, p. 678-685, 1903.

DONADEL, K.; REINOSO, Y.; OLIVEIRA, J.; AZULAY, R. Esporotricose: revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 68, n. 1, p. 45-52, 1993.

DUNSTAN, R. W.; LANGHAM, R. F.; REIMANN, K. a; WAKENELL, P. S. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 15, n. 1, p. 37–45, jul. 1986.

FERNANDES, N. F; GELLER, S. A.; FONG, T. L. Terbinafine hepatotoxicity: case report and review of literature. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 93; p.459- 460, 1998.

FERNANDES, G. F.; LOPES-BEZERRA, L. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; SCHUBACH, T. M. P.; DIAS, M. A. G.; PEREIRA, S. A.; CAMARGO, Z. P. de. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. **Veterinary Microbiology**, v. 147, n. 3–4, p. 445–449, 2011.

FERNANDES, G. F.; SANTOS, P. O.; RODRIGUES, A. M.; SASAKI, A. A.; BURGER, E. Characterization of virulence profile, protein secretion and immunogenicity of different *Sporothrix schenckii* sensu stricto isolates compared with *S. globosa* and *S. brasiliensis* species. **Virulence**. v. 4, n. 3, p. 1–9, 2013.

FREITAS, D. C, MORENO, G.; SALIBA, A. M.; BOTINO, J. A.; MÓS, E. N. Esporotricose e cães e gatos. **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária**. v. 7, p. 381-387, 1856.

GALHARDO, M. C.; De OLIVEIRA, R. M.; VALLE, A. C.; PAES, R. A.; SILVATAVARES, P. M.; MONZON, A.; et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro. **Brazil Medical Mycology**. V. 46, n. 2, p. 141-51, 2008.

GONZALEZ-CABO J. F.; HERAS, G. M.; LATRE CEQUIEL, M. V. GARCIA, J. C. J.A. Feline sporotrichosis: a case report. *Mycopathologia*. v. 108, n. 3, p. 149-54, 1989.

GOUGEROT, H. New insight gained in general pathology and practical medicine by the study of sporotrichoses. **Annals of the New York Academy of Sciences**. n. 50, v. 10, p. 1348-56, 1950.

GRAM, D. Esporotricose. In: TILLEY, L. P.; SMITH JR., F. W. K. Consulta veterinária em 5 minutos. 1. ed. Brasileira, São Paulo: Manole Ltda, p. 1210, 2003.

GREENE, C. E. Antifungal Chemotherapy. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. p. 579–587.

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

GREMIÃO, I. D. F. **Tratamento da esporotricose felina com a associação de anfotericina b intralesional e itraconazol oral**. 2010. Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas - FIOCRUZ, 2010.

GREMIÃO, I. D. F; SCHUBACH, T. M. P; PEREIRA, S. A; RODRIGUES, A. M; HONSE, C. O; BARROS, M. B. L. Treatment refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**. v. 89, n. 9, p. 346–351, 2011

GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B. F.; CAVALCANTI, M. C. H.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical mycology**, v. 53, n. 1, p. 15–21, jan. 2015.

HEIDRICH, D.; STOPIGLIA, C. D. O.; SENTER, L.; VETORATTO, G.; VALENTE, P.;

SCROFERNEKER, M. L. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4 SUPPL. 1, p. 182–185, 2011.

HOF, H. Mycoses in the elderly. **European Journal of Clinical Microbiology e Infectious Diseases**. v. 29, n. 1, p. 5-13, 2010.

JAHAM, S.; SEHGAL, V. N.; Terbinafina, a unique oral antifungal: current perceptions. **Internacional Journal Dermatology**. v. 39, p. 548-558, 2000

KAUFFMAN, C. A. Sporotrichosis. **Clinical Infections Diseases**. v. 29, n. 2, p. 231-6, 1999.

KOHLER, L.M.; HAMDAN, J.S.; FERRARI, T.C. Successful treatment of a disseminated *Sporothrix schenckii* infection and in vitro analysis for antifungal susceptibility testing. **Diagnostic Microbiology and Infection Diseases**, v. 58, p. 117120, 2004.

KOTNIK, T. Drug efficacy of terbinafine hydrochloride (Lamisil) during oral treatment of cats, experimentally infected with *Microsporum canis*. **Journal Veterinary Medicine B Infectial Diseases and Veterinary Public Health**. v. 49, p. 120–122, 2001.

KOVARIK, C. L.; NEYRA, E.; BUSTAMANTE, B. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. **Medical mycology : official publication of the International Society for Human and Animal Mycology**, v. 46, n. 1, p. 53–56, 2008.

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

KAUFFMAN, C. A.; BUSTAMANTE, B.; CHAPMAN, S. W.; PAPPAS, P. G. Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**. v. 45, n.10, p. 1255-65, 2007.

LACAZ, C. da S.; PORTO, E.; HEINS-VACCARI, E.; MELO, N. T. **Guia de identificação fungos, actinomicetos, algas de interesse médico**. 1ª ed. São Paulo: Sarvier, 1991.

LARSSON, C. E. Esporotricose. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 3, p. 250–259, 2011.

LEME, L. R. P.; SCHUBACH, T. M. P.; SANTOS, I. B.; FIGUEIREDO, F. B.; PEREIRA, S. A.; REIS, R. S.; MELLO, M. F. V; FERREIRA, A. M. R.; QUINTELLA, L. P.; SCHUBACH, A. O. Mycological evaluation of bronchoalveolar lavage in cats with respiratory signs from Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v. 50, n. 3, p. 210–4, maio 2007.

LONDON, P. Doenças exóticas emergentes. **The University of Georgia, College of Veterinary Medicine**, 2003. Disponível em: <http://www.vet.uga.edu/vpp/ivm/port/EZD/scen06/agent06.htm>. Acesso em: 23/12/2016.

LOPES, J. O.; ALVES, S. H.; MARI, C. R.; BRUM, L. M.; WESTPHALEN, J. B.; ALTERMANN, M. J. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p. 541–545, 1999.

LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**. v. 78, n. 2, p. 293-308, 2006.

LÓPEZ-ROMERO, E.; REYES-MONTES, M.; PÉREZ-TORRES, A.; RUIZ-BACA, E.; VILLAGÓMEZ-CASTRO, J. C.; MORA-MONTES, H. M.; FLORES-CARREÓN, A.; TORIELLO, C. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. **Future**

Microbiology, v. 6, n. 1, p. 85–102, 2011.

LLORET, A.; HaARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; AADDIE, D.; BELAK, S.; BOUCRAUTt-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MOSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINE, M. C. SPOROTRICHOSIS IN CATS ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 15, p. 619-623, 2013.

LUTZ, A.; SPLENDORE, A. Sobre uma micose observada em homens e ratos: contribuição para o conhecimento das assim chamadas esporotricoses. **Revista Médica de São Paulo. Jornal Prático de Medicina, Cirurgia e Higiene**, v. 21, p. 433–450, 1907.

MADRID, H.; CANO, J.; GREENE, J.; BONIFAZ, A.; TORIELLO, C.; GUARRO, J. Sporothrix globosa, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Revista Iberoamericana de Micologia**. v. 26, n. 3, p. 218–222, 2009.

MADRID, H.; GREENE, J.; CANO, J.; SILVERAM, C.; GUARRO, J. Sporothrix brunneoviolacea and Sporothrix dimorphospora, two new members of the Ophiostoma stenoceras Sporothrix schenckii complex. **Mycologia**. v. 102, n. 3, p. 1193–1203, 2010.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENE, J.; SUTTON, D. A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. Sporothrix brasiliensis, S. globosa, and S. mexicana, Three New Sporothrix Species of Clinical Interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 10, p. 3198–3206, 1 out. 2007.

MARIMON, R.; SERENA, C.; GENÉ, J.; CANO, J.; GUARRO, J. In vitro antifungal susceptibilities of five species of Sporothrix. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 732–734, 2008.

MARQUES, S. A. ; FRANCO, S. R. V. S. ; CAMARGO, R. M. P. D.; DIAS, L. D. F. ; HADDAD JUNIOR, V. ; FABRIS, V. E. **Esporotricose do gato doméstico (Felis catus): Transmissão Humana UNESP 1993** **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**, 1993. .

MARTINS, J. E.; MENDONÇA, P. R.; CUCE, L. C. Tratamento da esporotricose pelo Ketoconazol. / Treatment of sporotrichosis with Ketoconazole. **Revista do Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, v. 37, n. 2, pág. 92-4, 1982.

MEDLEAUL, L; JACOBS, G. J; MARKS, M. A. Itraconazole for the treatment of cryptococcosis in cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v. 9; p. 39–42, 1995

MEINERZ, A. R. M.; NASCENTE, P. D. S.; SCHUCH, L. F. D.; CLEFF, M. B.; SANTIN, R.; BRUM, C. D. S.; NOBRE, M. D. O.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. D. B. Suscetibilidade in vitro de isolados de Sporothrix schenckii frente à terbinafina e itraconazol. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 60–62, 2007.

MIRANDA, L. H. M. Avaliação da resposta inflamatória in vivo e in vitro na esporotricose felina em diferentes apresentações clínicas. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.

MORISHITA, N.; YAAZAK, K.; NINOMYA, J.; HAMAGUCHI, T.; SSEI, Y.; TAKIUCHI, I. A case of lymphocutaneous sporotrichosis. **Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi**. v. 42, p. 149-154, 2001.

MORRIS-JONES, R.; SARKANY, R.; HAY, J. Lymphocutaneous sporotrichosis. **British Journal Dermatology**. v. 145, p. 8–39, 2002.

NOBRE, M. D. O.; ANTUNES, T. D. Á.; OLIVEIRA, I. A. De; BERG, V.; LUCIA JR, T.; FERNANDES, C. G.; MEIRELES, M. C. A.; FERREIRO, L. Development of experimental

sporotrichosis in a murine model with yeast and mycelial forms of *Sporothrix schenckii* *. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 31, n. 3, p. 161–166, 2003.

NUNES, F. da C.; ESCOTEGUY, C. C.; Esporotricose humana associada à transmissão por gatos domésticos – Relato de caso. **Revista Clínica Veterinária**, v. 3, n.54, p. 66-68, 2005.

OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Phenotypic and Molecular Identification of *Sporothrix* Isolates from an Epidemic Area of Sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. 4, p. 257–267, 2011.

PEASTON, A. Clinical Vignette. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 1, p. 44–45, jan. 1993.

PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, D. T.; FIGUEIREDO, F. B.; ASSIS, N. V.; PASSOS, S. R. L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 311–321, 2009.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, J. L.; MONTEIRO, P. C. F.; SCHUBACH, T. M. P. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **The Veterinary record**, v. 166, n. 10, p. 290–294, 2010.

PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D.; SILVA, J. N.; HONSE, C. O.; FIGUEIREDO, F. B. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v. 13, n. 4, p. 220-3, 2011.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SHUBACH, T. M. P. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. in press 2014.

READ, S. I.; SPERLING, L. C. Feline Sporotrichosis. **Archives of Dermatology**, v. 118, n. 6, p. 429–431, 1 jun. 1982.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SHUBACH, T. M. P. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. in press 2014.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A.; ROCHA, R. F.; CASTRO, V. S.; BARROS, M. B.; et al. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, n.6, 2012

REIS, É. G.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S.; GREMIÃO, I. D. **Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study**. **Medical Mycology**. v. 54, n. 7, p. 684-90, 2016.

RESENDE, P. P.; FRANCO, A. V. Esporotricose Cutâneo-linfática. **Cadernos Brasileiros de Medicina**, v. 14, n. 2, p. 35–44, 2001.

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

ROCHA, R. F. D. B. Tratamento da esporotricose felina refratária com associação de iodeto de potássio e itraconazol oral. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

- ROCHETTE, F.; EENGELEN, M.; VANDEN, B. H. Antifungal agents of use in animal health-practical applications. **Journal Veterinary Pharmacology**. v. 26, p. 31-53, 2003.
- RODRIGUES, A. M. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009
- RODRIGUES, A. M. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009
- RODRIGUES, A. M; DE HOOG, G. S; CAMARGO, Z. P. Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. **Diagnostic Microbiology and Infections Disease**. v. 78, n. 4, p. 383-387, 2014.
- ROSSER, E.; DUNSTAN, R. Sporotrichosis. In: Greene CE, editor. Infectious diseases of the dog and cat. 3 rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006.
- SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A. de O.; Esporotricose em gatos e cães – revisão. *Clínica Veterinária*, n. 29, p. 21-24, 2000
- SCHUBACH, T. M. P; SCHUBACH, A. O; REIS, R.S.; CUZZI-MAYA, T.; BLANCO, T. C. M, MONTEIRO, T. F.; BARROS, M. B. L.; BRUSTEIN, R.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M.; MONTEIRO, P. C. F.; WANKE, B. *Sporothrix schenckii* isolated from domestic cats with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro. **Mycopathologia**. v. 153, n. 2, p. 83-86, 2001
- SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A. O.; OKAMOTO, T.; PELLON, I. V; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; BARROS, M. B. de L.; ANDRADE-PEREZ, M.; WANKE, B. Haematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. **The Journal of small animal practice**, v. 44, n. 9, p. 395–8, 2003.
- SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A. O.; OKAMOTO, T.; BARROS, M. B. de L.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623–1629, maio 2004.
- SCHUBACH, A. O.; BARROS, M. B. de L.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 129–133, abr. 2008.
- SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. p. 645–650.
- SILVA, M. B. T. da; COSTA, M. M. de M.; TORRES, C. C. da S.; GALHARDO, M. C. G.; VALLE, A. C. F. do; MAGALHÃES, M. de A. F. M.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. de. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867–1880, out. 2012.
- SILVA-VERGARA, M. L, CAMARGO, Z. P, SLVA, P. F.; ABDALLA, M. R.; SGARBIERI, R. N.; RODRIGUES, A. M. Disseminated *Sporothrix brasiliensis* Infection with Endocardial and Ocular Involvement in an HIV-Infected Patient. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 83, n. 3, p. 477-80, 2012.

- SINGER, J. I; MUNCIE, J. E. Sporotrichosis; etiologic considerations and report of additional cases from New York. **New York State Journal of Medicine**. v. 17, n. 52, p. 2147-53, 1952.
- SONG, Y; LI, S. S; ZHONG, S. X; LIU, Y. Y; YAO, L; HUO, S. S;. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **Journal of the European Academy Dermatology and Venereology**. v. 27, n. 3, p. 312- 318, 2013.
- STERLING, J. B; HEYMAN, W. R. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. **Journal of the American Academy Dermatology**. v. 43, p. 691–697, 2000.
- TABOADA, J. Micoses sistêmicas. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., v. 1, p. 478-503, 2004.
- TEIXEIRA, M. M.; QUINTELLA, L. P.; ALMEIDA, S. R.; COSTA, R. O.; CAMARGO, Z. P.; FELIPE, M. S. S.; DE SOUZA, W.; LOPES-BEZERRA, L. M. Differences in Cell Morphometry, Cell Wall Topography and Gp70 Expression Correlate with the Virulence of *Sporothrix brasiliensis* Clinical Isolates. **PLoS ONE**, v. 8, n. 10, p. e75656, 7 out. 2013
- TORRES-MENDOZA, B. M; VAZQUEZ-VALLS, E; GONZALEZ-MENDOZA, A. Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis. **Revista Iberoamericana de Micología**. v. 3, n.14, p. 98-100, 1997.
- TORRES-RODRIGUEZ, B. I.; FLORES-BERROUT, K.; VILLAGOMEZ-CASTRO, J. C.; LOPEZ-ROMERO, E. Purification and partial biochemical characterization of a membrane-bound type IIIlike alpha-glucosidase from the yeast morphotype of *Sporothrix schenckii*. **Antonie Van Leeuwenhoek**. V. 101, n. 2, p. 313 – 322, 1993.
- VASQUEZ-DEL-MERCADO, E; ARENAS, R; PADILLA-DESGARENES, C. Sporotrichosis. **Clinics in Dermatology**. v. 4, n. 30, p. 437-43, 2012.
- VOGT, A. H.; RODAN, I.; BROWN, S.; BUFFINGTON, C. A. T.; FORMAN, M. J. L.; NEILSON, J.; SPARKES, A. AAFP-AAHA Feline life stage guidelines. **Journal os Feline Medicine and Surgery**. v. 12, p. 43-54, 2010.
- WANG, A.; DING, H.; LIU, Y.; GAO, Y.; ZENG, Z. Single dose pharmacokinetics of terbinafine in cats. **Journal os Feline Medicine and Surgery**. v. 14, n. 8, p. 540 - 544, 2012.
- WELSH, R. D. Sporotrichosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 8, p. 1123–1126, out. 2003.
- WHITING, D. A. Treatment of chromoblastomycosis with high local concentrations of amphotericin B. **The British journal of dermatology**, v. 79, n. 6, p. 345–51, jun. 1967.
- YAMADA, K; ZAITZ, C; FRAMIL, V. M; MURAMATU, L. H. Cutaneous sporotrichosis treatment with potassium iodide: a 24 year experience in Sao Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo**. v.53, n. 2, p. 89-93, 2011.

7. Anexos

A – Certificado de aprovação do CEUA

B – Termo de consentimento livre e esclarecido para inclusão de animais em protocolo experimental.

C – Questionário de triagem

D – Ficha clínica de primeira avaliação dos gatos submetidos ao projeto

E – Ficha de revisão dos gatos submetidos ao projeto

7.1 Anexo A



UFRRJ
Universidade Federal Rural
do Rio de Janeiro

**Comissão de Ética no
Uso de Animais**
Instituto de Veterinária



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação da eficácia da terbinafina e iodeto de potássio no tratamento da esporotricose felina", protocolada sob o CEUA nº 1395180416, sob a responsabilidade de **Júlio Israel Fernandes** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 08/06/2016.

We certify that the proposal "Efficacy of terbinafine and iodide potassium in the treatment of feline sporotrichosis", utilizing 18 Cats (males and females), protocol number CEUA 1395180416, under the responsibility of **Júlio Israel Fernandes** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 06/08/2016.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **06/2016** a **10/2016** Área: **Clínica Médica**

Origem: **Não aplicável biotério**

Espécie: **Gatos** sexo: **Machos e Fêmeas** idade: **1 a 12 anos** N: **18**

Linagem: **sem raça definida** Peso: **1 a 8 kg**

Resumo: O projeto intitulado "Avaliação da eficácia da terbinafina e do iodeto de potássio no tratamento da esporotricose em felinos" tem como objetivo verificar a eficácia da terbinafina e do iodeto de potássio, com a vantagem de ocorrer menores efeitos colaterais e menor resistência frente ao fármaco no tratamento de gatos com esporotricose, que se trata de uma infecção fúngica sistêmica, geralmente limitada ao tecido cutâneo e subcutâneo, podendo ocorrer comprometimento linfático e assumir uma forma disseminada. Uma importante forma de transmissão, principalmente pela grande ocorrência de casos no Brasil, é a zoonótica, que ocorre através de mordedura, arranhadura ou contato com exsudatos de lesões de gatos doentes. É a micose subcutânea mais prevalente na América Latina, com grande incidência no Brasil, necessitando de mais estudos para novos tratamentos. Para a realização do estudo serão utilizados 18 animais apresentando esporotricose cutânea diagnosticada através da visualização da levedura na citologia e cultura fúngica. Os animais serão divididos em três grupos de seis animais cada: o grupo 1 será medicado com a terbinafina manipulada na dose de 60 mg/gato a cada 24 horas por via oral durante 60 dias, o grupo 2 será medicado com itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas durante 60 dias, e o grupo 3 que será medicado com iodeto de potássio na dose de 20 mg/kg por via oral a cada 24 horas durante 60 dias. Será mensurado quinzenalmente o diâmetro das lesões para avaliar a responsividade do tratamento. Ao final do trabalho, espera-se demonstrar que tanto a terbinafina quanto o iodeto de potássio sejam eficazes no tratamento de felinos com esporotricose.

Local do experimento: Hospital Veterinário de Pequenos Animais

Seropédica, 09 de janeiro de 2017

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

7.2 Anexo B



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO INSTITUTO DE VETERINÁRIA

Termo de consentimento do proprietário

Eu, _____, portador do CPF _____ e RG _____, estou permitindo a participação do meu animal _____ em um estudo denominado **Avaliação da eficácia do itraconazol no tratamento da esporotricose em felinos**, cujos objetivos são: acompanhar o período de cura clínica nos animais medicados e relatar os principais sinais clínicos da esporotricose felina nos animais atendidos na Unidade de Vigilância e Fiscalização Sanitária em Zoonoses Paulo Dacorso Filho.

Estou ciente de que o meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado de que posso recusar a participação do meu animal no estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que recebendo o meu animal.

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com o meu animal.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em permitir a participação do mesmo, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, pela participação do meu animal.

Seropédica,

Proprietário

Veterinário

7.3 Anexo C

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Veterinária
Hospital Veterinário
Setor de Felinos

Questionário de 1º atendimento
Dissertação de Mestrado – Gabrielle Costa

Data: / /2016 Ficha n° _____ Nome: _____ Espécie: Felino Raça: _____

Proprietário: _____ Tel: _____

Sexo: (F) (M) Idade: _____ Pelagem (tipo/cor): _____

Endereço: _____

Questionário

Há quanto tempo apareceu a lesão? _____

É Castrado (a)? Sim () Não ()

Acesso à rua? Sim () Não ()

Temperamento de briga? Sim () Não ()

Tipo de moradia: Apartamento () Casa com quintal () Abrigo () Gatil () Sítio ()

Outros: _____

Janelas teladas? Sim () Não ()

Presença de planta em casa? Sim () Não ()

Local de micção: Caixa de areia () Quintal ()

Local de defecação: Caixa de areia () Quintal ()

Animal é testado para FIV/FeLV? Sim () Não ()

Se sim, qual o resultado:

Animal apresenta alguma doença crônica? Sim () Não ()

Qual(is)?

Faz uso de alguma medicação? Sim () Não ()

Qual(is)?

Presença de outros animais na casa? Sim () Não ()

Quantos? Cães _____ Gatos _____

Se sim, apresentam lesões? Sim () Não ()

Já teve lesão de pele anteriormente? Sim () Não ()

Há pessoas na casa com lesão de pele? Sim () Não ()

Se sim, como foi a forma de transmissão? Arranhadura () Mordedura () Contato direto ()

7.4 Anexo D

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Veterinária
Hospital Veterinário
Setor de Felinos
Dissertação de Mestrado – Gabrielle Costa

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO ANIMAL

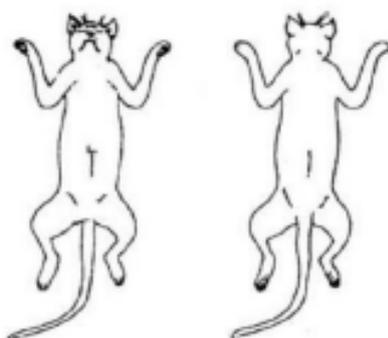
Data: ___/___/___ Ficha nº _____ Nome: _____ Espécie: (C)(F)Raça: _____
Proprietário: _____ Tel: _____
Sexo: (F) (M) Idade: _____ Pelagem (tipo/cor): _____
Endereço: _____
Bairro: _____ Cidade: _____

EXAME CLÍNICO

Peso (kg): 3,270
Mucosa: normocorado
Frequência Cardíaca (bpm): 152
Frequência Respiratória (rpm): 48
Ausculta Cardíaca : s;a
Ausculta Respiratória :sqa
Hidratação: (x) Normohidratado Desidratação (%): Temperatura (C°):

EXAME FÍSICO

Localização da lesão:



Identificação	1ª semana
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

Característica da lesão de acordo com a identificação:

- Ulcerada _____
- Crostosas _____
- Ulcerocrostosa _____
- Pápula _____
- Nódulo cutâneo _____
- Nódulo cutâneo ulcerado _____
- Nódulo subcutâneo _____
- Placa _____

Outras: _____

Acometimento de linfonodos? Sim () Não ()

Quais? _____

Prurido? Sim () Não ()

Tratamentos prévios Sim () Não ()

Qual? _____

Houve melhora? Sim () Não ()

EXAMES COMPLEMENTARES

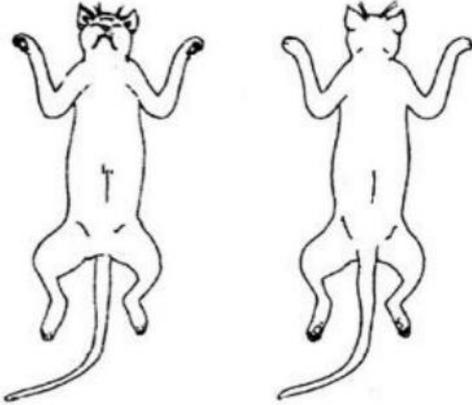
- Hemograma Completo: Sim (x) Não ()
- Bioquímica Sérica: Ureia/Creatinina/ALT/Albumina/GGT: Sim (x) Não ()
- T4: Sim () Não ()
- FTV/FELV: Sim () Não ()
- Exame Cardiológico: () ECO () ECG
- Exame citológico da lesão: Sim (x) Não ()
- Exame histopatológico da lesão: Sim () Não ()
- Cultura fúngica da lesão: Sim (x) Não ()

Prescrição:

7.5 Anexo E

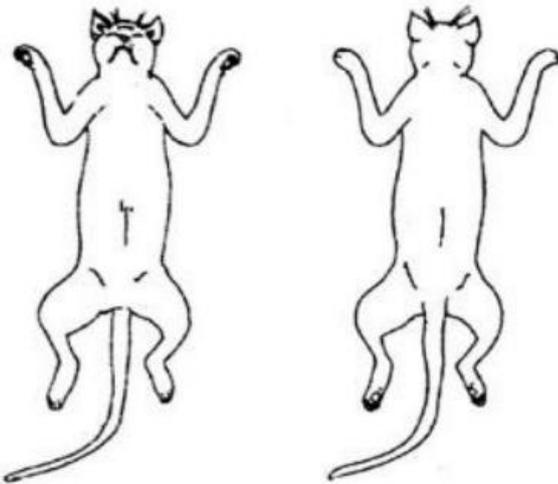
**Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Instituto de Veterinária
Hospital Veterinário
Setor de Felinos**

Ficha de revisão - Dissertação de Mestrado – Gabrielle Costa



Peso: _____ kg Ganho/ Perda de peso : _____ kg
 Notou melhora clínica? Sim () Não ()
 Esta comendo por vontade própria? Sim () Não () ; Tipo de
 alimentação: _____
 Apresentou vômito? Sim () Não () ; Apresentou diarreia? Sim ()
 Não ()

Identificação	___ ^a semana
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	



Peso: _____ kg Ganho/ Perda de peso : _____ kg
 Notou melhora clínica? Sim () Não ()
 Esta comendo por vontade própria? Sim () Não () ; Tipo
 de alimentação: _____
 Apresentou vômito? Sim () Não () ; Apresentou diarreia?
 Sim () Não ()

Identificação	___ ^a semana
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	