

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Tese

Esporotricose felina e canina em área endêmica: epidemiologia e tratamento

Cristiano Silva da Rosa

Pelotas, 2017

Cristiano Silva da Rosa

Esporotricose felina e canina em área endêmica: epidemiologia e tratamento

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área de concentração: Sanidade Animal).

Orientador: Prof. Dr. Mário Carlos Araújo Meireles

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Renata Osório de Faria

Pelotas, 2017

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

R788e Rosa, Cristiano Silva da

Esporotricose felina e canina em área endêmica:
epidemiologia e tratamento / Cristiano Silva da Rosa ;
Mário Carlos Araújo Meireles, orientador ; Renata Osório de
Faria, coorientadora. — Pelotas, 2017.

55 f.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em
Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal
de Pelotas, 2017.

1. Iodeto de potássio. 2. Itraconazol. 3. Complexo
sporothrix schenckii. I. Meireles, Mário Carlos Araújo,
orient. II. Faria, Renata Osório de, coorient. III. Título.

CDD : 636.0897

Cristiano Silva da Rosa

Esporotricose felina e canina em área endêmica: epidemiologia e tratamento

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 28/04/2017

Banca examinadora:

Prof. Dr. Mário Carlos Araújo Meireles (Orientador)
Doutor em Microbiologia e Imunologia pela Universidade Federal de São Paulo

Prof^a Dr^a Patrícia da Silva Nascente
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a Dr^a Ana Raquel Mano Meinerz
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr^a Luiza da Gama Osório
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr^a Marlete Brum Cleff
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Dedico este trabalho aos meus filhos
Eduardo, Bernardo e Conrado.**

Agradecimentos

Agradeço a toda minha família, especialmente aos meus pais Vilma Veroni da Silva e Oséas Martins da Rosa, por todo apoio desde a graduação, possibilitando assim as realizações dos meus sonhos.

Ao maior amor da minha vida, multiplicado por três: meus filhos Eduardo, Conrado e Bernardo. Vocês são a razão principal por todo meu empenho e sacrifício. Obrigado pela paciência nesse período de convívio limitado.

Ao meu querido irmão Fabiano e a minha cunhada Adriana, pessoas especiais que estão sempre dispostas a estender uma mão na hora do sufoco. Obrigado por todo carinho, apoio e incentivo.

Aos meus orientadores e amigos Prof. Dr. Mario Carlos Araujo Meireles e Prof^a Dr^a Renata Osório de Faria, mais do que grandes profissionais, são grandes pessoas.

Agradeço aos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste estudo, como as doutoras Angelita Reis, Ana Raquel Mano Meinerz e Marlete Brum Cleff, pelo auxílio nos dados, orientação, incentivo e confiança em meu desempenho profissional.

A todos colegas do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET (UFPEl), sem os quais a qualidade e organização do serviço não existiria, e portanto este estudo.

A todos os amigos cujo convívio foi limitado nos últimos tempos, a fim de concluir este trabalho.

As agências de fomento à pesquisa CAPES, CNPq e FAPERGS pelos constantes auxílios ao Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET.

Muito obrigado a todos.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.
(Simone de Beauvoir)

Resumo

ROSA, Cristiano Silva da. **Esporotricose felina e canina em área endêmica: epidemiologia e tratamento.** 2017. 55f. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

A esporotricose é uma micose de implantação ou inoculação causada por espécies do Complexo *Sporothrix schenckii*, um fungo dimórfico que habita principalmente plantas e vegetais em decomposição. Áreas endêmicas no Brasil têm sido frequentemente descritas, especialmente nos estados do Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro e São Paulo caracterizando esta enfermidade como uma micose emergente e de importância para a saúde pública, devido ao seu caráter zoonótico. Este trabalho é um estudo retrospectivo cujo objetivo foi analisar os laudos com crescimento de *Sporothrix spp.* encontrados nas fichas arquivadas do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET (UFPel), local de referência para o diagnóstico de micoses nos animais domésticos no sul do Rio Grande do Sul, região endêmica para a enfermidade. O estudo analisou os registros do período entre 2005 e 2016, e obteve 284 diagnósticos estabelecidos de esporotricose em animais, sendo 55 em cães (19,37%) e 229 em gatos (80,63%). Foi possível observar que 58,87% (n=166) do total de diagnósticos neste período, ocorreu nos últimos quatro anos do estudo. A avaliação desses dados revelou serem os felinos machos o grupo com maior casuística da doença (n=175/284), representando 61,62% do total. Quanto à manifestação da doença, também foram os gatos machos que apresentaram com maior frequência as lesões na forma cutânea disseminada (56,34%; n=160/284). Do total das amostras (n=284) com crescimento laboratorial de *Sporothrix spp.*, 233 (82,04%) foram encaminhados com suspeita clínica de esporotricose. Contudo, o estudo alerta sobre a utilização de medicação prévia ao diagnóstico laboratorial, visto que do total das amostras, 175 (61,62%) faziam uso de alguma terapia no momento da coleta do material, ressaltando ser o itraconazol o antifúngico de eleição, mesmo com crescentes casos de falhas terapêuticas. Entretanto, 51,43% (n=90/175) utilizava exclusivamente antibiótico prévio ao diagnóstico de esporotricose. Pode-se concluir que a região sul do Rio Grande do Sul se confirma como zona endêmica para esporotricose, com crescente aumento especialmente nos últimos quatro anos do estudo. Os gatos machos continuam como o grupo de maior frequência diagnóstica, e com a apresentação de lesões mais graves. Ainda que o clínico suspeite de esporotricose, as terapias pré e pós-confirmação do diagnóstico devem ser mais discutidas e reavaliadas.

Palavras-chave: iodeto de potássio; itraconazol; complexo *Sporothrix schenckii*

Abstract

ROSA, Cristiano Silva da. **Feline and canine sporotrichosis in endemic area: Epidemiology and treatment.** 2017. 55f. Thesis (Doctor degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2017.

Sporotrichosis is an implantation or inoculation mycosis caused by species of *Sporothrix schenckii* complex, a dimorphic fungus that inhabits mainly decomposing plants. Endemic areas in Brazil have been frequently described, especially in Rio Grande do Sul, Rio de Janeiro and São Paulo states, characterizing sporotrichosis as an emergent mycosis with importance for public health due to its zoonotic nature. This work is a retrospective study whose objective was to analyze the *Sporothrix* spp. growth data found on the Center of Diagnosis and Research in Veterinary Mycology MICVET (UFPel) laboratory records, a reference site for the diagnosis of mycoses in domestic animals in south of the Rio Grande do Sul state, endemic region to this disease. The study analyzed data from 2005 to 2016, and obtained 284 established diagnosis of sporotrichosis in animals, being 55 in dogs (19.37%) and 229 in cats (80.63%). It was observed that 58.87% (n=166) of the total diagnosis in this period occurred in the last four years of the study. The evaluation of these data revealed the male felines as the group with highest number of the cases (n=175/284), representing 61.62%. About disease manifestation, it was also the male cats that presented more frequently lesions indissemated cutaneous form (56.34%; n=160/284). From total of *Sporothrix* spp. laboratory growth samples (n=284), mostly were referred with clinical suspicion of sporotrichosis (n=233; 82.04%). However, the study warns about the use of medication prior to the laboratory diagnosis, since of the total of the samples, 175 (61.62%) used some therapy at the time of collection of the material, emphasizing that itraconazole was the antifungal of choice, even with increasing cases of failure therapies. However, 51.43% (n=90/175) exclusively used antibiotics prior to the diagnosis of sporotrichosis. It can be concluded that the southern region of Rio Grande do Sul is confirmed as an endemic zone for sporotrichosis, with increasing, especially in the last four years of the study. Male cats continue to be the group with the highest diagnostic frequency and with the most severe lesions. Although the clinician recognizes sporotrichosis, the use of therapies pre and post-confirmation of diagnosis should be further discussed and re-evaluated.

Key-words: potassium iodide; itraconazole; *Sporothrix schenckii* complex

Lista de Figuras

Artigo 2

- Figura 1 Frequência de casos de esporotricose em cães e gatos, por sexo, ocorridas no período de 2005 a 2016, e diagnosticados pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET..... 43
- Figura 2 Frequência da esporotricose canina e felina observada entre os anos de 2005 a 2016, diagnosticados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET)..... 43
- Figura 3 Distribuição de medicamentos utilizados como tratamento prévio ao diagnóstico definitivo de esporotricose em cães e gatos, diagnosticados pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016..... 44
- Figura 4 Tempo de tratamento realizado previamente ao diagnóstico micológico de esporotricose, segundo o clínico médico veterinário, diagnosticado pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016..... 44

Lista de Tabelas

Artigo 2

| | | |
|----------|--|----|
| Tabela 1 | Padrão de distribuição das lesões cutâneas em cães e gatos com esporotricose, diagnosticadas pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016..... | 45 |
| Tabela 2 | Tempo de evolução da esporotricose em cães e gatos, diagnosticado pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016..... | 45 |
| Tabela 3 | Uso de medicação prévio ao diagnóstico, nos casos de esporotricose diagnosticados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), de 2005 a 2016 | 45 |

Sumário

| | |
|--|-----------|
| 1 Introdução..... | 11 |
| 1.1 Complexo <i>Sporothrix schenckii</i>..... | 11 |
| 1.2 Aspectos epidemiológicos..... | 12 |
| 1.2.1 Distribuição geográfica..... | 12 |
| 1.2.2 Micose Zoonótica..... | 13 |
| 1.3 Apresentações clínicas..... | 14 |
| 1.4 Diagnóstico..... | 15 |
| 1.5 Tratamento..... | 16 |
| 1.6 Controle e prevenção..... | 17 |
| 2 Artigos..... | 19 |
| 2.1 Artigo 1..... | 19 |
| 2.2 Artigo 2..... | 36 |
| 3 Considerações Finais..... | 46 |
| Referências..... | 47 |

1 Introdução

A micologia clínica é a ciência especializada em estudar os fungos e as enfermidades causadas por estes, tanto no homem como em animais. Por um longo período, a micologia teve pouca expressão tanto na medicina humana como na veterinária. Porém as infecções fúngicas vêm se tornando frequentes devido a vários fatores, entre eles: uso da antibioticoterapia de forma indiscriminada, a utilização de fármacos imunossupressores, o aumento no número de pacientes imunocomprometidos, além da evolução nos métodos diagnósticos e terapêuticos aumentando significativamente a sobrevivência de pacientes, tanto na área médica como veterinária (SIDRIM, 1999; SCHUBACH et al., 2015).

A esporotricose é uma micose subcutânea de curso subagudo ou crônico, causada por espécies do Complexo *Sporothrix schenckii*. Atualmente é considerada uma importante enfermidade emergente, com a necessidade de urgentes ações de saúde pública para controlá-la, especialmente em áreas endêmicas (SILVA et al., 2012).

1.1 Complexo *Sporothrix schenckii*

As espécies que pertencem ao Complexo *S. schenckii* apresentam como características serem dimórficas, termo-tolerantes, e cujo habitat natural são principalmente plantas e vegetais em decomposição (LACERDA FILHO et al., 1999; SCHUBACH et al., 2015). Sua forma filamentosa é encontrada no meio ambiente e em cultivo *in vitro* a 25°C, adquirindo a forma leveduriforme quando em parasitismo ou *in vitro* a 37°C. Devido a essas características, a contaminação com o agente historicamente esteve relacionada à atividade ocupacional do indivíduo infectado (LACAZ et al., 2002; LOPEZ-BEZERRA et al., 2006).

Embora classicamente *S. schenckii* era a única espécie considerada, ensaios filogenéticos sugerem o emprego de Complexo *Sporothrix schenckii* como uma nova terminologia. Estudos demonstraram que há pelo menos seis diferentes espécies de importância clínico-epidemiológica, com sua ocorrência em diferentes regiões

geográficas. São elas: *S. albicans*, *S. brasilienses*, *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. luriei*, além da original *S. schenckii* sendo agora conhecida como *S. schenckii sensu stricto* (CHAKRABARTI et al., 2015; MARIMON et al, 2006, 2007, 2008; QUEIROZ-TELLES, 2011; SCHUBACH et al., 2015).

1.2 Aspectos Epidemiológicos

1.2.1 Distribuição geográfica

Com relação à distribuição da esporotricose, estudos sugerem que fatores como clima, temperatura e umidade, influenciam no crescimento do *Sporothrix* spp. no seu estado saprófita. A micose é cosmopolita com maior frequência de casos descritos em áreas de clima tropical, subtropical e temperado (LACERDA FILHO et al., 1999; SCHUBACH et al, 2015), sendo usualmente considerada endêmica no Japão, China, Índia, Austrália, México e América do Sul, especialmente Colômbia, Peru e Brasil (KOVARIK et al., 2008; MAHAJAN, 2014; QUEIROZ-TELLES, 2011). É a micose subcutânea mais comum na América do Sul (BARROS et al, 2004) e provavelmente a mais descrita mundialmente (MAHAJAN, 2014).

A maior epidemia de esporotricose já descrita foi relatada em Johannesburg, África do Sul, na década de 1940, quando 3.000 mineradores foram infectados durante sua atividade ocupacional (HELM & BERMAN, 1947). Em especial no Brasil, a esporotricose era considerada uma doença de rara ocorrência, sendo a maioria dos casos registrados em humanos. Em se tratando especificamente da ocorrência no estado do Rio Grande do Sul, os estudos apontavam ser a micose subcutânea de maior frequência de diagnósticos em humanos. De 1967 a 2002 houve 304 casos humanos confirmados, sendo a maioria diagnosticada antes da década de 1990 (ROSA et al., 2005). Além do Rio Grande do Sul, outros estados como São Paulo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e Paraná também descreveram a ocorrência desta micose em animais (MONTENEGRO et al., 2014; RODRIGUES et al., 2013^a).

Os estudos alertam que pelo fato da esporotricose não ser uma enfermidade de notificação compulsória, é difícil determinar com precisão a ocorrência e a distribuição desta doença. Contudo, a esporotricose é considerada endêmica, tanto em humanos quanto em animais, nos estados do Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, locais considerados como os de maior ocorrência da enfermidade no Brasil

(BARROS et al., 2004; MONTENEGRO et al., 2014). O crescimento exponencial de diagnósticos no Rio de Janeiro vem alertando pesquisadores quanto a esta epidemia em franco crescimento e negligenciada pelo poder público (BARROS et al., 2004; FREITAS et al., 2010; SILVA et al., 2012).

1.2.2 Micose zoonótica

Falando especificamente da transmissão do agente, sabe-se que a inoculação é a forma mais frequente de contágio, e pode ocorrer através de ferimentos por espinhos de plantas, por solução de continuidade cutânea pré-existente, ou ainda por arranhadura ou mordedura. Pescadores, mineiros, caçadores, jardineiros e agricultores tradicionalmente foram algumas das atividades ocupacionais mais relacionadas aos altos índices de diagnóstico de esporotricose (LACAZ et al., 2002; LACERDA FILHO et al., 1999; SCHUBACH et al., 2015). No entanto vale ressaltar que estudos apontam outras categorias de risco de contágio, como donas de casa (Fig1) e estudantes, que segundo Barros et al. (2004) e Schubach et al. (2005), foram os grupos de maior risco de se contaminarem com o agente.

Vale ressaltar nesse contexto a transmissão zoonótica, forma essa que apresenta uma crescente importância em Veterinária. Esta ocorre por arranhadura ou mordedura de animais como camundongos, tatus, esquilos, cães e gatos, visto que as garras e dentes destes animais podem estar contaminados pelo fungo através de contato com outros animais com lesões contaminadas, ou pelo contato com o meio ambiente (SCHUBACH et al., 2015).

Nesse sentido, os gatos tem se tornado uma importante fonte de transmissão da doença tanto em animais quanto ao homem, por serem os únicos reservatórios comprovados do agente. Os hábitos inerentes da espécie, como arranhar troncos de árvore, comportamento territorial que leva a constantes brigas com outros felinos, particularmente observado em machos não castrados, seriam alguns dos fatores que facilitariam a dispersão do *Sporothrix* spp. pelo meio ambiente (SCHUBACH et al., 2015). Frente ao exposto, essa espécie animal está diretamente associada a diversos relatos zoonóticos no Brasil, particularmente nos estados do Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul, fazendo com que estes estados sejam considerados como zonas endêmicas da enfermidade (BARROS et al., 2004; FREITAS et al., 2010; SCHUBACH et al., 2004, 2005, 2006, 2008; SILVA et al., 2012).

De acordo com os registros do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), no período entre a década de 1980 até o final da década de 1990, a esporotricose era relatada em casos zoonóticos tendo, até 1998, uma média de 1.2 casos de humanos tratados por ano no estado do Rio de Janeiro. A partir de 1998 houve um aumento progressivo sendo que entre 1998 e 2004 foram registrados 759 casos em humanos, a maioria deles envolvendo o contato direto com gato doméstico infectado (BARROS et al., 2004; SCHUBACH et al., 2005;2015).

Ainda no sentido da melhor compreensão do papel do felino na disseminação da esporotricose, um estudo realizado no Peru considerou ser essa espécie animal um importante reservatório do agente, sendo isolado em 2,38% de unhas e da cavidade nasal de felinos saudáveis, em uma região considerada endêmica de esporotricose (KOVARIK et al., 2008). Semelhante resultado foi observado em estudo realizado no sul do Brasil onde o *Sporothrix* spp. foi isolado da unha de gatos saudáveis (SOUZA et al., 2006). Matteietal. (2011), através dos seus estudos, alertaram quanto ao risco da presença do agente em ambientes domiciliares onde havia gatos com esporotricose. O mesmo estudo também chamou atenção ao isolar o agente em um Hospital Veterinário no Brasil, demonstrando o crescimento fúngico em meio de cultura mesmo após a desinfecção do local.

1.3 Apresentações clínicas

Espécies do Complexo *Sporothrix schenckii* afetam homens e diversas espécies de animais, incluindo mamíferos e aves, levando a diferentes apresentações clínicas da micose. Sendo as apresentações clínicas mais comuns são nas formas cutânea localizada, cutânea linfática e extracutânea (LACERDA FILHO et al, 1999; SCHUBACH et al, 2015). Contudo, outras formas clínicas assim como apresentações atípicas da doença, são frequentemente relatadas (XAVIER et al., 2013).

Na maioria das vezes a micose tem uma apresentação benigna e limitada a pele e ao tecido subcutâneo, raramente desenvolvendo-se nas formas osteo-articular e disseminada especialmente nas infecções em cães e em humanos. Já nos gatos, a esporotricose costuma desenvolver a forma disseminada grave da

doença, mostrando que a espécie é altamente suscetível ao agente (LACERDA FILHO et al., 1999; SCHUBACH et al., 2015).

Acreditava-se que a esporotricose se desenvolvia com maior facilidade quando o indivíduo apresentasse uma resposta imunológica insuficiente, caracterizando a esporotricose como uma doença oportunista, desenvolvendo-se com maior facilidade nos pacientes com doenças imunossupressivas (ANTUNES et al., 2009^a). Contudo, especificamente em felinos, um estudo demonstrou a baixa correlação da co-infecção pelos vírus da imunodeficiência felina (FIV) e vírus da leucemia felina (FeLV) em 142 animais com esporotricose testados para estas virose imunossupressoras. Neste estudo, apenas 21% dos pacientes com esporotricose foram positivos para uma ou ambas as viroses (SCHUBACH et al., 2004).

1.4 Diagnóstico

O diagnóstico presuntivo da esporotricose se dá através do histórico do paciente, do aspecto das lesões e da epidemiologia. Contudo, o diagnóstico definitivo se dá exclusivamente através de exames laboratoriais. Por isso, a correta colheita do material suspeito é de fundamental importância para que se conclua o diagnóstico (LACERDA FILHO et al., 1999).

A visualização da forma leveduriforme em exame direto corado com Gram, Giemsa, Panótipo ou Azul de metileno, é mais frequentemente visto em gatos, especialmente nas lesões ulceradas, onde são observadas um maior número de células fúngicas. Nos humanos e em outras espécies animais, bem como em lesões não ulceradas, as leveduras são pouco ou não encontradas (ANTUNES et al., 2009^a; CRUZ, 2013; LACAZ et al., 2002).

O material biológico pode ser semeado em placas de Petri ou tubos de ensaio contendo um dos meios clássicos primários como Sabouraud, Sabouraud com cloranfenicol, ou Sabouraud com cloranfenicol e cicloheximida, e incubados por uma média de 15 dias em temperaturas de 25°C e 37°C. Este processo tem a finalidade de visualizar a característica dimórfica do agente e analisá-lo macro e micromorfológicamente (CRUZ, 2013; LACERDA FILHO et al., 1999).

1.5 Tratamento

A maioria dos pacientes com esporotricose requer tratamento, pois a resolução espontânea é extremamente rara (MAHAJAN, 2014), ainda que descrita em pacientes humanos (BARROS et al., 2004). No entanto, nos animais este dado é desconhecido. Vale ressaltar que a classificação de risco dos agentes biológicos feita pelo Ministério da Saúde do Brasil considera o *Sporothrix spp.* como integrante da classe de risco 2, onde inclui agentes que provocam infecções nos seres humanos ou animais, com potencial de propagação na comunidade e no meio ambiente limitado, para os quais existem medidas terapêuticas e profiláticas eficazes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Um fator muito importante que deve ser considerado no tratamento da esporotricose é a duração do mesmo, sendo que está estabelecido que o período será dependente da gravidade das lesões e da resposta do paciente. No entanto, é consenso que o protocolo terapêutico não deve ser interrompido antes da completa recuperação do paciente para que não haja recorrência, sendo esse um dos principais fatores relacionados a recidiva da micose (ROCHA & SIDRIM, 1999). Nesse sentido, o acompanhamento clínico é de fundamental importância para definir o tempo de tratamento, sendo recomendado pela Sociedade Americana de Doenças Infecciosas o uso de itraconazol por duas a quatro semanas após a cura clínica nos casos de esporotricose cutânea ou linfocutânea em humanos, totalizando um tratamento de três a seis meses (KAUFFMAN et al., 2007).

Vale ressaltar que segundo Mahajan (2014), estas recomendações são empíricas e primariamente baseadas em relatos de caso, estudos retrospectivos e testes não randomizados, afirmando que não há estudos bem controlados que descrevam as melhores opções de tratamentos para esta enfermidade. Contudo, está estabelecido que independentemente do protocolo utilizado, esse deve continuar por cerca de quatro semanas após a remissão clínica completa, para se atingir a cura micológica (LACAZ et al., 2002; LLORET et al., 2013; MAHAJAN, 2014).

Em medicina veterinária, toda informação acerca do tratamento da esporotricose está baseado em estudos retrospectivos, relatos de casos ou tratamentos experimentais. Contudo, há um consenso de que falhas terapêuticas

e/ou resistência à terapia são cada vez mais frequentemente observadas na rotina clínica, cujas causas ainda não estão totalmente esclarecidas (ROCHA, 2014).

Em animais, o itraconazol também é o fármaco de eleição para o tratamento da esporotricose, tendo como segunda opção terapêutica o uso de iodeto de potássio sozinho ou associado ao itraconazol. O fluconazol, a anfotericina B e suas combinações, também devem ser considerados como alternativas terapêuticas (LLORET et al., 2013).

1.6 Controle e Prevenção

Por tratar-se de uma importante zoonose, é fundamental o esclarecimento dos tutores e dos profissionais envolvidos na medicina veterinária quanto à transmissão, tratamento e profilaxia da esporotricose (ANTUNES et al., 2009^a). Recomenda-se que os gatos sejam mantidos “indoor” (sem acesso livre a rua) nas áreas endêmicas, a fim de evitar contato com gatos infectados ou reservatórios do agente. Essa recomendação tem especial importância quando se trata de animais imunocomprometidos, como aqueles infectados por retrovírus ou que recebam fármacos imunossupressores (LLORET et al., 2013).

Cuidados específicos, como o uso de luvas são preconizados para a manipulação de animais com lesões suspeitas de esporotricose, assim como durante o tratamento dos pacientes com diagnóstico confirmado. O isolamento dos animais doentes é recomendado até a sua cura clínica, bem como realizar a desinfecção das instalações com solução de hipoclorito de sódio (ANTUNES et al., 2009^a). O uso de álcool iodado como solução de desinfecção não se mostrou eficiente em um estudo que isolou *Sporothrix* spp. de ambiente hospitalar veterinário (MATTEI et al., 2011).

Estudos consideram que a castração dos felinos machos é indicada a fim de evitar brigas por disputas de território, diminuindo assim o risco de transmissão do agente (ANTUNES et al., 2009^a).

Assim, diante da importância da esporotricose na medicina veterinária, o presente estudo visa fazer uma análise retrospectiva utilizando o sistema de fichas do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), dos felinos e caninos com diagnóstico estabelecido de esporotricose. E a partir dessa análise rever as opções de terapia

disponíveis, identificar a porcentagem de insucesso no tratamento de animais com diagnóstico e reconhecer as possíveis causas nas falhas terapêuticas.

2 Artigos

2.1 Artigo 1

Terapêutica da esporotricose: revisão

Cristiano Silva da Rosa, Renata Osório de Faria, Mário Carlos Araújo Meireles

Submetido à revista Science and Animal Health

TERAPÊUTICA DA ESPOROTRICOSE: REVISÃO

RESUMO

A esporotricose é considerada uma micose emergente de importância para a saúde pública, especialmente devido aos frequentes relatos zoonóticos envolvendo o felino doméstico. São crescentes as casuísticas animal e humana da micose, assim como os relatos de casos refratários à terapia convencional, principalmente nos casos de esporotricose felina. Nesse sentido, o trabalho descreve e discute as opções terapêuticas mais utilizadas, além de citar alternativas disponíveis para o tratamento da micose. Os resultados indicam ser o itraconazol o fármaco de primeira escolha, especialmente nos felinos domésticos, tendo o iodeto de potássio, terbinafina e cetoconazol como alternativas de tratamento. O estudo ressalta o uso da anfotericina B nos casos resistentes, assim como descreve as intervenções cirúrgicas e a termoterapia nos casos de falha terapêutica e quando as lesões eram localizadas. Com esses resultados o estudo conclui que dentre as terapias utilizadas para a esporotricose nos animais, o itraconazol mesmo com os crescentes relatos de falhas terapêuticas, permanece sendo o fármaco de primeira escolha, especialmente nos casos da micose em felinos. As demais opções são utilizadas nos casos mais graves da micose ou em situações em que o itraconazol não se mostra efetivo frente ao agente.

Palavras-chave: Micose. Itraconazol. Termoterapia. Iodeto de potássio. Terbinafina.

INTRODUÇÃO

A esporotricose é considerada uma micose cujo agente são espécies do complexo *Sporothrix schenckii* (MARIMON et al., 2007), fungos termodimórficos que tem como habitat o meio ambiente sendo considerado saprófita de vegetação e solo rico em matéria orgânica em decomposição. A micose já foi descrita no homem e em diversas espécies animais como chimpanzés, cães, gatos, cavalos, burros, mulas, bovinos, caprinos, ratos, *hamsters*, porcos, raposas, tatus, camelos, golfinhos e aves domésticas (SCHUBACH et al., 2015).

Nos humanos a esporotricose foi diagnosticada em vários grupos raciais e em todas as faixas etárias. Classicamente, a doença tinha maior casuística nos indivíduos do sexo masculino, sendo esse fato relacionado diretamente às atividades ocupacionais em consequência ao maior contato com o solo em trabalhos como jardinagem, agricultura e mineração (LACERDA FILHO et al., 1999). Entretanto, estudos no estado do Rio de Janeiro, demonstraram a

predominância da afecção em mulheres (BARROS et al., 2004; SILVA et al., 2012). Barros et al. (2004) citam que em relação as atividades ocupacionais houve mais relatos de enfermidade em domésticas (30%), estudantes (18%), médicos veterinários (5%), trabalhadores rurais (2%), e 7% em outras profissões como, por exemplo, vendedores, costureiras e advogados. Os estudos esclarecem que esse fato está diretamente relacionado aos frequentes relatos zoonóticos ocorridos naquele estado. As outras atividades encontradas com maior expressão neste estudo foram médicos veterinários (5%) e trabalhadores rurais (2%) (BARROS et al., 2004).

Ressaltando a característica de transmissão zoonótica da esporotricose, o felino doméstico é considerado o maior disseminador da micose comparado com outras espécies acometidas, por razão da grande quantidade de *Sporothrix* spp. encontrada nas lesões destes animais e, principalmente, nas unhas e na cavidade oral (ANTUNES et al., 2009^a; KOVARIK et al., 2008; SOUZA et al., 2006). O gato doméstico também tem sido o protagonista de uma epidemia ocorrida no Rio de Janeiro, Brasil, onde majoritariamente os isolados foram identificados como *S. brasiliensis* (BARROS et al., 2003; FALQUETO et al., 2012; REIS et al., 2009; RODRIGUES et al., 2013). Os gatos são latamente suscetíveis à infecção por *Sporothrix* spp. com evolução da doença de forma mais grave do que nas outras espécies (SCHUBACH et al., 2015). Os felinos machos não castrados estão mais predispostos que as fêmeas ao desenvolvimento da doença pelos seus hábitos comportamentais inerentes ao gênero da espécie.

A esporotricose é considerada uma importante enfermidade emergente, com isso é necessário realizar ações de saúde pública de forma urgente, visando o controle da doença, especialmente em áreas endêmicas (SILVA et al., 2012). Na medicina humana são crescentes os casos de pacientes com moléstias imunossupressoras associadas à micose. Além disso, está estabelecido que pacientes imunossuprimidos possuem maior predisposição a recidivas e falhas terapêuticas. Contudo, em um estudo em gatos com esporotricose, detectou uma baixa correlação da co-infecção pelos vírus da leucemia felina e da imunodeficiência felina. São escassos os estudos prospectivos disponíveis quanto ao tratamento da micose em animais, usando-se como opções terapêuticas principais as terapias de maior sucesso em estudos retrospectivos e relatos de casos. Ainda, o crescente número de casos com falhas terapêuticas reafirmam a necessidade de rever a conduta clínica dos médicos veterinários,

as opções e formas de tratamento disponíveis (PEREIRA et al., 2013; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004; SOUZA et al., 2016).

No sentido de agregar conhecimentos para auxiliar na condução terapêutica do paciente canino e felino com esporotricose, esta revisão descreve as opções disponíveis para tratamento em animais e fármacos usados ainda exclusivamente em humanos, ressaltando suas características.

POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NA ESPOROTRICOSE

DERIVADOS AZÓLICOS

Os derivados azólicos são agentes sintéticos que possuem ação sobre o 14- α esterol demetilase com amplo espectro de ação antifúngica, atuando através da inibição da biossíntese dos lipídios, especialmente o ergosterol, presentes na membrana fúngica (ADAMS, 2003; ROCHA; SIDRIM, 1999). São considerados fármacos de eleição para o tratamento da esporotricose em animais por tratar-se de uma terapia classicamente considerada como segura e efetiva (ANTUNES et al., 2009^a), no entanto vários relatos já demonstraram o crescente número de casos com falha terapêutica e recidivas quando usadas isoladamente (ROCHA, 2014).

ITRACONAZOL

O itraconazol é um derivado triazólico desprovido de efeitos endócrinos, apresentando boa absorção quando administrado pela via oral, com sua biodisponibilidade aumentada em ambiente ácido. Logo, sua absorção é aumentada com a ingestão de alimentos, sendo melhor aproveitado quando utilizado imediatamente após as refeições. Este fármaco tem metabolismo hepático e a via de eliminação predominante é a biliar, apresentando também uma menor excreção pela urina.

O itraconazol é o fármaco preconizado para o tratamento da esporotricose em humanos nas formas cutânea, linfocutânea, pulmonar e osteoarticular, além de ser opção terapêutica para uso em crianças. Nas formas pulmonar, disseminada e nos casos de meningite, indica-se seu uso em associação com a anfotericina B. No entanto, não se recomenda usar em

gestantes pelo potencial teratogênico desta classe de drogas (ADAMS, 2003; KAUFFMAN et al., 2007; ROCHA; SIDRIM, 1999).

Em veterinária, o itraconazol é recomendado como primeira opção terapêuticas dosagens de 5 a 10mg/kg, administrada pela via oral. Os intervalos recomendados de administração são de 12 ou 24 horas, preferencialmente no momento da alimentação e devem ser usados por pelo menos um mês após a cura clínica (LLORET et al., 2013; SCHUBACH et al., 2015). Schubach et al. (2006) avaliaram o uso do itraconazol em 22 cães infectados naturalmente com esporotricose e observaram que entre dois e cinco meses de tratamento os animais foram curados. Neste mesmo estudo, apenas dois cães apresentaram sinais colaterais com o uso deste fármaco. Em gatos, é frequente o relato de casos refratários ao tratamento convencional, sendo discutidas opções terapêuticas alternativas, como associação do itraconazol com iodeto de potássio (ROCHA, 2014). Neste sentido, Reis et al. (2016) fizeram um estudo utilizando itraconazol na dose de 100 mg/gato/dia, associado a iodeto de potássio em doses que variaram de 2,5 a 20 mg/kg/dia, com resultado satisfatório de 96,15% de cura clínica.

Apesar de alguns pacientes não tolerarem bem o uso do itraconazol mesmo nas doses recomendadas, um estudo avaliou o uso do fármaco em cobaias com doses mais elevadas e não foram observadas alterações laboratoriais ou histopatológicas (MEINERZ et al., 2007^a). No estudo de Reis et al. (2016), utilizando itraconazol em doses mais elevadas associado ao iodeto de potássio em gatos, foram observados sinais clínicos adversos em cerca de 33% dos pacientes, destacando-se a hiporexia e a perda de peso.

FLUCONAZOL

O fluconazol é um derivado azólico, fungistático, que assim como o itraconazol não possui atividade sobre o sistema endócrino, e apresenta uma excelente penetrabilidade no líquido, o que justifica seu uso em quadros em que há o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Pode ser utilizado por via oral ou intravenosa, tendo excelente absorção no trato digestório independente da acidez gástrica, diferentemente do itraconazol. É distribuído amplamente por todo organismo e atinge excelentes níveis terapêuticos em determinados fluidos orgânicos como líquido e humor aquoso (ROCHA; SIDRIM, 1999). Sua excreção é basicamente renal, indicado para pacientes com cistite fúngica (ADAMS, 2003).

Kauffman et al. (2007) demonstraram que em humanos a taxa de resultado positivo com o uso do fármaco é de 63 a 71% nas formas cutânea e linfocutânea, respectivamente, resposta inferior ao observado com o uso do itraconazol que é de 90 a 100%, deste modo é indicado o uso desse fármaco apenas em casos de intolerância a outras opções terapêuticas.

Na veterinária, é recomendado seu uso na dose de 50mg/gato ou de 5-10mg/kg para cães, por via oral, a cada 24 horas, especialmente nos casos de infecção disseminada. Seu uso pode ser associado ao itraconazol (LLORET et al., 2013). Um estudo norte americano revisando casos de esporotricose descreveu a cura de paciente usando fluconazol (CROTHERS et al., 2009).

CETOCONAZOL

Esse antifúngico foi muito utilizado no tratamento de micoses sistêmicas, mostrando-se igualmente ativo contra os dermatófitos. Após administração do fármaco por via oral, há uma rápida conversão para a forma de hidrocloreto no conteúdo ácido do estômago, sendo em seguida absorvido. Por essa razão, o uso concomitante com fármacos que controlam a acidez gástrica diminui consideravelmente a sua absorção (ROCHA; SIDRIM, 1999).

Na esporotricose, o cetoconazol foi o primeiro azol utilizado, no entanto não apresentava eficiência frente ao agente, e ainda, os frequentes relatos de efeitos colaterais limitava o uso do fármaco por um tempo mais prolongado. Dessa forma, seu uso foi substituído pelo itraconazol (KAUFFMAN et al., 2007).

Lloret et al. (2013) em seu guia para o manejo terapêutico da esporotricose, afirmam que o uso do cetoconazol é comum em cães como alternativa ao uso do iodeto de potássio, podendo ser uma alternativa para o tratamento de gatos infectados. Todavia, seus efeitos hepáticos são mais comumente observados quando comparados ao itraconazol. Fato também observado por Pereira et al. (2010) em um estudo comparativo realizado no Brasil, em que 773 gatos diagnosticados com esporotricose foram tratados com itraconazol ou cetoconazol. Neste estudo houve um abandono da terapia preconizada antes de seu término em mais de 50% dos casos, mesmo assim, ainda foi possível concluir que esta pesquisa demonstrou uma maior efetividade e menores efeitos colaterais quando os pacientes foram tratados com o itraconazol.

IODETO DE POTÁSSIO

A solução saturada de iodeto de potássio sempre foi considerada a primeira escolha para tratamentos em humanos com esporotricose nas formas cutâneas não complicadas, oferecendo um tratamento de baixo custo. Contudo, não era considerada efetiva para formas extra-cutâneas desta micose (MAHAJAN, 2014). Estudos indicam outros fármacos como primeira opção para as diferentes formas de esporotricose, sendo o iodeto de potássio recomendado como tratamento alternativo tanto para crianças como para adultos nas formas cutânea e linfocutânea (KAUFFMAN et al., 2007).

Seu mecanismo de ação ainda não é conhecido e, apesar de seu baixo custo, efeitos colaterais como gosto metálico, náusea e dor abdominal são relatados. Estudos indicam que a taxa de resposta no tratamento da esporotricose é de 80 a 100% em humanos, contudo, o fármaco é contraindicado para gestantes devido a seu potencial tóxico fetal (KAUFFMAN et al., 2007). Com relação à posologia do fármaco, recomenda-se que sua administração seja pela via oral, em doses crescentes, conforme a tolerância do paciente (LACAZ et al., 2002).

Na clínica veterinária o iodeto pode ser utilizado em caninos em forma de solução saturada, administrados por via oral, na concentração de 20%. Para cães de grande porte recomenda-se a dose de 40mg/kg a cada 8 ou 12 horas (ANTUNES et al., 2009^a). Medleau e Hnilica (2003) consideram o uso do fármaco como de eleição para o tratamento em cães, tendo os azóis, especialmente o cetoconazol e itraconazol como terapias alternativas.

Para gatos, a indicação principal permanece sendo o itraconazol sendo crescente, no entanto, o uso do iodeto de potássio, especialmente em associação aos azólicos. Um estudo realizado por Rocha (2014) avaliou a associação do iodeto de potássio e itraconazol no tratamento da esporotricose refratária em felinos e mostrou resultados efetivos com 63,2% de cura clínica.

Schubach et al. (2015) alertam que o seu uso em gatos deve ser cauteloso, pois estes podem apresentar iodismo, uma intoxicação que cursa com sinais clínicos variados como: epífora, secreção nasal, anorexia, emese, icterícia, hipertermia, depressão, descamação aumentada da pele, pelos secos, tremores e insuficiência cardíaca. Ainda que os relatos de iodismo como efeito colateral pelo uso do fármaco sejam escassos na veterinária, os resultados obtidos por Rocha (2014) demonstraram o potencial tóxico resultando em mais de 75% dos

pacientes com sinais clínicos adversos como emagrecimento, hiporexia e vômito. No entanto os autores esclareceram que a sintomatologia apresentada não é específica do iodismo.

ALILAMINAS (TERBINAFINA)

No grupo das alaninas, destaca-se a terbinafina que classicamente não é o fármaco de eleição para tratamento da esporotricose. No entanto, relatos já demonstraram sua eficácia em casos onde a enfermidade se mostrou recidivante com o tratamento de itraconazol e iodeto de potássio (HEIDRICH et al., 2011). Em uma revisão sobre a terapêutica da esporotricose em humanos, os autores concluíram que o fármaco pode ser considerado como tratamento alternativo nas formas cutânea e linfocutânea (KAUFFMAN et al., 2007). A terbinafina age inibindo a esqualenoepoxidase, diminuindo assim, a síntese do ergosterol (ADAMS, 2003).

Seu uso clínico em medicina veterinária ainda é limitado, porém alguns estudos *in vitro* já foram realizados demonstrando a boa atividade contra o *Sporothrix* spp., inclusive com ação superior ao itraconazol (MEINERZ et al., 2007^b). Da mesma forma, outro estudo *in vivo* comparando o uso do itraconazol e da terbinafina em ratos com esporotricose experimental sistêmica e cutânea, resultou em menor frequência de achados clínicos característicos da micose, assim como menores achados de necropsia e menor número de retroisolamentos (MEINERZ et al., 2007^a). No entanto, Antunes et al. (2009^b) utilizando a terbinafina em animais experimentais não obtiveram o mesmo sucesso. Acredita-se que a sua resposta seja influenciada diretamente pela dose e/ou pelo diluente utilizado no tratamento.

Lloret et al. (2013) indicam que seu uso deve ser considerado na terapêutica de felinos quando houver suspeita de resistência, intolerância ou pouca resposta ao uso do itraconazol. Recomenda-se a dose de 30mg/gato, a cada 24 horas, por via oral. Porém, Kauffman et al. (2007) ressaltam que ainda há pouca experiência clínica com o uso da terbinafina, mesmo em humanos com esporotricose. No entanto, a terbinafina, diferentemente dos azóis, não apresenta efeito teratogênico, indicado para ser usado em gestantes, contudo, seu uso é discutido pelo fato do fármaco passar através do leite materno (KAUFFMAN et al., 2007). Outras vantagens em comparação ao uso do itraconazol é que a terbinafina não sofre influencia do pH gástrico, e também apresenta menor interação com outros medicamentos que os azóis (HEIDRICH et al., 2011).

POLIÊNICOS (ANFOTERICINA B)

Um dos principais fármacos de uso clínico desse grupo é a anfotericina B, o primeiro antifúngico eficaz no tratamento das micoses profundas. A ação primária dos antibióticos poliênicos consiste na alteração da permeabilidade celular da membrana fúngica, tendo maior afinidade pelo ergosterol dos fungos do que pelo colesterol dos mamíferos (CATALÁN; MONTEJO, 2006; ROCHA; SIDRIM, 1999). O principal efeito colateral desse fármaco é a nefrotoxicidade que resulta justamente desta ligação ao colesterol, tendo um efeito tóxico relacionado a dose (ADAMS, 2003).

A anfotericina B, produzida pelo actinomiceto *Streptomyces nodosus*, é um antifúngico macrolídeopoliênico (ROCHA; SIDRIM, 1999), e pode comportar-se como fungistático ou fungicida dependendo da sensibilidade do fungo e da concentração do fármaco alcançada no foco da infecção.

Os efeitos celulares da anfotericina B dependem de vários fatores como a fase de crescimento das células, a dose e a forma de administração do fármaco. Apesar de não ser a primeira escolha no tratamento da esporotricose, se reconhece seu efeito frente algumas espécies sensíveis de *Sporothrix* (CATALAN; MONTEJO, 2006), podendo ser usada via intravenosa, intra-articular ou intratecal, visto seu baixo poder de penetração em determinados fluidos corporais como líquido cérebro-espinhal, humor vítreo e líquido sinovial (ROCHA; SIDRIM, 1999).

Em medicina humana a anfotericina B é recomendada como de primeira escolha no tratamento da esporotricose em gestantes e nas formas mais graves da doença em crianças. Ainda recomenda-se seu uso associado com itraconazol na forma pulmonar e em meningites por esporotricose (KAUFFMAN et al., 2007).

Na veterinária, o uso da anfotericina B ainda é restrito, mas sugere-se o uso de uma dose total de 4 a 8mg/kg, em infusão intravenosa lenta, em dias alternados. Este protocolo, bem como o uso de uma fluidoterapia prévia, parece diminuir a probabilidade de nefrotoxicidade nos pacientes (ADAMS, 2003). Estudos descreveram o uso com sucesso do fármaco intralesional em associação com o itraconazol via oral em felinos com esporotricose refratária a monoterapia com o azol (GREMIAO et al., 2009, 2011).

TERMOTERAPIA

O uso de hipertermia local é conhecido há décadas e produz conhecidamente um efeito benéfico reduzindo o tamanho das lesões de esporotricose cutânea. Sua recomendação é especialmente destacada nos casos de gestantes e mulheres que estão amamentando, devido à falta de segurança no uso dos fármacos.

Atualmente dispõe-se de aparelhos específicos com raios infravermelhos que aquecem os tecidos a 42°C/43°C, temperatura que inviabiliza o crescimento das espécies de fungos não termotolerantes (KAUFFMAN et al., 2007; SCHUBACH et al., 2015).

Devido a suas dificuldades quanto a aplicação, forma clínica da doença e da cooperação do paciente, a termoterapia ainda não é praticada com frequência na medicina veterinária. Apesar disso, Honse et al. (2010) obtiveram a cura clínica em um gato com esporotricose localizada no tórax, usando exclusivamente a termoterapia com duas aplicações diárias por sete semanas.

INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

A ressecção cirúrgica local, associada à terapia antifúngica convencional, já foi descrita em caso de paciente que apresentava lesões residuais após longo período de tratamento terapêutico (GREMIAO et al., 2006).

Ainda que o tratamento preconizado seja farmacológico, Pereira et al. (2013) e Souza et al. (2016) relataram o uso da criocirurgia em felinos apresentando esporotricose localizada, e refratárias ao uso de itraconazol.

Da mesma forma que a termoterapia, a intervenção cirúrgica requer que o paciente possua uma lesão localizada e em um local onde a ressecção cirúrgica seja permitida.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS: FLUCITOSINA, POSACONAZOL E RAVUCONAZOL

A fluocitosina (5-FC, 5-fluorocitosina) é uma pirimidina fluorada sintética, geralmente utilizada em associação com a anfotericina B devido à ação sinérgica dos fármacos no tratamento de micoses sistêmicas e meningites causadas por *Cryptococcus neoformans* e espécies de *Candida*. Possui ação fungistática, é bem absorvida por via oral e distribui-se

amplamente por todo o organismo (ROCHA; SIDRIM, 1999). No entanto, ainda é pouco utilizado em veterinária tendo resultados insatisfatórios até o momento (ROCHA, 2014).

Os novos antifúngicos derivados azólicos, posaconazol e ravuconazol, começam a ser usados em humanos com micoses. O posaconazol se mostrou ativo em testes *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* spp. (MARIMON et al., 2008; PEREIRA et al., 2010), enquanto o ravuconazol demonstrou uma boa capacidade fungicida frente ao *Cryptococcus neoformans*, além de inibir muitas espécies de *Aspergillus*, *Candida* spp., *Microsporum* spp., entre outros (CATALAN; MONTEJO, 2006). Porém, esses fármacos não foram avaliados em estudos *in vivo* com animais.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A medicina alternativa tem sido alvo de pesquisas no tratamento das micoses visto que as terapias convencionais antifúngicas trazem dificuldades em seu uso pelo longo tempo de administração dos medicamentos, o alto custo dos mesmos, a toxicidade e seus efeitos colaterais, além da descrição constante de casos de resistência à terapia com medicamentos tradicionalmente recomendados (CHAMI et al., 2004; CLEFF et al., 2010^b).

Nesse contexto, extratos vegetais com ação *in vitro* antimicrobiana comprovada, se destacando o óleo essencial do orégano (*Origanum vulgare*), já demonstraram ação antifúngica frente a espécies de *Candida* (CLEFF et al., 2010^a) e *Malassezia pachydermatis* (PRESTES et al., 2008). A boa atividade *in vitro* frente a espécies do Complexo *Sporothrix schenckii* também foram avaliadas em diferentes estudos (CLEFF et al., 2010^b; WALLER et al., 2016^a; WALLER et al., 2016^b; WALLER et al., 2017^a; WALLER et al., 2017^b). Considera-se que o efeito antimicrobiano do óleo essencial do orégano, esteja atribuído aos seus componentes fenólicos, especialmente o carvacrol e eugenol. Estes já foram testados quanto a sua ação em ratos com candidíase oral experimental induzida por *Candida albicans*, demonstrando resultados promissores (CHAMI et al., 2004).

Um estudo *in vitro* utilizando-se extrato aquoso de chá verde (*Camelia sinensis*) demonstrou resultados satisfatórios contra isolados clínicos de *Sporothrix brasiliensis* (WALLER et al., 2015). Da mesma forma, o uso *in vitro* de própolis marrom brasileiro (*Apis mellifera*) contra isolados clínicos de cães e gatos com *Sporothrix brasiliensis* resistente ao uso de itraconazol, tem sido estudado, obtendo-se resultados promissores (WALLER et al., 2017^c).

CONCLUSÃO

O itraconazol permanece sendo o fármaco de primeira escolha para o tratamento da esporotricose na clínica veterinária, mesmo sendo crescente o número de casos refratários com o seu uso, com o iodeto de potássio sendo a alternativa mais frequentemente usada com sucesso.

Os demais fármacos do grupo dos azóis como o cetoconazol e o fluconazol, assim como o uso da termoterapia, consistem em alternativas terapêuticas viáveis. A terbinafina e a anfotericina B são alguns dos fármacos que necessitam de maiores estudos clínicos, assim como os novos fármacos e as terapias alternativas.

SPOROTRICHOSIS THERAPY: REVIEW

ABSTRACT

Sporotrichosis is considered an emerging mycosis with public health importance, especially due to frequent zoonotic reports involving domestic feline. The animal and human cases of this mycosis are increasing, as well as refractory case reports with resistance to usual therapy, especially in feline sporotrichosis. This paper describes and discusses the most used therapeutic options, besides mentioning alternatives available for the treatment of mycosis. The results showed that itraconazole is the drug of first choice, especially in domestic cats, with potassium iodide, terbinafine and ketoconazole as alternative treatment. The study highlights the use of amphotericin B in resistant cases, as well as describes surgical interventions and thermotherapy in cases of therapeutic failure and when lesions were localized. Therapeutic alternatives were also discussed. With these results the study concludes that among the therapies used for sporotrichosis in animals, itraconazole, even with the increasing reports of therapeutic failures, remains the drug of first choice, especially in cases of mycosis in felines. The other options are used in the most severe cases of mycosis or in situations where itraconazole is not effective against the agent.

Keywords: Mycosis. Itraconazole. Thermotherapy. Potassium Iodide. Terbinafine.

TERAPÉUTICA DE LA SPOROTRICOSIS: REVISIÓN

RESUMEN

La esporotricosis se considera una micosis emergente de importancia para la salud pública, especialmente debido a relatos zoonóticos frecuentes que involucran al felino doméstico. Los casos de micosis animal y humana están aumentando, así como relatos de casos refractarios a la terapia convencional, especialmente en casos de esporotricosis felina. En este sentido, el artículo describe y discute las opciones terapéuticas más utilizadas, además de mencionar las alternativas disponibles para el tratamiento de la micosis. Los resultados indicaron que el itraconazol es la droga de primera elección, especialmente en gatos domésticos, con yoduro de potasio, terbinafina y ketoconazol como alternativas de tratamiento. El estudio destaca el uso de anfotericina B en casos resistentes, así como describe intervenciones quirúrgicas y termoterapia en casos de falla terapéutica y cuando las lesiones fueron localizadas. Las alternativas terapéuticas también se discutieron. Con estos resultados, el estudio concluye que, entre las terapias utilizadas para la esporotricosis en animales, el itraconazol, aunque con los informes crecientes de fallas terapéuticas, sigue siendo la droga de primera elección, especialmente en casos de micosis en felinos. Las otras opciones se utilizan en los casos más graves de micosis o en situaciones en las que el itraconazol no es efectivo contra el agente.

Palabras clave: Micosis. Itraconazol. Termoterapia. Yoduro de Potasio. Terbinafina.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034p.

ANTUNES, T. A.; MEINERZ, A. R. M.; MARTINS, A. A.; MADRID, I. M.; NOBRE, M. O. Esporotricose (Micose Gomosa, Micose úlcero-gomosa, Doença das Roseiras). In: Meireles, M. C. A.; Nascente, P. S. (Org.). **Micologia Veterinária**. Pelotas: Ed. Universitária UFPel, 2009^a. Cap. 5, p. 109-123.

ANTUNES, T. A.; NOBRE, M. O.; OSÓRIO, R. F.; et al. Esporotricose cutânea experimental: Avaliação in vivo do itraconazol e terbinafina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n.6, p.706-710, nov/dez. 2009^b.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; GALHARDO, M. C. G.; et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Dermatology**, v. 42, n. 9, p. 677–681, 2003.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C. F.; et al. Cat-Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 529–535, fev. 2004.

CATALÁN M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 23, p. 39-49, 2006.

CHAMI, N.; CHAMI, F.; BENNIS, S.; et al. Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 217-226, 2004.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; XAVIER, M.; et al. In Vitro Activity of *Origanum Vulgare* Essential Oil Against Candida Species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 116-123, 2010^a.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; FARIA, R. O.; et al. Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.5, p. 1291-1294, 2010^b.

CROTHERS, S. L.; WHITE, S. D.; IHRKE, P. J.; et al. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). **Veterinary Dermatology**, v. 20, p. 249–259, 2009.

FALQUETO, A.; MAIFREDE, S. B.; RIBEIRO, M. A. et al. Unusual clinical presentation of sporotrichosis in three members of one family. **International Journal of Dermatology**, v. 51, p. 434-438, 2012.

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

GREMIAO, I. D.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 720–723, 2009.

GREMIAO I.; SCHUBACH, T.; PEREIRAS, S.; et al. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, p. 346–351, 2011.

HEIDRICH, D.; STOPIGLIA, C. D. O.; SENTER, L.; et al. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86 (4Supl 1), p.182-185, 2011.

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

KAUFFMAN, C. A.; BUSTAMANTE, B.; CHAPMAN, S. W.; et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. **IDSA Guidelines for Management of Sporotrichosis**, v. 45, p. 1255-1265, nov.2007.

KOVARIK, C. L.; NEYRA, E.; BUSTAMANTE, B. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. **Medical Mycology**, v. 46, p. 53-56, feb. 2008.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 1104p.

LACERDA FILHO, A. M.; BANDEIRA, V.; SIDRIM, J. J. C. Micoses subcutâneas. In: Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 13, p. 132-151.

LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; et al. Sporotrichosis In Cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, p. 619–623, 2013.

MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. **Dermatology Research and Practice**, 2014, Article ID 272376, 13 p.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; et al. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 198-206, 2007.

MARIMON, R.; GENE, J.; CANO, J.; et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, v. 46, p. 621–625, 2008.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca, 2003.

MEINERZ, A. R. M.; CLEFF, M. B.; NASCENTE, P. S.; et al. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, jan./mar. 2007^a.

MEINERZ, A. R. M.; NASCENTE, P. S.; SCHUCH, L. F. D.; et al. 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, jan./fev. 2007^b.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R.; SILVA, J. N.; et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290-294, 2010.

PEREIRA, A. V.; DAIHA, M. C.; PEREIRA S. A.; I.D.F. G., FIGUEIREDO, A. B.; ANTONIO, I. M. S.; et al. Cryosurgery in a cat with localized sporotrichosis refractory to oral itraconazole. In: 1^o **International Meeting on *Sporothrix* and Sporotrichosis**. Rio de Janeiro, 2013. p. 80.

PRESTES, L. S.; FRASCOLLA, R.; SANTIN, R.; et al. Actividad de extractos de orégano y tomillo frente a microorganismos asociados com otitis externa. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v.13, n.4, sep./dic. 2008.

REIS, E. G.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. D. M. et al. Molecular characterization of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 769-774, 2009.

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

ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Drogas antifúngicas In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 5, p. 36-44.

ROCHA, F. R. D. B. **Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral**. Rio de Janeiro: IPEC-FIOCRUZ, 2014. 62p. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica Em Doenças Infeciosas), Fundação Oswaldo Cruz, Instituto De Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2014.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S. et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, 2013.

SCHUBACH, T.M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, p. 1623–1629, 2004.

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

SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Esporotricose. In: Greene, C. E. **Doenças Infeciosas em cães e gatos**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 61, p. 678-684.

SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES, C.C.S.; et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, out. 2012.

SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; et al. Isolation of *sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, p. 372-374, 2006.

SOUZA, C. P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H. R.; et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 137–143, 2016.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; SERRA, E. F.; et al. *In vitro* susceptibility of the *Sporothrix brasiliensis* to aqueous extracts of the green tea (*Camelia sinensis* L. Kuntze). **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 9, n. 4, p. 342-347, 2015.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; CLEFF, M. B.; et al. Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn. from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.68, n.4, p. 991-999, 2016^a.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; FARIA, R. O.; et al. Anti-*Sporothrix* spp. activity of medical plants. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 221-237, apr./jun., 2016^b.

WALLER, S. B.; HOFFMANN, J. F.; MADRID, I. M.; et al. Polar *Origanum vulgare* (Lamiaceae) extracts with antifungal potential against *Sporothrix brasiliensis*. **Medical Mycology**, p. 1-10, 2017^a.

WALLER, S. B.; CLEFF, M. B.; SERRA, E. F.; et al. Plants from Lamiaceae family as source of antifungal molecules in humane and veterinary medicine. **Microbial Pathogenesis**, v. 104, p. 232-237, mar. 2017^b.

WALLER, S. B.; PETER, C. M.; HOFFMANN, J. F.; et al. Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its *in vitro* activity against itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis*. **Microbial Pathogenesis**, v. 105, p. 117-121, apr. 2017^c.

2.2 Artigo 2

Tratamento da esporotricose canina e felina: estudo retrospectivo em área endêmica

Cristiano Silva da Rosa; Angelita dos Reis Gomes; Stefanie Bressan Waller; Anna Luiza Silva; Otávia Martins, Renata Osório de Faria; Mário Carlos Araújo Meireles

Será submetido à revista Pesquisa Veterinária Brasileira

Tratamento da esporotricose canina e felina: estudo retrospectivo em área endêmica¹

Cristiano Silva da Rosa^{2*}, Angelita dos Reis Gomes³, Stefanie Bressan Waller⁴, Anna Luiza Silva⁴, Otávia Martins³, Renata Osório de Faria³, Mário Carlos Araújo Meireles³

ABSTRACT - Rosa C.S., Gomes A.R., Waller S.B., Silva A.L., Martins O., Faria R.O. & Meireles M.C.A. 2017. **(Treatment of canine and feline sporotrichosis: a retrospective study in endemic area).** Tratamento da esporotricose canina e felina: estudo retrospectivo em área endêmica. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Departamento de Veterinária Preventiva, Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário S/Nº, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, CEP 96 010-900, Brasil. Autor para correspondência: cristiano.vet@gmail.com

Sporotrichosis is a mycosis considered to be emerging and of importance for public health due to its zoonotic nature. Considering the region of the study endemic to the disease and believing that the data collected help in the better understanding of this mycosis, the study aimed to perform a data collection through the evaluation of records filed at the Center for Diagnosis and Research in Veterinary Micology MICVET (UFPel) a reference site for the diagnosis of mycoses in domestic animals in the region. The study analyzed data on the treatment of 284 animals, 55 dogs and 229 cats with an established diagnosis of sporotrichosis in the period from 2005 to 2016. The evaluation of these data revealed that the male cats had the highest number of cases (n = 175 / 284), representing 61.62% of the total. Likewise, male cats predominated in the disseminated cutaneous form of sporotrichosis, with 56.34% (n = 160/284). The study also warns about the difficulty of the veterinarian in the treatment of this mycosis, emphasizing that itraconazole is the drug of choice, but with increasing cases of therapeutic failures.

INDEX TERMS: *Sporothrix schenckii* complex, antifungal, antimicrobial resistance, zoonosis, public health.

RESUMO - A esporotricose é uma micose considerada emergente e de importância para a saúde pública devido ao seu caráter zoonótico. Considerando a região do estudo endêmica para a doença e acreditando que os dados coletados auxiliem na melhor compreensão desta micose, o estudo objetivou realizar um levantamento de dados através de avaliação de fichas arquivadas no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET (UFPel), local de referência para o diagnóstico de micoses nos animais domésticos na região. O estudo analisou os dados registrados sobre o tratamento de 284 animais, sendo 55 cães e 229 gatos com o diagnóstico estabelecido de esporotricose no período de 2005 a 2016. A avaliação desses dados revelou serem os felinos machos com maior casuística da doença (n=175/284), representando 61,62% do total. Da mesma forma, foram os gatos machos que predominaram na forma cutânea disseminada da esporotricose, com 56,34% (n=160/284). O estudo também alerta sobre a dificuldade do clínico veterinário no tratamento desta micose, ressaltando ser o itraconazol o fármaco de eleição, porém com crescentes casos de falhas terapêuticas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Complexo *Sporothrix schenckii*, antifúngico, resistência antimicrobiana, zoonose, saúde pública.

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Departamento de Clínicas Veterinárias (DCV), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário S/Nº, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, CEP 96 010-900, Brasil. Autor para correspondência: cristiano.vet@gmail.com

³ Departamento de Veterinária Preventiva (DVP), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário S/Nº, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, CEP 96 010-900, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Veterinária (PPGV), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário S/Nº, Capão do Leão, Rio Grande do Sul, CEP 96 010-900, Brasil.

INTRODUÇÃO

Esporotricose é uma micose de implantação ou inoculação causada por espécies do Complexo *Sporothrix schenckii* (Bonifaz & Tirado-Sánchez 2017), tem distribuição mundial, com grande importância em medicina veterinária e na saúde pública. É considerada uma zoonose emergente, com áreas hiperendêmicas no Brasil, principalmente nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo (Gremião et al. 2015) e sul do Rio Grande do Sul (Sanchotene et al. 2015, Madrid et al. 2010). A cadeia epidemiológica dessa enfermidade envolve a transmissão via animal ou por plantas, sendo que atualmente considera-se que a forma predominante de infecção em humanos se dá através da mordida ou arranhão de gatos infectados (Rodrigues et al. 2016).

Os relatos de transmissão zoonótica do agente envolvendo felino doméstico são crescentes, ressaltando a importância dessa espécie na disseminação da esporotricose. Os estudos ainda alertam para o fato de o felino ser altamente suscetível à infecção por *Sporothrix* spp. apresentando uma evolução usualmente mais grave do que em outros animais (Antunes et al 2009, Schubach et al. 2015).

Mesmo reconhecida a importância da esporotricose como uma micose zoonótica, a evolução terapêutica não acompanhou a necessidade crescente de terapias efetivas que controlem a disseminação do agente. Sendo frequentes as falhas terapêuticas utilizando os fármacos tradicionalmente recomendados para a terapia da micose (Stoplijaet al. 2014, Brilhante et al. 2016, Waller et al. 2017). Ainda cabe ressaltar que tanto a comunidade que abrange a medicina humana quanto a veterinária, desconhece aspectos relevantes sobre a doença, que a torna em muitos contextos sub-diagnosticada, retardando o correto encaminhamento terapêutico e profilático da micose.

Nesse contexto o estudo faz uma análise retrospectiva da casuística da micose na região sul do RS, região apontada como endêmica para a doença; além de caracterizar as amostras estudadas, protocolos terapêuticos estabelecidos e falhas no tratamento em cães e gatos com o diagnóstico da esporotricose em suas manifestações clínicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo transversal com coleta de dados secundários de casos de esporotricose em cães e gatos diagnosticados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Brasil, entre os anos de 2005 e 2016. O estudo foi baseado em consulta e avaliação das fichas clínicas dos casos em que houve isolamento de fungos do Complexo *Sporothrix schenckii*. Foi utilizado como critério de exclusão as fichas clínicas duplicadas.

Para este estudo foi avaliada a frequência da esporotricose e as variáveis: espécie animal, sexo, padrão de lesão (localizada/disseminada), tempo de evolução das lesões e tratamento. Para determinação do padrão de distribuição das lesões, utilizou-se o critério descrito por Lucas (2014) que considera como lesão localizada quando há presença de uma a cinco lesões cutâneas individualizadas, e lesão disseminada quando há presença de mais de cinco lesões cutâneas individualizadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos resultados analisados, 284 animais tiveram o resultado do cultivo positivo para *Sporothrix* spp., sendo que desses, 229 (80,63%) eram da espécie felina e 55 (19,37%) eram da espécie canina. Este resultado era esperado visto que, segundo a literatura, são crescentes os relatos de esporotricose em felinos nos últimos anos (Schubach et al. 2008, Lloret et al. 2013), especialmente em regiões endêmicas (Barros et al. 2004). Em um estudo sobre a esporotricose em cães no RJ, em cinco anos de análises de dados foram diagnosticados 44 casos (Schubach et al. 2006), indicando a menor frequência da micose quando comparados aos felinos. No mesmo sentido, outro estudo analisando a epidemia de esporotricose no RJ entre os anos 1998 e 2004, apenas 4% dos animais diagnosticados eram cães, enquanto que 96% eram gatos (Schubach et al. 2008). Ainda que em nosso estudo a porcentagem de cães diagnosticados tenha sido maior, a superioridade na frequência de gatos infectados fica evidente, estando de acordo com outros estudos (Barros et al. 2004, Schubach et al. 2004, 2006, 2008).

Em nosso estudo, a maior casuística de esporotricose foi observada em felinos machos (n=175/284), representando 61,62% do total de animais infectados (Fig.1). Esse resultado é o mais comumente descrito na literatura, pois os felinos machos, especialmente não castrados e de vida livre,

são considerados grupos de risco, o que vem sendo relacionado aos hábitos inerentes a espécie que tornam esse grupo mais suscetível a contaminação pelo agente (Schubach et al. 2015). Entretanto, quando observamos os dados dos caninos, não houve predisposição quanto ao sexo, concordando com outro estudo (Schubach et al. 2006).

Com relação a casuística da esporotricose na região estudada, as análises revelam uma alta frequência de diagnósticos, reafirmando a sua condição endêmica. Vale ressaltar que a ocorrência da esporotricose na região sul é conhecida há aproximadamente 20 anos (Nobre et al. 2001), e seu caráter endêmico em felinos foi firmado há quase uma década (Madrid et al. 2010) com constantes relatos do aumento do número de casos na região (Sanchotene et al. 2015). Contudo, foi possível observar neste estudo que, do total de diagnósticos realizados no período (2005 a 2016), 58,87% (n=166/284) dos diagnósticos ocorreram nos últimos quatro anos do estudo (Fig.2), reafirmando o conceito de zona endêmica e que ainda apresenta uma falta de controle da enfermidade.

Em um estudo realizado na cidade de Rio Grande (RS, Brasil) destacando a esporotricose felina como enfermidade emergente, durante os anos de 2010 e 2014, foi observado o crescimento de 0,75 novos casos por mês para 3,33 novos casos por mês (Sanchotene et al. 2015). Em nosso estudo, pode-se observar que no 1º ano de análise o índice era de 0,42 novos casos por mês, enquanto que no último ano analisado o crescimento foi para 3,67 novos casos por ano.

Também foi observado que os felinos desenvolveram em maior frequência a forma cutânea disseminada da esporotricose (n=160/229; 69,87%), ao passo que em cães foi possível observar com maior frequência a forma cutânea localizada (n=34/55; 61,82%) (Tabela 1). Este dado corrobora com os estudos prévios que alertam ao fato dos felinos serem mais suscetíveis à infecção por *Sporothrix* spp. e com tendência a desenvolver uma forma mais grave da micose (Schubach et al. 2015). Alguns autores sugerem que os casos mais graves possam estar relacionados com enfermidades imunossupressoras concomitantes, como no caso do vírus da imunodeficiência felina (FIV) ou do vírus da leucemia felina (FeLV) (Davies e Troy 1996), no entanto, poucos estudos conseguem comprovar esta correlação. Em um estudo que avaliou 142 gatos com esporotricose, em 31 destes animais (21,8%) foi detectada a co-infecção por um ou ambos os vírus, concluindo que não havia relação da enfermidade com doenças imunossupressoras, como visto em humanos (Schubach et al. 2004).

Contudo, independente do padrão cutâneo estabelecido pelo médico veterinário, as úlceras cutâneas foram as lesões mais frequentemente citadas, totalizando 74,30% dos casos (211/284), estando elas sozinhas ou associadas com outra lesão. Em 41,19% dos casos (117/284) também foi citada a exsudação, e em 22,89% (65/284) foi descrita alopecia. Vale ressaltar que em 7,39% do total de diagnósticos (21/284) os tipos de lesões que acometeram os pacientes não foram informados.

Quando analisamos o tempo de evolução da esporotricose, no presente estudo foi observado que em menos de 40% dos casos (110/284) o paciente estava cursando com as lesões por um período entre um a três meses. Contudo este número pode ser maior, visto que em 77 casos (27,11%) este dado não foi informado. Os detalhes do tempo de evolução podem ser observados na Tabela 2.

Estes dados reforçam a ideia de que muitos dos animais possam ser refratários ao tratamento convencional, resultado de resistência do agente à terapia empregada, ou ao mau uso de fármacos. O uso indiscriminado de antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças é um problema de saúde pública. Elevadas taxas de resistência são registradas em diferentes estudos. Subdosagem ou abandono do tratamento sem observar o tempo correto e indicado de uso, contribuem para o aparecimento da resistência (Mota et al., 2005).

Um dado importante revelado no estudo foi sobre a margem de erro quanto à suspeita clínica para a micose, em uma área endêmica, por parte do clínico veterinário. Os dados mostram que dos 284 casos com o diagnóstico confirmado de esporotricose, em 51 animais a suspeita recaiu sobre outra micose (n=37; 13,03%), ou não houve suspeita (n=14; 4,93%), o que inicialmente acarretou num incorreto encaminhamento do paciente, implicando conseqüentemente em condutas diagnósticas e terapêuticas erradas para a micose. Fator esse preocupante, pois se trata de uma micose zoonótica em que o animal infectado permanece sendo fonte de contaminação. Esses dados possivelmente estejam relacionados com a causa da recente explosão da epidemia de esporotricose em todo país (Gremião et al. 2015, Sanchotene et al. 2015, Schubach et al. 2005, 2008).

Outro dado deste estudo mostra que dos 233 casos em que o médico veterinário suspeitou de esporotricose, 175 animais estavam sendo medicados previamente à confirmação do diagnóstico laboratorial. Isto representa 49,1% do total de caninos diagnosticados (n=27/55), e 64,6% dos felinos

(n=148/229). Ainda, 85 animais não estavam fazendo uso de terapia, e em 24 casos este dado não foi informado.

Também se pode analisar que em 46,78% dos casos em que o médico veterinário suspeitou de esporotricose (n=109/233) o paciente estava sendo tratado com antibiótico e/ou anti-inflamatório por um período superior a duas semanas. Este dado pode estar relacionado com a demora no estabelecimento do diagnóstico da micose pelo clínico, fato este ocasionado pela busca tardia do diagnóstico laboratorial, agravando ainda mais a problemática desta zoonose, pois muitas vezes os profissionais da área cometem equívocos de conduta e prescrevem fármacos incorretos ou sem a devida necessidade, reforçando os casos de resistência antimicrobiana (Mota et al. 2005).

Vale ressaltar também que o uso indiscriminado de agentes antibacterianos de amplo espectro, já foi citado como uma das principais causas no aumento da prevalência das infecções fúngicas, associado ao uso de terapias imunossupressoras, como nos casos de anti-inflamatórios esteroidais em humanos (Bhanderi et al. 2009).

O uso de terapia prévia ao diagnóstico, de acordo com o grupo farmacológico, pode ser visto na tabela 3/figura 3.

Quando se considera especificamente o uso dos anti-inflamatórios verificado em 10,85% dos animais tratados, ressalta-se que 94,73% desses pertenciam à classe dos anti-inflamatórios esteroidais, fármacos que sabidamente possuem uma atividade imunossupressora, o que favorece a multiplicação fúngica. Por sua vez em 69,71% dos casos de esporotricose, o animal estava sendo tratado com antibióticos na forma monoterápica ou associado aos anti-inflamatórios (Fig.3). Autores alertam quanto ao uso indiscriminado de antibióticos, pois, além do risco médico, tem consequências diretas na saúde pública, uma vez que perpetua a doença no meio e predispõem a resistência bacteriana (Mota et al. 2005). No estudo em muitas situações esses fármacos eram prescritos por um longo período de uso, visto que a evolução da doença foi acima do esperado (Fig.4), não sendo descartadas as falhas na condução do tratamento.

Nesse mesmo sentido, o estudo ressalta as falhas terapêuticas evidenciadas nos resultados, onde o itraconazol foi o fármaco indicado como de primeira escolha no tratamento da micose, sendo que em 89,39% (59/66) a escolha de antifúngicos recaiu sobre este azol. A literatura estabelece o itraconazol como o fármaco de eleição para as variadas formas de esporotricose em cães e felinos, contudo, a refratariedade a esse fármaco tem sido observada em diferentes espécies do complexo *Sporothrix* (Loret et al. 2013, Pereira et al. 2010, Rocha 2014, Schubach et al. 2004, Gremião et al. 2009, 2011, 2015). Um fator a ser considerado é a baixa diversidade dos antimicóticos disponíveis, evidenciando-se a necessidade do desenvolvimento de novas drogas para interferir em funções essenciais dos fungos (Peres et al. 2010). Outro importante fator a ser considerado é o alto índice de abandono à terapia (Pereira et al. 2010).

No estudo, em 62,12% (41/66) dos casos tratados com antifúngicos o tratamento estendia-se por mais de três meses, no momento do diagnóstico laboratorial de esporotricose, inferindo-se assim que mais da metade dos casos possivelmente não estavam respondendo adequadamente ao tratamento. A literatura descreve a resistência como um processo de seleção natural, e é definida como a persistência ou a progressão de uma infecção apesar da administração de tratamento. Nos quadros clínicos de infecção micótica é muitas vezes difícil determinar esta questão, pois muitos fatores intervêm na resolução clínica (Perea e Paterson 2002). Em se tratando de fatores intrínsecos, alguns mecanismos bioquímicos e moleculares contribuem para o fenótipo de resistência a drogas em eucariotos como: a redução da captação da droga; a modificação ou degradação metabólica da droga pela célula; as alterações na interação da droga com o sítio alvo ou com outras enzimas envolvidas na mesma via metabólica; e o aumento do efluxo celular (Peres et al. 2010).

Contudo, a susceptibilidade antifúngica do isolado é apenas um dos fatores que contribuem para a resistência clínica. A farmacocinética do fármaco antifúngico utilizado, fatores do hospedeiro, local da infecção, e o próprio patógeno fúngico, também são fatores que determinam diretamente a resistência clínica (Perea e Paterson 2002). Algumas maneiras de prevenir e controlar a resistência fúngica são o uso prudente das drogas antifúngicas, com especial atenção na dosagem e tempo de tratamento, e a combinação de fármacos disponíveis (Bhanderi et al. 2009), nem sempre utilizados na rotina clínica.

Além da possibilidade de casos refratários ao itraconazol também é necessário considerar outras causas para a falha terapêutica, uma vez que a esporotricose tem um longo e oneroso tratamento, além de necessitar da cooperação e persistência por parte dos proprietários (Gremião 2015). Com relação aos animais tratados com o cetoconazol evidenciados no estudo, dos sete animais em tratamento, cinco vieram a óbito em decorrência da gravidade da doença. Ainda assim, estudos *in vitro* confirmam que o itraconazol e o cetoconazol, junto com a anfotericina B, são os antifúngicos com melhor resposta contra isolados do complexo *Sporothrix schenckii* de felinos (Brilhante et al. 2016).

CONCLUSÕES

Conforme os dados obtidos do presente estudo, foi possível concluir que:

- A esporotricose tem se mantido endêmica na região estudada quanto aos casos em caninos e felinos;
- A casuística observada foi maior em felinos machos, com a apresentação disseminada da esporotricose;
- O itraconazol permanece sendo o fármaco de eleição no tratamento da esporotricose em veterinária, no entanto com crescentes casos de refratariedade;
- Os profissionais da área de saúde animal ainda apresentam limitações no reconhecimento da doença, especialmente nos aspectos referentes ao encaminhamento diagnóstico e terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Antunes, T. A.; Meinerz, A. R. M.; Martins, A. A.; Madrid, I. M.; Nobre, M. O. Esporotricose (Micose Gomosa, Micose úlcero-gomosa, Doença das Roseiras). In: Meireles, M. C. A.; Nascente, P. S. Micologia Veterinária. Pelotas: Ed. Universitária UFPel, 2009. Pgs 109-123.
- Bhandari, B. B.; Yadav, M. M.; Roy, A. Antifungal Drug Resistance - Concerns for Veterinarians. *Veterinary World*, Vol. 2 (5), p. 204-207, May 2009.
- Barros, M. B. L.; Schubach, A. O.; Valle, A. C. F.; Galhardo, M. C. G.; Conceição-Silva, F.; Schubach, T. M. P.; Reis, R. S.; Wanke, B.; Marzochi, K. B. F.; Conceição, M. J. Cat-Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 529-35 (15 February).
- Bonifaz, A.; Tirado-Sánchez, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. *Journal of Fungi*, 3, 6, 2017.
- Brilhante, R. S. N.; Rodrigues, A. M.; Sidrim, J. J. C.; Rocha, M. F. G.; Pereira, S. A.; Gremião, I. D. F. Schubach, T. M. P.; Camargo, Z. P. In vitro susceptibility of antifungal drugs against *Sporothrix brasiliensis* recovered from cats with sporotrichosis in Brazil. *Medical Mycology*, v. 54, p. 275-279, 2016.
- Davies, C.; Troy, G. C. Deep mycotic infections in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, v. 32(5), p.380-91, 1996.
- 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, p. 15-21, 2015.
- Gremião, I. D.; Schubach, T. M.; Pereira, S. A.; Rodríguez, A. M.; Chaves, A. R.; Barros, M. B. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 720-723.
- Gremião I.; Schubach, T.; Pereiras, S.; Rodrigues, A.; House, C.; Barros, M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Aust Vet J* 2011; 89: 346-351.
- Sanhotene, K. O.; Madrid, I. M.; Klafke, G. B.; Bergamashi, M.; Terra, P. P. D.; Rodrigues, A. M.; Camargo, Z. P.; Xavier, M. O. *Sporothrix brasiliensis* outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. *Mycoses*, v. 58, p. 652-658, 2015
- Lloret, A.; Hartmann, K.; Pennisi, M. G.; Ferrer, L.; Addie, D.; Belák, S.; Boucraut-Baralon, C.; Egberink, H.; Frymus, T.; Gruffydd-Jones, T.; Hosie, M. J.; Lutz, H.; Marsilio, F.; Möstl, K.; Radford, A. D.; Thiry, E.; Truyen U.; Horzinek, M. C. Sporotrichosis In Cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, p. 619-623, 2013.
- Lucas, R. Semiologia da pele. In: Feitosa, F. L. F. *Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico*. 2ªed., p. 641-676, 2014

- Madrid, I. M.; Mattei, A.; Martins, A.; Nobre, M. O.; Meireles, M. C. A. Feline sporotrichosis in the southern region of rio grande do sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. *Zoonoses Public Health*, v. 57(2), p. 151-4, 2010.
- Mota, R. A.; Silva, K. P. C.; Freitas, M. F. L.; Porto, W. J. N.; Silva, L. B. G. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, São Paulo: v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.
- Nobre, M. O.; Castro, A. P.; Caetano, D.; Souza, L. L.; Meireles, M. C. A.; Ferreira, L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. *Revista Iberoamericana de Micologia*, v. 18, p. 137-140, 2001.
- Perea, S.; Patterson, T. F. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. *Antimicrobial Resistance*, v.35, nov./2002.
- Pereira, S.A.; Passos, S. R.; Silva, J.N.; Gremiao, I. D.; Figueiredo, F. B.; Teixeira, J. L.; et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. *Veterinary Records* 2010; 166(10):290-4.
- Peres, N. T. A.; Maranhão, F. C. A.; Rossi, A.; Martinez-Rossi, N. M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 85(5), p.657-67, 2010.
- Rocha, F. R. D. B. Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral. 62f. Tese (Mestrado em Pesquisa Clínica Em Doenças Infeciosas) – Fundação Oswaldo Cruz, Instituto De Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2014.
- Rodrigues, A. M.; Hoog, G. S.; Camargo, Z. P. Sporothrix Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal – Animal Transmission. *Medical Mycology*, 51, p. 405–412, 2013.
- Schubach, T. M.; Schubach, A.; Okamoto, T.; Barros, M. B.; 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 American Veterinary Medical Association*, 224, p. 1623–1629, 2004.
- Schubach, A.; Schubach, T. M. P.; Barros, M. B. L.; Wanke, B. Cat-transmitted Sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 11, N°12, December 2005.
- Schubach, A.; Barros, M. B.; Wanke, B. Epidemic sporotrichosis. *Curr Opin Infect Dis*, v. 21, p. 129–133, 2008.
- Schubach, T. M. P.; Menezes, R. C.; Wanke, B. Esporotricose. In: Greene, C. E. *Doenças Infeciosas em cães e gatos*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 61, p. 678-684.
- Stopiglia, C. D. O.; Magagnin, C. M.; Castrillón, M. R.; Mendes, S. D. C.; Heidrich, D.; Valente, P.; Scroferneker, M. L. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. *Medical Mycology*, v.52, p. 56-64, 2014.

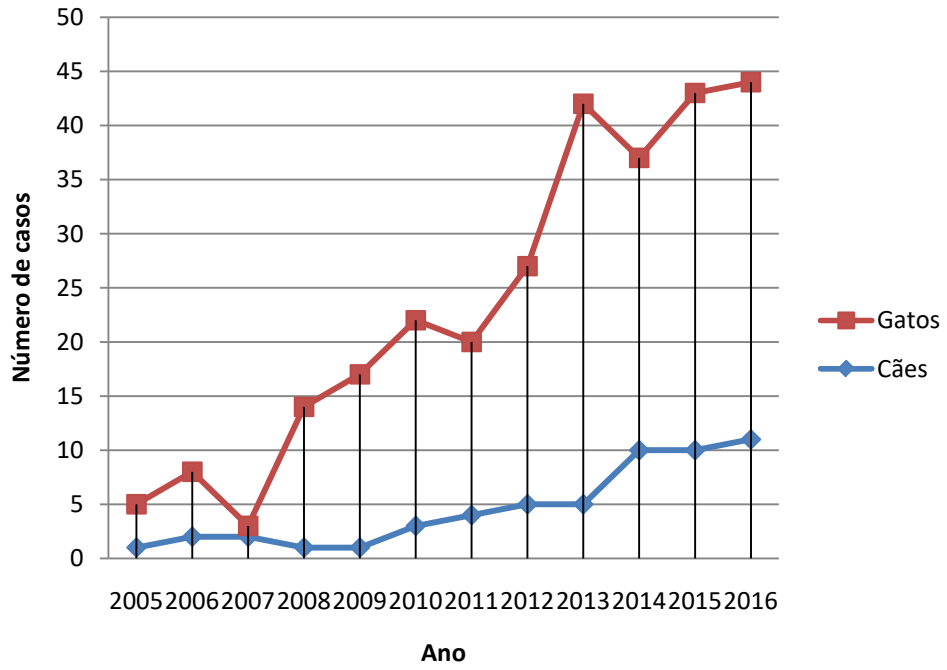
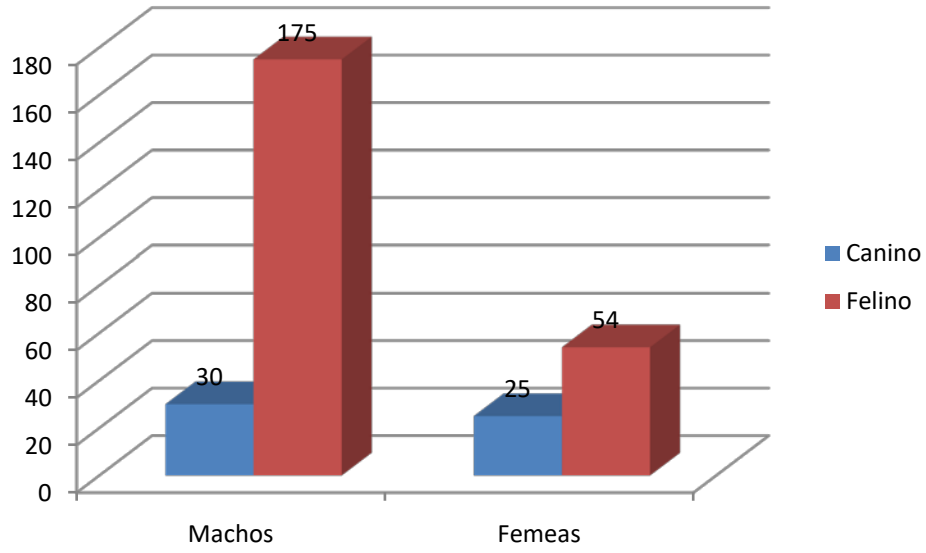
Legendas das Figuras

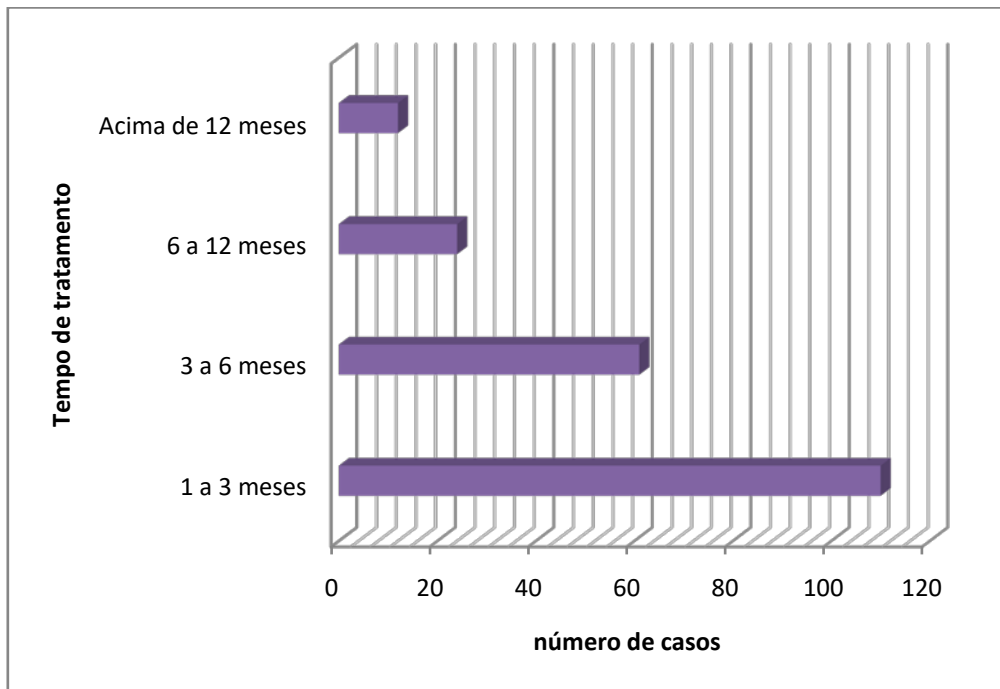
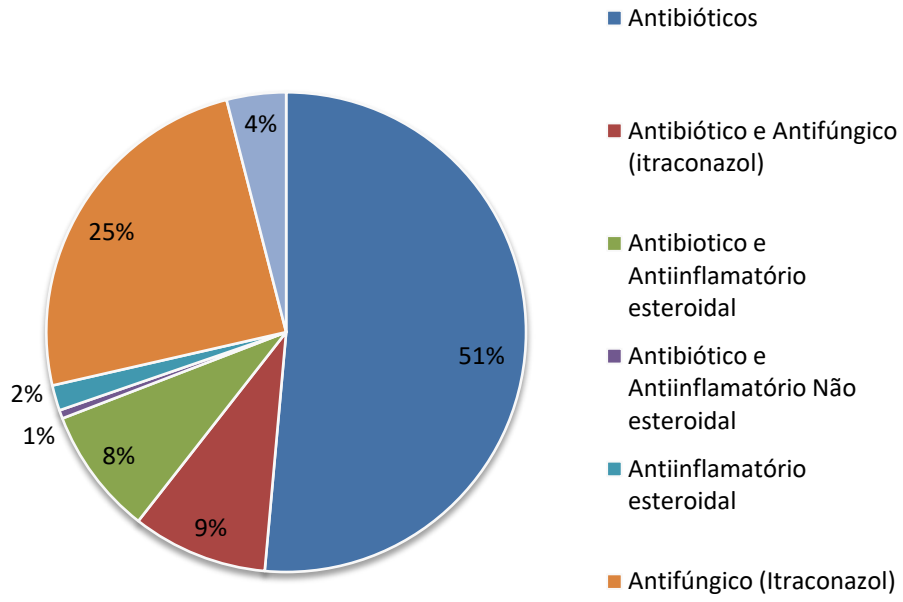
Fig.1. Frequência de casos de esporotricose em cães e gatos, por sexo, ocorridas no período de 2005 a 2016, e diagnosticados pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária

Fig.2. Frequência da esporotricose canina e felina observada entre os anos de 2005 a 2016, diagnosticados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET).

Fig.3. Distribuição de medicamentos utilizados como tratamento prévio ao diagnóstico definitivo de esporotricose em cães e gatos, diagnosticados pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016.

Fig.4. Tempo de tratamento realizado previamente ao diagnóstico micológico de esporotricose, segundo o clínico médico veterinário, diagnosticado pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016.





Lista de Tabelas

Tabela 1. Padrão de distribuição das lesões cutâneas em cães e gatos com esporotricose, diagnosticadas pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016.

Tabela 2. Tempo de evolução da esporotricose em cães e gatos, diagnosticado pelo Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), no período de 2005 a 2016.

Tabela 3. Uso de medicação prévio ao diagnóstico, nos casos de esporotricose diagnosticados no Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária (MICVET), de 2005 a 2016.

| Espécie | Padrão das lesões | | | Total |
|--------------|-------------------|------------|---------------|------------|
| | Disseminada | Localizada | Não Informado | |
| Cães | 20 | 34 | 1 | 55 |
| Gatos | 160 | 58 | 11 | 229 |
| Total | 180 | 92 | 12 | 284 |

| Tempo de evolução | N | % |
|-------------------|------------|------------|
| 1 a 3 meses | 110 | 38,73 |
| 3 a 6 meses | 61 | 21,48 |
| 6 a 12 meses | 24 | 8,45 |
| Acima de 12 meses | 12 | 4,23 |
| Não informado | 77 | 27,11 |
| TOTAL | 284 | 100 |

| Tratamentos prévios utilizados | N | % |
|--|------------|---------------|
| Antibióticos | 90 | 51,43 |
| Antibiótico e Antifúngico (itraconazol) | 16 | 9,14 |
| Antibiótico e Anti-inflamatório esteroidal | 15 | 8,57 |
| Antibiótico e Anti-inflamatório não esteroidal | 1 | 0,57 |
| Anti-inflamatório esteroidal | 3 | 1,71 |
| Antifúngico (Itraconazol) | 43 | 24,57 |
| Antifúngico (Cetoconazol) | 7 | 4,00 |
| TOTAL | 175 | 100,00 |

3 Considerações finais

Conforme os dados obtidos do presente estudo, foi possível concluir que a área de abrangência do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária MICVET(Região do sul do Rio Grande do Sul) se caracteriza como uma região endêmica de esporotricose em caninose felinos. Também foi possível reforçar o descrito na literatura que, entre os animais, os felinos machos compõem a maior casuística de diagnósticos, apresentando em sua maioria a forma cutânea disseminada da esporotricose. O presente estudo se preocupa com as limitações quanto ao reconhecimento da doença por parte dos profissionais da área, especialmente nos aspectos referentes ao encaminhamento das amostras para o diagnóstico, e no uso de terapias anteriores ou concomitantemente. O itraconazol permanece sendo o fármaco de eleição no tratamento da esporotricose em veterinária, com bom sucesso de cura, exceto nos casos refratários e crônicos, que são observados crescentes nos últimos anos.

Referências

ADAMS, H.R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034p.

ANTUNES, T. A.; MEINERZ, A. R. M.; MARTINS, A. A.; MADRID, I. M.; NOBRE, M. O. Esporotricose (Micose Gomosa, Micose úlcero-gomosa, Doença das Roseiras). In: Meireles, M. C. A.; Nascente, P. S. (Org.). **Micologia Veterinária**. Pelotas: Ed. Universitária UFPel, 2009a. Cap.5, p.109-123.

ANTUNES, T. A.; NOBRE, M. O.; OSÓRIO, R. F.; 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, 2009b.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; GALHARDO, M. C. G.; et al. Sporotrichosis with wide spread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Dermatology**, v.42, n.9, p.677–681, 2003.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C. F.; GALHARDO, M. C. G.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; SCHUBACH, T. M. P.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B. F.; CONCEIÇÃO, M. J. Cat-Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, p.529–535, 2004.

BHANDERI, B. B.; YADAV, M. M.; ROY, A. Antifungal Drug Resistance - Concerns for Veterinarians. **Veterinary World**, v.2, n.5, p.204-207, 2009.

BONIFAZ, A.; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. **Journal of Fungi**, v.3, n.6, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. 2010. **Classificação de risco dos agentes biológicos**. 2.ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 44p.

BRILHANTE, R. S. N.; RODRIGUES, A. M.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G.; PEREIRA, S. A.; GREMIAO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; CAMARGO, Z. P. In vitro susceptibility of antifungal drugs against *Sporothrix brasiliensis* recovered from cats with sporotrichosis in Brazil. **Medical Mycology**, v.54, p.275–279, 2016.

CATALÁN M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.23, p.39-49, 2006.

CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; MOCHIZUKI, T.; LI, S. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v.53, p.3–14, 2015.

CHAMI, N.; CHAMI, F.; BENNIS, S.; et al. Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.8, n.3, p.217-226, 2004.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; XAVIER, M.; SCHUCH, L. F.; MEIRELES, M. C. A.; RODRIGUES, M. R. A.; MELLO, J. R. B. In Vitro Activity of *Origanum Vulgare* Essential Oil Against Candida Species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.41, p.116-123, 2010^a.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; FARIA, R. O.; XAVIER, M. O.; SANTIN, R.; NASCENTE, P. S.; RODRIGUES, M. R.; MEIRELES, M. C. A.. Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.62, n.5, p.1291-1294, 2010^b.

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, p.249–259, 2009.

CRUZ, L. C. H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte da literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. **Veterinária e Zootecnia**, v.20 (Edição Comemorativa), p.08-28, 2013.

DAVIES, C.; TROY, G. C. Deep mycotic infections in cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.32, n.5, p.380-91, 1996.

FALQUETO, A.; MAIFREDE, S. B.; RIBEIRO, M. A. Unusual clinical presentation of sporotrichosis in three members of one family. **International Journal of Dermatology**, v.51, p.434-438, 2012.

FREITAS, D. F. S.; VALLE, A. C. F.; PAES, R. A.; BASTOS, F. I.; GALHARDO, M. C. G. Zoonotic Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: A Protracted Epidemic yet to Be Curbed. **Clinical Infectious Diseases**, v.50, n.3, p.453, 2010.

GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; FIGUEIREDO, F. B.; NASCIMENTO JR, A.; SANTOS, I. B. et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.2, p.221-223, 2006.

GREMIAO, I. D.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; RODRÍGUEZ, A. M.; CHAVES, A. R.; BARROS, M. B. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localized sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p.720–723, 2009.

GREMIAO I.; SCHUBACH, T.; PEREIRAS, S.; RODRIGUES, A.; HOUSE, C.; BARROS, M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**, v.89, p.346–351, 2011.

GREMIAO, 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, p.15–21, 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 (4Supl 1), p.182-185, 2011.

HELM, M.; BERMAN, C. The clinical, therapeutic and epidemiological features of sporotrichosis infection of the mines. In: **Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association Symposium on Sporotrichosis Infection on Mines of the Witwatersrand (Johannesburg)**. Johannesburg, South Africa: The Transvaal Chamber of Mines, 1947.

HONSE, C.O.; RODRIGUES, A. M.; GREMIAO, I. D.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **Veterinary Record**, v.166, n.7, p.208-9, 2010.

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. **IDSA Guidelines for Management of Sporotrichosis**, v.45, p.1255-1265, 2007.

KOVARIK, C. L.; NEYRA, E.; BUSTAMANTE, B. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. **Medical Mycology**, v.46, p.53-56, 2008.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 1104p.

LACERDA FILHO, A. M.; BANDEIRA, V.; SIDRIM, J. J. C. Micoses subcutâneas. In: Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 13, p. 132-151.

LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis In Cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, p.619–623, 2013.

LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências (Annals of the Brazilian Academy of Sciences)**, v.78, n.2, p.293-308, 2006.

LUCAS, R. Semiologia da pele. In: Feitosa, F. L. F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 2ªed., p. 641-676, 2014

MADRID, I. M.; MATTEI, A.; MARTINS, A.; NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A. Feline sporotrichosis in the southern region of rio grande do sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v.57, n.2, p.151-4, 2010.

MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. **Dermatology Research and Practice**, Hindawi Publishing Corporation, 2014.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; TRILLES, L.; LAZÉRA, M. S.; GUARRO, J. Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal Of Clinical Microbiology**, p.3251–3256, 2006.

MARIMON, R., CANO, J., GENÉ 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.3, p.198-3206, 2007.

MARIMON, R, GENE, J, CANO, J, GUARRO, J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, v.46, p.621–625, 2008.

MATTEI, A. S.; MADRID, I. M.; SANTIN, R.; SILVA, F. V.; CARAPETO, L. P.; MEIRELES, M. C. A. *Sporothrix schenckii* in a hospital and home environment in the city of Pelotas/RS – Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências (Annals of the Brazilian Academy of Sciences)**, v.83, n.4, p.1359-1362, 2011.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca, 2003. P.51-52.

MEINERZ, A. R. M.; CLEFF, M. B.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; SCHUCH, L. F. D.; ANTUNES, T. A.; XAVIER, M. O.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. B. I. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.1, 2007a.

MEINERZ, A. R. M.; NASCENTE, P. S.; SCHUCH, L. F. D.; CLEFF, M. B.; SANTIN, R.; BRUM, C. S.; NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A.; MELLO, J. R. 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, 2007b.

MONTENEGRO, H.; RODRIGUES, A. M.; DIAS, M. A. G.; SILVA, E. A.; BERNARDI, F.; CAMARGO, Z. P. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC Veterinary Research**, v.10, p.269, 2014.

MOTA, R. A.; SILVA, K. P. C.; FREITAS, M. F. L.; PORTO, W. J. N.; SILVA, L. B. G. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.42, n.6, p.465-470, 2005.

NOBRE, M. O.; CASTRO, A. P.; CAETANO, D.; SOUZA, L. L.; MEIRELES, M. C. A.; FERREIRO, L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.18, p.137-140, 2001.

PEREA, S.; PATTERSON, T. F. Antifungal Resistance in Pathogenic Fungi. **Antimicrobial resistance**, v.35, 2002.

PEREIRA, A. V.; DAIHA, M. C.; PEREIRA S. A.; I.D.F. G., FIGUEIREDO, A. B.; ANTONIO, I. M. S.; et al. Cryosurgery in a cat with localized sporotrichosis refractory to oral itraconazole. In:1º **International Meeting on *Sporothrix* and Sporotrichosis**. Rio de Janeiro, 2013, p.80.

PEREIRA, S.A.; PASSOS, S. R.; SILVA, J.N.; GREMIAO, I. D.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, J. L. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Records** , v.166, n.10, p.290-294, 2010.

PERES, N. T. A.; MARANHÃO, F. C. A.; ROSSI, A.; MARTINEZ-ROSSI, N. M. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência a antifúngicos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.85, n.5, p.657-67, 2010.

PRESTES, L. S.; FRASCOLLA, R.; SANTIN, R.; SANTOS, M. A. Z.; SCHRAM, R. C.; RODRIGUES, M. R. A.; SCHUCH, L. F. D.; MEIRELES, M. C. A.I. Actividad de extractos de orégano y tomillo frente a microorganismos asociados com otitis externa. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v.13, n.4, 2008.

QUEIROZ-TELLES, F.; NUCCI, M.; COLOMBO, A. L.; TOBÓN, A.; RESTREPO, A. Mycoses of implantation in Latin America: an overview of epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. **Medical Mycology**, v.49, p.225–236, 2011.

REIS, E. G.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. D. M.; TAVARES, P. M. S.; MONTEIRO, P. C. F.; SCHUBACH, T. M. P.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Molecular characterization of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.104, n.5, p.769-774, 2009.

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S. B.; GREMIÃO, I. D. F. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v.54, p.684-690, 2016.

ROCHA, F. R. D. B. **Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral**. Rio de Janeiro: IPEC-FIOCRUZ, 2014. 62p. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica Em Doenças Infecciosas), Fundação Oswaldo Cruz, Instituto De Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2014.

ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Drogas antifúngicas In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap.5, p.36-44.

RODRIGUES, A.M.; TEIXEIRA, M.D.M.; DE HOOG, G. S.;SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M. L.; FELIPE, M. S.; CAMARGO, Z. P. Phylogenetic Analysis Reveals a High Prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in Feline Sporotrichosis Outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, n.7, n.6, p.2281, 2013a.

RODRIGUES, A. M.; HOOG, G. S.; CAMARGO, Z. P. Sporothrix Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal – Animal Transmission. **Medical Mycology**, V.51, p.405–412, 2013b.

ROSA, A. C. M.; SCROFERNEKER, M. L.; VETTORATO, R.; GERVINI, R.L.; VETTORATO, G.; WEBER A. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.52, n.3, p.451-9, 2005.

SANCHOTENE, K. O.; MADRID, I. M.; KLAFKE, G. B.; BERGAMASHI, M.; TERRA, P. P. D.; RODRIGUES, A. M.; CAMARGO, Z. P.; XAVIER, M. O. Sporothrix brasiliensis outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. **Mycoses**, v.58, p.652–658, 2015

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M. B.; 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 American Veterinary Medical Association**, v.224, p.1623–1629, 2004.

SCHUBACH, A.; SCHUBACH, T. M. P.; BARROS, M. B. L.; WANKE, B. Cat-transmitted Sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v.11, n.12, 2005.

SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M. B. L.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T.; PEREIRA, S. A.; SANTOS, I. B.; PAES, R. A.; LEME, L. R. P. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Medical Mycology**, v.44, p.87-92, 2006.

SCHUBACH, A.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.21, p.129–133, 2008.

SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Esporotricose.In: Greene, C. E. **Doenças Infeciosas em cães e gatos**.4ª ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 61, p. 678-684.

SIDRIM, J. J. C. A conquista do mundo invisível In: Sidrim, J. J. C.; Moreira, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, p.1-13, 1999.

SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES C.C.S.; GALHARDO M.C.G.; VALLE, A. C. F.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.28, n.10, p.1867-1880, 2012.

SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; MEINERZ, A. R. M.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.37, p.372-374, 2006.

SOUZA, C. P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H. R.; PIRES, T. B. C. P. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.2, p.137-143, 2016.

STOPIGLIA, C. D. O.; MAGAGNIN, C. M.; CASTRILLÓN, M. R.; MENDES, S. D. C.; HEIDRICH, D.; VALENTE, P.; SCROFERNEKER, M. L. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. **Medical Mycology**, v.52, p.56-64, 2014.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; SERRA, E. F.; Reis, A. G.; Cleff, M. B.; Faria, R. O. *In vitro* susceptibility of the *Sporothrix brasiliensis* to aqueous extracts of the green tea (*Camelia sinensis* L. Kuntze). **Acta Veterinaria Brasilica**, v.9, n.4, p.342-347, 2015.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; CLEFF, M. B.; Santin, R.; Freitag, R. A.; Meireles, M. C. A.; Mello, J. R. B. Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn. from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.68, n.4, p. 991-999, 2016a.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; FARIA, R. O.; CLEFF, M. B.; MELLO, J. R. B.; MEIRELES, M. C. A. Anti-*Sporothrix* spp. activity of medical plants. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.52, n.2, p.221-237, 2016b.

WALLER, S. B.; HOFFMANN, J. F.; MADRID, I. M.; PICOLI, T.; CLEFF, M. B.; CHAVES, F. C.; ZANETTE, R. A.; DE MELLO, J. R. B.; DE FARIA, R. O.; MEIRELES, M. C. A. Polar *Origanum vulgare* (Lamiaceae) extracts with antifungal potential against *Sporothrix brasiliensis*. **Medical Mycology**, p.1-10, 2017a.

WALLER, S. B.; CLEFF, M. B.; SERRA, E. F.; SILVA, A. L.; GOMES, A. R.; MELLO, J. R. B.; FARIA, R. O.; MEIRELES, M. C. A. Plants from Lamiaceae family as source of antifungal molecules in human and veterinary medicine. **Microbial Pathogenesis**, v.104, p.232-237, 2017b.

WALLER, S. B.; PETER, C. M.; HOFFMANN, J. F.; Picoli, T.; Osório, L. D.; Chaves, F.; Zani, J. L.; de Faria, R. O.; de Mello, J. R.; Meireles, M. C. Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its *in vitro* activity against itraconazole-resitant *Sporothrix brasiliensis*. **Microbial Pathogenesis**, v.105, p.117-121, 2017c.

XAVIER, M. O.; BITTENCOURT, L. R.; SILVA, C. M.; VIEIRA, R. S.; PEREIRA, H. C. P. Atypical presentation of sporotrichosis: report of three cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.46, n.1, p.116-118, 2013.