

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E ENGENHARIAS - CCAE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS**

AMANDA MARIA MIRANDA RODRIGUES DOS SANTOS

**ESTUDO TERAPÊUTICO COMPARATIVO ENTRE FLUCONAZOL E
ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE FELINA**

ALEGRE- ES

2021

AMANDA MARIA MIRANDA RODRIGUES DOS SANTOS

**ESTUDO TERAPÊUTICO COMPARATIVO ENTRE FLUCONAZOL E
ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE FELINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e terapêutica das enfermidades clínico-cirúrgicas.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Oliveira Trivilin

ALEGRE-ES

2021

Ficha catalográfica disponibilizada pelo Sistema Integrado de
Bibliotecas - SIBI/UFES e elaborada pelo autor

S237e Santos, Amanda Maria Miranda Rodrigues dos, 1993-
Estudo terapêutico comparativo entre fluconazol e
itraconazol na Esporotricose felina / Amanda Maria Miranda
Rodrigues dos Santos. - 2021.
83 f. : il.

Orientador: Leonardo Oliveira Trivilin.
Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) -
Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências
Agrárias e Engenharias.

1. Gatos - Doenças. 2. Micologia veterinária. 3. Zoonoses. 4.
Dermatomicose. 5. Terapêutica. 6. Farmacologia veterinária.
I. Trivilin, Leonardo Oliveira. II. Universidade Federal do
Espírito Santo. Centro de Ciências Agrárias e Engenharias. III.
Título.

CDU: 619

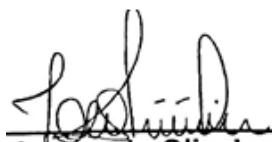
AMANDA MARIA MIRANDA RODRIGUES DOS SANTOS

**ESTUDO TERAPÊUTICO COMPARATIVO ENTRE FLUCONAZOL E
ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE FELINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias do Centro de Ciências Agrárias e Engenharias - CCAE, da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Ciências Veterinárias, linha de pesquisa em Diagnóstico e terapêutica das enfermidades clínico-cirúrgicas.

Aprovado em 23 de Abril de 2021

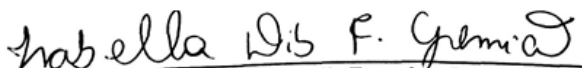
COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Leonardo Oliveira Trivilin
Universidade Federal do Espírito Santo
(Orientador)



Profa. Dra. Karina Preising Aptekmann
Universidade Federal do Espírito Santo
(Membro Interno)



Profa. Dra. PhD. Isabella Dib Ferreira Gremião
Fundação Oswaldo Cruz
(Membro Externo)

À minha mãe, Marilene, meu irmão Allan e *in memoriam* de meu pai Aparecido, minha avó Maria, meus tios tão amados Paulinho e Adilson, que sei que olham por mim de onde quer que estejam.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, por ter me sustentado até aqui. O caminho foi longo, tortuoso e pesado, mas graças a Ele e a Nossa Senhora, o projeto foi findado.

A minha mãe, Marilene, por todo apoio, sacrifício e educação. Seu amor, compreensão e ajuda vão além desses dois anos de mestrado, foram e serão para além da vida. Ao meu irmão, Allan Luccas, por tudo que é para mim, mil vezes, obrigada por cuidar de nós, por ser o homem da minha vida!

Ao meu orientador prof. Dr. Leonardo Oliveira Trivilin. Obrigada por ter embarcado em um projeto que foi muito além de sua zona de conforto. Sabemos o quão difícil foi, os inúmeros obstáculos que foram enfrentados, principalmente na realização do experimento, mas, mesmo com várias adversidades você sempre me incentivou a seguir firme para conquistarmos nossos objetivos, sempre com otimismo e dizendo que “tudo daria certo”, foi além de um orientador, um verdadeiro amigo/“pai”.

Aos parceiros do projeto, Eliezer Mello e Aline Scaramussa, proprietários da franquia de farmácia de manipulação veterinária Drogavet Vitória, que desde a primeira conversa abraçaram a ideia e não hesitaram em patrocinar o experimento, fornecendo as medicações utilizadas. O sucesso de nossos resultados está intimamente atrelado aos fármacos de qualidade utilizados.

Aos parceiros do Centro de Diagnóstico Veterinário (CDV), Adriane Salgado e Márcio Barcellos. Graças ao patrocínio do CDV, análises precisas foram realizadas nos materiais biológicos provenientes dos felinos deste projeto, gerando dados de extrema importância para o conhecimento de efeitos dos fármacos na terapêutica da esporotricose felina.

Obrigada Drogavet Vitória e CDV por acreditarem na pesquisa científica pública. Mesmo sendo empresas privadas, desde o primeiro dia sempre incentivaram e torceram pelo sucesso do projeto. Sem o apoio de ambas empresas não conseguiríamos executar este trabalho.

Às clínicas veterinárias e consultórios, bem como todos os colaboradores destas, parceiros que cederam o espaço para as consultas e coleta de dados. A confiança no trabalho, a gentileza de abrirem as portas de seus negócios para a pesquisa, mesmo em meio a uma pandemia, fizeram o projeto acontecer. No município de Cariacica, Doutor João Luiz e Doutora Eloísa Carvalho, da Clínica Veterinária Campo Grande; Doutora Janaína Simões do Consultório Coraves, em Vila

Velha; Doutora Natália Signorelli e Doutor Luís Fernando Calhau, da Clínica Veterinária Quality Especialidades e Doutora Natacha Rocha, da Clínica Veterinária Diamante, na Serra.

A toda equipe do Laboratório de Pesquisa Clínica em Dermatozoonoses em Animais Domésticos (LAPCLIN-DERMZOO) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/FIOCRUZ, por me acolherem tão bem durante um mês para vivência prática na rotina clínica da esporotricose felina. Sobretudo, a médica veterinária Isabela Maria, a auxiliar de serviços gerais Emília e a Doutora Isabella Gremião, por toda amizade para além desse período.

Aos meus amigos de Alegre, que hoje posso chamar de família: Adriano Stelzer, Caroline Marques, Debora Pozzatto, Filipe Rampinelli, Gabriela Fiuza, Gabriela Resende, Leandro Milholli e Marieta Kuster, pelo apoio incondicional, desde a graduação ao mestrado. E a Marcela Oliveira. Com vocês, a carga se tornou mais branda.

Aos amigos da vida e para toda vida: Breno Silveira, Lorena Aliprandi e Melissa Gianizelli; Thaynah Monteiro; Marcellus Freitas; Leticia e Rafael Mantovani; Suellen Bonfim, Aline Lira e Sinara Araújo; Haron Cervi; Yana Coelho. E a pessoas especiais que Alegre me apresentou: Afonso Reis, Alana Camargo, Beathriz Giotri, César Liesner, Emily Oliver e Paula Otoni. Obrigada por acreditarem em mim, mesmo quando eu não acreditei!

Ao Curso de Graduação em Medicina Veterinária e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Universidade Federal do Espírito Santo, pela formação profissional.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos durante a realização do mestrado.

"O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001".

"This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) –Finance Code 001"

“Nada como um dia após o outro dia.”

Racionais MC's.

RESUMO

DOS SANTOS, AMANDA MARIA MIRANDA RODRIGUES. **Estudo Terapêutico Comparativo entre Fluconazol e Itraconazol na Esporotricose Felina.** 2021. 83p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Centro de Ciências Agrárias e Engenharias - CCAE, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2021.

Devido relatos de refratariedade e falha terapêutica do itraconazol na esporotricose felina, o fluconazol surge como opção terapêutica. Objetivou-se realizar estudo terapêutico comparativo entre fluconazol e itraconazol, quanto a efetividade, segurança e tempo de tratamento até a alta médica, para emprego na esporotricose felina. Assim, 20 gatos com esporotricose foram randomicamente divididos em dois grupos: GI (tratamento com itraconazol, n=10) e GF (tratamento com fluconazol, n=10). Administrou-se cápsulas dos medicamentos, diariamente, na dose 25 a 100mg por faixa de peso. Acompanhou-se a evolução terapêutica por 210 dias, por meio da redução da lesão principal e/ou regressão ou desobstrução de lesão em narina (efetividade do medicamento); segurança do tratamento, com avaliações clínicas quinzenais (parâmetros clínicos, reações adversas, evolução das lesões dermatológicas, sinais respiratórios) e laboratorial (hemograma e bioquímica sérica), e o tempo para a alta médica. O tempo médio de tratamento em GF foi 23,5 semanas, com quatro altas médicas, dois óbitos, uma desistência e três falhas terapêuticas; e em GI, foi 19,7 semanas, com quatro altas médicas, três óbitos, duas desistências e uma falha terapêutica. Tanto GF quanto GI não apresentaram alterações nos parâmetros clínicos e hematológicos. Reduziu-se em 59% o tamanho das lesões dermatológicas em GF e 94,67% em GI, enquanto todas lesões obstrutivas total da cavidade nasal regrediram em ambos grupos. Em GI aumentou-se significativamente ALT (15º dia de tratamento) e FA (15º e 75º dias de tratamento). Em GF aumentou-se significativamente FA (135º dia de tratamento) em relação aos dias 0 e 15 do estudo; PPT aos 75 e 105 dias de tratamento, enquanto globulinas no 105º dia. A utilização do fluconazol e itraconazol demonstraram segurança e eficácia no tratamento da esporotricose felina, com menos reações adversas para fluconazol, enquanto GI apresentou alta médica anterior à GF, e em nível clínico, itraconazol destaca-se como opção terapêutica.

Palavras chave: Tratamento. Azóis. Efetividade. Segurança. *Sporothrix* sp. Gatos.

ABSTRACT

DOS SANTOS, AMANDA MARIA MIRANDA RODRIGUES DOS SANTOS. **Comparative therapeutic study between Fluconazole and Itraconazole in Feline Sporotrichosis**. 2021. 83p. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) - Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Espírito Santo, Alegre, ES, 2021.

Due to reports of refractoriness and therapeutic failure of itraconazole in feline sporotrichosis, fluconazole appears as a therapeutic option. The objective was to carry out a comparative therapeutic study between fluconazole and itraconazole, regarding efficacy, safety and treatment time until discharge, for use in feline sporotrichosis. Thus, 20 cats with sporotrichosis were randomly divided into two groups: GI (treatment with itraconazole, n = 10) and GF (treatment with fluconazole, n = 10). The drug capsules were administered daily, at a dose of 25 to 100mg per weight range. The therapeutic evolution was followed for 210 days, through reduction of the main lesion and/or regression or opening of the lesion in the nostril (efficacy of the drug); treatment safety, with fortnightly clinical evaluations (clinical parameters, adverse reactions, evolution of dermatological lesions, respiratory signs) and laboratory evaluations (blood count and serum biochemistry), and time for medical discharge. The average time of treatment in the FG was 23.5 weeks, with four medical discharges, two deaths, one dropout and three treatment failures; and in GI it was 19.7 weeks, with four medical discharges, three deaths, two dropouts and one treatment failure. Both GF and GI showed no changes in clinical and hematological parameters. There was a 59% reduction in the size of dermatological lesions in the FG and 94.67% in the GI, while all obstructive lesions in the nasal cavity regressed in both groups. In GI, ALT (15th day of treatment) and AF (15th and 75th day of treatment) increased significantly. In FG, PA increased significantly (135th day of treatment) compared to days 0 and 15 of the study, PPT at 75 and 105 days of treatment, while globulins on day 105. The use of fluconazole and itraconazole demonstrated safety and efficacy in the treatment of feline sporotrichosis, with fewer adverse reactions to fluconazole, while the IG was discharged before the FG and, at the clinical level, itraconazole stands out as a therapeutic option.

Key-words: Treatment. Azois. Effectiveness. Safety. *Sporothrix*spp. Cat.

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
Figura 01 - Representação da idade, em meses, de 20 gatos com esporotricose residentes na Grande Vitória, ES, tratados com itraconazol e fluconazol durante 210 dias.....	41
Figura 02 - Peso corporal de gatos acometidos por esporotricose na Grande Vitória - ES, tratados com itraconazol e fluconazol durante 210 dias.....	42
Figura 03 - Evolução da lesão dermatológica principal causada por esporotricose em gatos residentes na Grande Vitória – ES, tratados com itraconazol e fluconazol.....	44
Figura 04 - Evolução de lesão em conduto nasal de felino com esporotricose, residente na região da Grande Vitória – ES, tratado com fluconazol.....	45
Figura 05 - Evolução de lesão deformante associada a obstrução total em conduto nasal de felino com esporotricose, residente na região da Grande Vitória – ES, tratado com fluconazol.....	45
Figura 06 - Parâmetros hematológicos (hematócrito, hemácias, hemoglobina e leucócitos totais) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.....	49

Figura 07 - Parâmetros bioquímicos séricos (alanino aminotransferase, gama glutamiltransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.....	51
Figura 08 - Parâmetros bioquímicos séricos (proteína sérica total. Albumina fracionada e globulina) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.....	52

LISTA DE SIGLAS E/OU ABREVIATURAS

ALT-	Alanina aminotransferase
AST-	Aspartato aminotransferase
°C -	Graus <i>Celsius</i>
FA -	Fosfatase alcalina
FeLV -	Vírus da Leucemia Felina
FIV-	Vírus da Imunodeficiência Felina
FLC-	Fluconazol
GF-	Grupo fluconazol
GGT	Gama glutamiltransferase
GI-	Grupo Itraconazol
ITZ -	Itraconazol
Kg -	Quilo
KI -	Iodeto de potássio
L -	Litro
L0 -	Ausência de lesões cutâneas e/ou mucosas
L1 -	Lesões cutâneas e/ou mucosas em 1 local
L2 -	Lesões cutâneas e/ou mucosas em 2 locais não contíguos
L3–	Lesões cutâneas e/ou mucosas em 3 ou mais locais não contíguos
mg -	Miligramas
UI -	Unidades internacionais
VO -	Via oral

LISTA DE TABELAS

Tabela	Página
Tabela 01 - Localização, tempo de tratamento, classificação das lesões, presença ou não de lesões nasais e sinais respiratórios; status sorológico e desfecho de felinos com esporotricose tratados com Itraconazol (n=10) e Fluconazol (n=10) em ensaio clínico monocego.....	43
Tabela 02- Frequência das alterações clínicas observadas nos gatos residentes na Grande Vitória – ES e submetidos ao tratamento com Itraconazol (n = 10) e Fluconazol (n = 10) para esporotricose felina.....	47

SUMÁRIO

	Página
1INTRODUÇÃO	16
2REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 Caracterização da esporotricose.....	18
2.1.1 Etiologia	18
2.1.2 Patogenia e manifestações clínicas.....	19
2.2 Diagnóstico.....	21
2.3 Terapêutica da esporotricose felina	23
2.3.1 Cetoconazol.....	24
2.3.2 Itraconazol.....	24
2.3.3 Fluconazol.....	26
2.3.4 Iodeto de potássio e sódio.....	28
2.3.5. Anfotericina B.....	29
2.3.6 Terbinafina.....	30
2.3.7 Posaconazol.....	31
2.4 Alterações hematológicas e bioquímicas em gatos tratados para esporotricosefelina.....	31
3 MATERIAL E MÉTODOS	34
3.1 Aspectos éticos	34
3.2 Período e local de realização do estudo	34
3.3 Desenho experimental	34
3.4 Procedimentos do estudo.....	35
3.4.1 Avaliação da efetividade do fluconazol.....	36
3.4.2 Avaliação da segurança do fluconazol.....	37
3.5 Formulações e posologia	38
3.6 Critérios para a interrupção do protocolo terapêutico.....	39
3.7 Desfecho clínico	39
3.8 Definições dos termos utilizados no estudo.....	39
3.9 Análise estatística.....	40

4 RESULTADOS.....	41
4.1 Efetividade do tratamento com fluconazol.....	44
4.2 Segurança do tratamento	46
5 DISCUSSÃO	53
6 CONCLUSÕES	60
7 REFERÊNCIAS	61
ANEXO.....	71
ANEXO A- Certificado de aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo, para execução da pesquisa.....	72
APÊNDICES.....	73
APÊNDICE A- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	74
..	
APÊNDICE B- Informativo denominado “Critérios para manutenção do felino no projeto “efeito do tratamento com fluconazol para esporotricose em felinos domésticos (<i>Felis catus</i>)”	76
APÊNDICE C – Ficha de atendimento.....	78

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea de caráter agudo, subagudo ou crônico, cujo primeiro relato ocorreu em 1898 por Benjamin Schenk (SCHENK, 1898). É causada por espécies do gênero *Sporothrix* spp., fungos dimórficos presentes no ambiente na forma micelial à 25°C, e nos animais em forma leveduriforme entre 35°C e 37°C. Se trata de uma doença zoonótica que acomete várias espécies, sendo os felinos os mais acometidos pela micose (RODRIGUES; HOOG; CAMARGO, 2016).

É uma doença emergente em vários estados do Brasil, sendo os felinos machos, adultos e não castrados os animais mais afetados, apresentando lesões ulceradas e crostosas nas regiões da cabeça, dorso e patas, comumente adquiridas após brigas, por meio da inoculação do fungo por arranhadura ou mordedura de outros animais infectados (GREMIÃO *et al.*, 2020).

A maioria dos casos são provenientes de regiões com dificuldades socioeconômicas e ambientais, tornando o acesso ao tratamento difícil, uma vez que o mesmo é custoso e, em nível de poder público, poucas são as prefeituras municipais que disponibilizam tratamento para os animais (GREMIÃO *et al.*, 2020).

Devido ao alto custo e longo período de terapêutica, muitas vezes, o abandono do tratamento ou até mesmo do animal um torna-se problema de saúde pública, haja vista que o gato atua como fonte de infecção para outros animais, humanos e meio ambiente (CHAVES *et al.*, 2013).

Estudos utilizando animais envolvendo a doença vêm sendo executados há anos, visando, principalmente, ao tratamento efetivo da esporotricose na espécie felina, uma vez que os gatos exercem importante papel na cadeia da disseminação da doença (BAZZI *et al.*, 2016; DA ROCHA *et al.*, 2018; FARIAS, 2000; GREMIÃO *et al.*, 2006; DA ROSA, 2017; SOUZA *et al.*, 2015). Para o tratamento da esporotricose felina, o itraconazol segue como medicamento de eleição. Todavia, relatos do aumento de casos refratários a medicação vem aumentando, culminando em falha terapêutica (GREMIÃO *et al.*, 2020). Além disso, estudos recentes relataram resistência *in vitro* do *Sporothrix brasiliensis* isolado de gatos tratados com itraconazol (SANCHONETE *et al.*, 2017; WALLER *et al.*, 2018), chamando atenção para mutação (ainda em estudo) de cepas do *Sporothrix brasiliensis* resistentes ao itraconazol (NAKASU *et al.*, 2021).

O desenvolvimento de estudos com a utilização de outros medicamentos para o tratamento da esporotricose felina vem sendo desenvolvido há anos. Pesquisas com monoterapia ou associações, tais como cetoconazol (RAIMER *et al.*, 1983), iodeto de potássio associado ao itraconazol (ROCHA *et al.* 2018), posaconazol (THOMSON *et al.*, 2019), terbinafina (SCHUBACH *et al.*, 2004), anfotericina B intralesional associado ao itraconazol via oral (GREMIÃO *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2019) são exemplos de alternativas terapêuticas.

Três estudos apontam o uso do fluconazol na esporotricose felina. A dose de 10mg/Kg, a cada 24 horas, foi utilizada por 80 semanas em um gato refratário ao uso do itraconazol, e culminou com a alta médica do animal (CROTHERS *et al.*, 2009). Frente à associação de 50mg por gato de fluconazol mais itraconazol (5 a 10mg/kg), a cada 24 horas, por via oral, Schubach *et al.* (2004) relataram que sete gatos obtiveram cura clínica. Um terceiro estudo utilizou fluconazol 50 mg por gato associado ao iodeto de potássio (2,5 a 5 mg/kg), ambos a cada 24 horas, e obtiveram cura clínica em 17 de 47 gatos tratados para esporotricose (CRUZ, 2017).

É sabido que o fluconazol provoca menos efeitos nas enzimas hepáticas quando comparado a outros azóis, tendo também maior tolerância gastrointestinal, não sendo relatados, de forma corriqueira, vômitos e diarreia, ao passo que em animais prenhes deve-se ter cautela no uso do fluconazol, pois não existem dados da segurança do emprego da medicação nessa condição (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017).

Com as problemáticas apontadas acerca de resistência, falha terapêutica e a necessidade de validação de medicamentos candidatos para o tratamento da esporotricose felina, bem como as características farmacológicas do fluconazol, estudos comparativos da efetividade, segurança e tempo de tratamento do fluconazol em monoterapia frente ao itraconazol (considerado de eleição para esporotricose felina) devem ser conduzidos a fim de garantir opções terapêuticas contra essa importante zoonose.

Dessa forma, objetivou-se realizar estudo terapêutico comparativo entre fluconazol e itraconazol, quanto a efetividade, segurança e tempo de tratamento até a alta médica, para emprego na esporotricose felina.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Caracterização da esporotricose

2.1.1 Etiologia

A esporotricose é uma micose subcutânea de caráter aguda, subaguda ou crônica (RODRIGUES *et al.*, 2014). Pode acometer diversos hospedeiros, dentre eles o homem e, em especial, felinos domésticos (WEESE; FULFORD, 2011).

A doença foi descrita pela primeira vez por Benjamin Schenk, em 1898, nos Estados Unidos. O pesquisador isolou um fungo observando que o mesmo possuía duas formas distintas a depender da temperatura que se encontrava. As espécies fúngicas desse complexo têm por característica serem fungos termodimórficos, sendo encontrados na forma saprofítica micelial a 25°C no ambiente e na forma de levedura em temperaturas entre 35°C a 37°C, garantindo a infecção de hospedeiros de sangue quente (RODRIGUES; HOONG; CAMARGO, 2016).

O fungo pertencente ao filo *Ascomycota*, subfilo *Pezizomycotina*, classe *Sordariomycetes*, subclasse *Sordariomycetidae*, ordem *Ophiostomatales*, família *Ophiostomataceae* e gênero *Sporothrix* (SCHOCH *et al.*, 2020). Atualmente as espécies estão divididas em dois grupos, denominados “clado patogênico ou clado clínico”, referindo-se a *S.brasiliensis*, *S.schenckii*, *S.luriei* e *S. globosa* espécies que comumente causam a doença em animais e seres humanos. As demais espécies de *Sporothrix* spp. estão agrupadas em “clado ambiental”, podendo ser encontradas no solo, matéria orgânica em decomposição, planta e insetos (de BEER; DUONG; WINGFIELD, 2016; RODRIGUES; DE HOOG; DE CAMARGO, 2016). A esporotricose tem distribuição mundial, sendo relatada nos Estados Unidos, México, Argentina, Paraguai, Malásia, Espanha, Alemanha, Austrália, Japão, Tailândia, Reino Unido e no Brasil (GREMIÃO *et al.*, 2020). O primeiro grande surto da doença foi relatado na África do Sul em 1940, onde três mil trabalhadores foram contaminados. Posteriormente, em 1980 nos Estados Unidos, 86 casos humanos foram descritos (ROCHA, 2014).

Na América do Sul, a doença é considerada a micose subcutânea com maior número de casos (MEINERZ *et al.*, 2007). No Brasil, a doença em felinos é relatada desde 1956 (FREITAS; MIGLIANO; ZANI NETO, 1956). Entretanto, a problemática da doença começa em 1998, em que a primeira epidemia sob forma zoonótica é descrita na literatura. Estudos contabilizando os casos atendidos no Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz, relataram que entre 1998 e 2014, 244 casos de cães com esporotricose foram atendidos e, entre os anos de 1998 e 2017, 5.133 gatos com a doença receberam atendimento, o que salienta a importância e gravidade da doença no Rio de Janeiro (GREMIÃO *et al.*, 2017; GREMIÃO *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2015).

O Estado do Rio de Janeiro é caracterizado como região hiperendêmica da doença em felinos (RODRIGUES; HOOG; OLIVEIRA, 2016), enquanto Rio Grande do Sul (GOMES, 2012) e Recife (SILVA *et al.*, 2018) são classificados como endêmicas (GREMIÃO *et al.*, 2020). O número de casos, tanto em animais quanto em humanos, vem crescendo no Sudeste, sobretudo em São Paulo (RODRIGUES; HOOG; OLIVEIRA, 2016) e em alguns Estados do Norte e Nordeste (ARAUJO; SANTANA, 2016; CHAKRABARTI *et al.*, 2015; MARQUES-MELO *et al.*, 2014).

A doença encontra-se amplamente difundida pelo país, sendo relatados casos, tanto em humanos quanto em animais, no Espírito Santo (ARAUJO *et al.*, 2015), Minas Gerais (LECCA *et al.*, 2020), Paraná (DA SILVA *et al.*, 2019), Santa Catarina (COLODEL *et al.*, 2009), Mato Grosso (FERNANDES *et al.*, 2004), Mato Grosso do Sul e Distrito Federal (CORDEIRO *et al.*, 2011). Salvador encontra-se, desde 2018, com uma crescente de casos que chama atenção, principalmente, em relação a notificação da doença, pois, sabe-se que haviam animais com esporotricose na cidade, mas não haviam relatos formais, mascarando o real cenário da esporotricose felina na cidade (GREMIÃO *et al.*, 2020).

2.1.2 Patogenia e manifestações clínicas

Devido às características dimórficas do fungo e a facilidade de proliferação ambiental em temperaturas acima de 25°C, a maior ocorrência da esporotricose se dá em zonas temperadas à tropicais, pois, o clima, temperatura e a umidade do ambiente

estão diretamente correlacionadas ao desenvolvimento do fungo no ambiente, influenciando o crescimento no seu estado saprofítico (BAZZI *et al.*, 2016)

Sabe-se que doença é adquirida após inoculação traumática do fungo na pele, podendo ser por contato com plantas, solo ou matéria em decomposição contaminados, bem como pela inoculação por meio de acidentes ocupacionais com fômites contaminados, arranhadura, mordedura ou simples contato com lesões de felinos contaminados. Há também, possibilidade de contágio pela inalação de conídios (BARROS; PAES; SCHUBACK, 2011).

Após a inoculação do fungo, o período de incubação da doença varia de três a oitenta e quatro dias, apresentando-se com média de quatorze dias, dependendo do estado imunológico do felino (GREMIÃO *et al.*, 2020; LARSSON, 2011).

Gatos machos, não castrados, de hábitos semi domiciliados ou de vida livre representam a maior parte dos casos da doença em felinos (GREMIÃO *et al.*, 2015; GREMIÃO *et al.*, 2020; DA ROCHA *et al.*, 2018;).

As lesões da esporotricose geralmente são classificadas em: cutânea, podendo ser fixa; linfocutânea e disseminada; e extra cutânea, manifestando-se em ossos, articulações, pulmão e mais comumente em mucosas (MADRID *et al.*, 2007; VIAUD; BENSIGNOR, 2008). A forma cutânea fixa e linfocutânea ocorrem preferencialmente em cães e humanos, acometendo os linfonodos locais e, conseqüentemente, a cadeia linfática a partir da lesão inicial, comprometendo a drenagem linfática, levando a infecções locais e, podendo levar a forma sistêmica. A forma extra-cutânea ocorre como evolução da doença, todavia, somente acomete felinos e humanos imunossuprimidos (MADRID, 2007).

Há um amplo leque de manifestações clínicas, sendo a classificação proposta por Schubach *et al.* (2004), bem aplicável na medicina veterinária, levando-se em consideração a localização das lesões cutâneas, sendo: L0, o animal que apresenta ausência de lesões cutâneas e/ou mucosas; L1 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em um local; L2 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em dois locais não contíguos; e L3 apresentando lesões cutâneas e/ou mucosas em três ou mais locais não contíguos.

Frequentemente, observa-se gatos com múltiplas lesões cutâneas e com envolvimento de mucosa nasal. Essas lesões são caracterizadas por nódulos e úlceras, podendo ocorrer a formação de crostas hemáticas, sendo que a maioria dos casos apresentam três ou mais sítios de lesão, comumente na cabeça, extremidade

de membros e região de inserção de cauda (GREMIÃO *et al.*, 2020). Sinais clínicos extra cutâneos, principalmente respiratórios, como espirros, obstrução de cavidade nasal, dispneia e secreção são bem frequentes (PEREIRA *et al.*, 2010)

O desenvolvimento da forma disseminada da doença é resultado da cronicidade das lesões, ocorrendo por disseminação hematógena, linfática e/ou auto inoculação, por meio do hábito de *grooming*, comum na espécie, bem como cópula e brigas. Complicações sistêmicas podem ocorrer e, por vezes, levar o felino a óbito (MADRID *et al.*, 2010).

2.2 Diagnóstico

O diagnóstico da esporotricose felina é realizado frente a identificação do *Sporothrix* spp. em exames laboratoriais, sendo o isolamento fúngico por meio de cultura micológica obtida a partir de materiais biológicos dos felinos infectados, variando de acordo com o local da lesão (GREMIÃO *et al.*, 2020).

Lesões cutâneas comumente apresentam exsudato, tornando-se ótimo material para cultura. Secreção nasal, fragmentos das lesões ou fragmentos de mucosa por biópsia, aspirados de abscessos não ulcerados, sangue e lavado broncoalveolar também são utilizados (ROCHA, 2014). Vale ressaltar que qualquer material biológico para confecção de cultura fúngica deve ser obtido de forma estéril, por meio de *swabs* estéreis para secreções e fragmentos devidamente submetidos ao meio de cultura (SCHUBACH *et al.*, 2004).

Os meios de cultura mais utilizados são o ágar Sabouraud com cloranfenicol ou ágar Mycosel em cultivo de 25°C. Nessa temperatura haverá o crescimento da forma filamentosa do fungo, geralmente de coloração escura, entre cinco e sete dias. Ao obter a colônia após esse período, o material será cultivado, em média, durante sete dias, em meio à infusão cérebro e coração (ágar BHI) a 37°C para obtenção e observação da forma leveduriforme do *Sporothrix* spp. (DE LIMA BARROS; ALMEIDAPAES; SCHUBACH, 2011; RIPPON, 1988).

Apesar da cultura fúngica ser o exame padrão ouro no diagnóstico da esporotricose, o resultado é demorado e as amostras podem facilmente serem contaminadas por bactérias. Sendo assim, na prática clínica utiliza-se, normalmente,

o exame citopatológico, uma vez que as lesões em felinos apresentam alta carga fúngica que facilita a identificação por meio da citologia (SILVA *et al.*, 2015).

O exame citopatológico consiste na identificação de estruturas semelhantes sugestivas de *Sporothrix* spp. por microscopia ótica direta. A confecção do material é feita utilizando secreção das lesões dos animais, com as técnicas de *imprint* ou rolamento de *swab* contendo o material sob uma lâmina de vidro. Após essa preparação, o material é corado com Romanowsky (método Panóptico Rápido) ou Gram e Giemsa. A análise da lâmina é feita em microscopia de luz, buscando estruturas leviduriformes com formato oval, arredondada ou em forma de charuto com halo transparente ao redor, que são comumente visualizadas no interior de macrófagos, neutrófilos, células gigantes com vários núcleos ou até mesmo livres (PEREIRA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2018).

A citologia é importante como diagnóstico preliminar, principalmente em situações de epizootias, sendo possível a instituição do tratamento antifúngico de forma mais rápida, uma vez que o isolamento do fungo por meio do cultivo fúngico pode demorar até 30 dias. A citopatologia, comumente utilizada tem, em média, 60% de eficácia, sendo assertiva, mas não exclusiva (MACÊDO-VENDAS *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2015).

Outra alternativa de diagnóstico bem utilizada é o exame histopatológico. Fragmentos de uma ou mais lesões são coletadas por biópsia com auxílio de *punch* dermatológico ou na necropsia do animal, sendo fixados em formalina tamponada a 10%. As colorações mais utilizadas são: hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS) e impregnação por prata de *Grocott*. Os dois últimos irão propiciar uma visualização com maior riqueza de detalhes de estruturas fúngicas, ajudando na caracterização do *Sporothrix* spp. Após a coloração, as lâminas serão analisadas por meio de microscopia de luz (CRUZ, 2013).

É importante salientar que um resultado negativo tanto na citopatologia quanto na histopatologia não exclui a esporotricose, uma vez que a precisão do exame é variável e depende de fatores como a qualidade da amostra analisada, carga fúngica do paciente e a experiência do analisador (GREMIÃO *et al.*, 2020; ROCHA, 2014).

Exames diagnósticos que exigem técnicas mais apuradas também podem ser usados, sendo esses: imunohistoquímica, reação em cadeia de polimerase (PCR), ELISA com detecção de IgG para antígenos do *Sporothrix* spp. Porém, esses exames

exigem recursos e nem sempre são aplicáveis na clínica médica com facilidade, sendo mais utilizados em caráter de pesquisa (GREMIÃO *et al.*, 2020).

2.3 Terapêutica da esporotricose felina

O tratamento da esporotricose felina apresenta alternativas a depender da gravidade da doença, do tipo e da extensão das lesões, bem como deve-se levar em consideração a saúde geral do animal, uma vez que em animais imunocomprometidos ou debilitados podem haver falhas terapêuticas (RODRIGUES, 2020).

Algumas observações são feitas acerca dos cuidados gerais com os animais infectados, sendo de suma importância que a manipulação desses seja feita com muito cuidado e visem a minimizar ao máximo o contato direto com secreções, bem como evitar mordeduras e arranhaduras (LARSSON, 2016).

Diversos fatores podem comprometer o tratamento da esporotricose felina, tais como: limitadas opções terapêuticas; diagnóstico tardio da doença e, principalmente, a longa duração do tratamento, levando por vezes a desistência dos tutores frente às dificuldades de manipulação dos felinos, durante o fornecimento das medicações aos animais (MADRID *et al.*, 2010). Ademais, é importante salientar que algumas medicações podem retardar ou piorar a evolução do tratamento, sendo que o uso de glicocorticoides e fármacos imunossupressores durante ou após o tratamento, por um período de seis meses da alta, não é recomendado. Esses fármacos podem causar recorrência da doença mesmo após os animais apresentarem a cura clínica (MILLER; GRIFFIN; CAMPBELL, 2013).

A síntese do ergosterol é de suma importância para integridade e a manutenção da função da membrana celular fúngica. Os compostos azólicos agirão diretamente na inibição da síntese do ergosterol por inibição da enzima Lanosterol-14-demetilase, atuando a nível do citocromo P450. Quando inibida, a enzima impede a transformação do lanosterol em ergosterol, logo não haverá síntese da membrana celular fúngica, impedindo o crescimento do microrganismo, causando alterações morfológicas, levando a necrose celular (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017).

2.3.1 Cetoconazol

O Cetoconazol pertence ao grupamento químico dos derivados azóis, os quais são compostos de eleição no tratamento da esporotricose felina. De forma geral, agem no organismo como fungistáticos (DA ROSA *et al.*, 2017). O uso do cetoconazol é descrito no tratamento da esporotricose felina desde 1982, quando Burke *et al.* (1982) realizaram estudo da associação do cetoconazol com iodeto de sódio. Desde então, vários estudos utilizaram o princípio ativo no tratamento da doença (RAIMER *et al.*, 1983; DUNSTAN *et al.*, 1986; NOBRE *et al.*, 2001; SCHUBACH *et al.*, 2004; SILVA *et al.*, 2008; PEREIRA *et al.*, 2010).

A dose do cetoconazol para felinos com esporotricose varia entre 5 e 27 miligramas (mg) por kilo (kg) a cada 12 ou 24 horas, por via oral (VO) (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015; ROCHA, 2014). Entretanto, reações adversas são observadas com certa frequência nos felinos, ressaltando, principalmente, a elevada taxa de hepatotoxicidade, sendo altamente recomendado o monitoramento periódico dos biomarcadores hepáticos (SCHUBACH; MENEZES; WANKE 2015). O emprego do cetoconazol na terapêutica da esporotricose felina somente é justificado quando o fator custo do tratamento superar as desvantagens de seu uso, pois, o medicamento não está entre as mais indicadas para uso (PEREIRA *et al.*, 2009).

2.3.2 Itraconazol

O itraconazol (ITZ) é o medicamento de escolha no tratamento da esporotricose (DA ROSA *et al.*, 2017). Trata-se de um derivado triazólico sintético amplamente utilizado no tratamento de micoses superficiais e sistêmicas em animais (ROCHA, 2014).

Desde 1980, há relatos da utilização do princípio ativo na esporotricose humana (FINDLAY; VISMER, 1986; RESTREPO *et al.*, 1986), mas, na espécie felina, a terapia com ITZ foi iniciada em 1993, em estudo realizado por Peaston (1993), e, desde então seu uso relatado por diversos autores (CROTHERS *et al.*, 2009; IACHINI, 2009; MADRID *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2010; SCHUBACH *et al.*, 2004; ROSSI; ODAGUIRI; LARSSON 2013; WEINGART ; LUBKE-BECKER; KOHN, 2010).

Pertence ao grupo farmacológico dos derivados triazólicos, fármacos com alta afinidade à ação no P450 fúngico e baixa preleção ao P450 de mamíferos. Sendo assim, tem ação segura e eficaz no organismo dos animais, agindo diretamente na membrana celular fúngica (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017).

Sua ação depende, diretamente, da quantidade de proteínas plasmáticas circulantes, pois o itraconazol possui alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas. Em fluidos corpóreos com baixa concentração proteica, tais como saliva e conjuntiva ocular, a distribuição é prejudicada. Contudo, na maioria dos tecidos o ITZ atua efetivamente, justificando o uso no tratamento de humanos e animais (CATALÁN; MONTEJO, 2006; ROCHA, 2014). Na pele, a concentração do ITZ chega a ser 10 vezes maior que no plasma, devido à forte ligação da medicação com queratinócitos, justificando a ação nas lesões cutâneas (JAHAM; PARADIS; PAPICH, 2000).

A metabolização do itraconazol ocorre por via hepática, sendo sua principal via de eliminação biliar, podendo alguns de seus metabólitos serem excretados em baixas doses pela urina. A medicação não atua sobre o sistema endócrino dos animais, apresentando sua máxima absorção quando administrado por via oral, preferencialmente junto ou logo após alimentação, pois sua absorção será aumentada quando o pH estomacal estiver ácido (DA ROSA *et al.*, 2017)

O itraconazol segue sendo a primeira escolha de tratamento para esporotricose felina, com dosagem de 5 a 10 mg/kg, por via oral, a cada 12 ou 24 horas, bem aceita. Convencionalmente, utiliza-se também a posologia de 25mg por gato com até 1 kg, por via oral, a cada 24 horas; 50mg por gato com peso entre 1 e 3 kg, por via oral a cada 24 horas e 100mg por gato, com peso superior a 3 kg, a cada 24 horas, por via oral (GREMIÃO *et al.*, 2020).

Tem ação fungistática, mas, quando utilizado em altas doses, poderá assumir efeitos fungicidas (CATALÁN; MONTEJO, 2006). É de suma importância que o tratamento da doença seja continuado, independentemente da dosagem, por pelo menos 30 dias após a cura clínica, sendo essa compreendida pela cicatrização total das lesões cutâneas, bem como regressão total de nódulos ou tumorações em plano nasal e desaparecimento de sinais respiratórios (GREMIÃO *et al.*, 2020; LLORET *et al.*, 2013; SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015).

O ITZ pode causar algumas reações adversas, em que a hiporexia é o mais comum entre os felinos. Além disso, vômito, perda de peso e apatia ocorrem

frequentemente (PEREIRA *et al.*, 2010; ROCHA, 2014; SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015). Reis e colaboradores (2016) corroboram estudos anteriores, relatando que a utilização de doses altas e ITZ associadas ao iodeto de potássio, promoveu sinais clínicos adversos em cerca de 33% dos pacientes, sendo hiporexia e a perda de peso de maior ocorrência.

Um estudo demonstrou que efeitos gastroentéricos nos gatos são menores no tratamento com itraconazol se comparado com cetoconazol, apontando o ITZ como melhor escolha terapêutica para espécie felina (PEREIRA *et al.*, 2010), uma vez que sinais gastrointestinais podem ocasionar outras doenças na espécie, como pancreatite e lipidose hepática (LAPPIN, 2015).

2.3.3 Fluconazol

O fluconazol (FLC) é um antifúngico relativamente pouco usado na medicina veterinária. Assim como o itraconazol, é um derivado triazólico. Tem sua ação direta e seletiva no citocromo P450, inibindo a demetilação do esterol, impedindo a síntese do ergosterol da membrana celular fúngica, o que alterará a permeabilidade da membrana, a atividade enzimática e coordenação na síntese da quitina fúngica, atuando como fungistático (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017).

Distribui-se amplamente pelo organismo. Possui alta hidrossolubilidade e ótima absorção quando administrado por via oral, sendo rapidamente absorvido a nível gastrointestinal, independentemente do pH (GREMIÃO *et al.*, 2020; ROCHA; SIDRIM, 1999).

Atinge concentrações elevadas nos fluidos corpóreos no geral, como saliva, secreções, o que contribui para a fraca ligação com as proteínas plasmáticas, diferentemente do ITZ. Além disso, há ótima penetração no líquido cefalorraquidiano, sendo a escolha no tratamento de meningites fúngicas, tanto nos seres humanos quanto nos animais (CATALÁN; MONTEJO, 2006; HERBRECHT *et al.*, 2005).

A excreção do fluconazol ocorre por via renal, em que cerca de 80% é excretada integralmente pela urina, havendo necessidade de ajuste de dose em pacientes com doença renal, sendo recomendada uma dosagem menor nessas condições. A meia vida da medicação varia entre 25 e 30 horas (CATALÁN; MONTEJO, 2006; HERBRECHT *et al.*, 2005).

Na medicina veterinária a utilização do FLC é recomendada na dosagem de 50 mg/gato ou de 5-10 mg/kg para cães, por via oral, a cada 24 horas, especialmente nos casos de infecção disseminada, sobretudo quando há falhas terapêuticas e resistência a outras medicações. Seu uso pode ser associado ao itraconazol (LLORET *et al.*, 2013). Um estudo norte americano revisando casos de esporotricose felina descreveu a cura de paciente usando fluconazol na dosagem de 10 mg/kg, VO, a cada 24 horas, por 80 semanas ao todo, pois relataram que o animal teve alta após 12 semanas de tratamento. Entretanto, houve recidiva dos sinais respiratórios, levando-os a instituir novamente a terapêutica com a medicação (CROTHERS *et al.*, 2009).

Cruz (2017) realizou estudo com 47 gatos utilizando associação de fluconazol e iodeto de potássio, onde 21 gatos apresentaram falha terapêutica, trocando a medicação utilizada. Dos 26 que permaneceram utilizando FLC e iodeto de potássio, 21 animais apresentaram bons resultados, sendo que 17 animais apresentaram remissão completa das lesões e dos sinais clínicos. O estudo concluiu que felinos com a forma disseminada da doença podem não ser responsivos à associação medicamentosa proposta, entretanto, em animais com lesões tegumentares isoladas, comprometimento respiratório e refratários ao ITZ, o FLC e iodeto de potássio pode ser uma opção terapêutica considerada.

Na medicina humana o medicamento vem sendo usado há anos em uma variedade de infecções disseminadas ou profundas associadas a leveduras, como endocardite, osteomielite, infecções urinárias, endoftalmite e infecções abdominais (CZWERWIEC *et al.*, 1993; REX *et al.*, 1997).

O FLC é amplamente utilizado no tratamento de Candidíase. Alguns países utilizam o fluconazol como agente antifúngico de primeira linha para tratar pacientes com *Candida sp.*, contudo, sua indicação é ponderada, haja vista os relatos de aumento da resistência antifúngica por estas espécies (ID *et al.*, 2019).

Na esporotricose humana pode ser utilizado como monoterapia ou em associação ao iodeto de potássio como terapia alternativa ao ITZ. Em casos da forma cutânea fixa ou linfocutânea utiliza-se 150 mg uma vez por semana a 200 mg diárias (GHODSI *et al.*, 2000). Em formas mais graves da doença, com acometimento visceral ou ósseo a dose pode variar de 400 a 800 mg diárias (MAHAJAN *et al.*, 2014).

Poucas são as reações adversas relatadas nas espécies animais, uma vez que este é um medicamento de uso relativamente recente em Medicina Veterinária. Em seres humanos, pacientes tratados por um período prolongado podem apresentar

alopecia, náuseas, vômito, diarreia, dores abdominais e alterações em enzimas hepáticas, todavia, não são efeitos colaterais relatados com frequência. Assim, raramente acontecem erupções cutâneas (MAHAJAN *et al.*, 2014).

É sabido que o fluconazol provoca menos efeitos nas enzimas hepáticas quando comparado a outros azóis, tendo também maior tolerância gastrointestinal, não sendo relatada de forma corriqueira vômitos e diarreia. Em animais prenhes deve-se ter cautela no uso do fluconazol, uma vez que não existem dados da segurança do emprego da medicação nesses animais (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017).

O FLC ainda é um medicamento pouco utilizado em seres humanos e animais com esporotricose, pois sua efetividade não está bem estabelecida, sendo considerado uma opção de segunda linha como alternativa para pacientes refratários ao ITZ (MAHAJAN *et al.*, 2014).

2.3.4 Iodeto de potássio e sódio

Os iodetos de sódio e potássio pertencem ao grupamento químico dos iodetos inorgânicos. São os antifúngicos mais antigos empregados no tratamento da esporotricose, tanto humana quanto felina. O mecanismo de ação dessas medicações não é bem estabelecido, mas acredita-se que atuam na resposta imune do hospedeiro, aumentando a atividade do sistema glutationa peroxidase, modulando a resposta inflamatória, principalmente por meio das células fagocitárias (GUIMARÃES; GÓRNIK, 2017). Estudos *in vitro* sugerem que a conversão do iodeto de potássio em iodo pode gerar dano celular na parede fúngica (TORRES-MENDOZA; VÁZQUEZ-VALLS; GONZALEZ-MENDOZA, 1997).

Alguns estudos foram realizados ao longo dos anos com solução hipersaturada de iodeto de potássio, entretanto, os resultados foram inconclusivos, apontando diversas reações adversas nos felinos tratados, levando à substituição por azólicos mais seguros (GREMIÃO *et al.*, 2015). Alguns autores então propuseram a associação do iodeto de potássio aos azólicos e à terbinafina, obtendo bons resultados com a associação quando comparados à monoterapia (COSKUN *et al.*, 2004; GRAM, 2002; SCHUBACH; MENEZES; WANKE 2015).

Para avaliar o efeito do iodeto de potássio (KI), Reis *et al.* (2012) fizeram estudo com 48 gatos utilizando KI manipulado em cápsulas, principalmente frente à facilidade

de administração se comparado à solução. Utilizou-se a dose média de 5 a 20 mg/kg a cada 24 horas. A taxa de cura no estudo foi de aproximadamente 48%. Porém, reações adversas como vômito, anorexia e emagrecimento foram observadas em 52% dos animais, os quais foram revertidos quando a medicação foi interrompida, trocada ou sua dose diminuída.

A eficácia do iodeto de potássio também foi testada em gatos sem tratamento prévio. Reis *et al.* (2016) utilizaram itraconazol na dosagem de 100 mg a cada 24 horas associado a 2,5 mg-20 mg / kg de iodeto de potássio. A taxa de cura neste estudo foi de 96,15% dos animais.

Outro estudo com 38 gatos refratários a monoterapia com itraconazol, em que foi utilizada a associação de ITZ100 mg/gato e iodeto de potássio 5 mg/kg, ambas fornecidas a cada 24 horas, por via oral, revelaram que 63% dos felinos obtiveram cura clínica, concluindo que a associação de iodeto de potássio e itraconazol representa uma opção terapêutica viável em gatos com esporotricose refratária ao uso do ITZ como monoterapia (DA ROCHA *et al.*, 2018).

É importante ressaltar que os felinos são bem sensíveis à toxicidade medicamentosa que os iodetos podem causar, sendo necessário o acompanhamento hematológico e bioquímico, bem como as visitas periódicas ao médico veterinário para avaliação de sinais clínicos adversos, pois, caso haja alguma alteração, é necessário interromper o tratamento ou diminuir a dose do KI, podendo recomeçar o tratamento frente a melhora do paciente (GREMIÃO *et al.*, 2020; REIS *et al.*, 2012).

2.3.5. Anfotericina B

A Anfotericina B é um antibiótico poliênico produzido a partir do *Actinomiceto Streptomyces nodosus*, cuja atuação gera atividade fungistática quando utilizado em altas concentrações. A medicação não é absorvida quando empregada por via oral, assim, quando se trata de infecções sistêmicas, seu uso é restrito à via intravenosa ou intralesional. Todavia, seu potencial tóxico desestimula seu uso (GUIMARAES; GÓRNIACK, 2017).

Em alguns estudos mais recentes, a Anfotericina B foi utilizada sendo aplicada de forma subcutânea ou diretamente intralesional, demonstrando ser uma boa opção

terapêutica, principalmente em animais refratários a itraconazol (GREMIÃO *et al.*, 2009; GREMIÃO *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2015; SANTOS *et al.*, 2019).

As formulações lipídicas apresentam nefro toxicidade diminuída e são uma boa alternativa em casos de esporotricose disseminada, porém, seu custo é fator limitante na utilização desta formulação (GREMIÃO *et al.*, 2020).

O uso da anfotericina B exige cautela, pois muitos são as reações adversas relatadas, principalmente devido ao seu alto potencial nefrotóxico, sendo elevados os relatos de óbito de gatos tratados com a anfotericina B por via endovenosa, desestimulando o uso da medicação (GREENE; CALPIN, 2012).

Santos (2019), em estudo recente com aplicação de anfotericina B intralesional (0,8 miligramas por quilo, aplicado por via subcutânea) associada ao itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas, não observou injúria renal aguda nos sete gatos do estudo. Entretanto, relatou reações adversas, como desconforto no momento da aplicação, edema local imediato, edema local tardio e formação de abscesso estéril com ou sem fístula. O estudo é enfático quanto à importância da realização de exames laboratoriais durante todo tempo de uso da anfotericina B.

2.3.6 Terbinafina

O antifúngico terbinafina pertence ao grupo farmacológico das alaninas. Sua ação promove inibição da esceleno epoxidase fúngica, bloqueando a síntese de ergosterol, tendo ação fungicida (BENNET, 2006).

Liga-se às proteínas plasmáticas, possui alta lipossolubilidade, sendo efetivamente distribuída no estrato córneo, glândulas sebáceas e folículos pilosos. Assim como os demais antifúngicos, a terbinafina tem sua metabolização hepática e excreção renal, sendo importante o monitoramento desses órgãos (RIPPON, 1988).

Tem ação efetiva no tratamento da dermatofitose e infecções fúngicas superficiais em cães e gatos (ROSSER; DUNSTAN, 2006) e se mostrou efetiva no tratamento da esporotricose felina em estudo utilizando 30 mg de terbinafina por via oral a cada 24 horas, como monoterapia ou associada ao itraconazol (SHCUBACH *et al.*, 2004). Viana *et al.*, (2018) obtiveram sucesso utilizando a medicação em dois cães infectados com *S. brasiliensis*. Em humanos, mostrou-se efetiva no tratamento da esporotricose (FRANCESCONI *et al.*, 2009; FRANCESCONI *et al.*, 2011).

2.3.7 Posaconazol

O posaconazol é um antifúngico da classe dos triazólicos com amplo espectro de ação, e vem demonstrando boa resposta clínica em humanos frente aos fungos resistentes à anfotericina B e ao itraconazol (HERBRECHT *et al.*, 2004; MELLINGHOFF *et al.*, 2002; NEGRONI *et al.*, 2005).

Um estudo desenvolvido para testar a eficácia do posaconazol nas dosagens de 2,5 mg e 5,0 mg, a cada 12 horas, em murinos infectados experimentalmente com *Sporothrix schenckii sensu stricto* e *S. brasiliensis* que apresentavam a forma disseminada da doença, concluiu que ambas as dosagens foram eficazes, entretanto, 5,0 mg/kg a cada 12 horas obteve melhor resultado (FERNÁNDEZ-SILVA *et al.*, 2012).

A eficácia da associação posaconazol e anfotericina B foi testada em murinos infectados com *Sporothrix brasiliensis* e *Sporothrix schenckii sensu stricto*, e observou-se efeito sinérgico das medicações, bem como da monoterapia com posaconazol, contra a esporotricose. Porém, a associação promoveu melhor eficácia na redução da carga fúngica e sobrevivência dos animais, tornando-se uma boa opção terapêutica em casos de resistência ao itraconazol (MARIO *et al.*, 2015).

Recentemente, um estudo feito na Austrália, relatou o tratamento de um gato com esporotricose causada por *Sporothrix pallida*, refratário à terapêutica com itraconazol. Foi utilizado o posaconazol, por via oral, em associação a cirurgia, apresentando melhora clínica sem recidiva da lesão em ponte nasal ou novos sítios lesionais (THOMSON *et al.*, 2019).

2.4 Alterações hematológicas e bioquímicas em gatos tratados para esporotricose felina

O tratamento da esporotricose felina, na maioria das vezes, cursa por um longo período de tempo. Nesse sentido, alterações bioquímicas e hematológicas podem ser observadas e frequentemente relatadas em animais, principalmente nos que apresentam a forma disseminada da doença (SCHUBACH *et al.*, 2004), sendo a anemia, leucocitose por neutrofilia e hipoalbuminemia as alterações mais relatadas (LARSSON, 2016).

Em estudo realizado com 15 gatos, 73,3% desses apresentaram alterações na série branca e/ou vermelha, como leucocitose por neutrofilia e anemia. Além disso, animais com a forma cutânea fixa não apresentaram alterações no leucograma frente aos valores de referência, todavia um animal apresentou anemia normocítica normocrômica. Ademais, felinos com a forma cutânea disseminada da doença (40%) apresentaram leucocitose por neutrofilia com desvio à esquerda (MADRID *et al.*, 2012).

Gatos com múltiplas lesões decorrentes da esporotricose apresentaram leucocitose com desvio à esquerda regenerativo. Ainda, alguns animais apresentaram normoleucometria com inversão da relação de linfócitos e neutrófilos, enquanto em outros, os valores de normalidade foram mantidos. Com relação ao eritrograma, anemia normocítica normocrômica e anemia normocítica e hipocrômica também foram relatadas. Proteína plasmática total acima dos valores fisiológicos é uma condição relacionada, principalmente, à desidratação nesses animais (NOBRE *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2004).

O uso de itraconazol em associação ao iodeto de potássio provocou alteração nos níveis de asparagina aminotransferase (AST), bem como de alanina aminotransferase (ALT) (DA ROCHA *et al.*, 2018;). Alterações nas transaminases hepáticas, principalmente no primeiro mês de monoterapia com itraconazol, ou em associação com iodeto de potássio foi relatado em um estudo, porém, a redução da dose, ou até mesmo a interrupção temporária do tratamento, restabelecem os biomarcadores hepáticos aos níveis de normalidade para a espécie felina (REIS *et al.*, 2016).

A associação de itraconazol via oral com solução de anfotericina B aplicada por via subcutânea diretamente nas lesões nodulares de felinos com esporotricose, promoveu alterações significativas nos valores de creatinina, ALT, albumina, relação ureia/creatinina urinária e gama glutamiltransferase (GGT). Além disso, houve elevação discreta na ureia sérica ao final do tratamento. Valores elevados de ALT estiveram associados ao uso prévio e concomitante de itraconazol (SANTOS *et al.*, 2019).

Gremião *et al.* (2011), Reis (2009) e Schubach *et al.* (2014) também relataram alterações hepáticas utilizando monoterapia de itraconazol, o que demonstra que de fato a medicação tem potencial hepatóxica, principalmente dependente da dose e estado geral do paciente felino.

Schubach *et al.* (2004) observaram em estudo retrospectivo realizado no Rio de Janeiro, que as alterações hematológicas mais recorrentes foram anemia, leucocitose com neutrofilia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. Ainda, que animais com múltiplas lesões cutâneas e comprometimento em mucosas apresentaram hiperproteinemia, hiperglobulinemia e hipoalbuminemia.

O posaconazol foi utilizado em um gato refratário ao itraconazol que, além do longo tempo de tratamento, apresentava hepatotoxicidade. Após a substituição na terapêutica pelo posaconazol, o animal não teve mais vômito e os biomarcadores normalizaram (THOMSON *et al.*, 2019).

3.METODOLOGIA

3.1 Aspectos éticos

Todas as etapas do estudo foram analisadas e aprovadas pela Comissão de Ética do Uso de Animais da Universidade Federal do Espírito Santo, Campus Alegre, sob o protocolo número 025/2019 (Anexo I).

Os tutores foram informados sobre todos os procedimentos realizados, possíveis reações adversas provenientes do tratamento, previsão de durabilidade do tratamento, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), bem como receberam um documento com os critérios para permanência no projeto (Apêndice B).

3.2 Período e local de realização do estudo

O estudo foi realizado entre Fevereiro e Dezembro de 2020, na Grande Vitória, Espírito Santo, nos municípios de Vitória, Serra, Vila Velha e Cariacica, juntamente às clínicas veterinárias parceiras: Clínica Veterinária Quality, Clínica Veterinária Diamante, Consultório Veterinário Coraves e Clínica Veterinária Campo Grande.

3.3 Desenho Experimental

Foi realizado um estudo clínico, randomizado, de grupos paralelos, utilizando 20 gatos (*Felis catus*) com diagnóstico definitivo de esporotricose por meio de isolamento de *Sporothrix* spp. em meio de cultura, residentes na Grande Vitória (municípios de Vitória, Vila Velha, Serra e Cariacica), Estado do Espírito Santo, Brasil.

Os critérios de inclusão foram:

1. Gatos apresentando lesões cutâneas ulcerativas e/ou crostosas e em mucosa nasal;

2. Exame citopatológico com presença/identificação de estruturas leveduriformes compatíveis com *Sporothrix* sp. e posteriormente confirmada por cultura fúngica;
3. Idade entre oito semanas a dez anos.

Os critérios de exclusão foram:

1. Cultura fúngica negativa;
2. Por decisão do tutor do gato;
3. Falta às consultas por duas vezes consecutivas sem motivos plausíveis;
4. Medicação do animal sem comunicação prévia e autorização, principalmente com corticoesteroides;
5. O não confinamento do animal e/ou relato de fuga;
6. Falha terapêutica ou não evolução das lesões dermatológicas ou sinais respiratórios no período de 180 dias.

3.4 Procedimentos do estudo

Os animais foram randomicamente alocados em dois grupos experimentais contendo 10 felinos cada. O grupo GI contou com animais tratados para esporotricose felina com o ITRACONAZOL. O segundo grupo (GF), contou com animais tratados com FLUCONAZOL, cuja finalidade foi avaliar a efetividade e segurança por meio da avaliação clínica, hematológica e bioquímica, bem como tempo de tratamento até o desfecho clínico.

Os animais foram avaliados clinicamente a cada 15 dias, por um período máximo de 210 dias (apêndice C). Na primeira consulta foi realizada, além da avaliação clínica geral, coleta de sangue para análise hematológica e bioquímica, sendo que, após o momento inicial, essas análises feitas a cada 30 dias. Seguido, realizou-se a fotodocumentação das lesões dermatológicas, nódulos ou tumorações em plano nasal sendo mensurada sempre a lesão principal, (lesão dermatológica de maior diâmetro, nódulos ou tumorações em plano nasal ou obstrução de cavidade nasal) para acompanhamento e evolução clínica, sendo essa etapa realizada quinzenalmente. Na primeira consulta foi coletada secreção proveniente das lesões ulceradas, nódulos, pápulas ou pústulas que os animais apresentavam, a fim de realizar o exame citopatológico e cultura fúngica.

No exame citopatológico, foram utilizadas duas técnicas, uma por meio do *imprint* da lesão, em que lâminas de vidro para microscopia foram pressionadas sobre as lesões para fixação da secreção; e outra com o auxílio de swab estéril, sendo a secreção depositada em lâminas de vidro por rolamento do swab. Foram confeccionadas em média três lâminas para cada técnica, avaliadas por microscopia ótica por um patologista veterinário.

Para a cultura fúngica, coletou-se exsudato de lesão com auxílio de swab estéril, posteriormente acondicionado em meio próprio para transporte (Meio Stuart). Em seguida, procedeu-se a semeadura em meio para crescimento fúngico, Ágar Sabouraud Dextrose 2% (BD, New Jersey, EUA), cultivado a 37°C e confirmação do crescimento fúngico de *Sporotrix* spp.

3.4.1 Avaliação da efetividade dos protocolos terapêuticos

A efetividade dos protocolos terapêuticos para o tratamento da esporotricose felina foi determinada a partir dos animais que permaneceram em tratamento (excluindo-se animais que vieram a óbito e as desistências de tratamento), por meio da avaliação das lesões dermatológicas. Para tanto, avaliou-se suas características, como tamanho (mensurado maior porção da lesão principal, com auxílio de paquímetro), número e presença ou não de exsudato.

As lesões foram fotodocumentadas a cada 15 dias, e classificadas conforme a sua distribuição em L0 (ausência de lesões cutâneas e/ou mucosas), L1 (lesões cutâneas e/ou mucosas em 1 local), L2 (lesões cutâneas e/ou mucosas em 2 locais não contíguos) e L3 (lesões cutâneas e/ou mucosas em 3 ou mais locais não contíguos), de acordo com Schubach *et al.* (2004), o que constituiu o acompanhamento e evolução clínica do tratamento.

A partir da mensuração da lesão principal, a efetividade foi calculada subtraindo-se a última mensuração obtida, pela mensuração da lesão no dia 0. Dessa forma, procedeu-se ao cálculo do percentual de redução para cada grupo experimental.

Além disso, as lesões em narina e cavidade nasal foram qualitativamente classificadas, observando-se a regressão de nódulos, tumorações em plano nasale desobstrução dos condutos nasais, a fim de estimar a eficácia do tratamento.

3.4.2 Avaliação da segurança dos protocolos terapêuticos

As principais avaliações de segurança incluíram reações adversas (mensurados por meio de parâmetros clínicos) e parâmetros laboratoriais (hematologia e bioquímica).

As reações adversas mensuradas foram: vômito, diarreia, anorexia e alteração em coloração de mucosa.

Além disso, foram avaliados os parâmetros vitais e estado clínico geral dos pacientes, tais como: frequência cardíaca e respiratória com auxílio de estetoscópio; observação ocular e contagem dos movimentos respiratórios; temperatura corporal com auxílio de termômetro digital; avaliação de pulso arterial, por meio de compressão digital; avaliação das mucosas, por meio de observação ocular; avaliação dos linfonodos submandibulares, pré-escapulares, subaxilares e poplíteos por meio de palpação; tempo de preenchimento capilar por meio de compressão digital de mucosa gengival; e avaliação da hidratação corpórea por meio de observação de turgor cutâneo.

Em animais não cooperativos, para a coleta de sangue foi realizada a sedação com cloridrato de quetamina 10% (10–15mg/kg) associado ao maleato de acepromazina 1% (0,1 mg/kg) na mesma seringa agulhada descartável 0,55x22mm (24G), via intramuscular no membro pélvico, sempre que necessário.

Realizou-se a tricotomia do local da punção venosa somente se necessário, uma vez que micro traumas cutâneos poderiam ser gerados e causar novas lesões. No local fez-se antisepsia com álcool 70%, e coletados aproximadamente 3 mL de sangue total com seringa descartável e agulha calibre 0,55x22mm (24G), da veia cefálica em membros torácicos direito ou esquerdo (eleição para este estudo, uma vez que a contenção química foi evitada e o manuseio por essa via de coleta se torna menos estressante) ou jugular externa.

A avaliação laboratorial foi realizada no dia da primeira consulta (dia 0), 15 dias após início do tratamento medicamentoso, seguido de avaliações a cada 30 dias até a cura clínica ou tempo máximo do estudo clínico (210 dias). Os tutores foram orientados a não alimentar os animais quatro horas antes da consulta, pois na coleta de sangue e secreções foi ofertado ração seca e ração úmida para a espécie, visando o bem-estar animal e a minimizar o estresse de contenção (técnicas *Cat Friendly*), a fim de evitar alterações decorrentes dessa condição nos felinos.

As seguintes avaliações foram feitas: hemograma por método automatizado (Analisador automático veterinário hematológico MHLab®, modelo Urit 5380 Vet), com confecção de esfregaço sanguíneo avaliado por microscopia óptica; enzimas biomarcadoras, por método automatizado (Analisador automático veterinário hematológico MHLab®, modelo Urit 8210 Vet): alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (FA), creatinina, ureia, gama glutamiltransferase (GGT), proteína sérica total, globulina albumina fracionada. No decorrer do experimento todos os animais foram testados para Imunodeficiência felina (FIV) e Leucemia viral felina (FeLV) por meio do método de imunocromatografia (Snap FIV/FeLV combo Idexx®).

3.5 Formulações e posologia

Os antifúngicos Itraconazol e Fluconazol, na forma farmacêutica cápsula, foram produzidos e fornecidos pela farmácia de manipulação veterinária DROGAVET®, franquia Vitória, Espírito Santo. A Drogavet Vitória possui todas as certificações e licenças operacionais necessárias para produção de medicamentos com excelência em qualidade.

Abaixo, segue descrição detalhada da posologia de cada grupo experimental. A indicação terapêutica seguiu-se até a alta clínica do animal ou tempo máximo estabelecido para o estudo clínico (210 dias).

GRUPO ITRACONAZOL (GI): itraconazol cápsula. Para gatos com menos de 1 kg, indicado 25 mg de itraconazol, a cada 24 horas, por via oral (VO); de 1 a 3 kg indicado 50 mg de itraconazol a cada 24 horas, VO; e gatos acima de 3 kg, indicado 100 mg de itraconazol, a cada 24 horas, VO.

GRUPO FLUCONAZOL (GF): fluconazol cápsula para gatos abaixo de 1 kg, indicado 25 mg de fluconazol, a cada 24 horas, VO; de 1 a 3 kg indicado 50 mg de fluconazol a cada 24 horas, VO; e gatos acima de 3 kg indicado 100 mg de fluconazol, a cada 24 horas, VO.

3.6 Critério para a interrupção dos protocolos terapêuticos:

- Interrupção temporária: devido ao estado geral de saúde do felino, como, alterações bioquímicas relevantes (alterações nos biomarcadores hepáticos e renais, bem como proteínas totais, anemia, neutrofilia ou neutropenia e trombocitopenia, subsequentes em 2 exames seguidos), manifestações clínicas intensas e consecutivas por mais de três retornos, como vômito, diarreia, inapetência ou anorexia;

3.7 Desfecho clínico

No presente estudo a alta médica, falha terapêutica, abandono do tratamento ou óbito foram os possíveis desfechos clínicos definidos. O tempo máximo de tratamento estabelecido no projeto foi de 210 dias, considerando o período de 30 dias de tratamento após o desaparecimento das lesões e interrupção de sinais extra cutâneos.

3.8 Definições dos termos utilizados no estudo

Alta médica: animais com regressão total dos sinais clínicos dermatológicos e/ou respiratórios, com tratamento medicamentoso continuado por mais 30 dias.

Falha terapêutica: estagnação, piora do quadro clínico ou recidiva das lesões cutâneas/mucosas e/ou sinais clínicos respiratórios, independentemente do tempo de tratamento;

Perda de segmento: animais que não alcançaram a cura clínica até os 180 dias de tratamento;

Abandono do tratamento: não comparecimento para avaliação clínica/laboratorial em duas revisões quinzenais consecutivas sem justificativas plausíveis;

Óbito por esporotricose: óbito decorrente de complicações da esporotricose felina;

Óbito por outras causas: óbito decorrente de complicações de doenças concomitantes.

3.9 Análises estatísticas

Os dados foram tabulados e a análise estatística, bem como elaboração dos gráficos, conduzidas no programa GraphpadPrism7.0 DEMO, considerando alfa igual a 5%. Para as variáveis, idade e sexo dos animais, realizou-se Teste de Mann-Whitney. A comparação das retrovirose entre os grupos foi realizada com o Teste Exato de Fisher para duas amostras independentes. Para o peso corporal dos gatos entre os grupos experimentais, no decorrer dos dias de estudo, utilizou-se o Teste t múltiplo para dados não pareados. E para a comparação do peso entre os dias de estudo, dentro de cada grupo experimental, utilizou-se Teste de ANOVA para um critério, com análise *pos hoc* pelo Teste de Tukey, quando necessário.

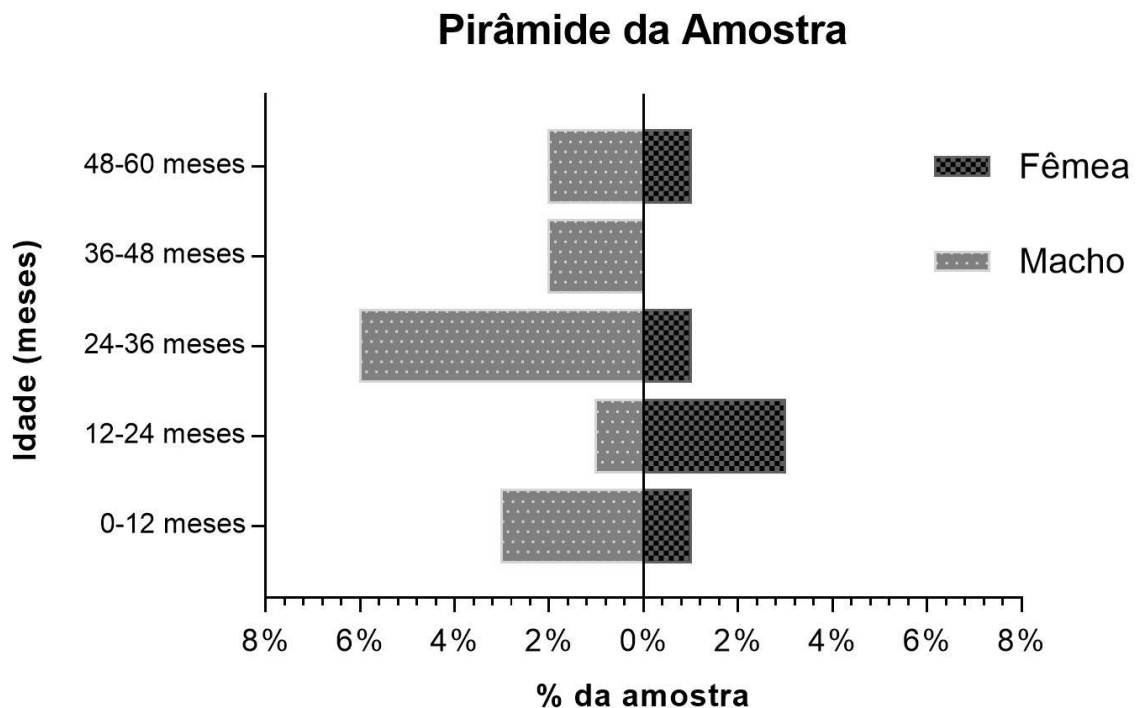
A avaliação da eficácia considerou o percentual de redução das lesões, para o grupo itraconazole grupo fluconazol. Para tanto, conduziu-se ao Teste t para amostras não pareadas, com correção de Welch. Os dados qualitativos foram demonstrados em percentual.

A avaliação da segurança considerou a comparação das reações adversas observadas entre os grupos experimentais, por meio do Teste Exato de Fisher para duas amostras independentes. As demais variáveis clínicas foram descritas como percentual. Para as variáveis laboratoriais, a comparação entre os grupos experimentais, no decorrer dos dias de estudo, conduziu-se ao Teste t múltiplo para dados não pareados. E para a comparação entre os dias de estudo, dentro de cada grupo experimental, utilizou-se Teste de ANOVA para um critério, com análise *pos hoc* pelo Teste de Tukey, quando necessário.

4. RESULTADOS

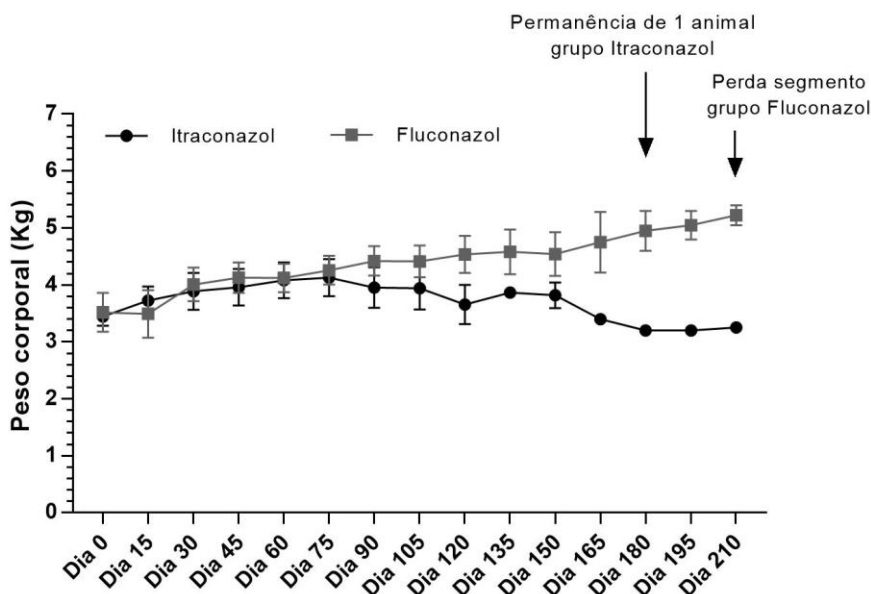
Este estudo clínico utilizou 20 animais, cuja idade perfaz a média de 36 meses, sendo 70% machos, não castrados, que ocupavam majoritariamente a faixa etária entre 24 e 36 meses, enquanto as fêmeas representaram 30% da amostra deste estudo, sendo uma castrada, e ocupavam em sua grande maioria, a faixa etária entre 12 e 24 meses, como demonstrado na figura 01 ($p=0,0079$).

Figura 01 - Representação da idade, em meses, de 20 gatos com esporotricose residentes na Grande Vitória, ES, tratados com itraconazol ou fluconazol durante 210 dias.



Em relação ao peso dos animais, nenhuma diferença significativa foi observada durante o estudo, tanto para o grupo tratado com itraconazol (GI) ($p=0,9004$), quanto para o grupo tratado com fluconazol (GF) ($p=0,0699$). Ainda, a comparação do peso entre os grupos não revelou diferença significativa nos dias de avaliação clínica (FIGURA 02).

Figura 02 - Peso corporal de gatos com esporotricose residentes na Grande Vitória - ES, tratados com itraconazol ou fluconazol durante 210 dias.



Dados apresentados em média e erro padrão da média.

Em relação a retrovírus concomitantes, 40% (4/10 animais) dos gatos do GI eram soropositivos para o vírus da leucemia felina (FeLV), sendo que um desses animais, além da FeLV, foi soropositivo para o vírus da imunodeficiência felina (FIV). No GF 30% (3/10 animais) dos gatos eram soropositivos para FeLV ($p = 1,000$) (TABELA 1).

Durante o acompanhamento clínico, todos os gatos apresentaram normocardia, eupneia, normotermia, tempo de preenchimento capilar e hidratação normais para a espécie.

No grupo GI, ao final de 210 dias, a alta médica foi dada para 40% dos gatos (4/10), sendo 50% (2/4) com 105 dias de tratamento, 25% (1/4) com 120 dias de tratamento e 25% (1/4) com 150 dias de uso do itraconazol; 30% (3/10) dos gatos vieram a óbito e 20% (2/10) desistiram do tratamento. Um gato (1/10) apresentou perda de seguimento devido ao prolongado tempo de tratamento (270 dias) (TABELA 01). O tempo médio de tratamento de GI foi de 19,7 semanas.

No grupo GF, 40% dos gatos (4/10) receberam alta médica, sendo 25% (1/4) com 105 dias de tratamento, 25% (1/4) com 165 dias, 25% (1/4) com 180 dias e 25% (1/4) com 210 dias de uso do fluconazol; 20% (2/10) dos gatos vieram a óbito e 10%

(1/10) desistiram do tratamento. Houve perda de segmento por falha terapêutica em três gatos (30%), como demonstrado na Tabela 01. O tempo médio de tratamento do GF foi de 23,5 semanas.

TABELA 01 –Localização, tempo de tratamento, classificação das lesões, presença ou não de lesões nasais e sinais respiratórios; status sorológico e desfecho de felinos com esporotricose tratados com Itraconazol (n=10) e Fluconazol(n=10) em ensaio clínico monocego.

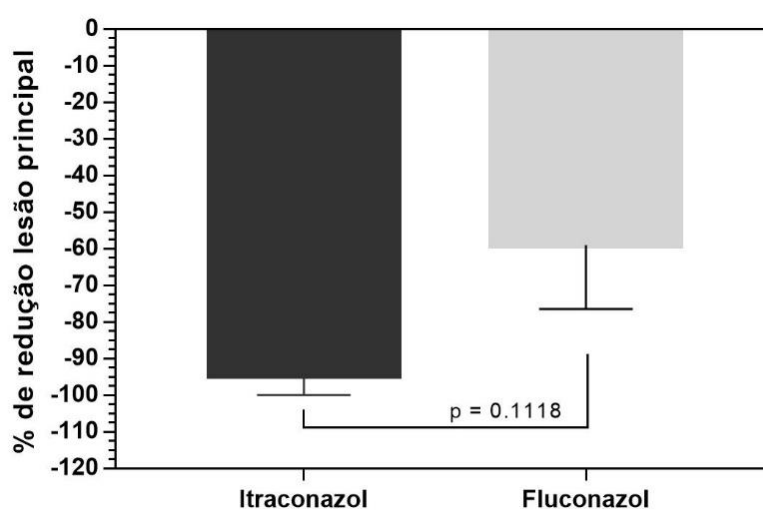
Gato	Localização	Fármaco	Dias de tratamento	Tipo de lesão	Lesão nasal	Sinais respiratórios	FIV/ FeLV	Desfecho
1	Cariacica – ES	ITZ	15	L3	SIM	SIM	-/-	C
2	Cariacica – ES	ITZ	120	L3	NÃO	NÃO	-/+	A
3	Vila Velha – ES	ITZ	270	L3	NÃO	NÃO	-/+	F
4	Vila Velha – ES	ITZ	15	L1	NÃO	NÃO	-/-	D
5	Cariacica – ES	ITZ	105	L3	SIM	NÃO	-/-	A
6	Serra – ES	ITZ	105	L3	SIM	SIM	-/+	A
7	Serra – ES	ITZ	150	L3	SIM	SIM	-/-	A
8	Vila Velha – ES	ITZ	165	L3	SIM	SIM	-/-	C
9	Serra – ES	ITZ	30	L2	NÃO	NÃO	-/-	D
10	Vitória – ES	ITZ	135	L3	SIM	SIM	+/+	C
11	Vila Velha – ES	FLC	180	L3	SIM	SIM	-/-	A
12	Serra – ES	FLC	165	L2	SIM	SIM	-/-	A
13	Vila Velha – ES	FLC	15	L1	NÃO	NÃO	-/-	D
14	Cariacica – ES	FLC	105	L1	SIM	SIM	-/+	A
15	Vila Velha – ES	FLC	30	L3	SIM	SIM	-/-	C
16	Serra – ES	FLC	30	L3	NÃO	NÃO	-/+	C
17	Vila Velha – ES	FLC	120	L3	SIM	SIM	-/-	F
18	Vila Velha – ES	FLC	150	L3	SIM	SIM	-/+	F
19	Vila Velha – ES	FLC	210	L3	SIM	SIM	-/+	A
20	Vila Velha – ES	FLC	165	L3	NÃO	NÃO	-/-	F

ITZ - itraconazol; FLC -fluconazol; FIV: vírus da imunodeficiência felina; FeLV: vírus da leucemia viral felina; L1:lesões cutâneas e/ou em mucosas em um local; L2:lesões cutâneas e/ou mucosas em dois locais não contíguos; L3: lesões cutâneas e/ou mucosas em três ou mais locais não contíguos; -: negativo; +: positivo. A: Alta; B: Óbito por Esporotricose Felina; C: Óbito por outras causas; D: Desistência; F: Perda de segmento.

4.1 Efetividade dos protocolos terapêuticos

Considerando os animais que permaneceram em tratamento até a finalização do estudo (210 dias), a terapêutica com fluconazol reduziu em 59% o tamanho das lesões dermatológicas principais de esporotricose felina frente à redução de 94,67% quando tratado com itraconazol ($p=0,1118$) (FIGURA 03).

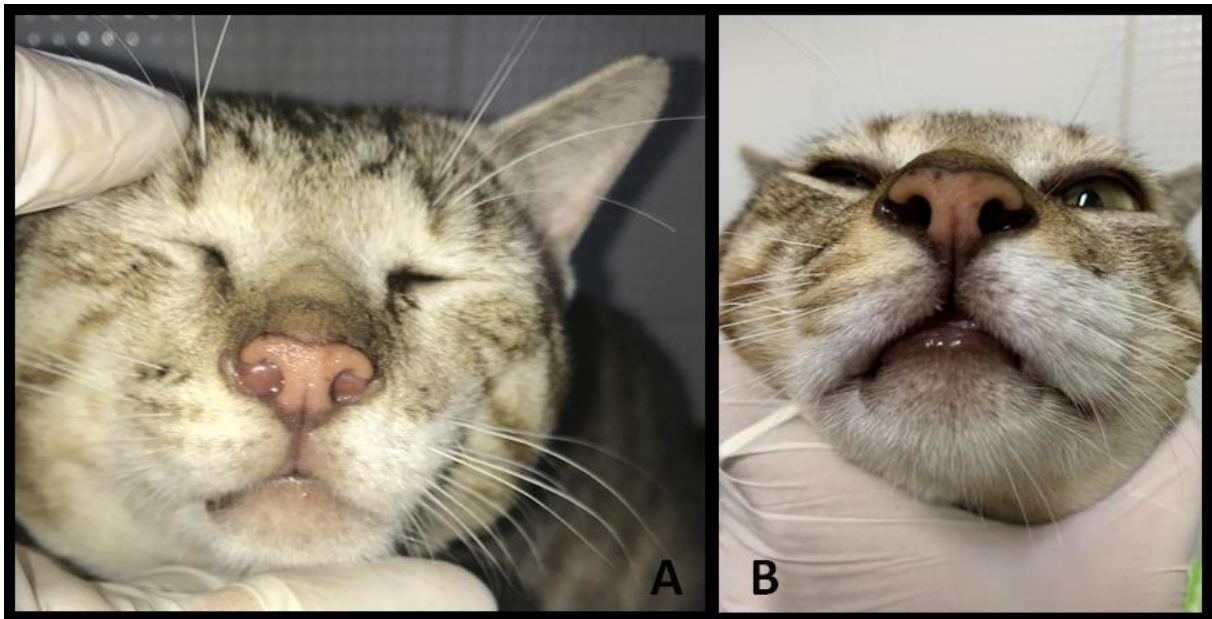
Figura 03 - Evolução da lesão dermatológica principal causada por esporotricose em gatos residentes na Grande Vitória – ES, tratados com itraconazol e fluconazol.



Percentual mensurado por meio da redução da lesão principal no período de até 210 dias.

Quanto a lesões em narina e/ou cavidade nasal, dos sete gatos que permaneceram em tratamento com fluconazol, três (42,86%) possuíam obstrução total da cavidade nasal, as quais todas foram desobstruídas até o fechamento do estudo, como demonstrado nas figuras 04 e 05. Um gato (14,28%) apresentava obstrução parcial, não respondendo ao tratamento com fluconazol. No grupo tratado com itraconazol, um gato dos sete que permaneceram no estudo, apresentou lesão com tumoração em plano nasal, a qual foi totalmente resolvida com o tratamento.

FIGURA 04 –Evolução de lesão em conduto nasal de felino com esporotricose, residente na região da Grande Vitória – ES, tratado com fluconazol.



A - Animal apresenta obstrução bilateral do conduto nasal anterior à terapêutica com fluconazol cápsula. B - O mesmo animal após 155 dias de monoterapia com fluconazol cápsula, apresentando desobstrução total de ambos condutos nasais.

Fonte: arquivo pessoal

FIGURA 05 - Evolução de lesão deformante associada a obstrução total em conduto nasal de felino com esporotricose, residente na região da Grande Vitória – ES, tratado com fluconazol.



A – Animal apresentando deformidade em plano nasal com obstrução total de conduto nasal anterior à terapêutica com fluconazol cápsula. B - O mesmo animal após 180 dias de monoterapia com fluconazol cápsula, apresentando cicatrização da ponte nasal e desobstrução total do conduto nasal.

Fonte: arquivo pessoal

4.2 Segurança dos protocolos terapêuticos

A Tabela 2 resume as frequências das reações adversas clínicas avaliadas durante o estudo. Em tempo, as reações foram pouco frequentes e não revelaram diferença significativa entre os grupos experimentais.

TABELA 2 - Frequência das alterações clínicas observadas nos gatos residentes na Grande Vitória – ES e submetidos ao tratamento com Itraconazol (n = 10) e Fluconazol (n = 10) para esporotricose felina.

(%)	DIA	Vômito		P-valor*	Diarreia		P-valor*	Anorexia		P-valor*	Alteração de mucosas		P-valor*
		ITZ	FLC		ITZ	FLC		ITZ	FLC		ITZ	FLC	
Pos.	0	0	0	1,00	0	0	1,00	0	10	1,00	0	0	1,00
Neg.		100	100		100	100		100	90		100	100	
Pos.	15	0	11,11	1,00	12,5	11,11	1,00	25	22,22	1,00	12,5	11,11	1,00
Neg.		100	88,89		87,5	88,88		75	77,77		87,5	88,88	
Pos.	30	0	0	1,00	0	0	1,00	28,57	14	1,00	0	0	1,00
Neg.		100	100		100	100		71,42	86		100	100	
Pos.	45	0	0	1,00	14,28	0	1,00	28,57	14	1,00	0	0	1,00
Neg.		100	100		85,57	100		71,42	86		100	100	
Pos.	60	85,72	0	1,00	0	0	1,00	42,85	0	0,1923	0	0	1,00
Neg.		14,28	100		100	100		57,14	100		100	100	
Pos.	75	0	28,57	0,4615	0	0	1,00	57,14	0	0,0699	0	0	1,00
Neg.		100	71,43		100	100		42,85	100		100	100	
Pos.	90	85,72	14,28	1,00	28,57	28,57	1,00	28,57	28,57	1,00	28,57	0	1,00
Neg.		14,28	85,40		71,42	71,42		71,42	71,42		71,42	100	
Pos.	105	0	0	1,00	28,57	28,57	1,00	42,85	42,85	1,00	0	0	0,4615
Neg.		100	100		71,42	71,42		57,14	57,14		100	100	
Pos.	120	25	0	0,4286	0	33,33	0,4444	60	14,28	0,5455	0	0	1,00
Neg.		75	100		100	66,66		40	85,71		100	100	
Pos.	135	0	20	1,00	25	0	1,00	14,28	0	0,3750	33,33	0	1,00
Neg.		100	80		75	100		85,71	100		66,66	100	

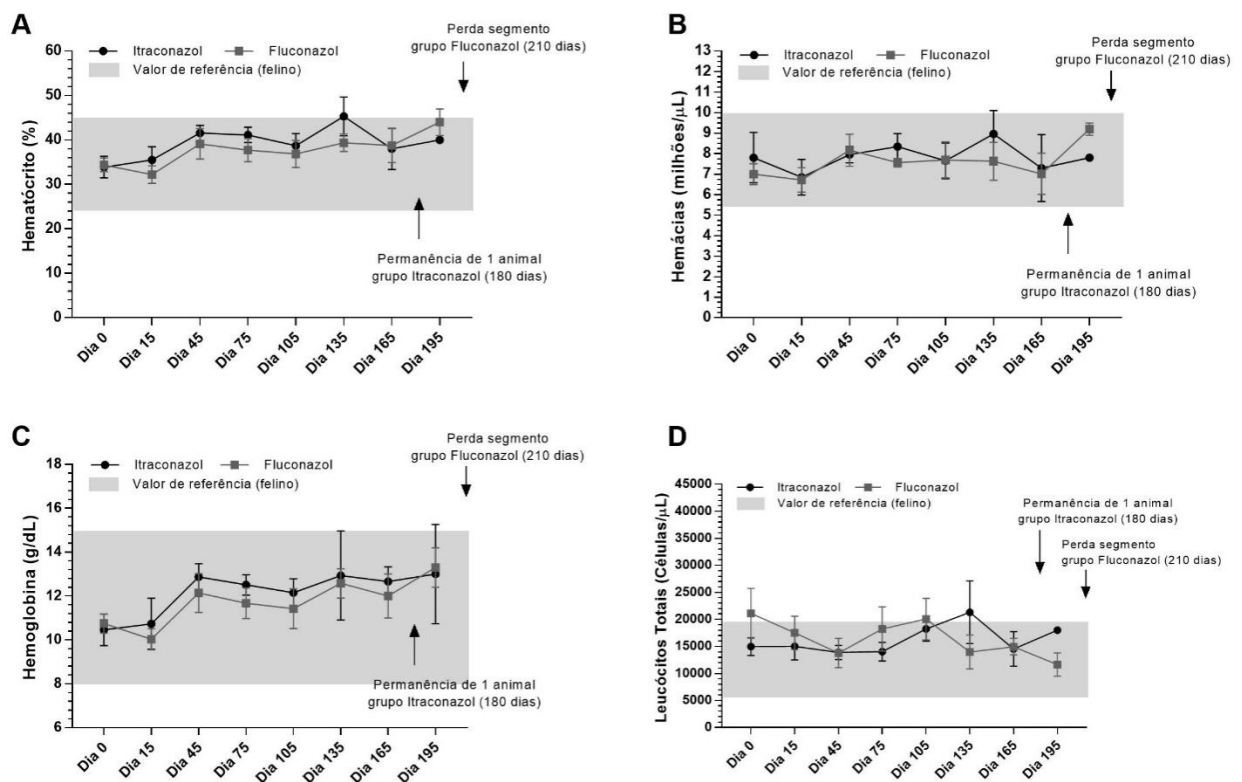
(Continuação)

Pos.		25	0		0	0		33,33	0		0	0	
Neg.	150	75	100	0,4286	100	100	1,00	66,66	100	0,1429	100	100	1,00
Pos.		0	0		0	0		66,66	33,33		0	0	
Neg.	165	100	100	1,00	100	100	1,00	33,33	66,66	1,00	100	100	1,00
Pos.		0	0		0	0		0	0		0	0	
Neg.	180	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00
Pos.		0	0		0	0		0	0		0	0	
Neg.	195	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00
Pos.		0	0		0	0		0	0		0	0	
Neg.	210	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00	100	100	1,00

*p valor calculado a partir do teste Exato de Fisher. $p=0,05$; Pos. = sinal clínico presente; Neg. = sinal clínico ausente.

Em relação aos parâmetros hematológicos, os valores médios de hematócrito, hemácias e hemoglobina estiveram dentro do limite de normalidade para a espécie felina, tanto no grupo tratado com itraconazol, quanto no grupo tratado com fluconazol. A média de leucócitos totais ultrapassou a normalidade nos dias de tratamento 0 e 105 (grupo GF) e dia 135 (grupo GI). Ademais, nenhuma diferença significativa foi observada entre os dias de tratamento para o grupo itraconazol, bem como para o grupo fluconazol. A comparação dos parâmetros hematológicos entre os grupos nos dias estipulados para avaliação mostrou não haver diferença significativa (FIGURA 06).

Figura 06 –Parâmetros hematológicos (hematócrito, hemácias, hemoglobina e leucócitos totais) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.



Comparação entre os dias de tratamento para o grupo 'fluconazol (A: $p=0,2246$; B: $p=0,5914$; C: $p=0,1214$; D: $p=0,7545$), bem como grupo itraconazol (A: $p=0,1593$; B: $p=0,9473$; C: $p=0,2570$; D: $p=0,5551$). A comparação entre os grupos nos dias de tratamento, em A: (Dia 0, $p=0,8621$; Dia 15, $p=0,3612$; Dia 45, $p=0,5387$; Dia 75, $p=0,2941$; Dia 105, $p=0,6559$; Dia 135, $p=0,2010$; Dia 165, $p=0,9048$; Dia 195, $p=0,5822$); em B: (Dia 0, $p=0,5496$; Dia 15, $p=0,9014$; Dia 45, $p=0,8084$; Dia 75, $p=0,2614$; Dia 105, $p=0,9729$; Dia 135, $p=0,4017$; Dia 165, $p=0,8830$; Dia 195, $p=0,2242$); em C: (Dia 0, $p=0,7318$; Dia 15, $p=0,5679$; Dia 45, $p=0,5094$; Dia 75, $p=0,3353$; Dia 105, $p=0,5210$; Dia 135, $p=0,8446$; Dia 165, $p=0,6317$; Dia 195, $p=0,8787$); em D: (Dia 0, $p=0,2263$; Dia 15, $p=0,5505$; Dia 45, $p=0,9740$; Dia 75, $p=0,3621$; Dia 105, $p=0,6858$; Dia 135, $p=0,2621$; Dia 165, $p=0,9023$; Dia 195, $p=0,3377$).

No que diz respeito à alanina aminotransferase (ALT), no 15º dia após início do tratamento para esporotricose, o grupo de gatos que recebeu o itraconazol como terapêutica apresentou valores significativamente maiores que os gatos cuja terapêutica usou o fluconazol ($p=0,0446$). Nos demais dias de experimento não houve diferença significativa para ALT, tanto entre os grupos experimentais, quanto dentro dos grupos (FIGURA 07-A).

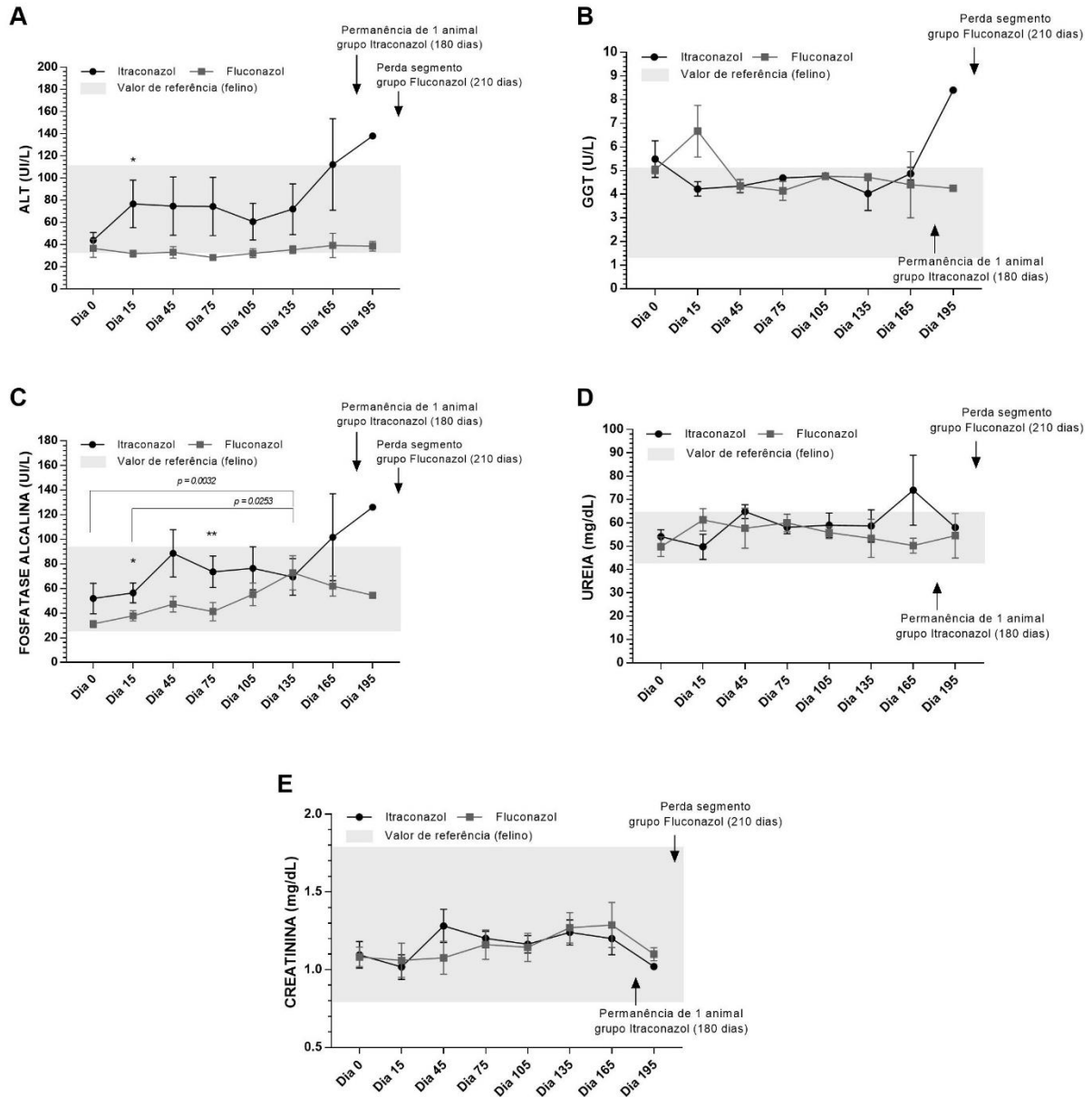
Apesar de não ter sido observada diferença significativa para o biomarcador gama glutamiltransferase (GGT), o mesmo mostrou-se fora do limite superior de normalidade aos 15 dias de tratamento com fluconazol, e 195 dias de tratamento com itraconazol (Figura 07-B).

A fosfatase alcalina (FA) foi o biomarcador que sofreu alterações em seus níveis em diferentes momentos nesse experimento. A comparação entre os grupos experimentais revelou que no 15º de tratamento, gatos que receberam itraconazol como terapêutica apresentaram maior valor médio de FA se comparado à gatos que receberam fluconazol ($p=0,0449$). A mesma dinâmica foi observada no 75º dia de tratamento ($p=0,0449$). A avaliação dos níveis de FA entre os dias de tratamento dentro dos grupos experimentais revelou que aos 135 dias de terapêutica com fluconazol houve aumento significativo se comparado ao momento anterior da terapêutica (dia 0) ($p=0,0032$), e 15º de terapêutica ($p=0,0253$), como demonstrado na figura 07-C.

Os níveis de ureia não foram significativamente alterados, tanto dentro quanto entre os grupos experimentais (Figura 07-D). No entanto, aos 165 dias de tratamento com itraconazol, os níveis de ureia ultrapassaram o limite superior de normalidade para a espécie felina.

A creatinina foi um biomarcador que não apresentou alterações significativas entre os grupos experimentais, tampouco entre os dias de tratamento, conforme demonstrado na figura 07-E.

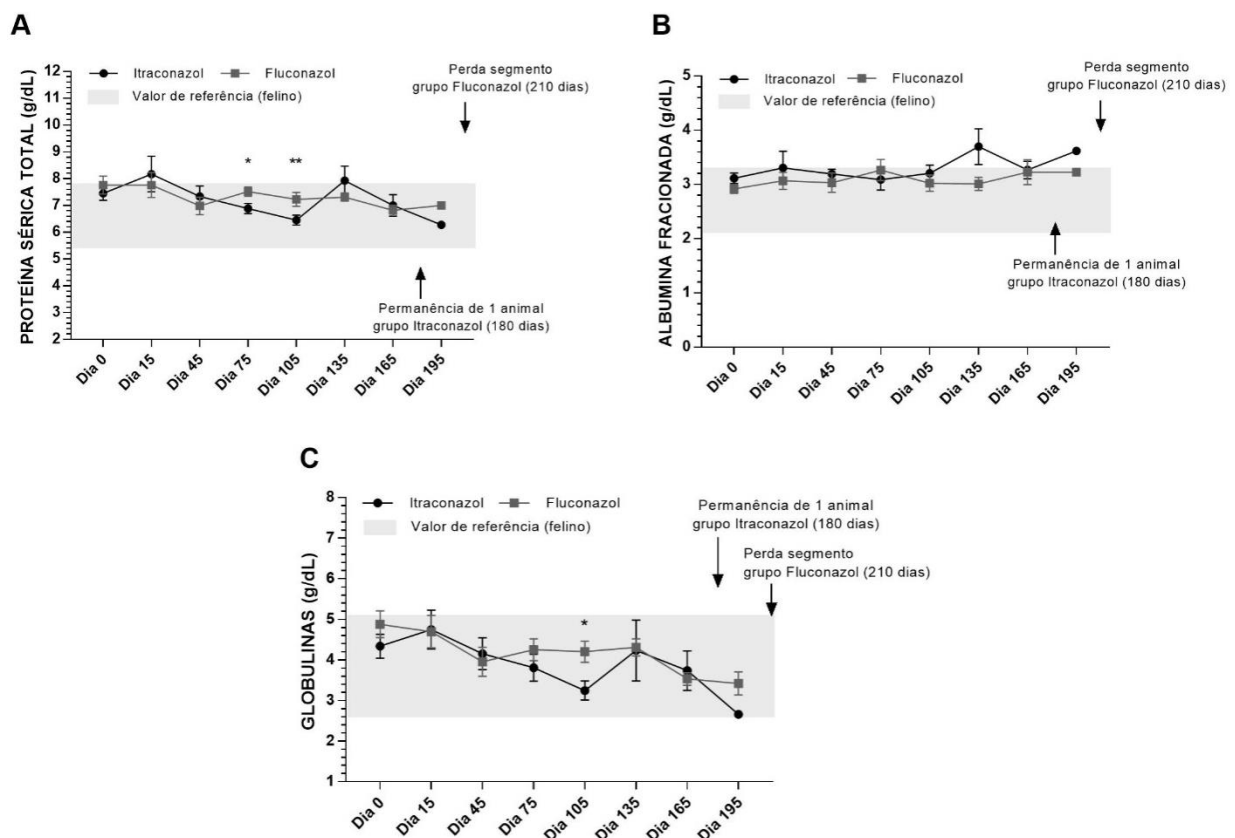
Figura 07 - Parâmetros bioquímicos séricos (alanino aminotransferase, gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina, ureia e creatinina) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.



Comparação entre os dias de tratamento para o grupo fluconazol (A: $p=0,9497$; B: $p=0,1090$; C: $p=0,0039$; D: $p=0,7059$; E: $p=0,7296$), bem como grupo itraconazol (A: $p=0,5404$; B: $p=0,0946$; C: $p=0,3230$; D: $p=0,1448$; E: $p=0,3938$). A comparação entre os grupos nos dias de tratamento, em A: (Dia 0, $p=0,5048$; Dia 15, $p=0,0446$; Dia 45, $p=0,1457$; Dia 75, $p=0,1068$; Dia 105, $p=0,1182$; Dia 135, $p=0,0794$; Dia 165, $p=0,1046$; Dia 195, $p=0,0497$); em B: (Dia 0, $p=0,5703$; Dia 15, $p=0,0605$; Dia 45, $p=0,9716$; Dia 75, $p=0,2214$; Dia 105, $p=0,9176$; Dia 135, $p=0,2657$; Dia 165, $p=0,7906$; Dia 195, $p=0,0131$); em C: (Dia 0, $p=0,1197$; Dia 15, $p=0,0494$; Dia 45, $p=0,0636$; Dia 75, $p=0,0494$; Dia 105, $p=0,3036$; Dia 135, $p=0,8768$; Dia 165, $p=0,2584$; Dia 195, $p=0,0386$); em D: (Dia 0, $p=0,4109$; Dia 15, $p=0,1265$; Dia 45, $p=0,4453$; Dia 75, $p=0,6951$; Dia 105, $p=0,5976$; Dia 135, $p=0,6762$; Dia 165, $p=0,1287$; Dia 195, $p=0,8666$); em E: (Dia 0, $p=0,8967$; Dia 15, $p=0,7635$; Dia 45, $p=0,1984$; Dia 75, $p=0,7093$; Dia 105, $p=0,8541$; Dia 135, $p=0,8417$; Dia 165, $p=0,6675$; Dia 195, $p=0,4730$). * e ** - Indica diferença significativa, no dia, dos valores comparados entre os grupos experimentais ($\alpha=0,05$)

Em relação à proteína sérica total, observou-se que gatos tratados com fluconazol apresentaram maior valor desse biomarcador em relação a gatos tratados com itraconazol, nos dias 75 ($p=0,0324$) e 105 ($p=0,0309$) de terapêutica (Figura 08-A). Houve aumento significativo de globulina no dia 105, onde o valor em GF se mostrou maior se comparado a GI ($p=0,0187$). Albumina não foi significativamente diferente entre os grupos experimentais, tampouco entre os dias de avaliação dentro de cada grupo. No entanto, ressalta-se que aos 135 dias de tratamento com itraconazol houve elevação dos níveis de albumina acima do limite superior de normalidade para a espécie felina (Figura 08-B e 08-C).

Figura 8- Parâmetros bioquímicos séricos (proteína sérica total, Albumina fracionada e globulina) de gatos residentes na Grande Vitória – ES, submetidos ao tratamento para esporotricose com fluconazol e itraconazol.



Comparação entre os dias de tratamento para o grupo fluconazol (A: $p=0,4393$; B: $p=0,7547$; C: $p=0,1256$), bem como grupo itraconazol (A: $p=0,0948$; B: $p=0,7225$; C: $p=0,1414$). A comparação entre os grupos nos dias de tratamento, em A: (Dia 0, $p=0,4713$; Dia 15, $p=0,6146$; Dia 45, $p=0,5002$; Dia 75, $p=0,0324$; Dia 105, $p=0,0309$; Dia 135, $p=0,2143$; Dia 165, $p=0,6734$; Dia 195, $p=0,0643$); em B: (Dia 0, $p=0,1367$; Dia 15, $p=0,4814$; Dia 45, $p=0,4377$; Dia 75, $p=0,5327$; Dia 105, $p=0,4006$; Dia 135, $p=0,0560$; Dia 165, $p=0,9022$; Dia 195, $p=0,0979$); em C: (Dia 0, $p=0,2381$; Dia 15, $p=0,9369$; Dia 45, $p=0,7158$; Dia 75, $p=0,3227$; Dia 105, $p=0,0187$; Dia 135, $p=0,9023$; Dia 165, $p=0,6660$; Dia 195, $p=0,3645$). * e ** - Indica diferença significativa, no dia, dos valores comparados entre os grupos experimentais ($\alpha=0,05$)

5.DISSCUSSÃO

Este estudo procurou avaliar, principalmente, a efetividade do fluconazol para o tratamento da esporotricose felina, frente a fatores como tempo de tratamento, tempo de regressão das lesões, reações adversas e alterações hematológicas e bioquímicas, em comparação ao itraconazol, medicamento preconizado para o tratamento dessa enfermidade em felinos e humanos.

Os pacientes deste estudo constituíram, majoritariamente, gatos machos e não castrados, corroborando estudos anteriores (GREMIÃO *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2020; MADRID *et al.*, 2012; REIS *et al.*, 2012; SCHUBACH *et al.*, 2004; PEREIRA *et al.*, 2010; DA ROSA *et al.*, 2017). Esses fatores influenciam na casuística da esporotricose, uma vez que felinos machos e não castrados, principalmente com acesso sem supervisão à rua, tendem a se envolver em brigas com outros animais, por disputarem território e instintivamente procurarem por fêmeas no cio, aumentando as chances de disseminação da doença entre animais, contaminação dos ambientes por onde passarem, bem como dos seres humanos que tiverem contato com animais errantes doentes. Dessa forma, percebe-se que o sexo dos animais e *status* reprodutivos influenciam na predisposição da esporotricose, o que impacta também nos estudos clínicos de eficácia e segurança dos fármacos para o tratamento da esporotricose.

Nesse estudo a idade média foi de 36 meses. No geral, os estudos mostraram que a faixa etária de gatos acometidos com esporotricose é variável, como demonstraram Reis (2017) (média 21 meses), Rocha (2014) (média de 48 meses), Gremião *et al.* (2011) e Schubach *et al.* (2004) (média de 24 meses). O fator idade observado aqui pode estar associado à maior conscientização em relação à restrição dos animais a saídas sem supervisão, uma vez que, atualmente, os tutores possuem informações acerca dos riscos dos animais irem as ruas e adquirirem doenças, como retrovíroses e esporotricose, por exemplo, além de se envolverem em brigas, acidentes e as gatas fêmeas engravidarem, aumentando ainda mais a população de animais.

O tempo médio de tratamento para esse estudo foi de 23,5 semanas (165 dias) no grupo fluconazol (GF) e 19,7 semanas (138 dias) no grupo itraconazol (GI). Da Rocha *et al.* (2018) relataram média de 20 semanas de tratamento em gatos

refratários à monoterapia com itraconazol, associando iodeto de potássio e itraconazol. Reis *et al.* (2016) trataram felinos com esporotricose que não haviam recebido nenhum tratamento prévio, também associando ITZ ao iodeto de potássio, sendo o tempo médio de tratamento de 14 semanas para animais sem acometimento em mucosa nasal e de 21 semanas para os animais com acometimento nasal. Schubach *et al.* (2004) em estudo retrospectivo com 347 gatos, relataram a cura clínica de 68 animais, com terapêuticas diversas, sendo o tempo de tratamento médio de 36 semanas. No estudo de Pereira *et al.* (2010) a média de tratamento foi de 28 semanas em felinos tratados com cetoconazol e 26 para os tratados com itraconazol.

O tempo médio para alta médica dos gatos pertencentes ao GF foi discretamente maior se comparado ao GI. Ambos os grupos mantiveram as médias semelhantes aos estudos anteriores supracitados para tempo médio de tratamento. Assim, os protocolos terapêuticos propostos, tanto com itraconazol (GI) quanto com fluconazol (GF) são opções aplicáveis para o tratamento da esporotricose felina.

Um estudo importante para comparação da eficiência da utilização do fluconazol frente à esporotricose felina é de Cruz (2017), que observou que o fluconazol, 50 mg por gato, associado ao iodeto de potássio, 2,5 -5mg/kg, ambos por via oral, a cada 24 horas, manipulados, fez tempo médio de 72 dias até a cura, diferente do encontrado nesse estudo. O tempo de tratamento pode ter sido menor devido a associação das medicações, pois é sabido que, quando combinado, o iodeto de potássio pode ajudar na redução do tempo de tratamento nos felinos (ROCHA, 2014).

O estudo de Cruz (2017) contou com a população geral de 47 gatos, destes, 44,6% (21/47) apresentaram falha terapêutica, considerada quando os animais não apresentaram melhora nas lesões ou recidiva das mesmas, sendo feita a troca da medicação, bem como foi observado no presente estudo, onde 30% (3/10) animais de GF tiveram perda de seguimento terapêutico devido a recidiva das lesões. Outros autores que associaram medicamentos ou usaram monoterapia que diferem ao itraconazol também observaram número considerável de falha terapêutica (DA ROCHA *et al.*, 2018; GREMIÃO *et al.*, 2011; SCHUBACH *et al.*, 2004; REIS, 2016; DA ROSA *et al.*, 2017).

Nesse estudo, os quatro animais que caracterizaram perda de segmento (três do GF e um do GI) apresentavam lesões disseminadas (L3), sendo que dois animais tratados com fluconazol continham lesão em mucosa nasal. Antes da recidiva das

lesões cutâneas por falha terapêutica, esses dois animais apresentaram melhora nos sinais respiratórios, cessando os espirros e tendo a regressão da lesão em mucosa. Esse resultado é semelhante ao encontrado no estudo de Cruz (2017), utilizando associação do fluconazol ao iodeto de potássio, o qual demonstrou boa eficácia em animais com comprometimento respiratório, o que sugere boa eficácia do fluconazol em sinais clínicos respiratórios e em mucosa nasal. Dos animais que obtiveram alta médica utilizando 100 mg de fluconazol, via oral, uma vez ao dia, 75% (3/4) apresentavam obstrução nasal bilateral, com tumoração em plano nasal. Em nosso estudo, a utilização do fluconazol na dosagem de 100mg/gato maiores de 3 quilos, a cada 24 horas foi efetivo em felinos com manifestações respiratórias decorrentes de esporotricose.

Uma hipótese a ser estudada mais detalhadamente em torno da falha terapêutica com a utilização do fluconazol é a geolocalização dos animais, uma vez que os três gatos de GF que apresentaram recidiva das lesões residem no município de Vila Velha, Espírito Santo. Esses gatos responderam, inicialmente, de forma satisfatória ao tratamento, todavia, após determinado período (nos três animais, a partir de 90 dias de tratamento) novas lesões surgiram. Assim, suspeita-se que haja mutação na cepa de *Sporothrix brasiliensis* presente nesse município, corroborando Nakasu *et al.* (2021) que relataram gatos do Rio Grande do Sul contaminados com cepas resistentes, *in vitro*, ao itraconazol, e que a cepa do fungo nessa localidade divergia a nível molecular do *Sporothrix brasiliensis* encontrado em São Paulo (RODRIGUES *et al.*, 2013; MONTENEGRO *et al.*, 2014), Minas Gerais e Paraná, nos quais nesses três estados são encontrados o mesmo genótipo da cepa endêmica do Rio de Janeiro (RODRIGUES *et al.*, 2013). Assim, estariam os gatos em Vila Velha contaminados com cepas resistentes à terapia antifúngica com azóis?

No presente estudo, cinco (5/20) animais, que apresentavam a forma disseminada da doença, vieram a óbito, sendo que três (3/ 5) animais cursaram com a FeLV, dado que influenciou diretamente no desfecho final dos resultados encontrados. Os óbitos não tiveram influência direta da esporotricose, mas sim de piora clínica geral, por doenças concomitantes, apesar de todo suporte clínico oferecido.

As desistências e óbitos em estudos com esporotricose felina são relativamente comuns (GREMIÃO *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2020; ROCHA, 2014; SCHUBACH *et al.*, 2004), principalmente em gatos com doença disseminada. São relatados óbitos

devido à piora no quadro clínico geral do animal, causadas por retrovíroses, infecção cutânea e/ou hematógena disseminadas, anemia grave, quadros respiratórios, oculares e complexo gengivo-estomatite causadas por vírus que compõem o complexo respiratório felino (GREMIÃO *et al.*, 2020; LAPPIN, 2015).

Em relação ao Vírus da Leucemia Felina (FeLV), o estudo revelou que 35% (7/20) dos animais arrolados para o experimento eram soropositivos para a retrovírose. Desses, três animais apresentaram lesões de esporotricose classificadas como L3, e vieram a óbito. Outro animal, além de soropositivo para FeLV, também portava o vírus da imunodeficiência felina (FIV), e no decorrer do estudo apresentou piora no quadro clínico em decorrência do complexo respiratório felino, sendo eutanasiado devido condições adversas ao bem-estar geral. Trabalhos anteriores concluíram que a FeLV não está relacionada ao maior tempo de tratamento ou gravidade da esporotricose nos animais (GREMIÃO *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2010; SCHUBACH *et al.*, 2003; SCHUBACH *et al.*, 2004; SOUZA *et al.*, 2015).

Miranda e colaboradores (2018) concluíram em trabalho, correlacionando as implicações da FeLV em animais que cursavam esporotricose felina, que, o tempo de tratamento não foi maior para os animais com retrovíroses (FIV e/ou FeLV), todavia, a coinfeção das duas doenças levou a mudança de imunidade, onde, esses animais possuíam nível elevado de interleucina 10 (IL-10), o que comprometeu a ativação de linfócitos auxiliares (Th1), que seria resposta imune favorável na resolução da esporotricose. Com essa resposta imune comprometida, pode haver uma potencialização de *Sporothrix* sp. na pele, levando ao aumento das lesões e aumento da transmissão de gatos para humanos.

Uma vez que, os trabalhos supracitados não consideravam a FeLV como fator limitante ou atenuante no tratamento da esporotricose, esses animais foram incluídos no experimento. Todavia, a nível de observação clínica, dos sete gatos com retrovíroses, apenas um apresentou resolução mais rápida nas lesões cutâneas, os outros seis animais se comparados aos pacientes que não apresentavam retrovíroses, apresentaram maior tempo de tratamento. Assim, a nível de observação do fechamento das lesões cutâneas e da resolução de sinais respiratórios, os gatos com FeLV, neste estudo, apresentaram maior tempo de tratamento.

É importante ressaltar que animais em fase sintomática da FeLV muitas vezes manifestam sinais clínicos inespecíficos, como perda de peso, desidratação, anorexia, prostração, complexo estomatite-gengivite, bem como infecções concomitantes, como

a FIV, sendo prejudicial para o felino (de ALMEIDA, de CASTRO SOARES, WARDIN, 2016; MIRANDA *et al.*, 2018). Neste estudo houve uma grande ocorrência de animais acometidos com o vírus da leucemia felina (7/20), corroborando estudos anteriores que apontaram a prevalência da doença entre gatos semi domiciliados e errantes (GREMIÃO *et al.*, 2011; PEREIRA *et al.*, 2010; ROCHA, 2014; SCHUBACH *et al.*, 2004).

Ainda, o estudo observou que os gatos que apresentaram quadro clínico mais grave, estavam coinfectados com FIV ou FeLV. A nível de observação clínica, dos sete gatos com retroviroses, apenas um apresentou resolução mais rápida nas lesões cutâneas, os outros seis animais se comparados aos pacientes que não apresentavam retroviroses, apresentaram maior tempo de tratamento. Corroborando Miranda *et al.* (2018), foi observado que, em relação a resolução das lesões cutâneas e dos sinais respiratórios, os gatos com FeLV, neste estudo, apresentaram maior tempo de tratamento. Assim, é importante levar esse dado em consideração, uma vez que, mesmo a FeLV não exercendo influência direta no quadro ou tempo de tratamento da esporotricose felina, deve-se considerar que animais imunossuprimidos possuem resposta imunológica prejudicada frente a doenças concomitantes

Em relação as variáveis clínicas, não foram observadas alterações significativas. Os animais que apresentaram vômito, diarreia, perda de apetite, perda de peso, linfadenomegalia e alteração na coloração de mucosas, são animais que apresentaram a forma clínica L3, corroborando estudos anteriores, que observaram que animais com esporotricose disseminada podem apresentar complicações clínicas (CRUZ, 2017; DA ROCHA *et al.*, 2018; GREMIÃO *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2019; SCHUBACH *et al.*, 2004; SCHUBACH *et al.*, 2013).

No dia 45, o valor da alanina aminotransferase (ALT) esteve alterado entre os grupos. Essa alteração pontual, neste estudo, se justifica devido a um gato do grupo itraconazol ter apresentado valor do biomarcador acima da média e do valor de referência para a espécie (valor encontrado de 229 UI/L). Assim a comparação entre as médias diferiu estatisticamente.

Uma ressalva importante é que os animais do GI, apesar de terem a média global de ALT dentro dos padrões de normalidade, durante todo o experimento demonstraram valores acima dos encontrados no GF. Esse dado corrobora estudos que utilizaram itraconazol, mesmo que associado a outras medicações, que pontuaram hepatotoxicidade relacionada ao emprego do fármaco, principalmente em

gatos com múltiplas lesões cutâneas e em mucosa (GREMIÃO *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2020; DA ROCHA *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2019). A enzima ALT é um importante marcador de lesão em hepatócitos em cães e gatos, todavia, não é uma enzima bioespecífica hepática. A variável peso também pode ter interferência na mensuração da enzima, aumentando seu valor em situações onde ocorre estresse muscular nos animais que perderam peso (GI), podendo contribuir para manutenção dos valores mais altos no GI (ALISSON, 2015).

Fosfatase alcalina (FA) demonstrou valores acima da normalidade nos dias 15 e 75, diferindo entre os grupos. No GI foi notado aumento na média de FA no dia 75, o que contribuiu para a diferença estatística encontrada entre os grupos. Nos momentos comparados dentro dos grupos, nos dias 01 e 135, bem como 15 e 135, os valores de GF tiveram alterações significativas. Essas observações pontuais se deram devido a um animal apresentar 112 UI/L no dia 135, todavia, os demais biomarcadores hepáticos (GGT e ALT) não sofreram alterações, desconsiderando uma possível hepatotoxicidade decorrente do uso do fluconazol.

Alterações nos biomarcadores hepáticos foram citadas em estudos anteriores, fazendo alusão ao fato dos antifúngicos serem metabolizados pelo fígado, podendo sobrecarregar este órgão (NOBRE *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2004). O aumento de proteína total séricas e deu devido a um animal que apresentou piora no quadro geral clínico, cursando com desidratação acentuada no dia 75, apresentando em uma lesão dermatológica (piodermite bacteriana secundária), o que contribuiu para o aumento desse biomarcador (LAPPIN, 2015; LARSSON, 2016). Pontualmente, no dia 105, globulina de GF esteve elevada e pode ter contribuído para os níveis elevado de proteína total neste dia. Um felino tratado com fluconazol estava em estabilização de quadro geral clínico, justificando o aumento de globulina neste momento do experimento, devido a produção de anticorpos para resolução da piodermite que cursava, bem como desidratação apresentada (LAPPIN, 2015; LARSSON, 2016). Posteriormente os valores se estabilizaram. Os demais biomarcadores não sofreram alterações durante o período de 210 dias.

A leucocitose por neutrofilia com ou sem desvio a esquerda é uma alteração que foi pontuada em felinos que apresentam múltiplas lesões decorrentes da esporotricose, tendendo a diminuir conforme as lesões regridem (NOBRE *et al.*, 2002; SCHUBACH *et al.*, 2004). Além disso, na espécie felina, pode ocorrer leucocitose por estresse ou excitação devido ao manejo. Uma vez que os pacientes deste estudo

passaram por múltiplas coletas de sangue, mesmo que técnicas *Cat Friendly* tenham sido empregadas, pode ocorrer neutrofilia induzida por epinefrina (excitação) e corticosteroides (estresse) (WEISER, 2015).

No geral, observou-se nesse estudo, a potencial utilização do fluconazol como alternativa para o tratamento da esporotricose felina, haja vista as altas métricas desse estudo. Porém, sugerimos a continuidade dos estudos clínicos utilizando maior número de animais para que o efeito do fluconazol, no protocolo terapêutico proposto, seja melhor esclarecido.

Sugere-se também, novos estudos para investigação molecular do *Sporothrix* spp. de felinos domésticos provenientes do município de Vila Velha, Espírito Santo, com a realização de antifungograma a fim de averiguar a mutação da cepa do fungo nesta região e resistência terapêutica ao itraconazol e fluconazol.

É importante ressaltar que este estudo é pioneiro na utilização do fluconazol de acordo com as categorias de peso, bem como no uso diário do medicamento como monoterapia para o tratamento da doença.

Assim, a terapêutica com fluconazol pode ser considerada uma opção viável no tratamento da esporotricose felina. Além disso, o presente estudo desbrava o campo do conhecimento e agrega aos estudos de terapêutica da esporotricose felina, importantes informações acerca dos efeitos desse medicamento nos felinos.

6.CONCLUSÕES

A utilização do fluconazol e itraconazol demonstraram segurança e eficácia no tratamento da esporotricose felina, com menos reações adversas (sendo consideradas alterações hematológicas e bioquímicas, bem como reações clínicas adversas) para os gatos tratados com fluconazol, enquanto GI apresentou alta médica anterior à GF, e em nível clínico, itraconazol destaca-se como opção terapêutica.

Sendo assim, a terapêutica com fluconazol é aplicável na terapêutica do tratamento da esporotricose felina, principalmente para casos em que os animais apresentam lesões cutâneas brandas e sinais respiratórios. Porém, importante ressaltar que o itraconazol continua sendo a medicação padrão ouro para o tratamento da esporotricose em felinos.

7.REFERÊNCIAS

ALISSON, W.R. Avaliação laboratorial da função hepática. In: **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. THRALL, M.A et al. 2ª ed. São Paulo: Editora ROCA LTDA. 2015. p.863-890

ARAUJO, A.K.L.; de SANTANA LEAL, C.A. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: Relato de caso. **Pubvet**, v.10, n.11, p.795-872. 2016. DOI: 10.22256/pubvet. v.10n11.816-820

ARAUJO, M.L. *et al.* Human sporotrichosis beyond the epidemic front reveals classical transmission types in Espírito Santo. **Mycoses**, v.58, n.8, p.485-490. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/myc.12346>

BURKE. M.J. Succesful treatment of cutaneo lymphatic sporotrichosis in cat with ketoconazole and sodium iodine. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.19, p.542-547.1982

BAZZI, T. *et al.* Características clínico-epidemiológicas, histomorfológicas e histoquímicas da esporotricose felina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 4, p. 303-311, 2016.DOI: 10.1590/S0100-736X2016000400009

BENNET, J.E. Antimicrobial agents: antifungal agents. In: GOODMAN; GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11ª. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1225-1242

CATALÁN, M.; MONTEJO, J.C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.23, n.1, p.39-49.2006. DOI: 10.1016/S1130-1406(06)70012-2

CHAKRABARTI, A. Global epidemiology of sporotrichosis **Medical Mycology**, v.53, n.1, p3-14. 2015 DOI: doi.org/10.1093/mmy/myu062

CORDEIRO, F.N. *et al.* Ocorrência familiar de esporotricose zoonótica. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.86, n.4, p.121-124.2011. DOI: 10.1590/S0365-05962011000700032

COSKUN, B. *et al.* Sporotrichosis successfully treated with terbinafine and potassium iodide: case report and review of the literature. **Mycopathologia**, v.158, n.1, p.53-6. 2014. DOI: 10.1023/B:MYCO.0000038440.18814.a9

CROTHERS, S.L. *et al.* Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). **Veterinary Dermatology**, v.20, n. 4, p.249-259. 2009. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2009.00763.x

COLODEL, M.M. Esporotricose cutânea felina no estado de Santa Catarina: relato de casos. **Veterinária em Foco**, v.7, n.1, p 18-27. 2009. Disponível em: <

http://bichosonline.vet.br/wp-content/uploads/2014/10/revista_v7_n1.pdf#page=19 >. Acesso: 10.agosto.2020, 22:10.

CRUZ, L.C.H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte da literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. **Veterinária e Zootecnia**, v.20 (edição especial), p.8-28. 2013. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-699231>> Acesso: 10.agosto.2020, 00:30.

CRUZ, L.R. Avaliação da eficácia e segurança do Fluconazol manipulado no tratamento da esporotricose em gatos domésticos. Orientador: Marconi Rodrigues de Farias. 2017. 27f. Relatório Final (Médico veterinário). Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica, Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2017.

CHAVES, A.R. *et al.* Treatment abandonment in feline sporotrichosis—Study of 147 cases. **Zoonoses and Public Health**, v.60, n.2, p.149-153, 2013. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2012.01506.x

CROTHERS, S.L. *et al.* Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). **Veterinary Dermatology**, v.20, n.4, p.249-259, 2009. DOI: doi:10.1111/j.1365-3164.2009.00763.x

CZWERWIEC, F.S. *et al.* Long-term survival after fluconazole therapy of candidal prosthetic valve endocarditis. **The American Journal of Medicine**, v.94, n.5, p.545-546. 1993. Disponível em: <<https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=3833990>>. Acesso: 20.set.2020, 18:47.

da ROCHA, R.F.D.B. *et al.* Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **Journal of Small Animal Practice**, v.59, p.720-721, 2018.DOI: 10.1111/jsap.12852

da ROSA, C.S.*et al.* Terapêutica da esporotricose: Revisão. **Science And Animal Health**, v.5, n.3, p.212-228, 2017. DOI: /doi.org/10.15210/sah.v5i3.11337

da SILVA, E. *et al.* Ações de vigilância da esporotricose felina em Curitiba. **Ação & informação**, v.01, p.7-9. 2019. Disponível em: < <https://www.crmv-pr.org.br/uploads/revista/arquivos/Formacao-e-Informacao-1a-edicao.pdf>> Acesso em: 12.dec.2020, 16:20

de BEER, Z.W; DUONG, T.A; WINGFIELD, M.J. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship. **Stud Mycol.** v. 83, p. 165–191. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2016.07.001>

de LIMA BARROS M.B; de ALMEIDA PAES, R; SCHUBACH, A.O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v.24, n.4, p.633-654.2011. Doi: 10.1128/CMR.00007-11

DUNSTAN, R.W. *et al.* Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.15, n.1, p.37-45. 1986. DOI: 10.1016/S0190-9622(86)70139-4

FARIAS, M.R. de. Avaliação clínica, citopatológica e histopatológica seriada da esporotricose em gatos (*Feliscatus*-Linnaeus, 1758) infectados experimentalmente. Orientadora: Profa. Ass. Dra. Sônia Regina Verde da Silva Franco. Dissertação (Mestrado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2000.

FERNÁNDEZ-SILVA, F. *et al.* Efficacy of posaconazole in murine experimental sporotrichosis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 56, n. 5, p. 2273-2277, 2012. DOI: 10.1128/AAC.05376-11

FERNANDES, C.G.N.*et al.* Esporotricose felina: aspectos clínico-epidemiológicos: relato de casos (Cuiabá, Mato Grosso, Brasil). **Revista Científica de Medicina Veterinária**, v.2, n.55, p.39-43.2004. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/vti-340>>. Acesso em: 15.set.2020, 14:29.

FINDLAY, G.H.; VISMER, H.F. Studies in sporotrichosis: fungal morphogenesis and pathogenicity in differing environments. **Mycopathologia**, v.96, n.2, p.115-22. 1986. DOI: doi.org/10.1007/BF00436670

FRANCESCONI G. *et al.* Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v.23, n.11, p.1273-1276. 2009. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03306.x

FRANCESCONI, G.*et al.* Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. **Mycopathologia**, v.171, n.5, p.349-354. 2011. DOI:10.1007/s11046-010-9380-8

FREITAS, D.; MIGLIANO, M.; ZANI NETO, L. Esporotricose - Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária de São Paulo**, v.5, n.4, p.601-604.1956. DOI: 10.11606/issn.2318-5066.v5i4p601-604

GHODSI, S.Z. *et al.* Case report. An unusual case of cutaneous sporotrichosis and its response to weekly fluconazole. **Mycoses**, v.143, n.1-2, p.75-77.2000. DOI: 10.1046/j.1439-0507.2000.00525.x

GOMES, A.D.R., Estudo retrospectivo de infecções fúngicas em caninos e felinos na região Sul do Rio Grande do Sul. 95f. Orientador: Dr. Mário Carlos Araújo Meireles. Dissertação (Mestre em Ciências veterinárias com ênfase em veterinária preventiva). Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas. Faculdade de Veterinária. Pelotas, 2012.

GRAM, W.D. Sporotrichosis: Subcutaneous Mycosis. In: Troy D, editor. **The 5 minute Veterinary Consult: Small Animal Companion**, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 325-328

GREENE, C. E.; CALPIN, J. 2012. Antimicrobial drug formulary. In: GREENE, C.E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4^a. Ed. Athens, Georgia, Elsevier. 1354p.

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Combination of surgical treatment and conventional antifungal therapy in feline sporotrichosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.34, p.221-223, 2006. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/281285879_Combination_of_surgical_treatment_and_conventional_antifungal_therapy_in_feline_sporotrichosis> Acesso em: 01.out.2020, 08:50.

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Intralesional amphotericin B in a cat with refractory sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, n.11, p.720-723, 2009. DOI:10.1016/j.jfms.2009.01.012.

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**, v.89, n.9, p.346-51.2011.DOI: 10.1111/j.1751-0813.2011.00804.x

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 15-21, 2015. DOI:10.1093/mmy/myu061

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. **PLoS Pathogens**, n13, v.1, e1006077, 2017 . DOI:10.1371/journal.ppat.1006077

GREMIÃO, I.D.F. *et al.* Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, p. 1-18, 2020. DOI:10.1007/s42770-020-00365-3.

GUARRO, J.; GENÉ, J.; STCHIGEL, A.M. Developments in fungal taxonomy. **Clinical Microbiology Reviews**, v.12, n.3, p.454-500, 1999.DOI: 10.1128/CMR.12.3.454

GUIMARÃES, E.O.C.F.; GÓRNIK, S.L. Agentes antifúngicos e antivirais. In: SPINOSA, H.S; GÓRNIK; S.L..BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6^a ed., Rio de Janeiro: Editora Rio de Janeiro. 2017.791-p.785-798

HERBRECHT, R. Posaconazole: um potente antifúngico triazol de espectro estendido para o tratamento de infecções fúngicas graves. **Jornal Internacional de Prática Clínica**, v. 58, n. 6, pág. 612-624, 2004. DOI:10.1111/j.1368-5031.2004.00167.x

HERBRECHT, R. *et al.* Management of systemic fungal infections: alternatives to itraconazole. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.56, sup.1, p.i39-i48. 2005. DOI: 10.1093/jac/dki223

IACHINI, R. Sporotrichosis in a domestic cat. **Revista Argentina de Microbiologia**, v.41, n.1, p.27. 2009. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/19391521> >. Acesso em 15.set. 2020, 15:58.

ID, K.S. *et al.* Analysis of antifungal resistance genes in *Candida albicans* and *Candida glabrata* using next generation sequencing. **PLoS ONE**, v. 14, n. 1, 2019.DOI:10.1371/journal.pone.0210397

JAHAM, C.; PARADIS, M.; PAPICH, M. G. Antifungal dermatologic agents: azoles and allylamines. **Continuing education for veterinarians Compendium**, v. 22, n. 6, p. 548-558, 2000. Disponível em: < <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20002216029> > Acesso em :5.set.2020, 09:45

LAPPIN, M.R. Doenças infecciosas. In: **Medicina interna de pequenos animais**, NELSON, W.R.; COUTO, C.G.5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda. p.1394.2015.

LARSSON, C. Dermatopatias fúngicas-Esporotricose. In: LARSSON, CE; LUCAS, R. **Tratado de Medicina Externa: Dermatologia Veterinária**. 1ª ed. São Paulo: Interbook. p.309-330. 2016.

LECCA, L.O. *et al.* Associated factors and spatial patterns of the epidemic sporotrichosis in a high density human populated area: A cross-sectional study from 2016 to 2018. **Preventive veterinary medicine**, v.176. DOI:10.1016/j.prevetmed.2020.104939.

LLORET, A. *et al.* Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619–623, 2013.DOI:10.1177/1098612X13489225.

MACÊDO -VENDAS, P.A. *et al.* Domestic feline contribution in the transmission of Sporothrix in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Veterinary Research**, v.14, n.1, p.1-10. 2018.DOI: 1186/s12917-018-1340-4

MADRID, I.M. *et al.* Esporotricose óssea e cutânea em um canino. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v.44, n.6, p.441-443, 2007. Disponível em :<<http://www.repositorio.furg.br/bitstream/handle/1/2876/Esporotricose%20%C3%B3ssea%20e%20cut%C3%A2nea%20em%20canino.pdf?sequence=1> >. Acesso em: 12.set. 2020, 15:24.

MADRID, I.M. *et al.* Feline sporotrichosis in the southern region of Rio grande do sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v.57, n.2. p.151-154. 2010. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x

MAHAJAN, V.K. *et al.* Cutaneous Sporotrichosis in Himachal Pradesh, India. **Mycoses**, v. 48, p. 25-31, 2005. DOI:10.1111/j.1439-0507.2004.01058.x

MARIO, D.N. *et al.* In vitro and in vivo efficacy of amphotericin B combined with posaconazole against experimental disseminated sporotrichosis. **Antimicrobial agentes and chemotherapy**, v. 59, n. 8, p. 5018-5021, 2015. DOI: 10.1128/AAC.00052-15

MARQUES-MELO, E.H.; LESSA D.F.S.; NUNES A.C.B.T. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato do primeiro caso no estado de alagoas. **Revista Bahiana de Saúde Pública**, v.38, n.2, p.490-498, 2014. DOI: 10.5327/Z0100-0233-2014380200018

MELLINGHOFF, I.K. *et al.* Treatment of *Scedosporium apiospermum* brain abscesses with posaconazole. **Clinical infectious diseases**, v. 34, n. 12, p. 1648-1650, 2002. DOI:doi.org/10.1086/340522

MEINERZ, A.R.*et al.* In vitro susceptibility of isolates of *Sporothrix schenckii* to terbinafine and itraconazole. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.40, n.1, p.60-62. 2007. DOI:doi.org/10.1590/S0037-86822007000100012

MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. **Muller & Kirk's Small Animal Dermatology**. In: MILLER, W.H., GRIFFIN, C.E.; CAMPBELL, K.L. 7ª ed. San Diego: Saunders. 2013.Cap. 5. 946 p.

MIRANDA, L. *et al.* Co-infection with feline retrovirus related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. **PLoS ONE**, v. 13, n.11 p. e0207644
2018Doi:10.1371/journal.pone.0207644.DOI:10.1371/journal.pone.0207644

MONTENEGRO, H. *et al.* Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC veterinary research**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2014. DOI: 10.1186/s12917-014-0269-5

NAKASU, C. C. T.*et al.* Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 163-171, 2021.DOI: 10.1007/s42770-020-00290-5

NEGRONI, R. *et al.* Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 47, n. 6, p. 339-346, 2005.DOI: 10.1590/S0036-46652005000600006.

NOBRE, M.O. *et al.* Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v.18, p.137-140. 2001. Disponível em: < <http://www.reviberoammicol.com/2001-18/137140.pdf> > Acessado em: 10.set. 2020, 00:34

NOBRE, M.O. *et al.* Antifungal drugs for small and large animals. **Ciência Rural**, v.32, n.1, p.175-184. 2002. DOI: 10.1590/S0103-84782002000100029

OLIVEIRA, D.C. *et al.* Antifungal susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* complex identified in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, v.4, n.8 p.3047-3049. 2011. DOI: 10.1128/JCM.00255-11

PEASTON, A. Sporotrichosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.7, n.1, p.44-5. 1993. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1993.tb03168.x

PEREIRA, S.A. *et al.* Demodicose associada à esporotricose e pediculose em um gato co-infectado por FIV/FelV. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.33, n.1, p.75-78. 2005. Disponível em :<<https://www.redalyc.org/pdf/2890/289021867010.pdf>> Acesso em: 15.set.2020, 17:20.

PEREIRA, S.A. *et al.* Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.37, n.4, p.331-341. 2009. DOI: 10.22456/1679-9216.16781

PEREIRA, S.A. *et al.* Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v.166, n.10, p.290-294, 2010. DOI: 10.1136/vr.b4752

PEREIRA, S.A. *et al.* Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.4, p.220-223. 2011. DOI:10.1016/j.jfms.2010.10.007

RAIMER, S.S. *et al.* Ketoconazole therapy of experimentally induced sporotrichosis infections in cats: a preliminary study. **Current Therapeutic Research**, v.33, n.4, p.670-680. 1983.

REIS, É.G. *et al.* Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.14, n.6, p.399-404. 2012. DOI: 10.1177/1098612X12441317

REIS, É.G. *et al.* Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v.54, n.7, p.684-690. 2016. DOI:10.1093/mmy/myw027

RESTREPO, A. *et al.* Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. **Archives of Dermatology**, v.122, n.4, p.413-7. 1986. DOI: 10.1001/archderm.1986.01660160069021

ROSSER, E.; DUNSTAN, R. Sporotrichosis. In: GREENE, C.E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3^a ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006. p.1397.

REX, J.H. *et al.* Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. **Clinical Infectious Diseases**, v.24, n.2, p.235-247. 1997. DOI:10.1093/clinids/24.2.235

RIPPON, J.W. The true pathogenic fungus infections and the opportunistic fungus infections. In: Rippon J, editor. **Medical Mycology - The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes**. 3ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. p. 373-380.1988

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

ROCHA, R.F.D.B.D. Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral. Orientadores: Drª Tânia Maria Valente Pacheco e Drª Isabella Dib Ferreira Gremião. 62f. Dissertação. (Mestre em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Rio de Janeiro, 2014.

RODRIGUES, A.M. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos. Orientadora: Drª. Tânia Maria Valente Pacheco. 55 f. Dissertação (Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) -Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

RODRIGUES, A.M.*et al.* Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. e2281, 2013.DOI: doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281

RODRIGUES, A.M.; DE HOOG, G.S.; DE CAMARGO, Z.P. Sporothrix species causing outbreaks in animals and humans driven by animal–animal transmission. **PLoS Pathogens**, v. 12, n.7, p. e1005638, 2016. DOI:10.1371/journal.ppat.1005638.

RODRIGUES, A.M. *et al.* The threat of emerging and re-emerging pathogenic Sporothrix species. **Mycopathologia**, v.12, p.1-30. 2020. DOI:10.1007/s11046-020-00425-0

ROSSI, C.N.; ODAGUIRI, J.; LARSSON, C.E. Retrospective Assessment of the Treatment of Sporotrichosis in Cats and Dogs Using Itraconazole. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.41, n.1, p.1-5. 2013. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/2890/289031817017.pdf>>. Acesso em: 15.set.2020, 18:14.

SANCHOTENE, K.O. *et al.* In vitro susceptibility of *Sporothrix brasiliensis*: Comparison of yeast and mycelial phases. **Medical Mycology**, v. 55, n. 8, p. 869-876, 2017. DOI: 10.1093/mmy/myw143

SANTOS, C.R.G.R. Uso de anfotericina b intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina. Rio de Janeiro. Orientadora: Heloísa Justen Moreira de Souza. 2019. 80 f. Dissertação (Mestre em Ciências Clínicas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, 2019.

SCHENCK, B.R. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the *Sporotricha*. **Bull John Hopkins Hospital**, v.9, p.286-290, 1898.

SCHOCH, C. L. *et al.* NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. **Database: the journal of biological databases and curation**, 2020, baaa062.DOI: <https://doi.org/10.1093/database/baaa062>.

SCHUBACH, T.M.P.*et al.* Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.224, n.10, p.1623-1629,2004. DOI:doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623

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

SILVA, D.T, *et al.* Esporotricose conjuntival felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.36, n.2, p.181-184. 2008. Disponível em :<<https://www.redalyc.org/pdf/2890/289021836014.pdf> > Acessado em: 10.set. 2020, 01:06.

SILVA, J.N. *et al.* Avaliação da acurácia diagnóstica do exame citopatológico da esporotricose felina. **Medical Mycology**.v.53, n.8, p.880-884. 2015.DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myv038>

SILVA, G.M. *et al.* Surto de esporotricose felina na região metropolitana do Recife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.9, p.1767-1771. 2018. DOI: 10.1590/1678-5150-PVB-5027

SOUZA, E.W. Esporotricose felina: resposta ao tratamento, alterações histológicas cutâneas e identificação de *Sporothrix* spp. no estado do Rio de Janeiro - BRASIL. Rio de Janeiro. Orientadores: Rodrigo Caldas Menezes e Cintia Moraes Borba. 2014. 107 f. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto Nacional de Infectologia, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2015.

THOMSON, J. *et al.* An atypical cause of sporotrichosis in a cat. **Medical mycology case reports**, v.1, n.23, p.72-76. 2019. DOI: 10.1016/j.mmcr.2019.01.004

TORRES-MENDOZA, B.M.; VÁZQUEZ-VALLS, E., GONZALEZ-MENDOZA, A. Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.14, n.3, p.98-100.1997. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/17655382> >

VIANA, P.G. *et al.* Tratamento bem sucedido da esporotricose canina com terbinafina: relatos de casos e revisão da literatura. **Mycopathologia**, v.183, n.2, p.471-478. 2018. DOI: 10.1007/s11046-017-0225-6

VIAUD, S.; BENSIGNOR, E. Les dermatozoonoses duchien et du chat. **Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie**, v.43, n.4, p.131-139. 2008. DOI: /10.1016/j.anicom.2008.10.003

WALLER, S.B. *et al.* Anti-*Sporothrix brasiliensis* activity of different pyrazinoic acid prodrugs: a repurposing evaluation. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 54, n. 4, 2018. DOI: / 1 0. 1 5 9 0 / s 2 1 7 5 -97902018000417858

WALLER, S.B. *et al.* Antifungal resistance on *Sporothrix* species: an overview. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.52, p. 1-8, 2020. DOI:10.1007/s42770-020-00307-z

WEESE, J.S.; FULFORD, M.B. Fungal diseases. In: **Companion Animal Zoonoses**. 1^a ed., Iowa: Blackwell Publishing Ltda, 2011.p. 291-293

WEINGART, C.; LUBKE-BECKER, A.; KOHN, B. *Sporothrix schenckii* infection in a cat. **Berl Munch Tierarztl Wochenschr.** v.123, n.3-4, p.125-9. 2010. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/20329645>>. Acesso em 16.set.2020, 02:14.

WEISER, G. Interpretação da resposta leucocitária na doença. In: **Hematologia e bioquímica clínica veterinária**. THRALL, M.A et al. 2^a ed. São Paulo: Editora ROCA LTDA. 2015. p.276-300

ANEXO

ANEXO A - Certificado de aprovação do Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Espírito Santo, para execução da pesquisa.



**Universidade Federal
do Espírito Santo**



CERTIFICADO

“EFEITO DO TRATAMENTO COM FLUCONAZOL PARA ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (*Felis catus*)”

Registrada sob o n.º **025/2019**, sob a responsabilidade de **Dr. Leonardo Oliveira Trivilin**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto n.167 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CAMPUS DE ALEGRE (CEUA-ALEGRE) do Centro de Ciências Exatas, Naturais e da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (Ufes).

Vigência da autorização: janeiro/2020 a dezembro/2022	Finalidade: Pesquisa
Espécie(s): <i>Felis catus</i>	
Linhagem(ns)/raça(s): variadas	
Peso: 500g a 10 Kg	Idade: 4 a 120 meses
Número de animais: 30	Sexo: Macho e Fêmea

Origem: animais provenientes de tutores moradores da Grande Vitória (Vitória, Serra, Vila Velha, Cariacica e Viana) e em posse e domiciliados com seus tutores.

Alegre-ES, 11/12/2019



Prof. Dr. José Geraldo de Vargas Junior
Vice Presidente da CEUA-ALEGRE

Comissão de Ética no Uso de Animais do Campus de Alegre – CEUA-ALEGRE
Alto Universitário, s/n – Guararema – Alegre, ES, Brasil – CEP 29500-000 – Telefone: 028 3552 8900 – ceua.alegre@ufes.br – www.alegre.ufes.br

APÊNDICES

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



Universidade Federal
do Espírito Santo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,

Portador(a) de CPF nº

telefone(s):

residente à

responsável pela proposta de ☐ Ensino ☐ Pesquisa intitulada :
EFEITO DO TRATAMENTO COM FLUCONAZOL PARA ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (Felis catus)

cujo(s) objetivo(s) (são):

O objetivo geral do projeto será avaliar a eficácia do Fluconazol no tratamento da esporotricose felina. Já como objetivos específicos pretende-se avaliar se o tempo de tratamento com o fluconazol será menor que o tratamento com o itraconazol (tratamento atualmente considerado padrão); se o haverão alterações sistêmicas nos animais e se uma droga causará mais danos que a outra; se a dosagem do fluconazol que será utilizada nos animais será suficiente para tratar a doença ; se haverá reemissão das lesões dermatológicas após a interrupção da utilização das medicações.

Como responsável do projeto, afirmo que no ato da parceria, irei providenciar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido junto ao proprietário dos animais. No ato da parceria, o proprietário será informado da participação

dos animais na proposta de ☐ Ensino ☐ Pesquisa intitulada:
EFEITO DO TRATAMENTO COM FLUCONAZOL PARA ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (Felis catus)

para as atividades:

O objetivo geral do projeto será avaliar a eficácia do Fluconazol no tratamento da esporotricose felina. Já como objetivos específicos pretende-se avaliar se o tempo de tratamento com o fluconazol será menor que o tratamento com o itraconazol (tratamento atualmente considerado padrão); se o haverão alterações sistêmicas nos animais e se uma droga causará mais danos que a outra; se a dosagem do fluconazol que será utilizada nos animais será suficiente para tratar a doença ; se haverá reemissão das lesões dermatológicas após a interrupção da utilização das medicações.

Realizadas no(a) (local/is):

O estudo (consultas e retornos quinzenais) será realizado Grande Vitória, Espírito Santo, nos municípios de Vitória, Serra, Vila Velha e Cariacica, juntamente às clínicas veterinárias parceiras: Clínica Veterinária Quality, Clínica Veterinária Diamante, Consultório Veterinário Coraves e Clínica Veterinária Campo Grande. Os animais permanecerão, durante o experimento, em posse dos seus tutores, salvo os casos que exijam cuidados de internação, sendo esses animais internados nas clínicas parceiras supracitadas.



Universidade Federal
do Espírito Santo

como a utilização de resultados obtidos pelo estudo em publicação de artigos científicos e divulgação em eventos científicos. Para fins de publicações e apresentações científicas, a identidade do(a) proprietário(a)/tutor(a) será preservada. O(a) proprietário(a)/tutor(a) também será informado(a) que a qualquer momento poderá suspender a participação dos animais na(s) atividade(s), estando ciente de que não será iratificado monetariamente e que não receberá qualquer outro benefício pela sua participação.

Afirmo que caso haja danos decorridos durante o procedimento de colheita de material biológico e demais procedimentos, o animal será atendido iratuitamente pelos membros da equipe deste projeto, assim como indenização a que lealmente tem direito, caso seja comprovado nexos causal.

A seguir, exponho o(s) possível(is) risco(s) associado(s) ao(s) procedimento(s):

Procedimentos tais como: coleta de sangue para exames hematológicos e bioquímicos; coleta de secreção das lesões para confecção de lâminas para diagnóstico; exame físico do animal podem gerar estresse ao paciente, deixando-o desconfortável.

Além disso a punção venosa pode causar flebite (inflamação da parede do vaso sanguíneo) devido a perfuração da veia para coleta de sangue, podem ocasionar hematomas locais.

Também podem haver alterações gastroentericas, tais como vômito, diarreia e diminuição do apetite provenientes da administração da medicação (antifúngicos itraconazol ou fluconazol, a ser definido diante do grupo que o animal se enquadrar).

Bem como procedimento(s) alternativo(s) o(s) qual(is) possa(m) ser vantajoso(s) pelo(s) qual(is) se pode optar (se não existe/m, justificar).

Não existe

O(a) proprietário(a)/tutor(a) autoriza, no caso de uso de imagem ou de voz, a iravação de sua voz/uso de sua imagem, preservada de qualquer forma sua identificação. Será, ainda, informado(a) de que as recomendações dos profissionais durante e após a utilização do animal devem ser seguidas e, caso haja qualquer dano ao animal referente ao não cumprimento dessas recomendações, não responsabilizará a equipe ou a instituição pelo evento. Ademais, possui **garantia de acesso**, em qualquer etapa da proposta, aos profissionais responsáveis pela mesma para **esclarecimento de eventuais dúvidas** acerca de procedimentos, riscos, benefícios, etc.

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas por mim, descrevendo o estudo.

“Eu discuto com o responsável sobre a minha decisão em participar. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento.”

“Assino o presente documento em duas vias de igual teor e forma, ficando uma em minha posse.”

Local: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do(a) proprietário(a)/tutor(a)

Assinatura do(a) responsável

Testemunha 1

Testemunha 2

APÊNDICE B - Informativo denominado “Critérios para manutenção do felino no projeto “efeito do tratamento com fluconazol para esporotricose em felinos domésticos (*Felis catus*)”

**Esporotricose Felina
Projeto UFES**



CRITÉRIOS PARA MANUTENÇÃO DO FELINO NO PROJETO “EFEITO DO TRATAMENTO COM FLUCONAZOL PARA ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (*Felis catus*)”

- 1.O ANIMAL NECESSARIAMENTE DEVE SER MANTIDO, DURANTE TODO O PERÍODO DE TRATAMENTO, CONFINADO, NÃO TENDO, EM HIPÓTESE ALGUMA, ACESSO A RUA. CASO OCORRA ALGUMA FUGA, SER INFORMADO NECESSARIAMENTE À DRA. AMANDA;
2. É NECESSÁRIA QUE A MEDICAÇÃO SEJA FORNECIDA AO ANIMAL, IMPRETERIVELMENTE, DIARIAMENTE, A CADA 24 HORAS, RESPEITANDO SEMPRE AS ORIENTAÇÕES EXPLICITADAS NO ATO DA CONSULTA: SEMPRE MANIPULAR O ANIMAL COM LUVAS, TOMANDO MUITO CUIDADO PARA EVITAR ARRANHÕES OU MORDEDURA. CASO ACONTEÇA ACIDENTES, LAVAR COM ÁGUA E SABÃO, NÃO UTILIZANDO ÁLCOOL; COMPRESSA DE ÁGUA QUENTE DURANTE 20 MINUTOS E PROCURAR IMEDIATAMENTE UMA UNIDADE DE SAÚDE;
3. COMPARECER, OBRIGATORIAMENTE, AOS RETORNOS MARCADOS A CADA 15 DIAS. FALTA ÀS CONSULTAS ACARRETERÁ EM EXCLUSÃO DO PROJETO;
- 4.. CASO DESISTA DO TRATAMENTO DO ANIMAL OU O MESMO VENHA A ÓBITO, A MEDICAÇÃO QUE AINDA TIVER DEVERÁ SER DEVOLVIDA A DRA. AMANDA. OS ANIMAIS DEVERÃO SER LEVADOS AO CENTRO DE CONTROLE DE ZOONOSES PARA DESCARTE CORRETO DO CADAVER, CASO OBITO OU OPÇÃO PELA EUTANÁSIA DO ANIMAL.

Estando _____, cientes _____, dessas _____, condições, _____, eu _____,
 CPF _____, tutor _____ do felino _____ (nome)
 _____, (sexo) _____, (cor) _____, (idade) _____

_____, ACEITO, ESPONTANEAMENTE, PARTICIPAR DA PESQUISA de mestrado em Ciências Veterinárias, da médica veterinária Amanda Maria Miranda R. dos Santos, por meio da Universidade Federal do Espírito Santo, intitulada “ “EFEITO DO TRATAMENTO COM FLUCONAZOL PARA ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (*Felis catus*)”.

Data:

Assinatura

tutor:-----

Assinatura Dra. Amanda: _____

APÊNDICE C - Ficha de atendimento

FICHA DE ATENDIMENTO

Dados do proprietário:	
Nome:	
Endereço:	
Telefone:	E-mail:
CPF:	

ANAMNESE

Dados do animal:			
Nome:	Data de nasc:	Nº registro/projeto:	
		medicação	utilizada:
Raça:	Pelagem:		
Sexo: () Macho () Fêmea () Castrado (a)		Peso (a cada consulta)	
() Filhotes. Quantos? _____			
Vacinação: () Não () Sim. Quais?/ Quando?			
Vermifugação: () Não () Sim. Qual?/ Quando?			
Alimentação: () ração () comida caseira () ração + comida () petiscos			
Tipo da ração/alimento:	Quantidade:	Frequência:	

Ambiente: () casa () apartamento	Localização do animal: () domiciliado () semi domiciliado (acesso a rua)
Onde o animal passa maior parte do tempo?	
Contactantes: cães. Quantos?____() gatos. Quantos?____. () roedores() outros animais. Quais e quantos?_____	
Ectoparasitas:() pulgas () carrapatos. Tipo de controle:	Banho:
Como soube da esporotricose?	
Início das lesões:	
Alguém da família com lesão? Sim () Não () Algum animal contactante com lesão? Sim () Não ()	
Já teve lesão de pele antes? Sim () Não () Se sim, no mesmo local? Sim () Não () Retornou rápido? Sim () Não ()	
Doenças anteriores:	
Medicações (anteriores e recentes):	
APARÊNCIA GERAL (comportamento):Alerta () Apático () Patológico () Observações:_____	
Sistema digestório:	
Sistema urogenital:	

Sistema cardiorrespiratório:

Sistema neurológico:

Sistema locomotor:

Pele e ouvidos:

Olhos:

EXAME FÍSICO

Dados do animal:

Obstrução nasal Sim () Não ()

Completa () Parcial ()

Unilateral () Bilateral ()

Tumoração ou nódulo em plano nasal Sim () Não ()

Espirros Sim () Não ()

Espirros

Sim () Não ()

L 0 () L 3 ()

L 2 ()

L1 ()

Características das lesões (descrever todas : medir, classificar, exsudativa? crosta? goma ?

CABEÇA:

TRONCO :

FLANCO :

ABDOMEN:

CAUDA:

MTD :

MTE :

MPD:

MPE:

Outras:

Estado de hidratação: () normal () leve desidratação () moderada desidratação
() severa desidratação

Tempo de preenchimento ou perfusão capilar (TPC):

Mucosas: () hipocoradas () normocoradas () hipercoreadas () cianóticas
() patológica. Observações: _____

Frequência respiratória: _____ mpm

Frequência cardíaca:
_____ bpm

Temperatura:
_____ °C

Linfonodos (tamanho, sensibilidade, consistência, mobilidade e temperatura):

Mandibulares: _____ Pré-escapulares _____ Poplíteos: _____ Outros: _____

Palpação abdominal:

Auscultação cardiopulmonar:

Outros achados (secreções; excreções; corrimentos; aumentos de volume...)

COLETA DE EXAMES

As coletas dependerão do momento da consulta (0, 15 , 45 dias. Após, a cada 30 dias)

Hemograma (microtubo) sim (☐) Não (☐)

Bioquímico (1,5 ml) sim (☐) Não (☐)

Swab com meio de transporte
(cultura)

sim (☐) Não (☐)

Laminas para
citologia

sim (☐) Não (☐)