

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



Tese

**Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com
esporotricose cutânea disseminada**

Gustavo Soares Forlani

Pelotas, 2018

Gustavo Soares Forlani

Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com esporotricose cutânea disseminada

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).

Orientadora: Márcia de Oliveira Nobre

Pelotas, 2018

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

F723a Forlani, Gustavo Soares

Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com esporotricose cutânea disseminada / Gustavo Soares Forlani ; Márcia de Oliveira Nobre, orientadora. — Pelotas, 2018.

91 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. Estudo clínico. 2. Imunomoduladores. 3. Medicina felina. 4. *Sporothrix schenckii*. 5. Zoonose. I. Nobre, Márcia de Oliveira, orient. II. Título.

CDD : 636.7

Gustavo Soares Forlani

Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com
esporotricose cutânea disseminada

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: 18/12/2018

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Márcia de Oliveira Nobre (Orientadora)
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Ciciane Pereira Marten Fernandes
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Pelotas

Prof^a. Dr^a. Cristina Gevehr Fernandes
Doutora em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Prof^a. Dr^a. Mariana Cristina Hoepfner Rondelli
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Estadual Paulista

Agradecimentos

À minha mãe Ivone, por sempre considerar minha formação como prioridade máxima em sua vida.

À minha orientadora Márcia de Oliveira Nobre, por abrir as portas da pós-graduação e docência, assim como pela paciência, orientação pessoal e científica durante todo esse período.

À minha namorada Jéssica pelo apoio durante o doutorado.

Às médicas veterinárias Jéssica Salame, Risciela Salardi Alves de Brito e Isabel Martins Madrid pela contribuição nessa pesquisa.

Agradeço a UFPel e a Clínica veterinária Prontopet pela estrutura necessária para realização desse estudo.

Por fim, a todos que de alguma forma contribuíram com este trabalho, o meu muito obrigado.

“Do or do not. There is no try.”
(Yoda)

Resumo

FORLANI, Gustavo Soares. **Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com esporotricose cutânea disseminada.** 2018. 91f. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

A esporotricose é uma das micoses de maior relevância para a espécie felina, tanto pelas suas implicações ao gato como pelo seu potencial zoonótico. A diretriz terapêutica referenciada com maior taxa de sucesso é a associação de itraconazol (ITL) com iodeto de potássio (KI). Especificamente sobre a esporotricose, sabe-se que a espécie felina apresenta falhas na imunidade inata e na formação de granulomas que controlem a micose. Desse modo, a utilização de imunomoduladores como a timomodulina pode ser determinante no prognóstico desses pacientes. O objetivo central dessa tese foi avaliar através de um estudo clínico prospectivo, o potencial terapêutico da timomodulina em gatos com esporotricose cutânea disseminada, assim como pesquisar possíveis fatores preditivos de prognóstico na esporotricose nessa população. Durante o desenvolvimento da tese foram desenvolvidos três artigos que resultaram no cumprimento dos objetivos propostos. O primeiro artigo foi oriundo do estudo de um caso clínico de esporotricose tratada com imunomodulador. O artigo 2 foi uma revisão sobre os imunomoduladores utilizados em gatos, e por fim o último artigo apresentou um estudo prospectivo avaliando e comparando o tratamento convencional para a esporotricose com o tratamento convencional acrescido do fármaco imunomodulador timomodulina. No primeiro artigo foi utilizado 5mg/kg de timomodulina associada ao ITL (100mg/gato) e KI (5mg/kg) em felino com esporotricose e após 65 dias observou-se remissão completa das lesões. No terceiro estudo os animais foram segregados em dois grupos, sendo o G1 tratado com ITL (100mg/gato), KI (5mg/kg), uma vez ao dia, associada à timomodulina (4mg/kg) e o G2 ITL (100mg/gato) e KI (5mg/kg) uma vez ao dia. Os felinos foram submetidos a avaliação clínica, hematológica e bioquímica em três momentos: antes do início do tratamento (M0), após 5 a 7 semanas de tratamento (M1) e após 13 a 15 semanas de tratamento (M2). A avaliação clínica envolveu o monitoramento do escore de condição corporal (E.C.C.) e a evolução das lesões no decorrer do tratamento sendo classificada em cura clínica quando houve remissão completa das lesões, estabilização quando não houve melhora nem piora, e piora clínica quando houve aumento do número ou tamanho das lesões. Para avaliação hematológica e bioquímica foram realizadas colheitas de amostras de sangue para realização de hemograma e bioquímicos: alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, ureia e

creatinina. Ao término do estudo o G1 apresentou significativa maior taxa de sobrevivência (93,6%) que o G2 (53%) ($p < 0,02$), além disso, os pacientes do G1 apresentaram melhora dos parâmetros clínicos precocemente que o G2, especialmente relacionados à remissão dos sinais extra cutâneos e progresso do E.C.C, sendo ambos os fatores associados ao melhor prognóstico ($p < 0,02$). A associação da timomodulina ao itraconazol e ao iodeto de potássio melhorou o prognóstico de gatos com esporotricose cutânea disseminada e não apresentou efeitos colaterais adicionais.

Palavra-chave: estudo clínico; imunomoduladores; medicina felina; *Sporothrix schenckii*; zoonose

Abstract

FORLANI, Gustavo Soares. **Evaluation of thymomodulin use in cats naturally infected with disseminated cutaneous sporotrichosis.** 2018. 91f. Thesis (Doctor degree in Sciences) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2018.

Sporotrichosis is one of the most important mycoses for the feline species, both for its implications for the cat and for its zoonotic potential. The most successful referenced therapeutic guideline is the association of itraconazole (ITL) with potassium iodide (KI). Specifically about sporotrichosis, feline species are known to have failures in innate immunity and formation of ringworm-controlling granulomas. Thus, the use of immunomodulators such as thymomodulin may be determinant in the prognosis of these patients. The aim of this thesis was to evaluate, through a prospective clinical study, the therapeutic potential of thymomodulin in cats with disseminated cutaneous sporotrichosis, as well as to investigate possible prognostic predictors of sporotrichosis in this population. During the development of the thesis, four articles were developed that resulted in the fulfillment of the proposed objectives. The first article came from the study of a clinical case of immunomodulator-treated sporotrichosis. Article 2 was a review on immunomodulators used in cats, and finally the last article presented a prospective study evaluating and comparing conventional treatment for sporotrichosis with conventional treatment plus the immunomodulatory drug timomodulin. In the first article, 5mg / kg of ITL-associated timomodulin (100mg / cat) and KI (5mg / kg) were used in feline with sporotrichosis and after 65 days complete remission of the lesions was observed. In the third study the animals were segregated into two groups: G1 treated with ITL (100mg / cat), KI (5mg / kg) once daily associated with thymomodulin (4mg / kg) and G2 ITL (100mg / cat) cat and KI (5mg / kg) once a day. The cats were submitted to clinical, hematological and biochemical evaluation at three moments: before the beginning of treatment (M0), after 5 to 7 weeks of treatment (M1) and after 13 to 15 weeks of treatment (M2). The clinical evaluation involved monitoring the body condition score (ECC) and the evolution of the lesions during the treatment, being classified as clinical cure when there was complete remission of the lesions, stabilization when there was no improvement or worsening, and clinical deterioration when there was an increase in the condition. number or size of lesions. For hematological and biochemical evaluation, blood samples were collected for blood count and biochemical tests: alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, urea and creatinine. At the end of the study, G1 had a significantly higher survival rate (93.6%) than G2 (53%) ($p < 0.02$). In addition, patients in G1 showed earlier improvement in clinical parameters than G2. especially related to remission of extra-cutaneous signs and ECC progress, both factors being associated with better prognosis ($p < 0.02$). The combination of

timomodulin with itraconazole and potassium iodide improved the prognosis of cats with disseminated cutaneous sporotrichosis and had no additional side effects.

Keywords: clinical study; immunomodulators; feline medicine; *Sporothrix schenckii*; zoonosis

Lista de Figuras

Artigo 1

- Figura 1 Observar abundante presença de leveduras arredondadas, ovoides ou em forma de “charuto” além da presença de células inflamatórias (A). Destaque para leveduras no interior dos macrófagos (B)..... 21
- Figura 2 Cultura fúngica em 25°C com meio ágar Sabouraud com Cloranfenicol e Ciclohexamida apresentando crescimento de colônias fúngicas com coloração variando do creme ao negro, de textura coriácea, com superfície rugosa com característica macroscópica dos fungos do complexo *Sporothrix* spp..... 21
- Figura 3 Amostra histológica cutânea em 40x, observar inúmeras estruturas ovoides alongadas de aproximadamente 6 µm eosinofílicas com halo externo delgado característico de *Sporothrix* spp..... 21
- Figura 4 A e B - Paciente na primeira avaliação (dia “0”) com lesões crostosas exuberantes especialmente nos quadrantes esquerdos da face. C e D – Evolução após 15 dias de tratamento com redução das margens e padrão crostoso das lesões, observar presença de edema e sangramento. E e F- Paciente com remissão completa das lesões indicando remissão completa das lesões após 65 dias de tratamento..... 22
- Figura 5 Hemograma do paciente felino com esporotricose durante o tratamento para esporotricose..... 23

Artigo 3

- Figura 1 Gato, macho, com esporotricose cutânea disseminada, FIV e FeLV negativo, tratado com timomodulina, itraconazol e iodeto de potássio (G1). (M0) Lesão em ambas as orelhas, região periocular e plano nasal. (M1) redução significativa de todas as lesões indicando melhora clínica. (M2) remissão das lesões, restando apenas cicatrizes provenientes da micose (M2). Setas azuis indicam as lesões..... 76
- Figura 2 Gato macho, FIV e FeLV positivo com esporotricose cutânea disseminada, tratado com itraconazol e iodeto de potássio (G2). (M0) lesões ulcerativas na orelha direita, plano nasal e membro torácico esquerdo. (M1) redução significativa de todas as lesões indicando melhora clínica. (M2) remissão das lesões, restando apenas cicatrizes provenientes da micose. Setas azuis indicam as lesões..... 76

Lista de Tabelas

Artigo 3

Tabela 1	Características dos animais estudados estabelecidas no início do tratamento de 31 gatos com esporotricose, sendo 16 tratados com itraconazol, iodeto de potássio e timomodulina (G1) e 15 tratados com itraconazol e iodeto de potássio (G2).....	74
Tabela 2	Análise estratificada das características clínicas e epidemiológicas de 31 gatos com esporotricose, 16 gatos pertencentes ao (G1) e 15 ao (G2), e sua respectiva influencia no óbito.....	75

Sumário

1 Introdução.....	13
1.1 Objetivo Geral.....	15
1.2 Objetivos Específicos.....	15
2 Artigos.....	17
2.1 Artigo 1. Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV – Relato de Caso.....	17
2.2 Artigo 2. Uso de imunomoduladores na medicina felina – Ciência ou Fé?.....	27
2.3 Artigo 3. Associação de timomodulina na terapia de gatos com esporotricose cutânea disseminada: um estudo prospectivo.....	54
3 Considerações Finais.....	77
Referências.....	78
Anexo.....	90

1 Introdução

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelos fungos do complexo *Sporothrix schenckii*, sendo o *S. brasiliensis* o de maior prevalência no Brasil. Os fungos desse complexo são dimórficos e sapróbios, ou seja, apresentam duas fases, sendo a fase filamentosa encontrada em matéria orgânica no ambiente (25 °C) e a fase leveduriforme em animais acometidos pela micose (OLIVEIRA et al., 2014). A infecção ocorre principalmente pela inoculação traumática do fungo, ou seja, arranhaduras ou mordeduras de gatos infectados e, mais raramente, por contato com matéria orgânica contaminada. Após a inoculação traumática, inicia-se o processo de incubação que pode durar de uma semana a 90 dias quando surgirão os sinais clínicos da doença. As manifestações iniciais predominantes são lesões ulcerativas ou nodulares no local da inoculação, podendo progredir localmente, disseminar para outras áreas cutâneas e, nos casos mais graves, disseminação para órgãos internos como pulmão, fígado, baço entre outros (PEREIRA et al., 2014). Diversos animais domésticos e silvestres podem ser acometidos pela doença, sendo os de maior interesse para os clínicos de pequenos animais os cães e principalmente os gatos. Essa afecção é mais prevalente em regiões de clima tropical e subtropical úmido. No Brasil a incidência de casos de esporotricose cresce anualmente sendo relatada em várias regiões, contudo os locais com maior frequência são o estado do Rio de Janeiro e a região Sul do Rio Grande do Sul (MADRID et al., 2010).

O padrão ouro para diagnóstico é o isolamento do *Sporothrix* spp. em meios de cultura fúngica com ágar Sabourand acrescido ou não de Cloranfenicol e Ciclohexamida. Outros métodos diagnósticos também podem ser empregados, com destaque para citologia devido a sua alta sensibilidade (79%), praticidade e rapidez; também é possível diagnosticar por exame histopatológico, reação em cadeia de polimerase (PCR) e imunohistoquímica (PEREIRA et al., 2011).

O tratamento para esporotricose representa um grande desafio seja pelo seu custo, via de administração, duração, falta de conscientização e principalmente pelo seu potencial zoonótico, requerendo cuidados do tutor em relação ao manejo do

felino. O fármaco de primeira escolha para essa afecção é o itraconazol, contudo outros fármacos são relatados pela literatura, tais como o fluconazol, terbinafina, anfotericina B e o antiteroideano iodeto de potássio (KI) (LLORET et al., 2013; PEREIRA et al., 2014). Normalmente além da terapia antifúngica o paciente necessitará de outros fármacos como antibióticos, analgésicos e cuidados de suporte como hidratação e nutrição. Outros medicamentos e nutracêuticos são citados pela literatura, porém ainda com escasso embasamento científico (FORLANI, et al., 2018). Entre eles a timomodulina, um polipeptídeo obtido a partir do lisado ácido do timo de vitelos. A timomodulina atua sobre células T, B e *Natural Killers* do sistema imunológico e modula a proliferação e diferenciação de células progenitoras na medula óssea; além dos seus efeitos terapêuticos, nenhuma toxicidade ou efeito adverso foram relatados. Em humanos é indicado para pacientes com infecções respiratórias recorrentes, síndrome da imunodeficiência adquirida, imunossupressão por causas diversas e para pacientes oncológicos (FUKUDA et al., 1999; ANDRADE, S. 2017).

O prognóstico da esporotricose é variável podendo ser bom, na apresentação cutânea localizada e ruim nos quadros disseminados (REIS et al., 2016). Outro fator que pode influenciar no prognóstico são os pacientes com Imunodeficiência Viral Felina (FIV) e/ou Leucemia Viral Felina (FeLV), especialmente nos estágios avançados onde os sinais clínicos característicos dessa infecção estão presentes.

A presente tese teve como objetivo central avaliar, através de um estudo clínico prospectivo, o potencial terapêutico da timomodulina em gatos com esporotricose cutânea disseminada, assim como pesquisar possíveis fatores preditivos de prognóstico na esporotricose nessa população. Durante o desenvolvimento da tese foram desenvolvidos três artigos que resultaram no cumprimento dos objetivos propostos. O primeiro artigo foi oriundo do estudo de um caso clínico de esporotricose tratada com imunomodulador, O artigo 2 foi uma revisão sobre os imunomoduladores utilizados em gatos, e por fim o último artigo apresentou um estudo prospectivo avaliando e comparando o tratamento convencional para a esporotricose como tratamento convencional acrescido do fármaco imunomodulador timomodulina.

1.1 Objetivo Geral

O objetivo desse estudo foi avaliar a resposta terapêutica, hematológica e bioquímica do fármaco timomodulina na dose de 4mg/kg associada à terapia antifúngica (itraconazol 100mg/gato e iodeto de potássio 5mg/kg) no tratamento de gatos naturalmente infectados por esporotricose, apresentando a manifestação cutânea disseminada com a presença ou não de sinais extra cutâneos.

1.2 Objetivos Específicos

- Avaliar previamente os possíveis efeitos terapêuticos e adversos do protocolo experimental associando a timomodulina ao itraconazol 100 mg/gato e iodeto de potássio 5 mg/kg em um gato com esporotricose cutânea disseminada;
- Fazer uma revisão sobre o uso dos imunomoduladores em felinos domésticos
- Diagnosticar esporotricose, através de cultura fúngica, em gatos com lesões cutâneas compatíveis com esporotricose;
- Avaliar o perfil sorológico para retrovíruses imunossupressoras (FIV e FeLV) em gatos naturalmente infectados com esporotricose;
- Avaliar possíveis influências das retrovíruses (FIV e FeLV) na resposta terapêutica e no prognóstico;
- Avaliar o tempo necessário para remissão das lesões clínicas em gatos que receberam ou não a associação da timomodulina na dose de 4 mg/kg a terapia antifúngica;
- Avaliar parâmetros hematológicos de gatos que receberam ou não a associação da timomodulina na dose de 4 mg/kg a terapia antifúngica e comparar suas variações no decorrer dos momentos avaliativos;
- Avaliar possíveis sinais de hepatotoxicidade através de mensurações dos níveis séricos da enzima hepatocelular alanina aminotransferase e da enzima colestática fosfatase alcalina em gatos que receberam ou não a associação da timomodulina na dose de 4 mg/kg a terapia antifúngica;

- Avaliar possíveis sinais de nefrotoxicidade através de mensurações seriadas dos níveis dos metabólitos azotados ureia e creatinina em gatos que receberam ou não a associação da timomodulina na dose de 4 mg/kg a terapia antifúngica

2 Artigos

2.1 Artigo 1

Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV – Relato de Caso

Autores

Gustavo Soares Forlani; Risciela Salardi Alves de Brito; Jéssica Paola Salame;
Angelita Reis; Márcia de Oliveira Nobre

Publicado na Revista Clínica Veterinária, v. 23, p. 58-66, 2018.

Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV – Relato de Caso
Sporotrichosis in a FeLV seropositive feline - Case Report
Esporotricose en un felino seropositivo para FeLV - Relato de caso

Resumo: A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelos fungos do complexo *Sporothrix schenckii*. Essa doença afeta homens e animais sendo particularmente grave em gatos. A infecção ocorre principalmente pela inoculação traumática do fungo, ou seja, arranhaduras e mordeduras de animais infectados. Doenças imunossupressoras como a FeLV e a dificuldade na administração dos medicamentos são fatores que complicam o prognóstico desses pacientes. O objetivo do presente artigo é relatar manejo terapêutico da esporotricose em um gato soropositivo para FeLV, que levou a regressão das lesões e uma importante melhora clínica do paciente.

Palavras chaves: itraconazol, medicina felina, timomodulina, zoonose.

Abstract: Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by the fungi of the *Sporothrix schenckii* complex. This disease affects men and animals being particularly severe in cats. The infection mainly occurs by the traumatic inoculation of the fungus, that is, scratches and bites of infected animals. Immunosuppressive diseases such as FeLV and difficulty in administration of medications are factors that complicate the prognosis of these patients. The objective of the present article is to report therapeutic management of sporotrichosis in a seropositive cat for FeLV, which led to regression of the lesions and an important clinical improvement of the patient.

Keywords: itraconazole, feline, thymomodulin, zoonosis

Resumen: La esporotricosis es una mios subcutánea causada por los hongos del complejo *Sporothrix schenckii*. Esta enfermedad afecta a hombres y animales siendo particularmente grave en los gatos. La infección ocurre principalmente por la inoculación traumática del hongo, es decir, arañazos y mordeduras de animales infectados. Las enfermedades inmunosupresoras como FeLV y la dificultad en la administración de los medicamentos son factores que complican el pronóstico de estos pacientes. El objetivo del presente artículo es relatar manejo terapéutico de la esporotricosis en un gato seropositivo para FeLV, que llevó la regresión de las lesiones y una importante mejora clínica del paciente.

Palabras claves: itraconazol, medicina felina, timomodulina, zoonosis

Introdução

A esporotricose é uma micose subcutânea causada pelos fungos do complexo *Sporothrix schenckii*, sendo o *S. brasiliensis* o de maior prevalência no Brasil. Os fungos desse complexo são dimórficos e sapróbios, ou seja, apresentam duas fases, sendo a fase filamentosa encontrada em matéria orgânica no ambiente (25 °C) e a fase leveduriforme em animais acometidos pela micose¹. A infecção ocorre pela inoculação traumática do fungo, ou seja, arranhaduras ou mordeduras de animais infectados e, mais raramente, por contato com matéria orgânica contaminada. Após a infecção, começa o processo de incubação que pode durar de uma semana a 90 dias quando surgirão os sinais clínicos da doença. As manifestações iniciais predominantes são lesões ulcerativas ou nodulares no local da inoculação, podendo progredir localmente, disseminar para outras áreas cutâneas e, nos casos mais graves, disseminação para órgãos internos como pulmão, fígado, baço entre outros^{2,3,4}. Diversos animais domésticos e silvestres podem ser acometidos pela doença, sendo os de maior interesse para os clínicos de pequenos animais os cães e principalmente os gatos. Essa afecção é mais prevalente em regiões de clima tropical e subtropical úmido. No Brasil a incidência de casos de esporotricose cresce anualmente sendo relatada em várias regiões, contudo os locais com maior frequência são o estado do Rio de Janeiro⁵ e a região Sul do Rio Grande do Sul⁶.

O padrão ouro para diagnóstico é o isolamento do *Sporothrix spp.* em meios de cultura fúngica com ágar Sabourand acrescido ou não de Cloranfenicol e Ciclohexamida. Outros métodos diagnósticos também podem ser empregados, com destaque para citologia devido a sua alta sensibilidade (79%), praticidade e rapidez; também é possível diagnosticar por exame histopatológico, reação em cadeia de polimerase (PCR) e imunohistoquímica⁷.

O tratamento para esporotricose representa um grande desafio seja pelo seu custo, via de administração, duração, falta de conscientização e principalmente pelo seu potencial zoonótico, requerendo cuidados do tutor em relação ao manejo do felino. O fármaco de primeira escolha para essa afecção é o itraconazol, contudo outros fármacos são relatados pela literatura, tais como o fluconazol, terbinafina, anfotericina B e o antiteroideano iodeto de potássio (KI) ^{8,4}. Normalmente além da terapia antifúngica o paciente necessitará de outros fármacos como antibióticos, imunomoduladores, analgésicos e cuidados de suporte como hidratação e nutrição. O prognóstico é variável podendo ser bom, na apresentação cutânea localizada e ruim nos quadros disseminados. Outro fator que pode influenciar no prognóstico são os pacientes positivos para FeLV, especialmente nos estágios avançados onde os sinais clínicos característicos dessa infecção estão presentes.

A FeLV é causada por um RNA vírus (Virus da leucemia felina), esse agente possui fita simples e ao ser transcrito pela enzima transcriptase reversa no DNA do hospedeiro da origem a um provírus que se integra no genoma celular dos gatos infectados. Existem quatro subgrupos de FeLV, que são classificados conforme a estrutura antigênica da glicoproteína do envelope gp 70 ⁹. O FeLV A e o FeLV T são geralmente associados a quadros imunossupressores, FeLV B associado a linfomas e leucemias, e FeLV C a anemias não regenerativas. Contudo essas características não são específicas aos subgrupos supracitados, podendo variar conforme a resposta individual de cada gato¹⁰. Uma vez infectados há quatro possíveis desfechos: a infecção pode ser classificada como abortiva quando o sistema imune impede a replicação viral fazendo com que esses gatos não se tornem virêmicos, regressiva quando ocorre um período transitório de viremia, porém o sistema imune consegue eliminar o vírus, e focal ou atípica quando a replicação se limita a um sítio específico como olhos ou intestino delgado. A quarta, e de pior prognóstico, é denominada progressiva, pois está associada a maciça replicação viral por um período prolongado (superior há 18 semanas) tornando esse paciente persistentemente virêmico e, após o período de incubação, altamente suscetível a desenvolver os sinais clínicos da doença, além de seguir como foco de infecção para outros gatos ^{10,11}.

O diagnóstico da FeLV pode ser realizado por PCR, ELISA, imunocromatografia, imunofluorescência e isolamento viral. O isolamento viral é considerado padrão ouro para diagnóstico de FeLV, porém raramente é utilizado na rotina clínica devido a dificuldade da técnica e o tempo necessário para sua realização. A técnica de PCR detecta o RNA viral ou DNA proviral, a partir de materiais como sangue, medula óssea e tecidos. Essa técnica apresenta alta sensibilidade na detecção do antígeno p27. Comparado ao teste de ELISA para detecção p27, 10% dos gatos com resultado negativo no ELISA, podem apresentar-se positivos pelo método de PCR. A PCR consegue correlacionar alta leitura de vírus com viremia, porém não consegue distinguir gatos virêmicos e não virêmicos. O teste de ELISA, assim como o teste imunocromatográfico apresentam alta sensibilidade e especificidade diagnóstica, são testes práticos podendo ser utilizados como exame de triagem durante o atendimento veterinário. Esses testes indicam a presença de um componente proteico do vírus da FeLV chamado p27 e permitem a análise simultânea da presença da IgG para FIV. O teste imunocromatográfico torna-se mais prático, pois não necessita de um laboratório especializado para leitura assim como apresenta um diagnóstico instantâneo ^{10,11;12,13}.

O tratamento para FeLV é complexo haja vista a variabilidade e quantidade de complicações que podem ocorrer. De um modo geral, as principais terapias específicas para tratamento da FeLV são imunomoduladores tais como o interferon (IFN) pois os antivirais se mostraram eficazes in vivo ^{10,11}. Os IFNs são polipeptídios moleculares com importante função na imunomodulação. Os dois empregados na medicina felina são o alfa humano e, mais recentemente, o interferon ômega felino; contudo estudos mais recentes questionam a eficácia do interferon alfa14e encorajam o uso do interferon ômega na dose de 1 x 10⁶ IU/kg q24h ^{14,15}, contudo esse este fármaco não está disponível no Brasil. As terapias antivirais com fármacos como zidovudina e lamivudina também podem ser utilizadas objetivando diminuir a carga viral e reduzir as complicações clínicas causadas pelo vírus, porém seus resultados em estudos in vivo não sustentam sua eficácia ¹⁴. Outros medicamentos e nutracêuticos são citados pela literatura, porém ainda com escasso embasamento científico. Entre eles se destaca a timomodulina, um polipéptido obtido a partir do lisado ácido do timo de vitelos. A timomodulina atua sobre células T, B e *Natural Killers* do sistema imunológico e modula a proliferação e diferenciação de células progenitoras na medula óssea;além dos seus benefícios terapêuticos,

nenhuma toxicidade ou efeito adverso foram relatados. Em humanos ele é indicado para pacientes com infecções respiratórias recorrentes, síndrome da imunodeficiência adquirida, secundária a quimioterapia ou radioterapia e em pacientes oncológicos^{16,17}. Em gatos nenhum estudo controlado foi realizado, contudo a dose recomendada é 15 mg/gato¹⁸.

Objetivo do presente estudo foi relatar o sucesso terapêutico utilizando itraconazol, iodeto de potássio e timomodulina em um gato com esporotricose cutânea disseminada e soropositivo para FeLV.

Relato de caso

Foi atendido um felino, macho inteiro, com aproximadamente um ano, escore corporal 2, sem raça definida. Durante a anamnese o tutor relatou que o paciente era fazia controle de endoparasitas, desconhecimento sobre retrovíruses e realização de vacinas em gatos. Ao ser questionado sobre as condições do seu domicílio, o mesmo informou que morava com sua esposa em uma casa na zona central de Pelotas-RS e que o paciente tinha livre acesso a rua. O motivo do atendimento foi devido ao gato apresentar lesões ulceradas e crostosas na região da face, membros torácicos e cola. Ainda informou que a primeira lesão acometeu a face há cerca de 45 dias e a mesma foi gradativamente progredindo localmente e novos focos de lesão surgiram em outros locais, sendo primeiramente no membro torácico e depois na cola. Segundo o tutor o paciente não apresentava prurido digno de nota.

Durante o exame clínico geral, realizou-se auscultação cardíaca (sem anormalidades) e pulmonar com discreto estertor em ambos os hemitórax. Aferiu-se a temperatura retal 39,7°C, discreta desidratação, linfonodos mandibulares moderadamente reativos, sem alteração na palpação abdominal. Já no exame clínico específico foram observadas lesões ulceradas e crostosas na região do plano nasal e periocular, membros torácicos e cola sendo na face às lesões mais exuberantes. Também foi observada quemose e secreção ocular purulenta no globo ocular esquerdo (Fig.4 A e B).

Sedou-se o paciente com auxílio de tramadol¹ 1mg/kg e propofol² 6 mg/kg e realizou-se, coleta de material para exames complementares. Para cultura fúngica as amostras foram colhidas com auxílio de swab estéril, a análise citológica foi realizada através de amostra obtidas por imprintcoradas com panótico rápido, já a análise histológica foi avaliada através de fragmento biopsiado, com auxílio de punch. Todas as amostras supracitadas foram coletadas da região facial do paciente. Também foi feita colheita de sangue para hemograma, bioquímicos e diagnóstico de FIV e FeLV. A avaliação diagnóstica para FIV e FeLV foi feita pelo método imunocromatográfico que identifica a presença do antígeno (p27) da FeLV e IgG contra o vírus da FIV.

O exame citológico demonstrou estruturas leveduriformes arredondadas compatíveis com *Sporothrix* spp (Fig. 1), no hemograma revelou leucocitose e os bioquímicos dentro da normalidade para a espécie (Figura 5). A cultura fúngica demonstrou, após 10 dias, crescimento de colônias compatíveis *Sporothrix* spp. (Fig. 2), fato que foi confirmado após exame microscópico, enquanto no exame histopatológico foram visualizadas estruturas ovoides alongadas de aproximadamente 6 µm eosinófilas com alo externo delgado característico de *Sporothrix* spp (Fig.3).

¹ Cronidor, Agener, São Paulo, SP.

² Provive, Claris, São Paulo, SP.

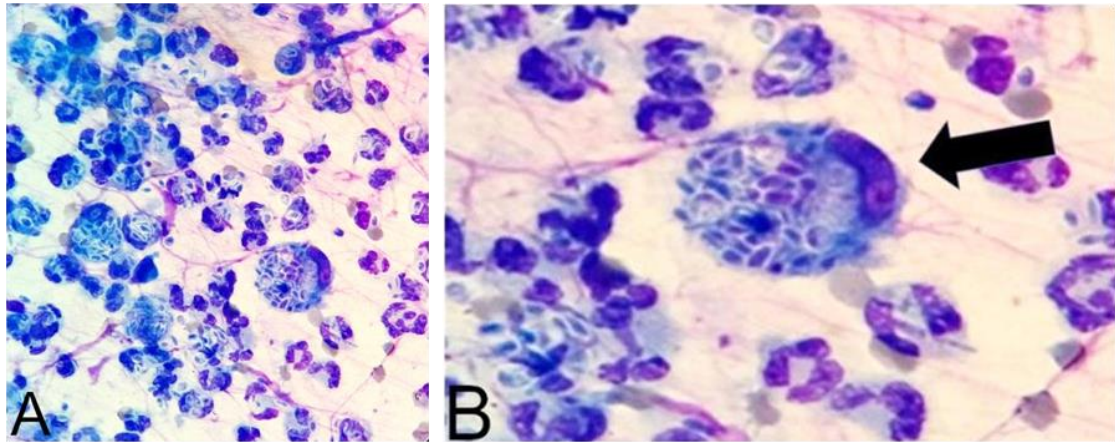


Figura 1. Observar abundante presença de leveduras arredondadas, ovoides ou em forma de “charuto” além da presença de células inflamatórias (A). Destaque para leveduras no interior dos macrófagos (B).

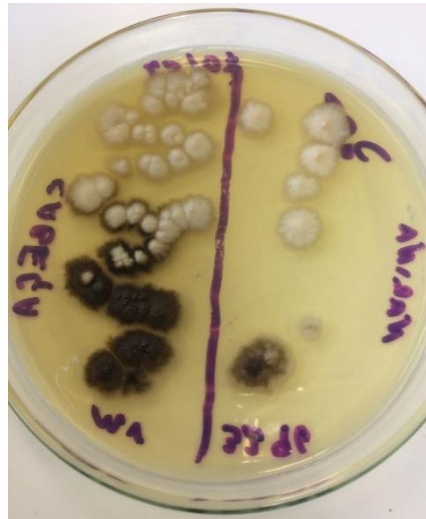
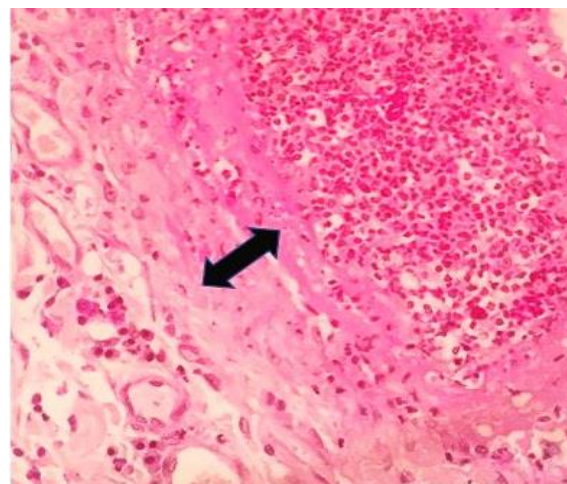


Figura 2. Cultura fúngica em 25°C com meio ágar Sabouraud com Cloranfenicol e Ciclohexamida³ apresentando crescimento de colônias fúngicas com coloração variando do creme ao negro, de textura coriácea, com superfície rugosa com característica macroscópica dos fungos do complexo *Sporothrix* spp.



³ Mycosel, Mbiologic Diagnósticos, Contagem, MG.

Figura 3. Amostra histológica cutânea em 40x, observar inúmeras estruturas ovoides alongadas de aproximadamente 6 μ m eosinofílicas com halo externo delgado característico de *Sporothrix* spp.

Depois de avaliados os exames supracitados, o tutor foi instruído a isolar o paciente de outros gatos, não permitir acesso a rua e usar luvas descartáveis ao manipulá-lo. Iniciou-se o tratamento, por via oral, com o antifúngico itraconazol ⁴na dose de 100 mg/gato, iodeto de potássio ⁵ 5mg/kg ambos uma vez ao dia, antibiótico amoxicilina com clavulanato de potássio ⁶ na dose de 25mg/kg duas vezes ao dia por 15 dias, imunomodulador timomodulina ⁷na dose de 4 mg/kg uma vez ao dia, analgésico cloridrato de tramadol 1mg/kg duas vezes ao dia por cinco dias, anti-inflamatório meloxicam ⁸ 0,1 mg/kg, uma vez ao dia por cinco dias. Foi ainda recomendado tobramicina 0,3% ⁹a cada quatro horas por 10 dias e diclofenaco sódico ¹⁰ 1% a cada oito horas durante cinco dias em ambos olhos.

Após 21 dias de tratamento (D1) o paciente já apresentava importante melhora clínica (Fig. 4 C e D), regularização dos parâmetros de normalidade do hemograma e da maioria dos bioquímicos com exceção da fosfatase alcalina que encontrava-se discretamente aumentada (Figura 5). Aos 65 dias de tratamento foi observada remissão completa das lesões, contudo a terapia com itraconazol, iodeto de potássio e a timomodulina foram mantidos por mais 30 dias após a remissão completa das lesões.

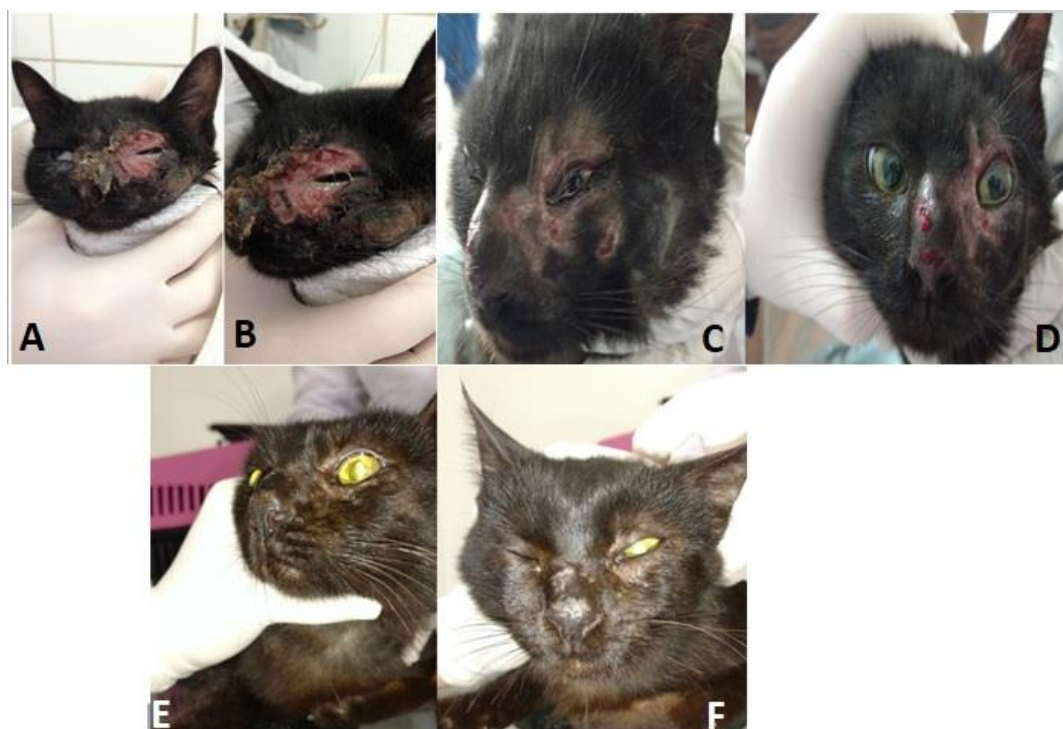


Figura 4. A e B - Paciente na primeira avaliação (dia"0") com lesões crostosas exuberantes especialmente nos quadrantes esquerdos da face. C e D – Evolução após 15 dias de tratamento com redução das margens e padrão crostoso das lesões, observar presença de edema e sangramento. E e F- Paciente com remissão completa das lesões indicando remissão completa das lesões após 65 dias de tratamento.

4 ITL 100mg, CEPAV, São Paulo, SP.

5 Iodeto de potássio, Vetpharma, Pelotas, RS.

6 Agemoxi CL, Agener, São Paulo, SP.

7 Leucogen, Aché, Guarulhos, SP

8 Maxicam, Ourofino, Cravinhos, SP

9 Tobramicina, Germed, São Paulo, SP

10 Still, Alergan, Guarulhos, SP

ERITROGRAMA	Dia 0	Dia21	Dia65	Referência
HEMÁCIAS	7,1	7,52	8,59	5,92 a 9,93 x 106/mm ³
Hemoglobina	9,8	10,2	10,7	9,3 a 15,9 g/dL
Hematócrito	28	44	42,3	29 a 48%
VGM	39,4	46,1	49,2	37 a 61 fL
CHGM	35	22	25,3	30 a 38%
Proteínas totais	7,8	6,5	6,8	6 a 8 g/dL
Plaquetas	252	266	301	230 a 680 x 103/mm ³
LEUCOGRAMA				
Leucócitos totais	24,200	11,490	10,700	3,5 a 16 x 103/mm ³
Mielócitos	0		0	0
Metamielócitos	0		0	0
Segmentados	17,182	4,084	4,494	2,5 a 12,5 x 106/mm ³
Bastões	0	0	0	0 a 600 x 103/mm ³
Linfócitos	6,292	5,582	5992	1,2 a 8 x 106/mm ³
Monócitos	482	88	107	0 a 8 x 106/mm ³
Eosinófilos	242	102	107	0 a 1,5 x 106/mm ³
Basófilos	0	0	0	raros
Bioquímicos				
ALT	22	79,4	56,3	10 a 100 UI/L
FA	72	148,2	103,5	6 a 102 UI/L
Creatinina	0,64	0,8	0,8	0,6 a 2,4 mg/dL
Ureia	15	32	34	14 a 36 mg/dL
Albumina	2,5	3,2	3,19	2,1 - 3,33g/dL

Figura 5. Hemograma do paciente felino com esporotricose durante o tratamento para esporotricose.

Discussão

A esporotricose é uma doença emergente e sua incidência aumenta em vários estados do país entre eles o Rio Grande do Sul ^{1,6}, onde o caso descrito ocorreu. O diagnóstico definitivo foi realizado pela cultura fúngica que é considerada padrão ouro nessa micose¹⁹, contudo também foi possível confirmar o diagnóstico pela biópsia e avaliação citológica. No exame citológico foi possível identificar estruturas leveduriformes arredondas. Outros autores que informam a alta sensibilidade desse exame permitindo rápida e segura intervenção terapêutica⁷. A realização desses exames permitiu descartar outras enfermidades com apresentação semelhante tais como outras micoses como criptococose e histoplasose e também neoplasias como carcinoma de células escamosas ²⁰.

O paciente em questão era macho, não vacinado e tinha acesso a rua sendo o perfil clássico de gatos com essa doença ^{8,4}. Felinos com estas características são predispostos ao contato com matéria orgânica onde o fungo pode estar presente, assim como pode entrar em contato com gatos infectados, podendo contrair além da esporotricose outras doenças, como a FeLV ^{11,10}. A falta de informação e conscientização relatada pelo tutor sobre a importância e benefícios da castração, vacinação para FeLV e domicílio felino representam um grande obstáculo para o controle na disseminação das doenças infectocontagiosas na espécie felina tais como a esporotricose e retrovírus, ressaltando assim o dever do médico veterinário em disseminar essas informações.

A literatura mais recente relata o aumento de casos irresponsivos a monoterapia ^{4,19} e contraindica doses de itraconazol anteriormente recomendadas ⁸. O protocolo antifúngico utilizado nesse gato baseou-se na literatura recente. Sendo utilizado o itraconazol na dose de 100 mg/gato associado com iodeto na dose de 5mg/kg. O itraconazol é um derivado triazólico sintético que apresenta um largo espectro de ação nas micoses superficiais e sistêmicas em animais⁶. É o fármaco de escolha para felinos com esporotricose, devido a sua efetividade e segurança quando comparado aos demais agentes antifúngicos ^{21,22}. Seu mecanismo de ação é primariamente fungistático, podendo ser fungicida em doses mais altas através da inibição do ergosterol das células fúngicas. Já o iodeto é um composto constituído de 76% de halogênio-iodo e 23% de metal alcalino potássio. Seu mecanismo de ação ainda não é plenamente elucidado, acredita-se que auxilie a modulação da resposta inflamatória e possa causar dano a levedura através da conversão de iodeto de potássio em iodo²³. Essa associação também é descrita e utilizada com sucesso em humanos²⁴. No presente relato a associação desses fármacos foi eficaz na remissão completa das lesões, além de ter se demonstrado seguro, não sendo relacionado com sinais de toxicidade, tais como hiporexia, anorexia, vômitos, diarreias ou quadros de iodismo ou hepatotoxicidade dignas de nota, indo de acordo com resultados de outros estudos que utilizaram protocolos similares em gatos com esporotricose¹⁹.

A terapêutica incluiu outras medicações de suporte haja vista as infecções secundárias que a esporotricose propiciou, em especial, em um paciente candidato a apresentar falhas no sistema imunológico decorrentes da FeLV. Contudo no presente caso não havia sinais clínicos que evidenciassem que o paciente apresentava a FeLV em seu estágio clínico^{11,10,20}. As infecções secundárias abrangiam a maioria dos locais acometidos pela micose, presença de exsudato purulento, e aumento de leucócitos no hemograma. Objetivando controlar essa infecção foi utilizado amoxicilina com clavulanato de potássio, haja vista que esse fármaco apresenta ótimas concentrações no sistema tegumentar e respiratório. Para o acometimento oftálmico foi realizado tratamento com colírio antibiótico (tobramicina) e anti-inflamatório (diclofenaco de sódio), pois os antibióticos sistêmicos não possuem boa ação no globo ocular. O cloridrato de tramadol foi escolhido devido sua ótima ação analgésica na espécie felina e o meloxicam devido a sua ação anti-inflamatória. Também se administrou o imunomodulador timomodulina na dose de 4mg/kg objetivando melhora do sistema imunológica do paciente, haja vista o seu resultado encorajador quando empregado em seres humanos¹⁷ e cães ²⁵.

O uso de imunomoduladores em doenças infecciosas é um tópico bastante controverso na medicina felina ²⁶, especialmente pela ausência de estudos clínicos controlados que comprovem cientificamente sua eficácia ¹⁴. Entre os imunomoduladores mais amparados pela ciência destacamos o interferon ômega recombinante ¹⁴. Esse fármaco demonstrou ser benéfico para gatos com FeLV, porém ainda não há relatos de seu uso em gatos com esporotricose. Sendo assim, optou-se pelo uso da timomodulina baseando em seus resultados positivos para humanos e cães imunossuprimidos. Não foi observado nenhum sinal de toxicidade, concordando com a literatura que relata a segurança do mesmo em humanos¹⁷ e cães ²⁵. A remissão das lesões oriundas da esporotricose ocorreu em período menor que a média do período relatado em outros estudos ^{4,19}. A provável causa da redução do tempo necessário para a melhora clínica pode estar relacionada a modulação dos linfócitos T e B, assim como, apropriado funcionamento de células de defesa (neutrófilos e macrófagos) contra infecções fúngicas.

O caso relatado apresentou remissão completa das lesões oriundas da esporotricose assim como não aparecimento de novas lesões nos meses subsequentes em que o paciente foi avaliado. Embora o paciente tenha apresentado resposta positiva, o paciente em questão era soropositivo para FeLV, cujos sinais clínicos estão relacionados a supressão medular, causando imunossupressão e anemia; contudo esse gato não apresentava leucopenia nem anemia sugerindo que embora fosse soropositivo ainda encontrava-se assintomático ou com o vírus em fase de incubação^{11,20}. Desse modo não foi possível inferir o impacto da FeLV na resposta terapêutica desse paciente. Vale ressaltar, que o paciente mesmo com a remissão completa da esporotricose, ainda precisará ser monitorado haja vista a possibilidade de desenvolver quadros virêmicos persistentes nos próximos meses ou anos, aumentando assim a chance do aparecimento de sinais clínicos da doença como linfomas, anemia e imunossupressão.

Conclusão

A associação de itraconazol, iodeto de potássio e timomodulina foi segura e eficaz no tratamento da esporotricose cutânea disseminada em um gato soropositivo para FeLV.

Referências

1. OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.31, n.1, p.2-6, 2014.
2. SCHUBACH, T. M. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.4, p.220-3, 2011.
3. LEME, L. R.; SCHUBACH, T. M.; SANTOS, I. B.; FIGUEREIDO, F. B.; PEREIRA, S. A.; REIS, R. S.; MELLO, M. F.; FERREIRA, A. M.; QUINTELLA, L. P.; SCHUBACH, A. O. Mycological evaluation of bronchoalveolar lavage in cats with respiratory signs from Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v.50, p.210–214, 2007.
4. REIS, É. G.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S.; GREMIÃO, I. D. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v.54, n.7, p.684-90, 2016.
5. PEREIRA, S.A. et al. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**.v. 47: p. 392-393, 2014
6. NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A.; CAETANO, D. T.; FAÉ, F.; CORDEIRO, J. M. C.; MEIRELES, R. M.; APPELT, C. E.; FERREIRO, L. Esporotricose zoonótica na região sul do Rio Grande do Sul (Brasil) e revisão de literatura brasileira. **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v.9, n.1, p.36-41, 2002.
7. PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D.; SILVA, J. N.; HONSE, C. DE O.; FIGUEIREDO, F. B.; DA SILVA, D. T.; KITADA, A. A.; DOS REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.4, p.220-3, 2011.
8. 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.
9. CHIU, E. S.; HOOVER, E. A.; VANDEWOUDE, S. A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. **Viruses**, v.10, n.1, e29, 2018.
10. HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE (ed). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders, p 108–136, 2012.
11. LUTZ, H.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; HOSIE, M. J.; LLORET, A.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.7, p.565-574, 2009
12. KRECIC, M R. et al. Diagnostic performances of two rapid tests for detection of feline leukemia virus antigen in sera of experimentally feline leukemia virus-infected cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 4, n. 1, p. 2055116917748117, 2017.
13. COELHO, Elisa Mendieta. Aspectos clínico-patológicos da infecção pelo Vírus da Leucemia Felina. 2013.
14. HARTMANN, K. Efficacy Of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats What does the current literature tell us? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p.925–939, 2015.
15. DE MARI, Karine et al. Therapeutic Effects of Recombinant Feline Interferon-co on Feline Leukemia Virus (FeLV)-Infected and FeLV/Feline Immunodeficiency Virus

- (FIV)-Coinfected Symptomatic Cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 18, n. 4, p. 477-482, 2004.
16. FUKUDA, Y.; JORDÃO-NEVES, B. M.; DA-CUNHA, J.; MANGABEIRA, P. L. Assessment of efficacy and safety of thymomodulin (Leucogen®) in the prevention of recurrent otitis media and recurrent tonsillitis [Estudo clínico-imunológico da eficácia de timomodulina (Leucogen®) na otite média aguda recorrente e na amigdalite de repetição]. **Pediatria Moderna**, n.XXV, v.10, p.828-834, 1999.
 17. MACIEL, B M; PÉREZ, G L. An old allied: Thymomodulin. **Alergia, Asma e Imunología Pediátricas**, v. 9, n. 2, p. 65-68, 2000.
 18. ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida. 1 Ed.** – Rio de Janeiro: ROCA, 2017. P 240 e 317. ACIEL, B M; PÉREZ, G L. An old allied: Thymomodulin. **Alergia, Asma e Imunología Pediátricas**, v. 9, n. 2, p. 65-68, 2000.
 19. GREMIÃO, I.D.F.; PEREIRA, S.A.; RODRIGUES, A.M.; FIGUEIREDO, F.B.; NASCIMENTO JÚNIOR, A.; SANTOS, I.B.; SCHUBACH, T.M.P. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, n.2, p.221-223, 2006.
 20. NELSON, R; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. Elsevier Brasil, 2015. pag 1356-1365.
 21. PEREIRA SA, SCHUBACH TM, GREMIAO ID, SILVA DT, FIGUEIREDO FB, ASSIS NV, et al. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae** 2009;37(4):331-341.
 22. PEREIRA SA, PASSOS SR, SILVA JN, GREMIAO ID, FIGUEIREDO FB, TEIXEIRA JL, et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Vet Rec** 2010;166(10):290-4.
 23. TORRES-MENDONZA BM, VAZQUEZ-VALLS E, GONZALES-MENDOZA A. [Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis.]. **Rev Iberoam Micol** 1997;14(3):98-100.
 24. MENDIRATTA V, KARMAKAR S, JAIN A, JABEEN M. Severe cutaneous zygomycosis due to *Basidiobolus ranarum* in a young infant. *Pediatric Dermatology* 2011:1-3.
 25. ISRAEL, C. B. **Avaliação clínica e laboratorial de cadelas portadoras de neoplasia mamárias submetidas à quimioterapia adjuvante com gencitabina associada acarboplatina após mastectomia**. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.
 26. APPOLINÁRIO, C. M. e MEGID, J. Uso de imunomoduladores nas enfermidades infecciosas dos animais domésticos. **Semina: Ciências Agrárias, Londrina**, v. 28, n. 3, p , AVILA, A..

2.2 Artigo 2

Uso de imunomoduladores na medicina felina – Ciência ou Fé?

Gustavo Soares Forlani; Risciela Salardi Alves de Brito; Gabriela Moraes Santana;
Márcia de Oliveira Nobre

Publicado na revista Veterinary & Science, v. 50, p. 38-46, 2019 e v. 51, p. 42-48,
2019.

Uso de Imunomoduladores na medicina felina – Ciência ou fé? Use of Immunomodulators in Feline Medicine - Science or Faith?

Resumo

As principais doenças da espécie felina comprometem direta ou indiretamente o sistema imunológico, implicando negativamente em seu prognóstico. Entre os recursos terapêuticos disponíveis destacam-se os imunomoduladores positivos, ou seja, imunofármacos ou nutracêuticos que proporcionam benefício ao sistema imune dos animais. Dentre os principais imunomoduladores apresentados pela literatura estão: Bacilo de Calmett-Guérin, Células linfócitos T, Dehydroepiandrosterona, Interferons, Levamisol, minerais, *Propionibacterium acnes*, Pré e probióticos, PIND-ORF, Timomodulina e a vitamina E. Esse artigo revisa os imunomoduladores supracitados e discute baseado em evidências, sobre os seus potenciais efeitos imunomoduladores para gatos.

Abstract

The major diseases of the feline species directly or indirectly compromise the immune system of these patients, negatively implicating their prognosis. Among the available therapeutic resources for immunosuppressed patients are the positive immunomodulators, that is, immunotrophic or nutraceuticals that provide benefit to the immune system of the animals. The main immunomodulators presented in the literature are Calmett-Guérin Bacillus, T cells Dehydroepiandrosterone, Interferons, Levamisole, Minerals, *Propionibacterium acnes*, Pre and probiotics, PIND-ORF, Thymomodulin and vitamins. This paper reviews the above immunomodulators and discusses, based on evidence, their respective potential immunomodulators for cats.

A relação entre humanos e gatos estreita-se a cada ano, assim como o número de pessoas que optam pelo gato como animal de estimação, sendo inclusive o animal de companhia predominante em vários países do mundo. As doenças mais relevantes e de tratamento mais desafiador em felinos são as doenças infecciosas, haja vista que além da injúria inerente ao seu patógeno, direta ou indiretamente compromete em algum nível o sistema imune; predispondo esses pacientes as complicações oriundas da imunossupressão. Desse modo, amplia-se o anseio pelo uso de imunomoduladores que contribuam para a homeostase do sistema

imunológico objetivando minimizar os efeitos deletérios provenientes da imunossupressão (ZAINÉ et al., 2014)

Os mamíferos apresentam diversos mecanismos de defesa. A imunidade inata está presente antes do início da infecção e constitui um conjunto de mecanismos de resistência a doenças que não são específicos para um patógeno, porém incluem componentes celulares e moleculares que reconhecem características celulares comuns a uma grande quantidade de patógenos. Uma variedade de fatores contribuem para imunidade inata entre eles proteínas solúveis, interferons e o sistema complemento. Dentro do sistema inato, uniforme para organismos de uma mesma espécie, não está incluso a imunidade adaptativa que é obtida a partir de um desafio antigênico para o organismo. A imunidade adaptativa responde ao desafio com alto grau de especificidade e memória. Os principais agentes de adaptação da imunidade são os linfócitos e os anticorpos.

Aliando o maior entendimento da fisiopatologia das doenças ao avanço da imunofarmacologia surgiram fármacos e nutracêuticos com potencial de beneficiar o sistema imunológico, os imunomoduladores positivos. Esses recursos terapêuticos têm como função a prevenção e tratamento contra agentes infecciosos e atenuam complicações oriundas a imunossupressão. Essas substâncias são amplamente estudadas e utilizadas na medicina humana em diversas condições tais como no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida e em pacientes oncológicos. Já na medicina veterinária, embora alguns desses imunomoduladores sejam utilizados, seu uso ainda é controverso e com escassos estudos clínicos controlados, especialmente em gatos (APOLINARIO; MEGID, 2007).

A presente revisão tem como objetivo revisar e apresentar o estado da arte dos principais imunomoduladores e avaliar as evidências do seu potencial efeito terapêutico em gatos.

Interferons

Os interferons são moléculas com diversas funções biológicas, sendo particularmente importante na resposta a antígenos e na modulação da resposta imune. Os principais representantes são o alfa (α) e o ômega (Ω ou ω). Essas moléculas se ligam a células com receptores específicos e transcrevem genes estimulados pelos mesmos, essas proteínas ajudam na inibição da replicação viral,

desencadeiam apoptose em células infectadas e modulam positivamente o sistema imune (HARTMANN, K. 2015).

Interferon alfa humano

O Interferon Alfa Humano (IFN- α) é obtido por tecnologia de DNA recombinante e tem atividade antiviral e imunomoduladora contra muitos DNA e RNA vírus. Na medicina felina existem dois tratamentos preconizados: sendo o primeiro caracterizado por uma alta dosagem aplicada diariamente por via subcutânea (SC) (1×10^4 a 1×10^6 UI / kg) e o segundo por aplicação oral de baixas doses (1-50 UI/kg q24h). O uso oral tem sua ação bastante reduzida, pois a acidez gástrica e as enzimas duodenais como a tripsina inativam parcialmente essa substância. Em um estudo controlado em gatos com Imunodeficiência Viral Felina (FIV) demonstrou que o uso na dose de 50UI/kg uma vez ao dia por sete dias em semanas alternadas com pausa por dois meses a cada seis meses resultou na melhora dos sinais clínicos nos gatos tratados (PEDRETTI et al., 2006).

Outros estudo, em gatos com a Leucemia Viral Felina (FeLV), demonstrou resultados menos promissores. Foi observado redução na carga de antígeno nas primeiras semanas, porém após um período que variou de três a sete semanas os gatos se tornaram refratários ao medicamento. Em um estudo controlado por placebo, gatos infectados com FeLV tratados com baixa dose de IFN- α por via oral (30 UI/gato por sete consecutivos em semanas alternadas) não influenciou significativamente no tempo de sobrevivência, nem em parâmetros clínicos ou hematológico (MCCAW et al., 2001). Houve um estudo não controlado com 69 gatos onde os autores relatam diminuição dos sinais clínicos dos gatos tratados (WEISS et al., 1991).

Visando avaliar sua eficácia em gatos de abrigos com doenças do trato respiratório superior dos felinos, especialmente causadas pelo Herpes Vírus Felino(FHC) e Calicivirus Felino (FCV). Os animais foram tratados com 1×10^4 UI por via SC por 14 dias e foram comparados com animais tratados com vacina intranasal para FHC-1 e FCV. Foram coletadas amostras sanguíneas para mensurações de citocinas, não sendo encontrada diferença entre os grupos tratados. Contudo os autores desse trabalho acreditam que o uso dessa dose de IFN- α pode contribuir para alívio dos sinais clínicos desses pacientes (FENIMORE et al., 2016).

Outra doença relevante avaliada foi a Peritonite infecciosa Felina, sendo estudada em 12 gatos que foram tratados com glicocorticoides associados ao IFN- α . A sobrevivência nesse estudo chegou até dois anos em alguns pacientes, (ISHIDA et al., 2004). , porém não houve grupos controles para comparação da sua eficácia isoladamente.

Inferon ômega felino

O interferon ômega (IFN- ω) é produzido através da inserção da sequência de genes felinos em um baculovírus (vírus de inseto) sendo posteriormente inoculado em bichos da seda para serem extraídos e purificados para elaboração do produto Virbagem Omega®.

O maior número de estudos com o IFN- ω foram a respeito da sua eficácia no tratamento de doenças virais. Ele foi testado em viroses como Herpesvírus Felino, onde não apresentou resultados positivos (HAID et al., 2007) assim como seu uso tópico em gatos com manifestações do complexo respiratório superior dos felinos não conferiu benefício significativo (BALLIN et al., 2014). A literatura apresenta um estudo em gatos com Peritonite Infecciosa Felina onde foi relatado que os gatos que receberam o tratamento com o IFN- ω apresentaram menos sinais clínicos e menos complicações secundárias que os pacientes não receberam o IFN ω . Sugerindo que o mesmo possa ser benéfico para essa grave afecção.

Foram encontrados diversos estudos com FIV e/ou FeLV, um deles envolvendo 81 gatos infectados com FeLV ou FIV e FeLV tratados (1 x 10⁶ UI/kg SC q24h) por cinco dias consecutivos em 3 ciclos (0, 14 e 60 dias). Nesse estudo os gatos foram monitorados por um ano, foi demonstrado melhora dos parâmetros hematológicos e redução dos sinais clínicos nos animais tratados, além disso, houve maior taxa de sobrevivência em comparação ao grupo placebo (DE MARI et al., 2004). Outro estudo, em gatos com FIV, avaliou o protocolo de 1 x 10⁵ UI/gato PO q24h por 90 dias consecutivos comparado com o protocolo de 1 x 10⁶UI/kg SC q24h demonstrando melhora clínica significativa nos dois protocolos, sugerindo que ambos são úteis no tratamento da FIV (GIL et al., 2013). Em outro estudo trabalhando especificamente com FIV, pesquisadores avaliaram a carga viral e o perfil de citocinas de gatos tratados com interferon ômega felino por via oral ou por via subcutânea e os comparou com animais não tratados. O resultado desse estudo

apontou ausência de diferença significativa na carga viral entre os animais que receberam o interferon e os que não receberam, sugerindo que o mesmo não seja benéfico para gatos com FIV (LEAL et al., 2015)

Os efeitos terapêuticos também foram avaliados em um estudo com 81 gatos com FeLV ou FeIV e FIV, esse estudo segregou aleatoriamente os gatos em dois grupos, sendo um deles tratados com IFN ômega na dose 1×10^6 UI / kg q 24h SC por cinco dias consecutivos em 3 séries (0, 14 e 60 dias), já o grupo 2 recebeu placebo nos mesmos dias. Nesse estudo os gatos tratados sobreviveram mais tempo do que os gatos não tratados e também tiveram menos sintomatologia clínica. Os autores do estudo relacionaram seus resultados a capacidade do IFN- ω ajudar a controlar as infecções secundárias que muitas vezes acabam comprometendo e aumentando os índices de mortalidade (DE MARI et al., 2004).

O potencial terapêutico do IFN- ω para pacientes oncológicos foi testado *in vitro*, mostrando-se ter função terapêutica como adjuvante no tratamento de tumores mamários (PENZO et al., 2009), *in vivo* foi testado em gatos com fibrossarcoma e mostrou-se seguro por via SC e intra tumoral, porém não houve diferença estatística entre os animais do estudo (HAMPEL et al., 2007).

Embora haja divergência de resultados a maior parte dos estudos demonstrou que o uso de IFN- ω seja útil, especificamente para doenças virais. Não foi encontrado nenhum estudo utilizando interferon especificamente para o tratamento de afecções bacterianas ou fúngicas, desse modo, não foi possível determinar seu potencial frente a enfermidades causadas por esses agentes etiológicos.

Timomodulina

O timo é um órgão com função biológica relacionada à produção de substâncias proteicas e hormonais, atuando na maturação e diferenciação de células linfoides específicas produzidas pela medula óssea. Devido a sua importante função imunológica desenvolveu-se, partindo do extrato tímico bruto de vitelos, diversos polipeptídios purificados, como a fração V da timosina, fator tímico humoral e fator tímico sérico. Esse princípio ativo foi denominado Timomodulina e atua aprimorando a capacidade de modular e diferenciar a proliferação de células precursoras da medula óssea (FUKUDA, et al., 1999).

Estudos experimentais têm demonstrado capacidade do extrato tímico de induzir à maturação e modular a função das células T. Resultados expressivos foram verificados com a utilização de Timomodulina na prevenção de doenças infecciosas em humanos. Esse fármaco foi empregado e apresentou benefício na prevenção e tratamento de doenças infecciosas recorrentes das vias aéreas superiores e inferiores. Além de seu benefício para diversas condições os estudos sobre toxicidade aguda e crônica, bem como estudos sobre teratologia e embriotoxicidade mostraram completa ausência de efeitos tóxicos da Timomodulina. Assim como os resultados obtidos em testes de mutagenicidade não observaram quaisquer efeitos mutagênicos. Na medicina humana estudos demonstram que ele é um agente imunomodulador, beneficiando o sistema imunitário e com capacidade de modular a diferenciação e a proliferação de células precursoras da medula óssea sem causar efeitos colaterais indesejados (FUKUDA, et al., 1999).

Na medicina veterinária, a dose terapêutica preconizada é de 4mg/kg para cães e 15 mg/GATO (ANDRADE, S. 2016). Seu emprego, na dose de 4mg/kg duas vezes ao dia, foi benéfico em cães imunossuprimidos e leucopênicos (ISRAEL et al., 2014), em felinos foi utilizado como adjuvante ao tratamento de micoses em um gato com FeLV e esporotricose, também cursando com cura da micose (FORLANI et al., 2018). Não foi encontrado nenhum estudo avaliando seus benefícios em animais de companhia.

PIND-ORD

Esse imunomodulador é formulado a partir da estripe viral D1701 do *Parapoxvírus* dos ovinos, seu mecanismo de ação baseia-se na ativação de mecanismos imunes antígeno-independentes podendo auxiliar na diferenciação de células maduras e na proliferação de linfócitos (APPOLINÁRIO; MEGID et al., 2007).

Embora tenham sido relatos resultados positivos em porcos (KYRIAKIS et al., 1998), e cabras (WINNICKA et al., 2000), não foi observado sua eficácia em cães quando o mesmo foi testado para parvovirose (PROKSCH et al., 2014) e papilomatose canina (PROKSCH et al.; 2016). Especificamente em gatos dois estudos foram encontrados, um em FeLV onde não houve diferença significativa entre os animais que receberam o tratamento (HARTMANN et al., 1999; PROKSCH et al., 2016). O segundo avaliou 33 gatos com estomatite crônica tratados por via

oral e os comparou com 39 animais que receberam o tratamento convencional, foi observado melhora significativa nos animais tratados fazendo com que o número de recidivas fosse reduzido de 42% para 13%, contudo os autores do trabalho não expuseram o tratamento convencional utilizado como controle (MAYR et al., 1991).

Dehydroepiandrosterona (DHEA)

A dehydroepiandrosterona é um hormônio esteroide secretado pela glândula adrenal. Sua ação imunomoduladora é creditada ao seu potencial ativador de células B e T e estimulador da produção de importantes citocinas pró-inflamatórias como as IL 1 e 6 e o Fator de Necrose Tumoral. Esse hormônio contribui para manutenção da massa muscular e da densidade óssea impactando diretamente no escore corporal e na qualidade de vida dos pacientes (ABRAMS et al., 2007).

Seu estudo na medicina felina é restrito, uma pesquisa *in vitro* demonstrou que esse hormônio foi eficaz no controle da replicação viral em células infectadas com vírus da FIV (BRADLEY et al., 1995). Outro estudo avaliou o nível desse hormônio em 258 gatos naturalmente infectados com FIV e/ou FeLV demonstrando a redução desse hormônio nos pacientes infectados e sugerindo implicações clínicas negativas tanto pela imunossupressão como pelo catabolismo acarretado pela virose (TEJERIZO et al., 2012).

Em humanos com AIDS também foi verificada redução nos seus níveis, porém a suplementação dessa substância não propiciou efeito antiviral, imunomodulador, nem melhora de estado corporal, desse modo não comprovou ser útil para o uso em humanos com AIDS (ABRAMS et al., 2007). Não foram encontrados estudos avaliando a suplementação de DHEA em viroses em cães.

Levamisol

O Levamisol é uma molécula derivada do tetramisol, um sal solúvel em água criado originalmente como parasiticida, possuindo ação anti-helmíntica sobre nematóides, trematóides, cestóides e protozoários. Sua ação imunomoduladora foi descoberta posteriormente, porém seu mecanismo de ação no sistema imune, especialmente em felinos permanece pouco elucidado. Sabe-se que o Levamisol altera a função dos linfócitos T, monócitos e neutrófilos (CANAL et al., 2004), e que

estimulava a produção de células suprimidas, por essa razão há algumas décadas o Levamisol era prescrito em patologias que cursavam com imunossupressão (BRUNNER, 1980). O efeito imunomodulador só é alcançado com doses elevadas, até 25mg/kg (MELCHERT et al., 2009), o que representa um empecilho terapêutico haja visto que óbitos foram relatados na dose de 40mg/kg, por isso seu uso deve ser ponderado (CANAL et al., 2004).

Apesar do uso recorrente do levamisole como imunomodulador e como adjuvante nas vacinas em pequenos animais (THACKER, 2010) não há relatos científicos de sua eficácia em felinos. Em caninos, no entanto, foi benéfico quando administrado junto a Prednisolona em cães com lúpus eritematoso, nesse estudo observou-se que em 50% dos casos, foi possível reduzir a dose da Prednisolona e manter esses pacientes somente com uma dose diária de Levamisol (DAY, 1999).

Em felinos, MacEwen (1984) conduziu um estudo que avaliou os efeitos do Levamisol como terapia adjuvante a cirurgia, em gatas com neoplasia mamária, a dose administrada foi de 5mg/Kg, três vezes na semana, a terapia foi ineficaz já que não aumentou a sobrevida ou impediu recidivas nos pacientes. Outro dado interessante foi encontrado em um estudo realizado com o intuito de avaliar possíveis efeitos tóxicos do Levamisol em felinos hígidos. Participaram desse estudo nove animais, a dose administrada foi de 25mg/animal, por via oral em dias alternados, durante cinco dias, após esse período e no final do tratamento foram realizadas análises clínicas e laboratoriais não sendo encontrado nenhum efeito imunomodulador, inclusive 22% dos pacientes desenvolveram linfopenia absoluta (MELCHERT et al., 2009). Através de uma análise dos estudos não há evidência da sua atuação como imunomodulador positivo inclusive tendo efeito oposto em um dos estudos avaliados (MELCHERT et al., 2009).

Propionibacterium acnes

O *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) é um bacilo Gram-positivo, pleomórfico, imóvel, presente na microflora cutânea humana, devido sua composição também é chamado de *Corynebacterium parvum*. Após sua administração na forma de suspensão inativada ele é fagocitado pelos macrófagos promovendo assim a síntese de citocinas em especial dos linfócitos T e B contribuindo para a imunidade mediada por células. Além desse efeito ele estimula a atividade de células NK auxiliando o

sistema imunológico na imunidade imediata, em especial contra agentes bacterianos e virais.

Na medicina veterinária ele foi testado em cães com leishmaniose visceral e contribuiu para a redução de alguns sinais clínicos importantes como anorexia e caquexia fazendo com que os autores indicassem seu uso como adjuvante ao tratamento convencional empregado nessa doença (FERREIRA et al., 2014). Outro estudo em cães avaliou seu potencial adjuvante em piodermatites, esse estudo também demonstrou significativa melhora nos pacientes que além do tratamento convencional receberam esse imunomodulador (BECKER et al., 1989). Em modelo murino foi demonstrada maior sobrevivência em camundongos experimentalmente infectados com raiva, a sobrevivência foi creditada ao aumento da atividade das células NK (MEGID; KANENO 2000).

Na espécie felina foram encontrados apenas dois estudos: o primeiro, avaliando gatos com FeLV, demonstrou que o *P.acnes* contribuiu para o aumento de eritrócitos e leucócitos nesses pacientes, esse efeito é particularmente importante nessa doença haja vista que a anemia e a leucopenia estão entre as implicações mais relevantes dessa retrovirose (COX, 1988). O segundo estudo avaliou a eficácia do seu uso isolado ou associado com *interferons* no tratamento da Peritonite Infecciosa Felina. Nesse estudo o seu uso isolado não trouxe benefícios clínicos nem aumentou a sobrevida desses pacientes, porém ao ser associado ao IFN- α fez com que a taxa de sobrevivência desses pacientes aumentasse. Mas não houve diferença estatística na taxa de sobrevivência entre os animais tratados apenas com IFN- α e com a associação IFN- α com *P.acnes* (WEISS et al., 1990). Dificultado a avaliação se o mesmo efetivamente contribuiu no tratamento desses pacientes.

Vitamina E

As membranas celulares das principais células do sistema imunológico são parcialmente compostas por ácidos graxos poli-insaturados. Diversas patologias ou condições contribuem para que o estresse oxidativo supere os mecanismos antioxidantes exógenos e endógenos, acarretando em diversas complicações ao organismo tais como a inibição parcial da comunicação celular, acarretando em prejuízo na cascata de sinalização necessária para o funcionamento adequado do

sistema imunológico. Entre os principais agentes antioxidantes utilizados na medicina veterinária destaca-se a vitamina E (VE).

A vitamina E é um termo usado para denominar um grupo de componentes com atividade biológica de alfa-tocoferol, tais como o tocol e tocotrienol. Em humanos, sabe-se que uma dieta rica em VE reduz a incidência de neoplasias, devido a sua ação antioxidante (YUAN et al., 1995). Corwin & Shloss (1980), sugeriram que altas doses de VE em idosos e crianças, pode aumentar a imunidade mediada por células. Através de estudos experimentais, onde foram transplantadas células de três diferentes tipos de neoplasias (*Erlisch* carcinoma, sarcoma 180 e carcinoma mamário) em camundongos, posteriormente suplementados com Tocotrienol, foi possível constatar um aumento na sobrevivência desses animais. Os autores acreditam que essa substância possui atividade anti-tumoral estimulando diretamente o sistema imunitário do hospedeiro ou ainda por toxicidade direta as células tumorais (GUTHRIE et al., 1994).

Na clínica médica de pequenos animais seu uso como citoprotetor e/ou imunomodulador é extremamente disseminado, principalmente no tratamento de hepatopatias colestáticas e necroinflamatórias e afecções dermatológicas em cães, como a dermatite atópica e a escabiose, porém sem estudos clínicos controlados avaliando a sua eficácia (KAPUN et al., 2013). O único estudo encontrado na espécie felina avaliando seu efeito sobre padrões imunológicos informou que a suplementação por 28 dias com a dose de 225mg/kg em gatos hípidos aumentou a atividade fagocítica e a proliferação de linfócitos nos animais tratados ao compará-los com aqueles não tratados, desse modo sugerindo que pode ser benéfico ao sistema imune dessa espécie (O'BRIEN et al., 2015). Outros dois estudos foram encontrados, porém com enfoque em sua ação na insuficiência renal, tendo resultados distintos, um informou que a VE associada à vitamina C é útil na diminuição do estresse oxidativo renal e desse modo pode retardar a injúria renal nesses pacientes (YU et al., 2006). Outro estudo, mais recente e com maior rigor científico demonstrou que a dose de 30 UI fornecida por três meses não foi eficaz na redução do estresse oxidativo renal, nem auxiliou o hematócrito desses pacientes (TIMMON et al., 2016).

Selênio

Os mecanismos antioxidantes são imprescindíveis para homeostase dos mamíferos, entre suas principais função destaca-se a manutenção do balanço oxidativo, ou seja, garantir que os mecanismos de defesa antioxidante superem o estresse oxidativo. Uma vez que ocorra estresse oxidativo exacerbado, o animal torna-se mais susceptível a condições que variam desde a imunossupressão até ao desenvolvimento de enfermidades graves, como neoplasias.

A primeira linha de defesa antioxidante nos gatos é o sistema de enzimas superóxido desmutase, catalase e glutathionaperoxidase (GSH-Px). O Selênio é um mineral importante na composição do GSH-Px. Doses suplementares de selênio, especialmente associado à VE, tendem a melhorar a resposta imunológica, pois sua deficiência pode afetar tanto a imunidade natural quanto à imunidade adquirida.

Estudos controlados em humanos verificam que a suplementação com selênio e vitamina E conferiu melhora na contagem de leucócitos totais e nas IL 2,4 e 27, sugerindo que seja benéfico para humanos idosos. Na medicina veterinária foi encontrado um experimento em ovelhas que demonstrou que a suplementação com selênio não preveniu pododermatite dos ovinos, mas ajudou no restabelecimento da imunidade ativa e inata que costuma ser prejudicada por essa doença (HALL et al., 2013) discordando de outros autores que não viram benefício imunológico decorrente da suplementação de selênio, mesmo associado a suplementação da vitamina E (STEADALE et al., 2017). Na espécie canina a sua associação com VE mostrou-se melhorar a resposta vacinal e diminuir o parasitismo contra *Taenia hydatigena* (KANDIL et al., 2005).

Em gatos foram encontrados estudos que avaliaram seus níveis e não os relacionaram como capazes de influenciar no hipertireoidismo nessa espécie (FOSTER et al., 2001), outro estudo avaliou sua suplementação em pacientes com doença renal crônica estágio quatro, concluindo que a mesma não trouxe alterações positivas nem negativas para esses pacientes (KROFIČŽEL et al., 2014), não foi encontrado nenhum estudo que avalie seu papel como imunomodulador nessa espécie.

Células Linfócitos T (LTCI)

Esse imunomodulador é composto por proteínas produzidas por células do estroma epitelial do Timo. Ele favorece a ativação de linfócitos T helper, linfócitos

CD4 e na produção de IL 2 e *interferons*. Essas citocinas estimulam células CD8 que são particularmente úteis no combate a células neoplásicas ou infectadas por vírus (GINGERICH, 2008).

Em um estudo com cães com osteoartrite crônica os autores sugeriram que atue como imunomodulador, sendo um substituto viável aos corticosteroides no tratamento dessa doença (EHRENZWEIG et al., 2012).

Na espécie felina realizou-se um experimento *in vitro* com células infectadas pelo vírus da FeLV e constatou sua capacidade de diminuir a taxa de replicação desse vírus. Em um estudo com 11 gatos (cinco controles e seis tratados) esse fármaco foi administrado no dia 0, 14 e 28 e foi possível determinar melhora clínica, aumento significativo na contagem de linfócitos e diminuição da carga viral através da avaliação de células da medula óssea. Outro estudo envolvendo 23 gatos com FeLV ou FIV demonstrou melhora significativa tanto no eritrograma quanto leucograma além de não ter sido relatado efeito colateral relevante em nenhum dos animais tratados (GINGERICH, 2008).

Ômega 3

Ômega-3 é um conjunto de ácidos graxos poliinsaturados que possuem em sua cadeia, uma dupla ligação entre o terceiro e quarto ou sexto e sétimo carbono. Eles são considerados ácidos graxos essenciais, pois os gatos e os cães não podem sintetizá-los e devem ser recebidos pela dieta (NRC, 2006).

Estão inclusos na “família” Ômega-3 os ácidos graxos alfa-linolênico, ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA) (BARBALHO et al., 2011). Os mecanismos de ação benéficos dos ácidos poliinsaturados ainda são muito discutidos. Pesquisadores estudam novos produtos gerados através da ação de processos enzimáticos sob o EPA e o DHA, compostos esses que auxiliam na resolução de processos inflamatórios e que ainda possuem propriedades neuroprotetoras (HAND et al., 2010). Esses compostos foram denominados resolvinas e atuam como substrato para enzimas e reduzem a migração de neutrófilos e citocinas pró-inflamatórias, o que as confere um papel importante na modulação da resposta inflamatória e na imunomodulação (NRC, 2006; BARBALHO et al., 2011; TULL et al., 2009).

Outras propriedades avaliadas são benefícios provindos do Ômega-3 em relação à prevenção de cardiopatias, tanto em humanos, quanto em pequenos animais (FREEMAN, 2010). Um estudo realizado em cães diagnosticados com cardiomiopatia dilatada e insuficiência cardíaca, mostrou que os cães suplementados com 25 mg/kg de EPA e 18 mg/kg de DHA, apresentaram diminuição na produção de interleucina-1 e prostaglandina-E2 (substâncias pró-inflamatórias) e redução da sarcopenia, em comparação aos cães suplementados com placebo (FREEMAN et al., 1998).

Especificamente em felinos a maioria dos benefícios encontrados foram em estudos sobre afecções dermatológicas, litíase vesical (HALL et al., 2017) e na doença renal crônica (SCHERK et al., 2016). Tratando-se de estudos controlados, Corbee (2012) encontrou uma resposta positiva na suplementação de felinos com diagnóstico de osteoartrite. Participaram de seu estudo 10 felinos, que receberam a dose diária de 1,53g de EPA e 0,31g de DHA, durante dez semanas e após esse período, constatou-se melhora significativa nos sinais clínicos.

Quanto ao seu potencial imunomodulador, foi relatado em um estudo com 78 pacientes geriátricos humanos com injúria gastrointestinal grave onde foi observado menor índice de sepse nos pacientes que recebiam Ômega 3 associado ao tratamento convencional (CHEN et al., 2017). Assim como foi observado benefício em pacientes oncológicos humanos associado ao tratamento cirúrgico (MUDGE et al., 2011) e com fármacos antineoplásicos (AL HASHMI et al., 2013). Na medicina veterinária não foi nenhum estudo controlado avaliando sua ação especificamente como imunomodulador.

Bacilo Calmette-guérin (BCG)

Bacilo calmette-guérin é uma cepa atenuada do *Mycobacterium bovis*. Foi desenvolvido inicialmente para o combate a tuberculose. Suas propriedades imunomoduladoras estão relacionadas ao seu efeito potencializador da síntese de citocinas inflamatórias, como *interferons* e interleucina 2, efeito esse que se dá através da ativação de macrófagos. Além de potencializar as citocinas, o BCG também potencializa a fagocitose e respostas mediadas pelos linfócitos T e B (APOLINARIO; MEGID, 2007; BILLER, 2007).

Embora possua efeito antitumoral, esse mecanismo de ação não é completamente elucidado. Sabe-se que a aplicação intravesical, em pacientes com neoplasias de vesícula urinária, causa uma exacerbada resposta inflamatória, o que resulta em uma resposta antitumoral (KNAPP et al., 2005 ; BILLER, 2007).

Na medicina veterinária, injeções intralesionais de BCG obtiveram sucesso no tratamento de carcinoma de células epiteliais em bovinos e de sarcóides em eqüinos (RUTTEN, 1991). Em caninos, não foi observado benefício na administração do BCG intralesional nem intravenoso, em pacientes com tumores mamários ou osteossarcomas. Acredita-se que seus benefícios sejam potencializados quando administrado com outros imunomoduladores (KLEIN et al., 1991).

Em um estudo mais recente, foi administrado o produto LDI-100®, que consiste na associação de BCG com um imunomodulador composto de Gonadotrofina Coriônica Humana, em pacientes caninos que apresentavam mastocitomas. Comparou-se sua ação com o fármaco antineoplásico vimblastina, sendo observada resposta antineoplásica similar a vimblastina, porém com menos neutropenia e toxicidade (HENRY et al., 2007).

Ao final de um estudo onde foi induzido sarcoma viral em felinos, com o intuito de avaliar o efeito imunomodulador do BCG, a diferença na porcentagem de felinos que desenvolveram o sarcoma viral foi mínima entre os grupos que receberam a injeção de BCG e o grupo que recebeu apenas a inoculação do vírus (BACHMAN et al., 1982). Em outro estudo mais recente, foram administradas injeções intratumorais de BCG como terapia adjunta a excisão cirúrgica em gatas com neoplasias mamárias, no entanto não foi constatado maior tempo de sobrevida ou diminuição de recidivas nesses pacientes (MORRIS, 2013). Embora os resultados da terapia imunomoduladora com BCG sejam pouco satisfatórios em felinos, mais estudos devem ser realizados, já que a terapia se mostra eficaz em outras espécies.

Prebióticos

São definidos como componentes alimentares não digeríveis que beneficiam o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e a atividade de uma ou mais bactérias entéricas. Adicionalmente, o prebiótico pode inibir a multiplicação de patógenos, garantindo benefícios adicionais a saúde do indivíduo.

Mananligossacarídeos – MOS

Os mananligossacarídeos são derivados da parede celular da levedura *Sacharomyces cerevisiae* contendo em sua estrutura glucanos, mananos, proteínas, lipídios e quitina. Apresentam capacidade de modular o sistema imunológico e a microbiota intestinal.

O MOS, é capaz de induzir a ativação de macrófagos por ocupar receptores de manose na superfície celular do macrófago e iniciando assim uma reação em cascata que resulta em ativação de mais macrófagos e liberação de citocinas (SILVA, 2006). Além de estimular o sistema imune, o MOS bloqueia sítios de adesão de bactérias resultando em melhora na imunidade por permitir que os patógenos sejam apresentados às células imunes como antígenos atenuados. Acredita-se que o MOS possua também, efeito sobre as células imunes do trato gastrointestinal quando absorvidos nas células M, localizadas no interior das placas de Peyer. Assim estimularia tanto a imunidade sistêmica quanto a entérica.

Na maioria das situações a parede celular de levedura é produzida por *spray dry* (CARCIOFI et al., 2010). Em suínos o seu uso como imunoestimulante é reconhecido, aumentando a concentração de imunoglobulinas no colostro e reduzindo a magnitude dos efeitos nocivos da resposta inflamatória exacerbada frente a desafios bacterianos (HORTA, 2009). Estudos demonstram que cães que consumiram este composto apresentaram aumento na concentração sérica de IgA e na porcentagem de linfócitos sanguíneos e quando consumido juntamente com frutoligossacarídeos encontrou-se também aumento do IgA ilial (SWANSON et al., 2002). Zaine et al. (2010) demonstrou o efeito sobre a imunidade celular em cães suplementados com parede celular de levedura, os quais apresentaram aumento na resposta de hipersensibilidade tardia a uma vacina polivalente, indicando a estimulação da função de linfócitos T auxiliares.

Em gatos, um único estudo foi encontrado, onde houve a inclusão da levedura com metabolitos ativos em sua dieta. Esse estudo foi realizado em animais adultos e hípidos os quais apresentaram modulação benéfica de sua microbiota intestinal. Não foi encontrado nenhum estudo com gatos doentes ou com inferências mais específicas sobre melhora do perfil imunológico.

Frutooligossacarídeos (FOS)

Dentre os frutooligossacarídeos são incluídos a inulina, oligofrutose e frutooligossacarídeos de cadeia curta. Esses compostos realizam a fermentação em ritmos diferentes, porém todos modificam as populações microbianas no intestino e ajudam a impedir a invasão de bactérias patogênicas, através do bloqueio de sítios de ligação facilitando a apresentação de antígenos. Além disso, a utilização demonstrou o aumento da população de bifidobactérias e lactobacilos fecais em cães (SWANSON et al., 2002). Ainda em cães, foi determinada que a adição da combinação de MOS e FOS aumentou a concentração de linfócitos e a concentração de IgG e IgA, porém este aumento na concentração só ocorreu na utilização da combinação MOS e FOS, não tendo eficiência utilizando isoladamente.

Em um estudo que avaliou o efeito da suplementação de Frutooligossacarídeos sobre o sistema imunológico de ratos, demonstrou aumento na concentração das imunoglobulinas IgA, IgG e IgM, melhorando a resposta imune em ratos, apresentando efeitos no aumento da produção de anticorpos por modulação positiva da resposta imune (LEMOS, 2008). Não foram encontrados estudos sobre a utilização em felinos com função imunomoduladora.

Probióticos

Os probióticos são microrganismos que exercem benefícios sobre o hospedeiro, podendo equilibrar o balanço microbiano, enzimático ou estimular mecanismos imunes específicos (BENYACOUB et al., 2003).

Os microrganismos utilizados como probióticos são componentes não patogênicos da microbiota normal, como as bactérias ácido-láticas (*Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Enterococcus*) e leveduras como *Saccharomyces*. O gênero *Bifidobacterium* é frequentemente envolvido nas discussões sobre bactérias ácido-láticas com fins probióticos.

A literatura demonstra os efeitos imunoestimulantes dos probióticos em animais e no homem (CROSS, 2002). Esse efeito pode estar relacionado a capacidade de interação com placas de Peyer e as células epiteliais intestinais, estimulando as células B produtoras de IgA e a migração de células T no intestino (PERDIGÓN & HOLGADO, 2000).

Em um estudo avaliando o efeito de *Saccharomyces boulardii* e *Bacillus cereus* na resposta imune de camundongos à vacinação simultânea com uma bacterina tetravalente de *E.coli* patogênica para suínos e uma vacina contra parvovirose canina. Comprovaram que o uso do probiótico *S. boulardii* induz uma resposta humoral significativamente maior a bactéria e o probiótico *B. cereus* induziu maior titulação contra parvovirose canina (COPPOLA et al., 2003).

Em felinos foi realizado um estudo que avaliou a suplementação com *Enterococcus faecium* (SF68) sobre a resposta imune em filhotes que receberam vacina polivalente. Os filhotes que receberam esse probiótico apresentaram maior porcentagem de linfócitos CD4 do que os filhotes não suplementados (VIER et al., 2007). Outro estudo em gatos acometidos por FIV foi administrado por via oral *Lactobacillus acidophilus*, o qual resultou em um aumento na liberação de citocinas e na porcentagem de leucócitos, sugerindo o potencial uso terapêutico de bactérias probióticas para restaurar a homeostase intestinal (STOEKER, 2013).

Conclusão

Diversos fármacos e nutracêuticos são utilizados como imunomoduladores, embora poucos apresentem estudos clínicos controlados que embasem cientificamente o seu emprego na medicina felina. Entre os fármacos imunomoduladores descritos os com maior sustentação científica foram o IFN- α e IFN- ω felino. Entre os nutracêuticos estudados (ômega 3, pré e próbióticos, vitamina E e selênio) foi possível identificar benefícios em desordens oxidativas e diversas enfermidades como nefropatias, cardiopatias e dermatopatias. Desse modo conclui-se o IFN- α e ω contribuem diretamente em diversas patologias, especialmente as de cunho infeccioso, já os nutracêuticos podem ter uma função indireta, ajudando a reestabelecer a homeostase do sistema imune.

Referências Bibliográficas

ABRAMS, D. I.; SHADE, S. B.; COUEY, P.; MCCUNE, J. M.; LO, J.; BACCHETTI, P.; CHANG, B.; EPLING, L.; LIEGLER, T.; GRANT, R. M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on HIV replication and host immunity: a randomized placebo-controlled study. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.23, n.1, p.77-85, 2007.

AL HASHMI, S.; SADEGHI, B.; HASSAN, Z.; ABEDI-VALUGERDI, M.; LINDSKOG, M.; HASSAN, M. Omega-3 from fish oil augments GVHD through the enhancement of chemotherapy conditioning regimen and selective FoxP3 depletion. **Bone Marrow Transplantation**, v.48, n.6, p.843-8, 2013.

APPOLINÁRIO, M. C.; MEGID, J. Uso de imunomoduladores nas enfermidades infecciosas dos animais domésticos. **Semina: Ciências Agrárias**, v.28, n.3, p. 437-448, 2007.

BACHMAN, D.; COCKERELL, G. L.; DE NORONHA, F.; RAPP, H. J. Effect of bacille Calmette-Guerin immuno therapy on feline sarcoma virus-induced neoplasms in the cat. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n.3, p.475-480, 1982.

BALLIN, A. C.; SCHULZ, B.; HELPS, C.; SAUTER-LOUIS, C.; MUELLER, R. S.; HARTMANN, K. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. **The Veterinary Journal**, v.202, n.3, p.466-470, 2014.

BARBALHO, S. M.; BECHARA, M. D.; QUESADA, K. R.; GOULART, R. A. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.44, n.3, p.234-40, 2011.

BECKER, A. M.; JANIK, T. A.; SMITH, E. K.; SOUSA, C. A.; PETERS, B. A. Propionibacterium acnes immunotherapy in chronic recurrent canine pyoderma. An adjunct to antibiotic therapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.3, n.1, p.26-30, 1989.

BENYACOUB, J.; CZARNECKI-MAULDEN, G. L.; CAVADINI, C. et al. Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. **The Journal of Nutrition**, v. 133, p. 1158- 1162, 2003.

BILLER, B. J. Cancer Immunotherapy for the Veterinary Patient. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.37, p.1137-1149, 2007.

BRADLEY, W. G.; KRAUS, L. A.; GOOD, R. A.; DAY, N. K. Dehydroepiandrosterone inhibits replication of feline immunodeficiency virus in chronically infected cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.46, n.1-2, p.159-168, 1995.

BRUNNER, C. J. Immunomodulatory Effects of Levamisole. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.176, n.10, p.1159-1162, 1980.

CANAL, I. H.; CANAL, R. B.; DIDIANO, J. M. Levamisol - Vermífugo e imuno modulador: antigo e eficaz - Uma revisão bibliográfica e indicações de uso. **Revista Eletrônica de Veterinária REDVET**, v.5, n.7, 2004.

CHEN, H.; WANG, W.; HONG, C.; ZHANG, M.; HONG, Y.; WANG, S.; ZHANG, H. Omega-3 Fish Oil Reduces Mortality Due to Severe Sepsis with Acute Gastrointestinal Injury Grade III. **Pharmacognosy Magazine**, v.13, n.51, p.407-412, 2017.

CHIU, E. S.; HOOVER, E. A.; VANDEWOUDE, S. A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. **Viruses**, v.10, n.1, e29, 2018.

CORBEE, R. J.; BARNIER, M. M. C.; VAN DE LEST, C. H. A.; HAZEWINKEL, H. A. W. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v.97, n.5, p.846-53, 2013.

COPPOLA, M. M.; CONCEIÇÃO, F. R.; GIL-TURNES, C. Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus var. toyoi* on the humoral and cellular response of mice to vaccines. **Food and Agricultural Immunology**, v.16, 2004.

CROSS, M. L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v.34, n.4, p.245-253, 2002.

DAY, M. J. **Clinical immunology of the dog and cat**. Ames (IA): Iowa State University Press; 1999.

DE MARI, K.; MAYNARD, L.; SANQUER, A.; LEBREUX, B.; EUN, H. M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, p.477-482, 2004.

EHRENZWEIG, J., JONES, W., BELEW, C., GOLDBERG, M. E. Lymphocyte T-Cell immunomodulator (LTCI), a potent immune modulating biologic, exhibits safety and efficacy in the pain management of dogs with moderate-severe osteoarthritis. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.10, n.4, p.281- 288, 2012.

FENIMORE, A.; CARTER, K.; FANKHAUSER, J.; HAWLEY, J. R.; LAPPIN, M. R. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.8, p.603-11, 2016.

FERREIRA, J. H. L.; SILVA, L. S.; LONGO-MAUGÉRI, I. M.; KATZ, S.; BARBIÉRI, C. I. Use of a Recombinant Cysteine Proteinase from *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* for the Immunotherapy of Canine Visceral Leishmaniasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.8, n.3, e2729, 2014.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; KEHAYIAS, J. J.; ROSS, J. N. JR.; MEYDANI, S. N.; BROWN, D. J.; DOLNIKOWSKI, G. G.; MARMOR, B. N.; WHITE, M. E.; DINARELLO, C. A.; ROUBENOFF, R. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.12, p.440-448, 1998.

FREEMAN, L. M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p.462–470, 2010.

FORLANI, S. G; BRITO, A.R; SALAME, S. J; REIS, A. NOBRE, M. Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV - relato de caso. *Clínica Veterinária*. N.137, p.58-64. 2018

FUKUDA, Y.; JORDÃO-NEVES, B. M.; DA-CUNHA, J.; MANGABEIRA, P. L. Assessment of efficacy and safety of thymomodulin (Leucogen®) in the prevention of recurrent otitis media and recurrent tonsillitis [Estudo clínico-imunológico da eficácia de timomodulina (Leucogen®) na otite média aguda recorrente e na amigdalite de repetição]. **Pediatria Moderna**, n.XXV, v.10, p.828-834, 1999.

GIL, S.; LEAL, R. O.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPÚLVEDA, N.; SIBORRO, I.; CRAVO, J.; CARTAXEIRO, C.; TAVARES, L. M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research in Veterinary Science**, v.94, n.3, p.753-63, 2013.

GOLDSBY, R. A.; KINDT, T. J.; KUBY, J.; OSBORNE, B. A. **Immunology**. W. H. Freeman; 5th Ed, p.603, 2008.

Haid, C.; Kaps, S.; GÖNCZI, E.; HÄSSIG, M.; METZLER, A.; SPIESS, B. M.; RICHTER, M. Pretreatment with feline interferon omega and the course of subsequent infection with feline herpesvirus in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n.5, p.278-284, 2007.

HALL, J. A.; VORACHEK, W. R.; STEWART, W. C.; GORMAN, M. E.; MOSHER, W. D.; PIRELLI, G. J.; BOBE, G. Selenium supplementation restores innate and humoral immune responses in footrot-affected sheep. **PLoS One**, v.8, n.12, e82572, 2013.

HALL, J. A.; BROCKMAN, J. A.; DAVIDSON, S. J.; MACLEAY, J. M.; JEWELL, D. E. Increased dietary long-chain polyunsaturated fatty acids alter serum fatty acid concentrations and lower risk of urine stone formation in cats. **PLoS One**, v.12, n.10, e0187133, 2017.

HAMPEL, V.; SCHWARZ, B.; KEMPF, C.; KÖSTLIN, R.; SCHILLINGER, U.; KÜCHENHOFF, H.; FENSKE, N.; BRILL, T.; HIRSCHBERGER, J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.6, p.1340-1346, 2007.

HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, B. J. **Small Animal Clinical Nutrition**. 5th Ed., Mark Morris Institute, 2011.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE (ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders, p 108–136, 2012.

HARTMANN, K. Efficacy Of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats What does the current literature tell us? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p.925–939, 2015. HENRY, C. Clinical comparison of LDI-100, a preparation containing human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin, to single-agent vinblastine for the treatment of canine mast cell tumors. **Veterinary Cancer Society Annual Conference. Pine Mountain (GA)**, p.19–22, 2006.

HORTA, F. D. C. **Avaliação do desempenho de Suínos Alimentados com Mananoligossacarídeos (MOS)**. Tese de doutorado - Universidade de São Paulo (USP), 2009.

HOSIE, M. J.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; LLORET, A.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline immuno - deficiency. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p.575–584, 2009.

ISHIDA, T.; SHIBANAI, A.; TANAKA, S.; UCHIDA, K.; MOCHIZUKI, M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.6, n.2, p.107-9, 2004.

ISRAEL, C. B. **Avaliação clínica e laboratorial de cadelas portadoras de neoplasia mamárias submetidas à quimioterapia adjuvante com gencitabina associada a carboplatina após mastectomia.** Dissertação de mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.

KANDIL, O. M.; ABOU-ZEINA, H. A. Effect of parenteral vitamin E and selenium supplementation on immune status of dogs vaccinated with subunit and somatic antigens against *Taenia hydatigena*. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, v.35, n.2, p.537-50, 2005.

KLEIN, W. R.; RUTTEN, V. P.; STEERENBERG, P. A.; RUITENBERG, E. J. The present status of BCG treatment in the veterinary practice. *In Vivo*, v.5, n.6, p.605–8, 1991.

KROFIČŽEL, M.; TOZON, N.; NEMEC SVETE, A. Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v.28, n.1, p.130-136, 2014.

LAPIN, R. M. **Infecções micóticas multissistêmicas.** In: Nelson e Couto. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Saraiva, 5ª Ed., p.1356-1365, 2015.

LEAL, R. O.; GIL, S.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPÚLVEDA, N.; NIZA, M. M.; TAVARES, L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. *Research in Veterinary Science*, v.99, p.87–95, 2015.

LEMOS, A. C. G. **Efeito da suplementação de frutooligosacarídeos (FOS) sobre o sistema imunológico: estudo em ratos.** Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos, 2008.

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.

LUTZ, H.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; HOSIE, M. J.; LLORET, A.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v.11, n.7, p.565-574, 2009.

MACEWEN, E. G.; HAYES, A. A.; MOONEY, S.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J.; PASSE, S.; HARDY, W. D. JR. Evaluation of effect of levamisole on feline mammary cancer. **Journal of Biological Response Modifiers**, v.3, n.5, p.541-546, 1984.

MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. S.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. K.; GARRIDO, L. H. A. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato de primeiro caso no estado de Alagoas. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.38, n.2, p.490-498, 2014.

MAYR, B.; DEININGER, S.; BÜTTNER, M. Treatment of chronic stomatitis of cats by local paramunization with PIND-ORF. **Zentralbl Veterinarmed**, v.38, n.1, p.78-80, 1991.

MEGID, J.; KANENO, R. Natural killer activity in mice infected with rabies virus and submitted to P. acnes (Propionibacterium acnes) as immunomodulator. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v.23, n.2, p.91-97, 2000.

MEINERZ, A.R.M. ANTUNES, T. A.; SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. S.; RENATA OSÓRIO DE FARIA, MARLETE BRUM CLEFF, M. B.; GOMES, F. R.; NOBRE, M. O.; DILMARA REISCHAK, D.; SCHUCH, L. F. D.; MEIRELES, M. C. A. Frequência do vírus da leucemia felina (VLFe) em felinos domésticos (Felis catus) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, v.11, n.1, p.90-93, 2010.

MELCHERT, A.; NOGUEIRA, R. M. B.; LAPOSY, C. B.; BARRACAR, K. C.; FERREIRA, F. L. Clínica, eletrocardiografia e análise laboratorial de gatos tratados com levamisol. **Archives of Veterinary Science**, v.14, n.3, p.128-133, 2009.

MORRIS, J. Mammary Tumours in the Cat: Size matters, so early intervention saves lives. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, p.391, 2013.

MUDGE, L.; ISENRING, E.; JAMIESON, G. G. Immunonutrition in patients undergoing esophageal cancer resection. **Diseases of the Esophagus**, v.24, n.3, p.160-165, 2011.

NRC. 2006. **Nutrient Requirements of Dogs and Cats**. Natl. Acad. Press, Washington, DC.

OBERT, L. A.; HOOVER, E. A. Early pathogenesis of transmucosal feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Virology**, v.76, n.12, p.6311-6322, 2002.

O'BRIEN, T.; THOMAS, D. G.; MOREL, P. C.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J. Moderate dietary supplementation with vitamin E enhances lymphocyte functionality in the adult cat. **Research in Veterinary Science**, v.99, p.63-9, 2015.

PEDRETTI, E.; PASSERI, B.; AMADORI, M.; ISOLA, P.; DI PEDE, P.; TELERA, A.; VESCOVINI, R.; QUINTAVALLA, F.; PISTELLO, M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.109, p.245–254, 2006.

PENZO, C.; ROSS, M.; MUIRHEAD, R.; ELSE, R.; ARGYLE, D. J. Effect of recombinant feline interferon-omega alone and in combination with chemotherapeutic agents on putative tumour-initiating cells and daughter cells derived from canine and feline mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, n.7, v.4, p.222-229, 2009.

PERDIGÓN, G.; HOLGADO, A. P. R. Mechanisms involved in the immunostimulation by lactic acid bacteria. **Probiotics**, p.213-233, 2000.

PROKSCH, A. L.; UNTERER, S.; TRUYEN, U.; HARTMANN, K. Efficacy of the paramunity inducer PIND-ORF in the treatment of canine parvovirus infection. **The Veterinary Journal**, v.202, n.2, p.340-347, 2014.

PROKSCH, A. L.; HARTMANN, K. Application of paramunity inducers in small animal practice. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, v.44, n.2, p.129-134, 2016.

RUTTEN, V. P.; KLEIN, W. R.; DE JONG, W. A.; MISDORP, W.; STEERENBERG, P. A.; DE JONG, W. H.; DEN OTTER, W.; RUITENBERG, E. J. Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinoma by repeated intralesional injections of live bacillus Calmette-Guerin (BCG) or BCG cell walls. **Cancer Immunol Immunother**, v.34, n.3, p.186–90, 1991.

SCHERK, M. A.; LAFLAMME, D. P. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Con View. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.46, n.6, p.1067-1094, 2016.

SILVA, V. K. **Extrato de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) e prebiótico na dieta pré-inicial para frangos de corte criados em diferentes temperaturas**. 2006. 151f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

SILVA, D. T.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; CHAVES, A. R.; CAVALCANTI, M. C. H.; SILVA, J. N.; SCHUBACH, T. M. P. Esporotricose conjuntival felina. **Aca Scientiae Veterinarie**, v.36, n.2, p.181-184, 2007.

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.

STEADALE, S.; BROOMFIELD, S.; CURRIE, A.; HANCOCK, S.; KEARNEY, G. A.; LEI, J.; LIU, S.; LOCKWOOD, A.; SCANLAN, V.; SMITH, G.; THOMPSON, A. N. Supplementation of Merino ewes with vitamin E plus selenium increases α -tocopherol and selenium concentrations in plasma of the lamb but does not improve their immune function. **Animal**, v.24, p.1-9, 2017.

SWANSON, K. S.; GRIESHOP, C.M.; FLICKINGER, E.A.; BAUER, L.L.; HEALY, H.P.; DAWSON, K.A.; MERCHEN, N.R.; FAHEY JUNIOR, G.C. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentration of protein catabolites in the large bowel of dogs. **Journal of Nutrition**, v.132, p.980–989, 2002.

TEJERIZO, G.; DOMÉNECH, A.; ILLERA, J. C.; SILVÁN, G.; GÓMEZ-LUCÍA, E. Altered plasma concentrations of sex hormones in cats infected by feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. **Domestic Animal Endocrinology**, v.42, n.2, p.113-120, 2012.

THACKER, E. L. Immunomodulators, Immunostimulants, and Immunotherapies in Small Animal Veterinary Medicine. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, p.473–483, 2010.

TIMMONS, R. M.; WEBB, C. B. Vitamin E supplementation fails to impact measures of oxidative stress or the anaemia of feline chronic kidney disease: a randomised, double-blinded placebo control study. **Veterinary Medicine and Science**, v.2, n.2, p.117-124, 2016.

TULL, S. P.; YATES, C. M.; MASKREY, B. H.; O'DONNELL, V. B.; MADDEN, J.; GRIMBLE, R. F.; CALDER, P. C.; NASH, G. B. Omega-3 Fatty Acids and Inflammation: Novel Interactions Reveal a New Step in Neutrophil Recruitment. **PLOS Biology**, v.25, 2009.

VEIR, J. K.; KNORR, R.; CAVADINI, C.; SHERRILL, S. J.; BENYACOU, J.; SATYARAJ, E.; LAPPIN, M. R. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. **Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine**, v.8, n.4, p.229-238, 2007.

WEISS, R. C.; COX, N. R.; OOSTROM-RAM, T. Effect of interferon or Propionibacterium acnes on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.51, n.5, p.726-33, 1990.

WEISS, R. C.; CUMMINS, J. M.; RICHARDS, A. B. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, p.1477–1481, 1991.

WINER, J. N.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Veterinary Science**, v.3, p.54, 2016.

WINNICKA, A.; KLUCINSKI, W.; KAWIAK, J.; HOSER, G.; SIKORA, J. Effect of Baypamun on blood leucocytes in normal and dexamethasone treated goats. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v.47, n.7, p.385-94, 2000.

YU, S.; PAETAU-ROBINSON, I. Dietary Supplements of Vitamins E and C and β -Carotene Reduce Oxidative Stress in Cats with Renal Insufficiency. **Veterinary Research Communications**, v.30, n.4, p.403-413, 2006.

YUAN, J. M.; Q-S WANG, Q. S.; RK ROSS, R. K.; BE HENDERSON, B. E.; YU, M. C. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. **British Journal of Cancer**, v.71, p.1353–1358, 1995.

ZAINE, L.; MONTI, M.; VASCONCELLOS, R. S.; CARCIOFI, A. C. Immunomodulatory nutraceuticals with potential clinical use for dogs and cats. **Semina Ciências Agrárias**, v.35, n.4, p.2513-2530, 2014.

2.3 Artigo 3

Associação de timomodulina na terapia de gatos com esporotricose cutânea disseminada: um estudo prospectivo

Gustavo Soares Forlani; Jéssica Paola Salame; Risciela Salardi Alves de Brito; Isabel Martins Madrid; Fabio Raphael Pascoti Bruhn; Márcia de Oliveira Nobre

Será submetido a revista Ciência Rural

1 **Associação de timomodulina na terapia de gatos com esporotricose cutânea**
2 **disseminada: um estudo prospectivo**

3
4 **Association of thymomodulin in the therapy of cats with disseminated cutaneous**
5 **sporotrichosis: a prospective study**

6
7 **Gustavo Soares Forlani^I Jéssica Paola Salame^I Risciela Salardi Alves de Brito^I**
8 **Isabel Martins Madrid^I Fabio Raphael Pascoti Bruhn^{II} Márcia de Oliveira**
9 **Nobre^{III}**

10
11 **RESUMO**

12 A esporotricose é uma das micoses de maior relevância na medicina veterinária, tanto
13 pelas suas implicações ao gato como pelo seu potencial zoonótico. A atual diretriz terapêutica
14 com maior taxa de sucesso é a associação de itraconazol (ITL) com iodeto de potássio (KI). O
15 aspecto imunológico do gato representa um fator determinante sobre o seu prognóstico. Trinta
16 e um gatos com esporotricose cutânea disseminada foram segregados em dois grupos, o grupo
17 1 (G1) tratado com ITL, KI associada à timomodulina e o grupo 2 (G2) apenas ITL e KI.
18 Foram avaliadas a resposta clínica aos diferentes tratamentos, levando em consideração a taxa
19 de sobrevivência, tempo de resposta das lesões e progressão do escore de condição corporal.
20 O G1 apresentou significativa maior taxa de sobrevivência (93,6%) que o G2 (53%), além
21 disso, os pacientes do G1 apresentaram melhora dos parâmetros clínicos mais precocemente
22 que o G2, especialmente relacionados à remissão dos sinais extra cutâneos e o progresso do

^I Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária (FV), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário s/n, Pelotas, RS 96010-900, Brasil

^{II} Departamento de Veterinária Preventiva, Faculdade de Veterinária (FV), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário s/n, Pelotas, RS 96010-900, Brasil

^{III} Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Veterinária (FV), Universidade Federal de Pelotas (UFPel), Campus Universitário s/n, Pelotas, RS 96010-900, Brasil

1 escore de condição corporal, sendo ambos os fatores associados estatisticamente ao melhor
2 prognóstico ($p < 0,02$). Sendo assim, a associação da timomodulina ao ITL e KI melhora o
3 prognóstico de gatos com esporotricose cutânea disseminada.

4 **Palavra-chave:** estudo clínico; imunomoduladores; medicina felina; *Sporothrix schenckii*;
5 zoonose.

7 **ABSTRACT**

8 Sporotrichosis is one of the most relevant mycoses for cats, both for its implications for the
9 cat and for its zoonotic potential. The current therapeutic guideline with the highest success
10 rate is the association of itraconazole (ITL) with potassium iodide (KI). The immunological
11 aspect of the cat represents a determinant factor on its prognosis, so the therapeutic potential
12 of immunomodulatory drugs such as thymomodulin should be evaluated. Thirty-one cats with
13 disseminated cutaneous sporotrichosis were segregated into two groups, with G1 treated with
14 ITL, KI associated with thymomodulin and G2 with only ITL and KI. G1 presented a
15 significantly higher survival rate (93.6%) than G2 (53%); in addition, G1 patients showed
16 improvement in early clinical parameters than G2, especially related to the remission of extra
17 cutaneous signs and the score body, both factors being associated with the best prognosis.
18 Association of thymomodulin to ITL and KI improves the prognosis of cats with disseminated
19 cutaneous sporotrichosis and has no additional side effects.

20 **Key words:** clinical study; immunomodulators; feline medicine; *Sporothrix schenckii*;
21 zoonosis.

23 **INTRODUÇÃO**

24 Esporotricose é uma doença presente em todos os continentes do mundo,
25 caracterizando-se como uma micose subcutânea causada por fungos do complexo *Sporothrix*

1 *schenckii*, sendo no Brasil o *S. brasiliensis* o mais prevalente (LOPES et al., 2011). Seu
2 caráter infeccioso ocorre principalmente através de arranhaduras e/ou mordeduras de gatos
3 infectados (GREMIÃO, 2015). O número de pessoas e animais acometidos, no Brasil,
4 aumentou vertiginosamente nos últimos anos (PEREIRA et al., 2014). O incremento da
5 prevalência se deve a múltiplos fatores, tais como a dificuldade na realização do tratamento,
6 duração, potencial zoonótico, além do elevado número de gatos não domiciliados ou semi-
7 domiciliados com a doença. Os fatores anteriormente citados contribuem para que a
8 esporotricose seja classificada como um problema de saúde pública no Brasil, especialmente
9 alarmante no Brasil (MADRID, et al., 2010; PEREIRA et al., 2014).

10 A manifestação clínica geralmente inicia-se com uma lesão de padrão ulcerativo e/ou
11 nodular no local da inoculação e, se não tratada, tende a progredir para lesões cutâneas
12 disseminadas e, nos casos mais graves, desenvolvendo a forma generalizada, afetando
13 pulmões, fígado e ossos. Particularmente no paciente felino as lesões tipicamente apresentam
14 maior carga fúngica e predisposição a formação de granulomas incapazes de debelar e conter
15 a disseminação da doença. Além disso, sabe-se que a redução das células CD8⁺ e falhas na
16 resposta imune celular do paciente felino desempenha papel fundamental nessa enfermidade
17 (MIRANDA et al., 2013; MIRANDA et al., 2015).

18 Considerando o papel da imunidade celular e da modulação da inflamação
19 granulomatosa, fármacos que auxiliem a resposta imune podem ser particularmente benéficos
20 para esses pacientes. A timomodulina, um extrato tímico que promove a modulação dos
21 linfócitos T e B, contribui para a ação de células de defesa necessárias para o controle de
22 micoses, tais como neutrófilos, linfócitos e macrófagos (ANDRADE, 2017; FORLANI, et al.,
23 2018). Ressalta-se que o uso de imunomodulares ainda é um tópico controverso na medicina
24 felina, pois são escassos os estudos clínicos controlados avaliando a eficácia dos mesmos em
25 gatos (ZAINE et al., 2014).

1 O objetivo desse estudo foi avaliar, através de um estudo clínico prospectivo, a
2 eficácia da associação da timomodulina ao itraconazol e ao iodeto de potássio no tratamento
3 da esporotricose cutânea disseminada em gatos naturalmente infectados.

4 5 **MATERIAL E MÉTODOS**

6 *Diagnóstico e critérios de inclusão e exclusão*

7 Esse estudo de coorte observacional foi aprovado pelo Comitê de Ética em
8 Experimento Animal (CEEA/UFPel 8442) e desenvolvido na região sul do Brasil no período
9 de 2016-2018. Gatos com lesões compatíveis com esporotricose foram submetidos à coleta de
10 exsudato, com auxílio de *swab* estéril, e o material enviado para cultura fúngica. As amostras
11 foram semeadas nos meios Ágar Sabouraud dextrose acrescido de Cloranfenicol e
12 Ciclohexamida, incubados a 25°C e a 37°C para confirmação diagnóstico (REIS et al., 2016).

13 Após a confirmação da doença, os gatos foram classificados no dia do início da terapia
14 (M0), de acordo com a distribuição das lesões conforme SCHUBACH et al. (2004) e REIS et
15 al. (2016), sendo considerada cutânea localizada (L1) quando havia lesão cutânea em um
16 único local; (L2) quando havia lesão cutânea em dois lugares não contínuos e cutânea
17 disseminada (L3) quando apresentava lesão em três locais não contínuos.

18 Os critérios de inclusão do paciente nesse estudo foram: no momento diagnóstico ser
19 classificado como L3 e não apresentar sinais clínicos de outras doenças, nem idade inferior a
20 um ano. Foram excluídos do estudo os pacientes idade inferior de um ano, classificados no
21 momento do diagnóstico como L1 ou L2 ou que apresentassem outras doenças ou sinais
22 clínicos sugestivos da fase clínica da FIV e/ou FeLV, como: hematócrito <20% e ou
23 hemoglobina 4g/100ml, leucopenia, linfopenia ou qualquer tipo de neoplasia (HOSIE et
24 al.,2009; LUTZ et al., 2009).

1 ***Grupos experimentais***

2 Os 31 animais selecionados foram aleatoriamente distribuídos por sorteio em grupo 1
3 (G1) e grupo 2 (G2). O G1 foi composto por 16 gatos que receberam o tratamento antifúngico
4 (itraconazol 100mg/gato + iodeto de potássio 5mg/kg) acrescido de timomodulina 4mg/kg, já
5 o G2, foi o grupo controle, composto por 15 animais que receberam o tratamento antifúngico
6 (itraconazol 100mg/gato + iodeto de potássio 5mg/kg). Os fármacos utilizados nesse estudo
7 foram itraconazol (EMS), timomodulina (Leucogen) e o iodeto de potássio formulado em
8 farmácia de manipulação. Todas as medicações, em ambos os grupos, foram administradas
9 uma vez ao dia até o término do tratamento (30 dias após a remissão completa das lesões) ou
10 óbito. Todos os animais desse estudo foram alimentados Ad libitums com ração super
11 premium para gatos adultos. No decorrer do tratamento foram realizadas avaliações
12 periódicas e nos animais que apresentaram aumento das enzimas alanina aminotransferase
13 (ALT) e/ou fosfatase alcalina (FA) foi instituída terapia hepatoprotetora com silimarina,
14 manipulada, na dose de 30 mg/kg, uma vez ao dia, até o término do tratamento antifúngico
15 (REIS et al., 2016).O critério para a cura clínica foi à cicatrização com reepitelização das
16 lesões cutâneas/ mucosas e a remissão dos sinais clínicos inicialmente apresentados conforme
17 critérios utilizados por REIS et al., (2016).

18

19 ***Avaliações clínicas***

20 Os animais com diagnóstico micológico confirmado foram avaliados no dia do início
21 da terapia (M0), 5 a 7 semanas (M1) e de 13 a 15 semanas de terapia (M2).

22 A presença ou ausência de sinais extracutâneos foi verificada em todos os animais.
23 Sendo considerada presença de sinal extracutâneo quando uma ou mais das seguintes
24 características estava presente: linfadenopatia, sinais respiratórios e/ou mucosas

1 comprometidas (REIS et al., 2016). O escore de condição corporal foi avaliado nos diferentes
2 momentos de avaliação variando de 1 a 9 (LAFLAMME, 1997).

3 A evolução das lesões foi classificada em cura clínica (quando houve regressão total
4 das lesões), melhora parcial (quando houve regressão do número ou extensão das lesões)
5 estabilização (quando não houve progresso nem piora das lesões) e piora quando houve
6 aumento do número ou extensão das lesões ou óbito. Indicou-se o exame de necropsia em
7 todos os pacientes que vieram a óbito durante esse estudo, sendo realizadas quando
8 autorizadas pelo tutor.

9

10 *Aspectos zoonóticos*

11 O potencial zoonótico da doença e os cuidados de manejo foram informados aos
12 tutores no primeiro atendimento. Foi recomendado isolar o gato do convívio com outros
13 animais, evitar a manipulação do animal e utilizar luvas descartáveis toda vez que
14 manipulassem os mesmos, administrar as medicações através de aplicadores veterinários e se
15 necessário utilizar uma toalha para contenção mecânica. Durante os momentos de avaliação
16 (M0, M1 e M2) questionou-se aos tutores se algum humano que convivia com o gato
17 infectado apresentou lesões compatíveis com esporotricose. Nos casos onde a resposta foi
18 afirmativa foi orientado que o mesmo procurasse atendimento médico.

19

20 *Avaliações hematológicas, bioquímicas e FIV e FeLV*

21 Colheitas de amostras sanguíneas foram realizadas em M0, M1 e M2 para avaliação
22 do hemograma e análises bioquímicas: ALT, FA, ureia e creatinina. Ainda no dia 0 foi
23 realizada imunocromatografia (ALERE®) para FIV e FeLV.

24

25 *Análises estatísticas*

1 Para comparar a eficácia dos tratamentos administrados ao G1 e ao G2, em relação às
2 proporções das variáveis qualitativas, sobrevivência ou óbito, progresso ou piora de escore
3 corporal, presença ou ausência de sinais extra cutâneos, entre os grupos, foi aplicado o teste
4 exato de Fisher.

5 Para a comparação entre os parâmetros laboratoriais entre G1 e G2, expressos por
6 meio de variáveis quantitativas entre os grupos e avaliados ao longo do tempo (M0, M1 e
7 M2), foram aplicados modelos de Anova com medidas repetidas no tempo. Foram
8 considerados os pressupostos necessários à utilização desses modelos, avaliados a partir dos
9 testes de normalidade dos erros de Shapiro-Wilk, homocedasticidade de Levene e esfericidade
10 de Mauchly sobre as variáveis endógenas incluídas no modelo em cada uma das avaliações
11 (PESTANA; GAGEIRO, 2008). Nos casos em que não se observou esfericidade, foram
12 utilizadas as correções do teste F de épsilon de Huynh-Feldt ou o critério de Greenhouse-
13 Geiser. Estes testes foram aplicados nos diferentes modelos presentes no estudo. Todas as
14 análises estatísticas foram realizadas por meio do pacote estatístico SPSS® 20.0,
15 considerando um nível mínimo de significância de 95%.

16

17 **RESULTADOS**

18 Esse estudo contou com 31 gatos, sendo 16 incluídos no G1 e 15 no G2, os grupos
19 foram predominantemente compostos por gatos machos e não castrados, sendo o G1
20 composto por 10 gatos machos e seis fêmeas, já o G2 foi composto por 12 machos e três
21 fêmeas. A maior parte dos gatos era jovem, sendo a idade média dos felinos do G1 dois anos
22 (1 a 8 anos) e do G2 três anos (1 a 10anos). Dados epidemiológicos completos podem ser
23 conferidos na tabela 1.

24

25 *Avaliações clínicas*

1 Todos os felinos incluídos nesse estudo apresentavam com três ou mais lesões não
2 contínuas, sendo classificados como L3 (esporotricose cutânea disseminada) (SCHUBACH et
3 al., 2004 ; REIS et al., 2016). Na avaliação inicial (M0) 11 gatos (68,7%) do G1 e 11 gatos
4 (73,3%) do G2 apresentavam sinais extra cutâneos (rinorréia, linfadenite, mucosas acometidas
5 e/ou lesões nos testículos).

6 O acompanhamento clínico dos gatos do G1, após 5 a 7 semanas de tratamento (M1),
7 demonstrou que um paciente (6,2%) apresentou piora e veio a óbito, seis (37,5%)
8 apresentaram cura clínica, um (6,2%) sem progresso ou piora significativa e oito (50%) com
9 diminuição no número ou extensão das lesões, caracterizando melhora clínica. Na terceira
10 avaliação, realizada entre 13 e 15 semanas (M2), dois pacientes (12,5%) foram classificados
11 como estáveis, e sete (43,7%) obtiveram remissão total das lesões (Figura 1). Desta forma ao
12 término de 15 semanas, 13 pacientes do G1 obtiveram cura clínica, dois melhora porém sem
13 cura clínica e um paciente veio a óbito.

14 O acompanhamento dos animais do G2 em M1 demonstrou que sete (43,7%) pacientes
15 apresentaram piora nas lesões e vieram a óbito, dois (13,3%) apresentaram cura clínica e seis
16 (40%) melhora clínica. Na terceira avaliação (M2), dos seis gatos que ainda apresentavam
17 sinais clínicos, quatro (26,6%) apresentaram cura clínica (Figura 2) e dois (13,3%) estavam
18 com lesões sem progresso digno de nota, sendo classificados como estáveis. Ao término de 15
19 semanas, seis pacientes obtiveram cura clínica, dois melhora clínica e sete vieram a óbito.

20 A análise do escore de condição corporal dos pacientes em M0 demonstrou que entre
21 os animais do G1 nove (56,3%) estavam magros (ECC3) e sete (43,7%) estavam com escore
22 corporal apropriado (ECC5). Enquanto no G2, um animal (6,6%) foi classificado como ECC
23 1, oito (53%) com ECC 3 e seis (40%) com ECC 5. Ao comparar em M2 a evolução do ECC
24 entre os gatos do G1 com os gatos do G2, constatou-se significativamente que mais gatos do
25 G1 progrediram seu ECC ($P<0,02$). Nesse grupo foi observado que sete animais (46,6%)

1 apresentaram evolução do ECC 3 para 5, um animal (6,6%) do ECC 5 pra 7 e os demais
2 permaneceram com escore corporal inicial. Enquanto no G2, dois animais (13,3%)
3 apresentaram evolução de escore corporal 3 para 5, um animal (6,6%) apresentou regressão
4 do ECC 3 para 1, e os demais permaneceram com o escore corporal inicial. Demais dados e
5 suas respectivas análises estratificadas podem ser observados na tabela 2.

6 Durante esse estudo um gato (6,2%) do G1 e sete gatos (46,6%) do G2 faleceram. O
7 óbito desses pacientes ocorreu nos primeiros 30 dias de tratamento, sendo três na primeira
8 semana, três na segunda e dois na quarta semana de tratamento. Em seis deles, todos do G2, a
9 necropsia foi autorizada, revelando a presença de infecção fúngica sistêmica em cinco
10 (83,3%). Os locais acometidos foram: pulmão (n=5), fígado (n=3), ossos (n=3), testículos
11 (n=3) e medula espinhal (n=1).

12

13 ***Aspectos zoonóticos***

14 Nesse estudo seis tutores contraíram esporotricose, cinco deles antes do diagnóstico
15 ser confirmado no gato e um após o diagnóstico. Todos os tutores infectados informaram que
16 foram arranhados pelos animais e dois deles foram arranhados e mordidos.

17

18 ***Hemogramas e análises bioquímicas.***

19 Os hemogramas realizados antes do início do tratamento (M0) revelaram que a
20 maioria dos pacientes (87%) apresentavam-se com hematimetria preservada, com hematócrito
21 (HT) médio de 31,2% nos animais do G1 e 28,9% nos do G2. Já na leucometria foi observado
22 leucocitose em 48% dos animais, sendo que a contagem média de Leucócitos Totais (LT) foi
23 19,3 mil/ μ L nos gatos do G1, enquanto no G2 a média dos LT foi de 24,4 mil/ μ L. Não houve
24 diferença entre a contagem de LT, nem no HT entre os grupos no momento que antecedeu o
25 tratamento ($P>0,05$).

1 A avaliação após 5 a 7 semanas de tratamento (M1) revelou HT médio de 35,1% no
2 G1 e 33,4% no G2, um animal do G2 apresentava anemia. Já a contagem de LT média foi
3 18,2mil/ μ L no G1 e 19,1mil/ μ L no G2, sendo que cinco animais no G1 e quatro no G2
4 apresentavam leucocitose. Após 13 a 15 semanas de terapia (M2) foi observado que a média
5 do HT do G1 foi 34,8% e nos animais do G2 foi 33,6% nenhum animal apresentava anemia.
6 Já a média dos LT foi 18,5mil/ μ L no G1 e 17,8mil/ μ L no G2, sendo que três animais no G1 e
7 dois no G2 apresentavam leucocitose. Não houve diferença entre a contagem de LT, nem no
8 HT entre os grupos nem no decorrer do tratamento.

9 Os parâmetros bioquímicos avaliados estavam dentro dos parâmetros fisiológicos na
10 avaliação inicial (M0), já na segunda (M1) oito pacientes do G1 apresentaram aumento de
11 ALT (\bar{x} = 121,9 UI/L) e nove de FA (\bar{x} =136,4 UI/L), enquanto no G2 cinco pacientes
12 cursaram com aumento de ALT (\bar{x} =166,9 UI/L) e de FA (\bar{x} =155,4 UI/L). Na avaliação M2
13 foi observado que seis pacientes do G1 apresentaram aumento de ambas as enzimas, ALT
14 (\bar{x} =140,8 UI/L) e FA (\bar{x} =177,3 UI/L), enquanto no G2 os valores encontrados foram ALT
15 (\bar{x} =149,4 UI/L) e FA (\bar{x} =219,1 UI/L). Houve aumento significativo de ALT e FA em ambos
16 os grupos quando comparado o M0 com o M1 e M2 ($P<0,04$), porém não houve diferença
17 entre os grupos. Não houve alteração nos níveis séricos de creatinina durante esse estudo, dois
18 pacientes do G1 e um do G2 apresentaram ureia discretamente aumentada em M2. Os
19 parâmetros fisiológicos dos hemogramas e bioquímicos foram estabelecidos conforme GARY
20 (2011).

21

22 ***Imunocromatografia para FIV e FeLV.***

23 A avaliação imunocromatográfica foi realizada em todos os animais do estudo em M0.
24 No G1 três pacientes apresentaram positividade para FeLV, três FIV e um positivo para

1 ambas. No G2 três pacientes foram positivos para FeLV, dois para FIV e dois foram positivo
2 para ambas.

3

4 **DISCUSSÃO**

5 Esse é o primeiro estudo clínico prospectivo controlado avaliando o potencial
6 terapêutico da timomodulina no tratamento de enfermidades em felinos. Os animais do G1,
7 que utilizaram timomodulina associada à terapia antifúngica, apresentaram índice de
8 sobrevivência estatisticamente superior aos animais do G2 ($P < 0,02$). Esse resultado
9 demonstra de maneira inédita que o uso da timomodulina melhora o prognóstico de gatos com
10 esporotricose cutânea disseminada. O uso de timomodulina já havia sido demonstrado útil em
11 um gato soropositivo para FeLV com esporotricose, porém tratou-se de um relato isolado
12 (FORLANI et al., 2018). Embora esse resultado encorajasse o uso, a literatura veterinária até
13 o presente momento não apresentava nenhum estudo controlado avaliando o potencial
14 terapêutico da timomodulina na espécie felina. Nesse estudo, creditou-se a maior taxa de
15 sucesso terapêutico dos gatos pertencentes ao G1 à modulação dos linfócitos T e B, assim
16 como, apropriado funcionamento de células de defesa contra infecções fúngicas como
17 neutrófilos e macrófagos, convergindo com o mecanismo de ação imunomodulador da
18 timomodulina (ANDRADE, 2017). Sabe-se que na medicina humana ela é empregada em
19 uma gama de doenças infectocontagiosas tais como a Síndrome da Imunodeficiência
20 Adquirida, pacientes oncológicos, broncopneumopatias, onde seu emprego modulou
21 positivamente a proporção de células $CD3^+$, $CD4^+$ e $CD8^+$ melhorando o prognóstico desses
22 pacientes (ROUX et al., 2003; GARRITANO, 2007).

23 A avaliação de escore corporal também se mostrou fundamental na condução dos
24 casos, haja visto que os animais no momento do diagnóstico encontravam-se magros (ECC3)
25 apresentaram significativamente mais susceptíveis ao óbito quando comparado a gatos que

1 estavam com o ECC ideal (ECC5). Foi observado que mais animais do G1 conseguiram
2 restabelecer o ECC apropriado após o início da terapia, sugerindo que ao contribuir para a
3 homeostase imunológica dos gatos, os mesmos tornem-se menos vulneráveis ao catabolismo
4 inerente das micoses com lesões piogranulomatosas exuberantes.

5 Outro fator prognóstico constatado foi que a presença de sinais extracutâneos estava
6 significativamente associada ao óbito dos pacientes, sendo observado em 100% dos animais
7 que vieram a óbito. Estratificando apenas os gatos com sinais extracutâneos foi demonstrada a
8 diferença significativa em relação à recuperação dos gatos do G1 quando comparados ao G2.
9 A melhor resposta terapêutica desses pacientes provavelmente está associada aos derivados do
10 extrato tímico aprimorarem a imunidade adquirida, especialmente pela sua capacidade de
11 aumentar a contagem e a funcionalidade de linfócitos (NK e proporção de células
12 CD4⁺/CD8⁺) (IOANNOU et al., 2012). Em gatos com esporotricose a quantidade e
13 funcionalidade das células CD8⁺ são particularmente importante, especialmente devido ao
14 decréscimo de células CD8⁺ estar significativamente associado com as manifestações mais
15 graves da doença (MIRANDA, et al., 2015), representando um fator determinante para a
16 disseminação hematogênica da micose e conseqüentemente piorando o prognóstico do paciente.

17 Os grupos foram predominantemente compostos por machos jovens e inteiros, esse
18 resultado era esperado, pois a esporotricose é transmitida principalmente por brigas (mordidas
19 e arranhaduras), comportamento extremamente comum em felinos inteiros com acesso a rua
20 não supervisionado. O perfil desses gatos também os predispõe a infecções por retrovíruses
21 como FIV e FeLV, nesse estudo as retrovíruses não influenciaram no prognóstico dos
22 pacientes, concordando com estudos que não encontraram interferência das retrovíruses no
23 prognóstico da esporotricose (REIS et al., 2012; 2016). Contudo vale ressaltar que os
24 pacientes soropositivos no presente estudo, nos momentos avaliados, não apresentavam
25 evidências de sinais clínicos condizentes com a fase clínica da FIV e/ou FeLV. Portanto,

1 sugerindo que embora positivos, os mesmos ainda apresentavam-se em fase assintomática.
2 Desse modo não é seguro inferir que pacientes sintomáticos que apresentem imunossupressão,
3 anemias graves ou neoplasias não terão um pior prognóstico.

4 Nesse estudo seis tutores contraíram esporotricose, sendo cinco deles antes do
5 diagnóstico ser confirmado no gato e um após o diagnóstico, demonstrando que mesmo com
6 instruções apropriadas de manejo, o tratamento ainda pode representar riscos ao tutor,
7 especialmente por ser administrado por via oral. Outras formas de tratamentos não orais,
8 como a aplicação de anfotericina B intralesional (GREMIÃO et al., 2009) e crioterapia
9 (SOUZA et al., 2015), se mostraram úteis em alguns casos, porém não são aplicáveis aos
10 pacientes L3, haja vista que a quantidade e as extensões das lesões, exigem a administração de
11 antifúngicos sistêmicos por períodos prolongados, o que pode acarretar em efeitos adversos
12 indesejados, especialmente a hepatotoxicidade (REIS et al., 2016).

13 Houve aumento significativo nas médias das mensurações das enzimas hepáticas ALT
14 e FA de ambos os grupos, um resultado esperado devido aos conhecidos efeitos hepatóxicos
15 do uso prolongado do ITL. Mais animais do G1 apresentaram aumentos das enzimas
16 hepáticas, porém mais animais do G2 morreram no início da terapia, acarretando que menos
17 gatos desse grupo recebessem o tratamento antifúngico por tempo prolongado, assim
18 reduzindo os riscos desses pacientes apresentarem alterações hepáticas (REIS et al., 2016).
19 Gatos de ambos os grupos apresentaram episódios de vômito e hiporexia durante o
20 tratamento, o manejo sintomático desses pacientes, associado à implementação da silimarina
21 permitiu que o tratamento antifúngico fosse continuado, o que era fundamental para o seu
22 progresso clínico. O emprego da silimarina como hepatoprotetor foi realizado de maneira
23 similar e exitosa em gatos com esporotricose que fizeram uso da silimarina associado ao ITL
24 e KI (REIS et al., 2012; 2016).

1 Nesse estudo, oito animais vieram a óbito e o exame de necropsia foi autorizado em
2 seis. Cinco apresentavam disseminação da micose, o pulmão foi o órgão mais frequentemente
3 acometido, sendo observado em todos os animais que apresentavam a forma disseminada da
4 doença. Essas evidências corroboram com a literatura que informa que o sistema respiratório é
5 o mais afetado pela doença e que o principal responsável pelo óbito é a disseminação
6 sistêmica da micose (DUNSTAN, et al., 1986).

7 Esse estudo apresentou como principais limitações não realizar a quantificação e o
8 acompanhamento da contagem células T CD4⁺ e CD8⁺ durante os momentos de avaliação.
9 Além dessa análise, os autores sugerem um estudo que avalie possíveis efeitos da
10 timomodulina sobre as interleucina 10 haja vista que um estudo demonstrou que gatos com
11 retrovirose e esporotricose apresentavam níveis elevados dessa interleucina imunossupressora
12 (MIRANDA, et al 2018). O que poderia dificultar a ativação de linfócitos Th1 favorecendo a
13 disseminação da esporotricose, desse modo, uma possível modulação da interleucina 10 ou
14 das células CD4⁺ e CD8⁺ pela timomodulina pode consolidar seu benefício para esses
15 pacientes.

16

17 **CONCLUSÃO**

18 A associação da timomodulina na dose de 4mg/kg ao itraconazol 100mg/gato e ao
19 iodeto de potássio 5mg/kg melhora o prognóstico de gatos com esporotricose cutânea
20 disseminada, sendo particularmente útil nos que apresentam sinais extracutâneos. O
21 tratamento da esporotricose cutânea disseminada é longo e tende a ser bem sucedido, contudo
22 a doença ainda apresenta alta taxa de mortalidade.

23

24 **AGRADECIMENTOS**

1 Agradecemos o Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas
2 (UFPel) e aos laboratórios de Micologia da UFPel e da Universidade Federal de Rio Grande.

4 **CONFLITO DE INTERESSES**

5 Os autores do trabalho declaram que esse estudo não apresenta nenhum conflito de
6 interesses.

8 **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

9 ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. Rio de Janeiro:
10 Roca, 2017. 317p.

11 CAVALCANTI, M.C. et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and 2 clinical aspects.
12 **Medical Mycology**, v.53, n.1, p.15-21, 2015. Available from:
13 <<https://academic.oup.com/mmy/article/53/1/15/992792>> Accessed: Jun, 2018. doi:
14 <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>.

15 DUNSTAN, R.W. et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to
16 humans. **Jornal of the American Academy of Dermatology**, v.15, p.37-45, 1986. Available
17 from: <[https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(86\)70139-4/abstract](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(86)70139-4/abstract)> Accessed: Jan, 2018.
18 doi: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(86\)70139-4](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(86)70139-4).

19 FORLANI, S.G. et al .Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV - relato de caso.
20 **Clínica Veterinária**, v.137, p.58-64, 2018. ISSN: 1413-571X.

21 GARRITANO, C.R.O. Avaliação do uso de extrato de timo (timulina) em pacientes com
22 neoplasia maligna submetidos ao tratamento cirúrgico. **Revista do Colégio Brasileiro de**
23 **Cirurgia**, v.34, n.4, p.225-231, 2007. Available from:
24 <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010069912007000400006&lng=pt
25 &tlng=pt> Accessed: Jan, 2018. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000400006>

- 1 GREMIÃO, I.D. et al. Case report: intralesional amphotericin b in a cat with refractory
2 localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p 720-723, 2009.
3 Available from <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1016/j.jfms.2009.01.012>> Accessed:
4 Dez, 2017. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.01.012>.
- 5 HANNAPPEL, E.; HUFF, T. The thymosins prothymosin alpha prathymosin, and beta-
6 thymosins: structure and function. **Vitamins and hormones**, v.66, p.257-296, 2003.
7 Available from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672903010070>>
8 Accessed: Jan, 2018. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(03\)01007-0](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(03)01007-0).
- 9 HOSIE, M.J et al. Feline immuno - deficiency. ABCD guidelines on prevention and
10 management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p.575–584, 2009. Available
11 from: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098612X09001181>> Accessed:
12 Fev, 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.006>.
- 13 IOANNOU, K. et al. Prothymosin alpha: a ubiquitous polypeptide with potential use in cancer
14 diagnosis and therapy. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v.61, p.599-614, 2012.
15 Available from: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-012-1222-8>> Accessed:
16 Dez, 2017. Doi: [10.1007/s00262-012-1222-8](https://doi.org/10.1007/s00262-012-1222-8).
- 17 LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for cats: a
18 clinical tool. **Feline Practice**, v.25, p.13-17, 1997. Available from:< [http://agris.fao.org/agris-](http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US1997053264)
19 [search/search.do?recordID=US1997053264](http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US1997053264)> Accessed: Dez, 2017.ISSN: 1057-6614.
- 20 LOPEZ-ROMERO, E. et al. Sporothrix schenckii complex and sporotrichosis, an emerging
21 health problem. **Future Microbiology**, v.6, p.85-102, 2011. Available from
22 <<https://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/fmb.10.157>> Accessed: Jun,2018.
23 Doi:<https://doi.org/10.2217/fmb.10.157>.
- 24 LUTZ, H. et al. Feline leukaemia.ABCD guidelines on prevention and management. **Journal**
25 **of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.7, p.565-574, 2009. Available from:

- 1 <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098612X0900117X>> Accessed: Set,
2 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.005>.
- 3 MADRID, I.M. et al. Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul,
4 Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v.57, p.151-154,
5 2010. Available from: <[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1863-](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x)
6 [2378.2008.01227.x](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x)> Accessed: Set,2018. Doi:[https://doi.org/10.1111/j.1863-](https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x)
7 [2378.2008.01227.x](https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x)
- 8 MIRANDA, L.H.M .Feline sporotrichosis: Histopathological profile of cutaneous lesions and
9 their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology &**
10 **Infectious Diseases**, v.36, p.425-432, 2013. Available
11 from<<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147957113000210>> Accessed:
12 Mar,2018. Doi:<https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.005>.
- 13 MIRANDA, L. et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of
14 CD8low cells and a decrease in CD4+ cells. **Medical Mycology**, v.54, p.29-39, 2016.
15 Available from: <<https://academic.oup.com/mmy/article/54/1/29/2579514>> Accessed: May,
16 2018. Doi:<https://doi.org/10.1093/mmy/myv079>.
- 17 MIRANDA, L.H.M. et al. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in
18 immunological parameters of cats with sporotrichosis. **PLoS ONE**, v.13, n.11, e0207644,
19 2018. Available from: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207644>> Accessed: Dez, 2018
20 Doi: [10.1371/journal.pone.0207644](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207644)
- 21 PEREIRA, S.A .The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State
22 of Rio de Janeiro. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.47, n.3, p.392–
23 393, 2013. Available from:
24 <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786822014005000002&script=sci_arttext>
25 Accessed: Jan, 2018. Doi:<http://dx.doi.org/10.1590/0037-8682-0092-2013>.

- 1 PEREIRA, S.A. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis.
2 **Veterinary Record**, v.166. p.290–294, 2010. Available from:
3 <[https://www.researchgate.net/profile/Sandro_Pereira/publication/41808690_Response_to_az](https://www.researchgate.net/profile/Sandro_Pereira/publication/41808690_Response_to_azolic_antifungal_agents_for_treating_feline_sporotrichosis/links/55df64ae08aecb1a7cc1a135.pdf)
4 [olic_antifungal_agents_for_treating_feline_sporotrichosis/links/55df64ae08aecb1a7cc1a135.](https://www.researchgate.net/profile/Sandro_Pereira/publication/41808690_Response_to_azolic_antifungal_agents_for_treating_feline_sporotrichosis/links/55df64ae08aecb1a7cc1a135.pdf)
5 pdf> Accessed: out,2017. Doi: doi: 10.1136/vr.b4752.
- 6 REIS, E.G. et al. Potassium iodide capsule in the treatment of feline sporotrichosis. **Journal**
7 **of Feline Medicine and Surgery**, v.14, p.399-404, 2012. Available from:
8 <[https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X12441317?casa_token=4BOXIbLw](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X12441317?casa_token=4BOXIbLwY4sAAAAA%3AsxOmR9JHEclO8j4VyXKnhHVDTlxBxD9v0eRvqFGblEn8HjhldpVxk7nKKr9rPI76-I-Uv_uQ06i2q4Q)
9 [Y4sAAAAA%3AsxOmR9JHEclO8j4VyXKnhHVDTlxBxD9v0eRvqFGblEn8HjhldpVxk7n](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X12441317?casa_token=4BOXIbLwY4sAAAAA%3AsxOmR9JHEclO8j4VyXKnhHVDTlxBxD9v0eRvqFGblEn8HjhldpVxk7nKKr9rPI76-I-Uv_uQ06i2q4Q)
10 [KKr9rPI76-I-Uv_uQ06i2q4Q](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1098612X12441317?casa_token=4BOXIbLwY4sAAAAA%3AsxOmR9JHEclO8j4VyXKnhHVDTlxBxD9v0eRvqFGblEn8HjhldpVxk7nKKr9rPI76-I-Uv_uQ06i2q4Q)> Accessed: Jan, 2018.
11 Doi:<https://doi.org/10.1177/1098612X12441317>.
- 12 ROUX, M.E. et al. Compartmentalisation between gut and lung mucosae in a model of
13 secondary immunodeficiency: effect of thymomodulin. **International Journal of**
14 **Immunopathology and Pharmacology**, v.16, n.2, p.151-156, 2003. Available from:
15 <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/039463200301600209>> Accessed: Dez, 2017.
16 Doi:<https://doi.org/10.1177/039463200301600209>.
- 17 SCHUBACH, T.M.P. et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases
18 (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.224, p.1623-
19 1629, 2004. Available from:
20 <<https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2004.224.1623>> Accessed: Fev, 2018.
21 Doi: <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>.
- 22 SOUZA, C.P. et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline
23 sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v.18, p.137-143, 2016. Available
24 from: <<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1098612X15575777>> Accessed: Set,
25 2017. Doi:10.1177/1098612X15575777.

1 ZAINE, L. et al. Immunomodulatory nutraceuticals with potential clinical use for dogs and
2 cats. **Semina Ciências Agrárias**, v.35, n.4, p.2513-2530, 2014. Available from:<
3 <http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/view/16073>> Accessed: Out,
4 2017.Doi: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0359.2014v35n4Suplp25>.

5

1 Tabela 1. Características dos animais estudados estabelecidas no início do tratamento de 31
 2 gatos com esporotricose, sendo 16 tratados com itraconazol, iodeto de potássio e
 3 timomodulina (G1) e 15 tratados com itraconazol e iodeto de potássio (G2).

Características dos animais estudados	G1	G2	Total
Sexo			
Macho	10 (62,4%)	12(80%)	22
Fêmea	6 (37,6%)	3 (20%)	9
Status reprodutivo			
Castrado	5 (31,3)	8 (53%)	13
Não castrado	11 (68,7)	7 (47%)	18
Idade (média em anos)	2,6	3	-
FIV e/ou Felv			
FIV positivo	1 (6,2%)	1 (6,6%)	2
FeLV positivo	3 (18,7%)	4 (26,6%)	7
FIV e FeLV positivo	2 (12,5%)	1 (6,6%)	3
Sinal extracutâneo			
Presente	11 (68,7%)	11 (73,4%)	22
Ausente	5 (31,3%)	4 (26,6%)	9
Escore corporal			
Escore 1	-	1(6,2%)	1
Escore 3	9 (56,3%)	8 (53%)	17
Escore 5	7 (43,7%)	6 (40%)	13
Escore 7 ou 9	-	-	-

4 Tratamentos: G1 – Iodeto de potássio 5mg/kg, Itraconazol 100mg/Gato, timomodulina
 5 4mg/kg; G2 - Iodeto de potássio 5mg/kg, Itraconazol 100mg/Gato. FIV Vírus da
 6 Imunodeficiência Felina; FeLV Vírus da Leucemia Viral Felina.

7

1 Tabela 2. Análise estratificada das características clínicas e epidemiológicas de 31 gatos com
 2 esporotricose, 16 gatos pertencentes ao (G1) e 15 ao (G2), e sua respectiva influencia no
 3 óbito.

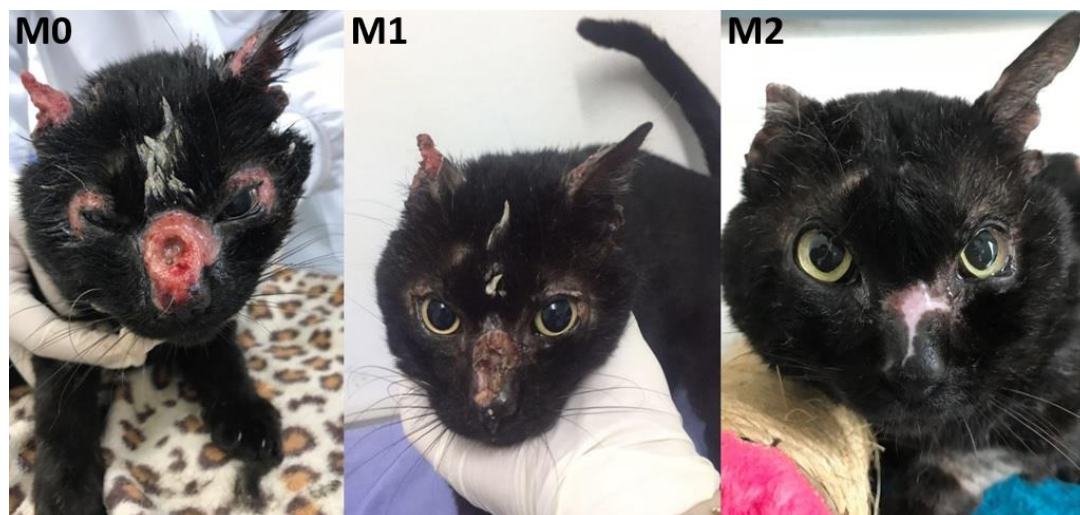
Características estratificadas	Grupo	Óbito		Valor de P
		Sim	Total	
S.E.C.	G1	1 ^a	11 ^a	0,02
	G2	7 ^b	11 ^a	
Ausência de S.E.C.	G1	-	5 ^a	1,00
	G2	-	4 ^a	
FIV	G1	-	3 ^a	1,00
	G2	-	2 ^a	
FeLV	G1	- ^a	3 ^a	0,4
	G2	2 ^a	3 ^a	
FIV e FeLV	G1	- ^a	1 ^a	1,00
	G2	1 ^a	2 ^a	
Sem retrovirose	G1	1 ^a	9 ^a	0,2
	G2	3 ^a	8 ^a	
E.C.C. 1 ou 3	G1	1 ^a	8 ^a	0,01
	G2	7 ^b	9 ^a	
E.C.C. 5	G1	-	7 ^a	1,00
	G2	-	6 ^a	

4 Tratamentos: G1 – Iodeto de potássio 5mg/kg, Itraconazol 100mg/Gato, timomodulina
 5 4mg/kg; G2 - Iodeto de potássio 5mg/kg, Itraconazol 100mg/Gato. E.C.C. Escore de condição
 6 corporal. S.E.C. Sinais extracutâneo; FIV Vírus da Imunodeficiência Felina; FeLV Vírus da
 7 Leucima Viral Felina.

8 - nenhum animal com determinada característica faleceu;

9 ^{a, b} Letras diferentes significam diferença estatística entre grupos em uma determinada
 10 característica (considerando 95% de confiança).

11



1
 2 Figura 1. Gato, macho, com esporotricose cutânea disseminada, FIV e FeLV negativado,
 3 tratado com timomodulina, itraconazol e iodeto de potássio (G1). (M0) Lesão em ambas as
 4 orelhas, região periocular e plano nasal. (M1) redução significativa de todas as lesões
 5 indicando melhora clínica. (M2) remissão das lesões, restando apenas cicatrizes provenientes
 6 da micose (M2).

7



8
 9 Figura 2. Gato macho, positivado para FIV e FeLV com esporotricose cutânea disseminada,
 10 tratado com itraconazol e iodeto de potássio (G2). (M0) lesões ulcerativas na orelha direita,
 11 plano nasal e membro torácico esquerdo. (M1) redução significativa de todas as lesões
 12 indicando melhora clínica. (M2) remissão das lesões, restando apenas cicatrizes provenientes
 13 da micose.

3 Considerações Finais

Convergindo com a revisão bibliográfica apresentada os imunomoduladores são recursos terapêuticos que precisam ser testados através de estudos clínicos controlados. A comprovação ou não de seus benefícios são de extrema importância haja vista que as principais doenças infectocontagiosas da espécie felina estão diretamente relacionadas a falhas no sistema imunológico. O fármaco timomodulina foi capaz de aumentar a taxa de sobrevivência em gatos com esporotricose cutânea disseminada quando comparados aos que não receberam o imunomodulador, além de promover melhora do escore de condição corporal e sem apresentar nenhum efeito colateral adicional. Esse resultado encoraja a realização de estudos de citometria de fluxo que avaliem a influência desse medicamento a nível celular, assim como mensurações de citocinas, como as interleucinas e dessa forma contribuir no embasamento desse significativo avanço na terapêutica dessa doença.

Apenas o aprimoramento das diretrizes terapêuticas da esporotricose não é suficiente para controlar a epidemia da doença, sendo necessária melhora conjunta das políticas públicas e da conscientização da população sobre controle populacional, fatores de risco e zoonoses.

Referências

ABRAMS, D. I.; SHADE, S. B.; COUEY, P.; MCCUNE, J. M.; LO, J.; BACCHETTI, P.; CHANG, B.; EPLING, L.; LIEGLER, T.; GRANT, R. M. Dehydroepiandrosterone (DHEA) effects on HIV replication and host immunity: a randomized placebo-controlled study. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.23, n.1, p.77-85, 2007.

AL HASHMI, S.; SADEGHI, B.; HASSAN, Z.; ABEDI-VALUGERDI, M.; LINDSKOG, M.; HASSAN, M. Omega-3 from fish oil augments GVHD through the enhancement of chemotherapy conditioning regimen and selective FoxP3 depletion. **Bone Marrow Transplantation**, v.48, n.6, p.843-8, 2013.

ANDRADE, S. F. **Manual de terapêutica veterinária: consulta rápida**. 1 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2017, 317p.

APPOLINÁRIO, M. C.; MEGID, J. Uso de imunomoduladores nas enfermidades infecciosas dos animais domésticos. **Semina: Ciências Agrárias**, v.28, n.3, p. 437-448, 2007.

BACHMAN, D.; COCKERELL, G. L.; DE NORONHA, F.; RAPP, H. J. Effect of bacille Calmette-Guerin immuno therapy on feline sarcoma virus-induced neoplasms in the cat. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n.3, p.475-480, 1982.

BALLIN, A. C.; SCHULZ, B.; HELPS, C.; SAUTER-LOUIS, C.; MUELLER, R. S.; HARTMANN, K. Limited efficacy of topical recombinant feline interferon-omega for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease. **The Veterinary Journal**, v.202, n.3, p.466-470, 2014.

BARBALHO, S. M.; BECHARA, M. D.; QUESADA, K. R.; GOULART, R. A. Papel dos ácidos graxos ômega 3 na resolução dos processos inflamatórios. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v.44, n.3, p.234-40, 2011.

BECKER, A. M.; JANIK, T. A.; SMITH, E. K.; SOUSA, C. A.; PETERS, B. A. Propionibacterium acnes immunotherapy in chronic recurrent canine pyoderma. An adjunct to antibiotic therapy. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.3, n.1, p.26-30, 1989.

BENYACOUB, J.; CZARNECKI-MAULDEN, G. L.; CAVADINI, C.; SAUTHIER, T.; ANDERSON, R.E.; SCHIFFRIN, E.J.; VON DER WEID, T. Supplementation of food with *Enterococcus faecium* (SF68) stimulates immune functions in young dogs. **The Journal of Nutrition**, v.133, p. 1158- 1162, 2003.

BILLER, B. J. Cancer Immunotherapy for the Veterinary Patient. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.37, p.1137-1149, 2007.

BRADLEY, W. G.; KRAUS, L. A.; GOOD, R. A.; DAY, N. K. Dehydroepiandrosterone inhibits replication of feline immunodeficiency virus in chronically infected cells. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.46, n.1-2, p.159-168, 1995.

BRUNNER, C. J. Immunomodulatory effects of levamisole. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.176, n.10, p.1159-1162, 1980.

CANAL, I. H.; CANAL, R. B.; DIDIANO, J. M. Levamisol - Vermífugo e imuno modulador: antigo e eficaz - Uma revisão bibliográfica e indicações de uso. **Revista Electrónica de Veterinaria REDVET**, v.5, n.7, 2004.

CAVALCANTI, M. C.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n.1, p.15-21, 2015.

CHEN, H.; WANG, W.; HONG, C.; ZHANG, M.; HONG, Y.; WANG, S.; ZHANG, H. Omega-3 Fish Oil Reduces Mortality Due to Severe Sepsis with Acute Gastrointestinal Injury Grade III. **Pharmacognosy Magazine**, v.13, n.51, p.407-412, 2017.

CHIU, E. S.; HOOVER, E. A.; VANDEWOUDE, S. A Retrospective Examination of Feline Leukemia Subgroup Characterization: Viral Interference Assays to Deep Sequencing. **Viruses**, v.10, n.1, e29, 2018.

COPPOLA, M. M.; CONCEIÇÃO, F. R.; GIL-TURNES, C. Effect of *Saccharomyces boulardii* and *Bacillus cereus* var. *toyoi* on the humoral and cellular response of mice to vaccines. **Food and Agricultural Immunology**, v.16, n.5, 2004.

CORBEE, R. J.; BARNIER, M. M. C.; VAN DE LEST, C. H. A.; HAZEWINKEL, H. A. W. The effect of dietary long-chain omega-3 fatty acid supplementation on owner's perception of behaviour and locomotion in cats with naturally occurring osteoarthritis. **Journal of animal physiology and animal nutrition**, v.97, n.5, p.846-53, 2013.

CROSS, M. L. Microbes versus microbes: immune signals generated by probiotic lactobacilli and their role in protection against microbial pathogens. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v.34, n.4, p.245-253, 2002.

DAY, M. J. **Clinical immunology of the dog and cat**. Ames (IA): Iowa State University Press; 1999.

DE MARI, K.; MAYNARD, L.; SANQUER, A.; LEBREUX, B.; EUN, H. M. Therapeutic effects of recombinant feline interferon-omega on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfected symptomatic cats. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.18, p.477-482, 2004.

DUNSTAN RW, LANGHAM RF, REIMANN KA, et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.15, p.37–45, 1986.

EHRENZWEIG, J., JONES, W., BELEW, C., GOLDBERG, M. E. Lymphocyte T-Cell immunomodulator (LTCl), a potent immune modulating biologic, exhibits safety and efficacy in the pain management of dogs with moderate-severe osteoarthritis. **Journal of Applied Research in Veterinary Medicine**, v.10, n.4, p.281- 288, 2012.

FENIMORE, A.; CARTER, K.; FANKHAUSER, J.; HAWLEY, J. R.; LAPPIN, M. R. Evaluation of intranasal vaccine administration and high-dose interferon- α 2b therapy for treatment of chronic upper respiratory tract infections in shelter cats. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n.8, p.603-11, 2016.

FERREIRA, J. H. L.; SILVA, L. S.; LONGO-MAUGÉRI, I. M.; KATZ, S.; BARBIÉRI, C. I. Use of a Recombinant Cysteine Proteinase from *Leishmania (Leishmania) infantum chagasi* for the Immunotherapy of Canine Visceral Leishmaniasis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.8, n.3, e2729, 2014.

FORLANI, S. G; BRITO, A.R; SALAME, S. J; REIS, A. NOBRE, M. Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV - relato de caso. **Clínica Veterinária**, v.137, p.58-64, 2018.

FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E.; KEHAYIAS, J. J.; ROSS, J. N. JR.; MEYDANI, S. N.; BROWN, D. J.; DOLNIKOWSKI, G. G.; MARMOR, B. N.; WHITE, M. E.; DINARELLO, C. A.; ROUBENOFF, R. Nutritional alterations and the effect of fish oil supplementation in dogs with heart failure. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.12, p.440-448, 1998.

FREEMAN, L. M. Beneficial effects of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease. **Journal of Small Animal Practice**, v.51, p.462–470, 2010.

FUKUDA, Y.; JORDÃO-NEVES, B. M.; DA-CUNHA, J.; MANGABEIRA, P. L. Assessment of efficacy and safety of thymomodulin (Leucogen®) in the prevention of recurrent otitis media and recurrent tonsillitis [Estudo clínico-imunológico da eficácia de timomodulina (Leucogen®) na otite média aguda recorrente e na amigdalite de repetição]. **Pediatria Moderna**, v.35, n.10, p.828-834, 1999.

GARRITANO, C. R. O. Avaliação do uso de extrato de timo (timulina) em pacientes com neoplasia maligna submetidos ao tratamento cirúrgico. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgia**, v.34, n.4, pp.225-231, 2007.

GIL, S.; LEAL, R. O.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPÚLVEDA, N.; SIBORRO, I.; CRAVO, J.; CARTAXEIRO, C.; TAVARES, L. M. Relevance of feline interferon omega for clinical improvement and reduction of concurrent viral excretion in retrovirus infected cats from a rescue shelter. **Research in Veterinary Science**, v.94, n.3, p.753-63, 2013.

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

GREMIÃO, I, D.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; CHAVES, A. R.; BARROS, M. B. Case report: intralesional amphotericin b in a cat with refractory localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**. v.11, p.720-723. 2009.

Haid, C.; Kaps, S.; GÖNCZI, E.; HÄSSIG, M.; METZLER, A.; SPIESS, B. M.; RICHTER, M. Pretreatment with feline interferon omega and the course of subsequent infection with feline herpesvirus in cats. **Veterinary Ophthalmology**, v.10, n.5, p.278-284, 2007.

HALL, J. A.; VORACHEK, W. R.; STEWART, W. C.; GORMAN, M. E.; MOSHER, W. D.; PIRELLI, G. J.; BOBE, G. Selenium supplementation restores innate and humoral immune responses in footrot-affected sheep. **PLoS One**, v.8, n.12, 2013.

HALL, J. A.; BROCKMAN, J. A.; DAVIDSON, S. J.; MACLEAY, J. M.; JEWELL, D. E. Increased dietary long-chain polyunsaturated fatty acids alter serum fatty acid concentrations and lower risk of urine stone formation in cats. **PLoS One**, v.12, n.10, 2017.

HAMPEL, V.; SCHWARZ, B.; KEMPF, C.; KÖSTLIN, R.; SCHILLINGER, U.; KÜCHENHOFF, H.; FENSKE, N.; BRILL, T.; HIRSCHBERGER, J. Adjuvant immunotherapy of feline fibrosarcoma with recombinant feline interferon-omega. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.21, n.6, p.1340-1346, 2007.

HAND, M. S.; THATCHER, C. D.; REMILLARD, R. L.; ROUDEBUSH, P.; NOVOTNY, B. J. **Small Animal Clinical Nutrition**. 5 ed., Mark Morris Institute, 2011.

HANNAPPEL, E.; HUFF, T. The thymosins prothymosin alpha prathymosin, and beta-thymosins: structure and function. **Vitamins and hormones**, v.66, p.257-296, 2003.

HARTMANN, K. Feline leukemia virus infection. In: Greene CE (ed). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2012, 108–136p.

HARTMANN, K. Efficacy Of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats What does the current literature tell us? **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.17, p.925–939, 2015.

HENRY, C. Clinical comparison of LDI-100, a preparation containing human chorionic gonadotropin and bacillus Calmette-Guerin, to single-agent vinblastine for the treatment of canine mast cell tumors. **Veterinary Cancer Society Annual Conference.Pine Mountain (GA)**, p.19–22, 2006.

HORTA, Felipe. **Avaliação do desempenho de Suínos Alimentados com Mananoligossacarídeos (MOS)**. 2009. 75f. Dissertação–(Mestrado em Medicina Veterinária) – Faculdade de Veterinária. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

HOSIE, M. J.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; LLORET, A.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline immuno - deficiency. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, p.575–584, 2009.

IOANNOU, K.; SAMARA, P.; LIVANIOU, E.; DERHOVANESSIAN, E.; TSITSILONIS, O. E. Prothymosin alpha: a ubiquitous polypeptide with potential use in cancer diagnosis and therapy. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v.61, n.5, p.599-614, 2012.

ISHIDA, T.; SHIBANAI, A.; TANAKA, S.; UCHIDA, K.; MOCHIZUKI, M. Use of recombinant feline interferon and glucocorticoid in the treatment of feline infectious peritonitis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.6, n.2, p.107-9, 2004.

ISRAEL, Carolina Bistritschan. **Avaliação clínica e laboratorial de cadelas portadoras de neoplasia mamárias submetidas à quimioterapia adjuvante com gencitabina associada a carboplatina após mastectomia**. 2014. 76f. Dissertação de mestrado, Universidade Federal Fluminense, 2014.

KANDIL, O. M.; ABOU-ZEINA, H. A. Effect of parenteral vitamin E and selenium supplementation on immune status of dogs vaccinated with subunit and somatic antigens against *Taenia hydatigena*. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, v.35, n.2, p.537-50, 2005.

KLEIN, W. R.; RUTTEN, V. P.; STEERENBERG, P. A.; RUITENBERG, E. J. The present status of BCG treatment in the veterinary practice. **In Vivo**, v.5, n.6, p.605–8, 1991.

KROFIČŽEL, M.; TOZON, N.; NEMEC SVETE, A. Plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity, serum selenium concentration, and plasma total antioxidant capacity in cats with IRIS stages I-IV chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.28, n.1, p.130-136, 2014.

LAFLAMME, D. Development and validation of a body condition score system for cats: a clinical tool. **Feline Practice**, v.25, p.13-17, 1997.

LAPIN, R. M. **Infecções micóticas multissistêmicas**. In: Nelson e Couto. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 5 ed., São Paulo: Saraiva, p.1356-1365, 2015.

LEAL, R. O.; GIL, S.; DUARTE, A.; MCGAHIE, D.; SEPÚLVEDA, N.; NIZA, M. M.; TAVARES, L. Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega. **Research in Veterinary Science**, v.99, p.87–95, 2015.

LEMOS, Adriane Cristina Garcia. **Efeito da suplementação de frutoooglissacarídeos (FOS) sobre o sistema imunológico: estudo em ratos**. 2008. 107f. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2008.

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.

LOPEZ-ROMERO, E.; REYES-MONTES, M. R.; PÉREZ-TORRES, A. *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. **Future Microbiology**, v.6, p.85–102, 2011.

LUTZ, H.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HARTMANN, K.; HOSIE, M. J.; LLORET, A.; MARSILIO, F.; PENNISI, M. G.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Feline leukaemia. ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.11, n.7, p.565-574, 2009.

MACEWEN, E. G.; HAYES, A. A.; MOONEY, S.; PATNAIK, A. K.; HARVEY, H. J.; PASSE, S.; HARDY, W. D. JR. Evaluation of effect of levamisole on feline mammary cancer. **Journal of Biological Response Modifiers**, v.3, n.5, p.541-546, 1984.

MADRID, I. M.; MATTEI, A. S.; MARTINS, A. A.; NOBRE, M.; MEIRELES, M. Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v.57, p.151-154, 2010.

MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. S.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. K.; GARRIDO, L. H. A. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato de primeiro caso no estado de Alagoas. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v.38, n.2, p.490-498, 2014.

MAYR, B.; DEININGER, S.; BÜTTNER, M. Treatment of chronic stomatitis of cats by local paramunization with PIND-ORF. **Zentralbl Veterinarmed**, v.38, n.1, p.78-80, 1991.

MEGID, J.; KANENO, R. Natural killer activity in mice infected with rabies virus and submitted to *P. acnes* (*Propionibacterium acnes*) as immunomodulator. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v.23, n.2, p.91-97, 2000.

MEINERZ, A.R.M. ANTUNES, T. A.; SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. S.; RENATA OSÓRIO DE FARIA, MARLETE BRUM CLEFF, M. B.; GOMES, F. R.; NOBRE, M. O.; DILMARA REISCHAK, D.; SCHUCH, L. F. D.; MEIRELES, M. C. A. Frequência do vírus da leucemia felina (VLF_e) em felinos domésticos (*Felis catus*) semidomiciliados nos municípios de Pelotas e Rio Grande. **Ciência Animal Brasileira**, v.11, n.1, p.90-93, 2010.

MELCHERT, A.; NOGUEIRA, R. M. B.; LAPOSY, C. B.; BARRACAR, K. C.; FERREIRA, F. L. Clínica, eletrocardiografia e análise laboratorial de gatos tratados com levamisol. **Archives of Veterinary Science**, v.14, n.3, p.128-133, 2009.

MIRANDA, L. H. M.; CONCEIÇÃO SILVA, F.; QUINTELLA, L. P. Feline sporotrichosis: Histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases**, v. 36, p.425-432. 2013.

MIRANDA, L.; SANTIAGO, M.; SCHUBACH, T.; SILVA, F. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8^{low} cells and a decrease in CD4⁺ cells. **Medical Mycology**, v.54, p.29-39, 2016.

MORRIS, J. Mammary Tumours in the Cat: Size matters, so early intervention saves lives. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.15, p.391, 2013.

MUDGE, L.; ISENRING, E.; JAMIESON, G. G. Immunonutrition in patients undergoing esophageal cancer resection. **Diseases of the Esophagus**, v.24, n.3, p.160-165, 2011.

OBERT, L. A.; HOOVER, E. A. Early pathogenesis of transmucosal feline immunodeficiency virus infection. **Journal of Virology**, v.76, n.12, p.6311-6322, 2002.

O'BRIEN, T.; THOMAS, D. G.; MOREL, P. C.; RUTHERFURD-MARKWICK, K. J. Moderate dietary supplementation with vitamin E enhances lymphocyte functionality in the adult cat. **Research in Veterinary Science**, v.99, p.63-9, 2015.

PEDRETTI, E.; PASSERI, B.; AMADORI, M.; ISOLA, P.; DI PEDE, P.; TELERA, A.; VESCOVINI, R.; QUINTAVALLA, F.; PISTELLO, M. Low-dose interferon-alpha treatment for feline immunodeficiency virus infection. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v.109, p.245-254, 2006.

PENZO, C.; ROSS, M.; MUIRHEAD, R.; ELSE, R.; ARGYLE, D. J. Effect of recombinant feline interferon-omega alone and in combination with chemotherapeutic agents on putative tumour-initiating cells and daughter cells derived from canine and feline mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, n.7, v.4, p.222-229, 2009.

PERDIGÓN, G.; HOLGADO, A. P. R. Mechanisms involved in the immunostimulation by lactic acid bacteria. **Probiotics**, p.213-233, 2000.

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

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SCHUBACH, T. M. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revistada Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.47, n.3, p 392–393, 2014.

PROKSCH, A. L.; HARTMANN, K. Application of paramunity inducers in small animal practice. **Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere**, v.44, n.2, p.129-134, 2016.

PROKSCH, A. L.; UNTERER, S.; TRUYEN, U.; HARTMANN, K. Efficacy of the paramunity inducer PIND-ORF in the treatment of canine parvovirus infection. **The Veterinary Journal**, v.202, n.2, p.340-347, 2014.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A.; ROCHA, R. F.; CASTRO, V. S.; BARROS, M. B.; MENEZES, R. C.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. Potassium iodide capsule in the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14., n.6, p.399–404, 2012.

ROUX, M.E.; MARQUEZ, M.G.; OLMOS, S.; FRECHA, C. A.; FLORIN-CHRISTENSEN, A. Compartmentalisation between gut and lung mucosae in a model of secondary immunodeficiency: effect of thymomodulin. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v.16, n.2, p.151-156, 2003.

RUTTEN, V. P.; KLEIN, W. R.; DE JONG, W. A.; MISDORP, W.; STEERENBERG, P. A.; DE JONG, W. H.; DEN OTTER, W.; RUITENBERG, E. J. Immunotherapy of bovine ocular squamous cell carcinoma by repeated intralesional injections of live bacillus Calmette-Guerin (BCG) or BCG cell walls. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v.34, n.3, p.186–90, 1991.

SCHERK, M. A.; LAFLAMME, D. P. Controversies in Veterinary Nephrology: Renal Diets Are Indicated for Cats with International Renal Interest Society Chronic Kidney Disease Stages 2 to 4: The Con View. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.46, n.6, p.1067-1094, 2016.

SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T. I. 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.

SILVA, Vanessa Karla. **Extrato de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) e prebiótico na dieta pré-inicial para frangos de corte criados em diferentes temperaturas**. 2006. 151f. Dissertação (Mestrado em Zootecnia) – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2006.

SILVA, D. T.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; CHAVES, A. R.; CAVALCANTI, M. C. H.; SILVA, J. N.; SCHUBACH, T. M. P. Esporotricose conjuntival felina. **Acta Scientiae Veterinarie**, v.36, n.2, p.181-184, 2007.

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.; PIRES, T. B. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine & Surgery**, v.18, p. 137-143, 2016.

STEADALE, S.; BROOMFIELD, S.; CURRIE, A.; HANCOCK, S.; KEARNEY, G. A.; LEI, J.; LIU, S.; LOCKWOOD, A.; SCANLAN, V.; SMITH, G.; THOMPSON, A. N. Supplementation of Merino ewes with vitamin E plus selenium increases α -tocopherol and selenium concentrations in plasma of the lamb but does not improve their immune function. **Animal**, v.24, p.1-9, 2017.

SWANSON, K. S.; GRIESHOP, C. M.; FLICKINGER, E. A.; BAUER, L. L.; HEALY, H. P.; DAWSON, K. A.; MERCHEN, N. R.; FAHEY JUNIOR, G. C. Supplemental fructooligosaccharides and mannanoligosaccharides influence immune function, ileal and total tract nutrient digestibilities, microbial populations and concentration of protein catabolites in the large bowel of dogs. **Journal of Nutrition**, v.132, p.980–989, 2002.

TEJERIZO, G.; DOMÉNECH, A.; ILLERA, J. C.; SILVÁN, G.; GÓMEZ-LUCÍA, E. Altered plasma concentrations of sex hormones in cats infected by feline immunodeficiency virus or feline leukemia virus. **Domestic Animal Endocrinology**, v.42, n.2, p.113-120, 2012.

THACKER, E. L. Immunomodulators, Immunostimulants, and Immunotherapies in Small Animal Veterinary Medicine. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.40, p.473–483, 2010.

TIMMONS, R. M.; WEBB, C. B. Vitamin E supplementation fails to impact measures of oxidative stress or the anaemia of feline chronic kidney disease: a randomised, double-blinded placebo control study. **Veterinary Medicine and Science**, v.2, n.2, p.117-124, 2016.

TULL, S. P.; YATES, C. M.; MASKREY, B. H.; O'DONNELL, V. B.; MADDEN, J.; GRIMBLE, R. F.; CALDER, P. C.; NASH, G. B. Omega-3 Fatty Acids and Inflammation: Novel Interactions Reveal a New Step in Neutrophil Recruitment. **PLOS Biology**, v.25, 2009.

VEIR, J. K.; KNORR, R.; CAVADINI, C.; SHERRILL, S. J.; BENYACOU, J.; SATYARAJ, E.; LAPPIN, M. R. Effect of supplementation with *Enterococcus faecium* (SF68) on immune functions in cats. **Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine**, v.8, n.4, p.229-238, 2007.

WEISS, R. C.; COX, N. R.; OOSTROM-RAM, T. Effect of interferon or Propionibacterium acnes on the course of experimentally induced feline infectious peritonitis in specific-pathogen-free and random-source cats. **American Journal of Veterinary Research**, v.51, n.5, p.726-33, 1990.

WEISS, R. C.; CUMMINS, J. M.; RICHARDS, A. B. Low-dose orally administered alpha interferon treatment for feline leukemia virus infection. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.199, p.1477–1481, 1991.

WINER, J. N.; ARZI, B.; VERSTRAETE, F. J. M. Therapeutic Management of Feline Chronic Gingivostomatitis: A Systematic Review of the Literature. **Frontiers in Veterinary Science**, v.3, p.54, 2016.

WINNICKA, A.; KLUCINSKI, W.; KAWIAK, J.; HOSER, G.; SIKORA, J. Effect of Baypamun on blood leucocytes in normal and dexamethasone treated goats. **Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine**, v.47, n.7, p.385-94, 2000.

YU, S.; PAETAU-ROBINSON, I. Dietary Supplements of Vitamins E and C and β -Carotene Reduce Oxidative Stress in Cats with Renal Insufficiency. **Veterinary Research Communications**, v.30, n.4, p.403-413, 2006.

YUAN, J. M.; WANG, Q. S.; ROSS, R. K.; HENDERSON, B. E.; YU, M. C. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. **British Journal of Cancer**, v.71, p.1353–1358, 1995.

ZAINE, L.; MONTI, M.; VASCONCELLOS, R. S.; CARCIOFI, A. C. Immunomodulatory nutraceuticals with potential clinical use for dogs and cats. **Semina Ciências Agrárias**, v.35, n.4, p.2513-2530, 2014.

Anexo

Anexo - Documento da Comissão de Ética e Experimentação Animal




Pelotas, 20 de outubro de 2017

Certificado

Certificamos que a solicitação de **adendo (prorrogação de prazo e modificação de metodologia)** à proposta intitulada “**Mensuração da interleucina-10 sérica de gatos com esporotricose**” registro CEEA 8442-2015, de responsabilidade de **Márcia de Oliveira Nobre** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua complementação pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 02/10/2017.

Finalidade	<input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa	<input type="checkbox"/> Ensino
Vigência da autorização	Prorrogado até 04/04/2018	

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à **CEEA**.



M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix
Presidente da CEEA