



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS**

**ESPOROTRICOSE FELINA NO SUL DO BRASIL: RELATO**  
**CASOS REFROTÁRIOS AOS ANTIFÚNGICOS**  
**CONVENCIONAIS**

**Ceres Cristina Tempel Nakasu**

**PORTO ALEGRE**

**2019**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE VETERINÁRIA**  
**CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA DE FELINOS**

**ESPOROTRICOSE FELINA NO SUL DO BRASIL: RELATO  
CASOS REFRACTÁRIOS AOS ANTIFÚNGICOS  
CONVENCIONAIS**

**Ceres Cristina Tempel Nakasu**

**Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito para  
conclusão do curso de especialização  
em clínica médica de felinos domésticos.**

**Orientador: Fernanda Vieira Amorim da Costa  
Co-orientador: Stefanie Bressan Waller**

Porto Alegre  
2019

### CIP - Catalogação na Publicação

Tempel Nakasu, Ceres Cristina  
ESPOROTRICOSE FELINA NO SUL DO BRASIL: RELATO CASOS  
REFRATÁRIOS AOS ANTIFÚNGICOS CONVENCIONAIS / Ceres  
Cristina Tempel Nakasu. -- 2019.  
25 f.  
Orientadora: Fernanda Vieira Amorim da Costa.

Coorientadora: Stefanie Bressan Waller.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade  
de Veterinária, Especialização em Clínica Médica de  
Felinos Domésticos, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Esporotricose. 2. Gatos. 3. Antifúngico. 4.  
Sporothrix. 5. itraconazol. I. Vieira Amorim da Costa,  
Fernanda, orient. II. Bressan Waller, Stefanie,  
coorient. III. Título.

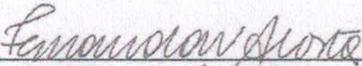
Ceres Cristina Tempel Nakasu

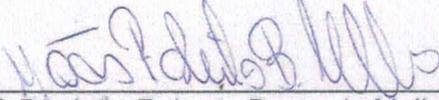
ESPOROTRICOSE FELINA NO SUL DO BRASIL: RELATO DE CASOS  
REFRATÁRIOS AOS ANTIFÚNGICOS CONVENCIONAIS

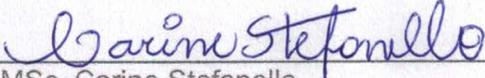
Aprovada em 03 AGOSTO 2019

APROVADO POR:

Banca examinadora:

  
\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa  
Orientador e Presidente da Comissão

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. João Roberto Braga de Mello  
Membro da Comissão

  
\_\_\_\_\_  
MV. MSc. Carine Stefanello  
Membro da Comissão

## RESUMO

O sul do Brasil é reconhecido por ser uma área endêmica para a esporotricose felina. No entanto, a notificação da doença não é obrigatória, apesar de ser uma zoonose emergente ao homem pela transmissão direta do patógeno fúngico por mordedura e arranhaduras de felinos. Apesar do itraconazol ser o fármaco de eleição, dificuldades na obtenção da cura clínica têm sido observados. Nesse sentido, esse estudo objetivou relatar uma série de casos de felinos refratários ao tratamento e alertar para as dificuldades no tratamento e controle da doença na região. Foi realizado um estudo retrospectivo a partir de dados clínicos de 14 felinos com esporotricose e atendidos no Hospital de Clínicas Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (Pelotas, RS, Brasil) entre 2016 e 2017. Dos 14 gatos incluídos no estudo, 13 (92,85%) apresentaram lesões disseminadas e um (7,14%) apresentou lesão localizada. Destes, 4 (28,577%) evoluíram para lesões localizadas, sendo 3 em plano nasal. O período de tratamento registrado variou de 10 dias até acima de 36 meses. O itraconazol foi utilizado em 10 (71,42%) pacientes, associado ou não a outros fármacos com doses que variaram de 25 a 100 mg/gato. Três tutores abandonaram o tratamento felino. A espécie fúngica identificada em 100% dos gatos foi o *Sporothrix brasiliensis*. Nenhum gato apresentou cura clínica. Esse estudo alerta para a ocorrência de casos refratários aos medicamentos antifúngicos em gatos com esporotricose no Sul do Brasil, dificultando o sucesso terapêutico e o controle da doença na região.

**Palavras Chaves:** *Sporothrix spp.*, gatos, itraconazol, tratamento antifúngico, antifúngico.

## ABSTRACT

Southern Brazil is recognized for an endemic area for feline sporotrichosis. However, notification is not mandatory, despite being an emerging threat to humans through direct transmission of the fungal pathogen by biting and scratching of felines. Although itraconazole is the drug of choice, difficulties in healing have been observed. In this sense, this study aimed to report a series of refractory cases and to warn about the difficulties in the treatment of the disease in the region. A retrospective clinical data study of 14 patients with sporotrichosis treated in the Veterinary Clinics Hospital of the Federal University of Pelotas (Pelotas, RS, Brazil) between 2016 and 2017 was performed. Of the 14 cats included in the study, 13 (92, 85%) showed disseminated lesions and one (7.14%) showed located lesion. Of these, four (28.577%) evolved to located lesion, being three cats only at the nasal plane. The treatment period ranged of 10 days to over 36 months. Itraconazole was used in 10 (71.42%) patients, associated or not to other antifungal with doses ranging of 25 to 100 mg/cat. Three tutors abandoned the feline treatment. The fungal species was identified as *Sporothrix brasiliensis* in 100% of the cats. No cat showed clinical cure. This study alert for the occurrence of refractories cases to antifungals in cats with sporotrichosis in Southern Brazil, hindering the therapeutic success and the disease control.

**Key Words:** *Sporothrix spp.*, Cats, itraconazole, antifungal treatment, antifungal

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Acompanhamento clínico e terapêutico de felinos com esporotricose ( $n=14$ ) no HCV-UFPel no período de 2016 a 2017.....	17
---	----

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Lesões de esporotricose localizadas em plano nasal, com aspecto nodular, ulcerado e alopecico (G3 – Tabela 1)..... 13
- Figura 2:** Lesões de esporotricose disseminadas em região facial com presença de secreção serosanguinolenta e aspecto ulcerado (G9 e G13 – Tabela 1) ..... 13
- Figura 3:** Lesões de esporotricose em membros posterior direito e anterior esquerdo de aspecto ulcerado, com presença de secreção serosanguinolenta e em membro posterior esquerdo do mesmo gato com aspecto nodular subcutâneo (G10 – Tabela 1)..... 14
- Figura 4:** Lesões de esporotricose disseminadas ao longo do corpo de felino em região de face, membros posteriores, pelve, testículo e cauda, com aspecto ulcerado, nodular, presença de secreção e crostas (G1 – Tabela 1).....14
- Figura 5:** Lesão de esporotricose localizada entre região periocular e conduto auditivo externo antes e depois do tratamento com itraconazol (G9 – Tabela 1).....15
- Figura 6:** Felinos com lesão de esporotricose em plano nasal com aspecto ulcerado, serosanguinolento e nodular (G12 – Tabela 1).....15

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

FIV – Vírus da Imunodeficiência Felina

FELV – Vírus da Leucemia Felina

RJ – Rio de Janeiro

RS – Rio Grande do Sul

S/H - Sem histórico

S/R - Sem resposta

M - macho

F – fêmea

ITR-itraconazol

KI-iodeto de potássio

FLC-fluconazol

CTZ – cetoconazol

ATB – antibiótico

AINE- antiinflamatório não esteroideal.

PVPI - iodopovidona

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2.RELATO DE CASOS.....</b>	<b>22</b>
<b>3. DISCUSSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>4.CONCLUSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>21</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Esporotricose é uma infecção que ocorre no tecido subcutâneo de animais e humanos, de forma aguda ou crônica, causada por fungos dimórficos do complexo *Sporothrix*. A infecção geralmente acontece através de inoculação traumática na pele por fragmentos de plantas, arranhões ou mordidas de animais infectados. (OROFINO-COSTA et al., 2017). Até então, a micose era primordialmente ligada à infecção ambiental através do solo ou elementos como espinhos, farpas e troncos contaminados (LARSSON, 2011; CRUZ, 2013; MONTENEGRO et al., 2014). Atualmente, a proximidade entre o homem e os felinos domésticos, sejam estes domiciliados, semi-domiciliados ou errantes, é tida como a principal fonte de transmissão da micose em nosso país (RODRIGUES et al., 2013; OROFINO-COSTA, 2017). Como o fungo encontra-se no ambiente presente no solo, vegetais secos ou em decomposição, os felinos por seus hábitos naturais de escavar terra, encobrir dejetos e arranhar troncos acabam por carrear o agente etiológico nas unhas, bem como na cavidade oral devido ao hábito de higienização por lambedura. A infecção fúngica ocorre através da inoculação traumática do agente na pele através da arranhadura ou mordedura, os felinos transmitem e inoculam o fungo no hospedeiro (LARSSON, 2011; MONTENEGRO et al., 2014). Os gatos são reservatórios importantes da esporotricose, visto que carregam o fungo nas unhas, cavidade oral, cavidade nasal e nas próprias lesões (CRUZ, 2013; CHAKRABARTI et al., 2015). O período entre a inoculação e o desenvolvimento da doença é variável, podendo ocorrer dentro de três dias a vários meses, com uma média de até três semanas. Após a inoculação traumática do fungo na pele lesionada, a doença pode se desenvolver de três diferentes formas: cutânea localizada, disseminada ou extra cutânea. Uma vez inoculado o agente, formam-se pápulas ou nódulos que, se permanecerem de formas localizadas, são conhecidos como esporotricoma (LARSSON, 2011; CRUZ, 2013). Em caso de imunossupressão ou em que o agente consiga se desenvolver, as lesões localizadas podem evoluir para úlceras, áreas necróticas com produção de exsudato purulento e caso atinja a circulação pode ocorrer o quadro de linfangite. O gato que é portador da esporotricose apresenta grande quantidade de leveduras ao longo do corpo, na superfície do pelo e principalmente nas áreas de lesão, facilitando ainda mais a evolução da forma clínica localizada para disseminada através da prática de *grooming* e auto-inoculação em episódios de prurido, por exemplo, bem como, para a transmissão para outros animais ou pessoas (CRUZ, 2013). Embora a literatura defenda que não há relação entre felinos portadores de doenças retrovirais como FIV e/ou FELV serem predispostos à infecção por esporotricose, estudos demonstram que gatos portadores de retrovíroses tendem a desenvolver um quadro

clínico mais severo quando coinfectados pelo agente fúngico, isto se dá pela característica oportunista do mesmo em organismos imunossuprimidos (LARSSON, 2011; MIRANDA et al 2018). As retrovíroses então não são fatores predisponentes da esporotricose nos felinos domésticos, mas podem estar relacionadas ao agravamento do quadro clínico apresentado quando se dá o desenvolvimento clínico da doença (MIRANDA et al 2018).

Os agentes etiológicos da esporotricose são amplamente distribuídos no meio ambiente. As características clínicas, epidemiológicas e ecológicas do fungo e da micose variam de acordo com a localização geográfica, tendo maior ocorrência em regiões de clima tropical e subtropical (LARSSON et al., 2011; RODRIGUES et al., 2013, GREMIÃO et al., 2017, SOUZA et al., 2018). Os fungos do complexo *Sporothrix schenckii* são produtores de melanina, característica que o protege da fagocitose e destruição pelo organismo hospedeiro e há indícios de que este seja um fator de resistência a determinados antifúngicos (LARSSON, 2011; OROFINO-COSTA et al., 2017). Em temperatura ambiente de 25°C a 30°C tem crescimento micelial, apresentando hifas delgadas em forma de margaridas, enquanto em temperatura de 37°C, as colônias apresentam células leveduriformes, microscopicamente visualizadas em formato de charuto, sendo esta a forma parasitária no hospedeiro (MARIMON et al., 2007; PEREIRA et al., 2009; LARSSON, 2011; RODRIGUES et al., 2014). O complexo *Sporothrix* é formado por pelo menos cinco espécies patogênicas: *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. mexicana*, *S. globosa* e *S. luriei* (GREMIÃO et al., 2017, de SOUZA et al., 2018). Dentre estas, o *S. brasiliensis* foi descrito como altamente patogênico para humanos e animais, além de ser uma espécie de ocorrência restrita ao Brasil e a mais encontrada em isolados de felinos domésticos (RODRIGUES et al., 2013; MONTENEGRO et al., 2014; BRILHANTE et al., 2015; DELLA TERRA et al., 2017; GREMIÃO et al., 2017). De forma geral, autores concordam que há necessidade de maiores estudos em relação às cepas encontradas e a resposta do organismo dos felinos para maior entendimento.

O diagnóstico definitivo é feito através de cultura fúngica a partir de uma coleta da amostra e análise de crescimento fúngico laboratorial. No entanto, por vezes o resultado pode levar de 7 a 30 dias. O exame direto de citologia intralesional submetido à coloração de Gram, Wright, Giemsa ou Azul de Metileno, é complementar e sugestivo, uma vez que as lesões dos felinos apresentam grande quantidade de leveduras em formato de “charutos” de 3 a 4 µm de diâmetro, características do *Sporothrix spp.* Tal exame em caráter de urgência dependendo do estado clínico do paciente pode ser um ponto importante na escolha do tratamento e conduta por parte do médico veterinário (LARSSON, 2011; CRUZ, 2013; MONTENEGRO et al., 2014; SANCHOTENE et al., 2015). Porém, deve-se sempre associar as características clínicas apresentadas, à incidência da doença na região e considerar os diagnósticos diferenciais como

candidose, criptococose, leishmaniose e até mesmo neoplasias (LARSSON, 2011; SANCHOTENE et al., 2015). Quanto a apresentação clínica, os felinos tendem a apresentar lesões em região facial, coxins, cauda e ao longo do corpo. Não existe predileção por sexo ou idade, embora felinos machos, jovens, inteiros e semidomicilados tenham maior incidência por maior envolvimento em confrontos com outros gatos por questões de territorialismo e reprodução (CRUZ, 2013; MIRANDA et al., 2013; CHAKRABARTI et al., 2015).

O protocolo clássico de tratamento para esporotricose em cães e gatos é a base se azólicos como o cetoconazol e itraconazol, triazólicos como posaconazol e fluconazol, os iodetos de potássio e sódio, as alilaminas como a terbinafina, e ainda a anfotericina B. Além dos tratamentos medicamentosos, a criocirurgia e ressecção das lesões cutâneas também tem sido consideradas como meio de tratamento em casos de esporotricose (ROSSI et al., 2013). Nos gatos, o itraconazol tem sido utilizado como tratamento padrão na dose de 100 mg/gato, uma vez ao dia (ALMEIDA et al., 2015). O itraconazol tem sido a escolha medicamentosa entre os demais antifúngicos devido sua alta eficácia e segurança, com baixo índice de efeitos adversos (ROSSI et al., 2013). No entanto, sabe-se que a administração medicamentosa por via oral em felinos por vezes é dificultada pela inexperiência do tutor ou responsável pela medicação, bem como, pela própria falta de cooperação dos felinos que não respondem bem à manipulação forçada e/ou elementos que não lhes sejam favoráveis ao paladar. Além disso, o tratamento para esporotricose com itraconazol tem uma média de no mínimo três meses de administração contínua, e mais um mês após desaparecimento das lesões. Então dependendo da extensão das lesões apresentadas e do estado imunológico do paciente afetado, associado ao sucesso de administração terapêutica, o tratamento pode variar de meses a até mesmo anos sem resolução. O longo tempo de tratamento, associado a dificuldade de administração do medicamento e confinamento dos felinos, além do alto valor comercial do itraconazol por vezes fazem com que os tutores abandonem o tratamento ou mesmo, os próprios gatos (CHAVES et al 2013; REIS et al., 2016). Ainda, o iodeto de potássio tem sido utilizado na dose de 20 mg/kg, uma vez ao dia também por via oral em associação ao itraconazol. O iodeto de potássio em associação ao itraconazol tem demonstrado boa resolução em felinos portadores de esporotricose, principalmente em casos previamente tratados em monoterapia com itraconazol em período prolongado sem resolução ou que apresentem recidivas (REIS et al., 2016).

A transmissão da esporotricose de forma zoonótica é relatada em diversas regiões ao redor do mundo, sendo transmitida por diferentes animais infectados de acordo com a atividade cultural, a relação ou a proximidade entre o agente e o hospedeiro

(CHAKRABARTI et al., 2015). No Brasil, os casos de esporotricose foram relatados em cerca de oito Estados, sendo a maior concentração de casos de forma endêmica no Estado do Rio de Janeiro (OROFINO-COSTA et al., 2017), seguido pelo Rio Grande do Sul (BRANDOLT et al 2018). Ainda assim, somente no estado do Rio de Janeiro a esporotricose é uma doença de notificação obrigatória (OROFINO-COSTA et al., 2017). No Brasil entre os anos de 1998 e 2009, ocorreram aproximadamente 3244 casos de esporotricose em felinos e 2200 casos em humanos só na cidade do Rio de Janeiro (BARROS et al., 2010). Desde 2013 a esporotricose é considerada uma doença epidêmica de notificação obrigatória e de acordo com dados do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), de 2013 a 2016 o registro foi de aproximadamente 3300 casos só no estado do Rio de Janeiro (BRANDOLT et al 2018). Já no estado do Rio Grande do Sul, as cidades com maior índice de esporotricose felina são Pelotas e Rio Grande, sendo o primeiro maior levantamento de dados realizado de 2000 a 2010 com 102 casos (MADRID et al 2012; POESTER et al 2018), seguido de 129 casos registrados em um período de 5 anos apenas na cidade de Rio Grande (SANCHOTENE et al 2015, POESTER,2018). Nos anos entre 2010 a 2016 foram registrados pelo Laboratório de Micologia da Universidade Federal de Rio Grande (FAMED-FURG) e pelo Centro de controle de Zoonoses da Prefeitura de Pelotas (CCZ), 372 casos de esporotricose felina, 34 casos em cães e 83 casos em humanos, tendo uma média de 69,83 casos por ano (POESTER et al 2018), o que demonstra a exponencial incidência e/ou diagnóstico da doença com potencial zoonótico na região, e o quanto este número pode estar subestimado, visto que a notificação não é obrigatória (SANCHOTENE et al., 2015). Assim, reveste-se de importância o entendimento e coleta de dados epidemiológicos de pacientes com esporotricose na rotina dos clínicos veterinários, bem como, a busca pelo diagnóstico micológico definitivo e a instituição de programas de campanha e prevenção em saúde pública, procurando evitar a perpetuação e a disseminação de tais infecções que se apresentam como prejudiciais à saúde dos felinos domésticos e a saúde da população em geral (SANCHOTENE et al.,2015, BRANDOLT et al 2018).

O objetivo do presente trabalho de conclusão de curso foi relatar a ocorrência de 14 casos de esporotricose refratários a antifúngicos convencionais atendidos no Hospital de Clínicas Veterinária (HCV) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) no período entre 2016 e 2017, alertando sobre o impacto de falhas terapêuticas e desistência de tratamento como obstáculos importantes no controle da doença.

## 2. RELATO DE CASOS

Entre os anos de 2016 e 2017 foram atendidos 14 gatos com histórico/suspeita de esporotricose no Hospital de Clínicas Veterinário da Universidade Federal de Pelotas (Pelotas, RS, Brasil), sendo que 12 pacientes já haviam tentado algum tipo de tratamento para a resolução de quadro clínico.

Para confirmação do diagnóstico micológico, foram coletadas amostras das lesões cutâneas presentes nos gatos, com swabs estéreis após limpeza local com solução salina e encaminhadas ao Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Micologia Veterinária, da mesma Instituição (MICVET-UFPel). O isolamento fúngico deu-se a partir da semeadura das amostras coletadas em ágar Sabourand-dextrose, acrescidas de cloranfenicol e em ágar Mycosel, estocadas ambas a 27°C e 35°C para confirmação do dimorfismo. As características macromorfológicas e micromorfológicas foram identificadas através de exame direto das colônias em azul-de-lactofenol para a fase filamentosa e através da técnica de Gram para a fase leveduriforme. Todas as amostras foram positivas para esporotricose (*Sporothrix* spp.), sendo molecularmente identificadas como espécie *S. brasiliensis* pela técnica de PCR no Laboratório Centro de Desenvolvimento Tecnológico (Faculdade de Biotecnologia, UFPEL).

Todos os pacientes foram testados quanto à infecção por retrovírus. Para detecção do vírus da imunodeficiência felina (FIV) e do vírus da leucemia felina (FeLV) no sangue total, soro ou plasma felino, utilizou-se o teste rápido comercial “Alere FIV Ac/FeLV Ag Test Kit®”, a partir de imunoensaio cromatográfico. Dez (71,42%) gatos foram negativos para ambas, dois (14,28%) gatos foram positivos para FIV e FeLV, e dois (14,28%) apresentaram positividade apenas para FeLV. Todos os pacientes que apresentaram positividade para uma ou ambas retrovírus eram machos, inteiros, semi-domiciliados ou errantes, com lesões disseminadas.

Dos 14 gatos incluídos no estudo, 2 (14,28%) eram da cidade do Capão do Leão, 4 (28,57%) gatos da cidade de Rio Grande, e 8 (57,14%) de Pelotas (Figura 1), dos quais 10 (71,4%) gatos eram machos e quatro (28,5%) eram fêmeas. Dos 10 gatos machos, dois (20%) eram castrados e semi-domiciliados, enquanto oito (80%) eram inteiros. Entre os gatos não castrados, 4 (50%) eram semi-domiciliados e quatro (50%) eram errantes. Já entre as fêmeas, três (75%) gatas eram castradas e domiciliadas, e uma (25%) não castrada e não

domiciliada. De acordo com a Tabela 1, observa-se o acompanhamento clínico e terapêutico dos felinos acompanhados.

Conforme a apresentação clínica apenas um (7,14%) gato apresentou lesão cutânea localizada em plano nasal conforme é observado na figura 1 (G3), de aspecto nodular, ulcerado e alopécico.



Figura 1. Lesões de esporotricose localizadas em plano nasal, com aspecto nodular, ulcerado e alopécico (G3) (Fonte: arquivo pessoal).

Os demais 13 (92,85%) gatos apresentaram lesões cutâneas disseminadas. As lesões disseminadas eram distribuídas em região facial, ao longo do corpo, membros, coxins e cauda, com apresentações clínicas que variaram de presença de úlceras, nódulos, secreção serosanguinolenta e crostas (Figuras 2, 3 e 4).



Figura 2: Lesões de esporotricose disseminadas em região facial com presença de secreção serosanguinolenta e aspecto ulcerado (G9 e G13) (Fonte: Arquivo pessoal)



Figura 3. Lesões de esporotricose em membros pélvico direito e torácico esquerdo de aspecto ulcerado, com presença de secreção serosanguinolenta e em membro posterior esquerdo do mesmo gato com aspecto nodular subcutâneo (G10) (Fonte: arquivo pessoal).



Figura 4: Lesões de esporotricose disseminadas ao longo do corpo de felino em região de face, membros pélvicos, pelve, testículo e cauda, com aspecto ulcerado, nodular, presença de secreção e crostas (G1) (Fonte: Arquivo pessoal)

Entre os cinco pacientes que desenvolveram lesões focais, três (75%) tinham lesão em plano nasal, e um (25%) apenas em região entre olho e conduto auditivo externo conforme observado na figura 5 (G9).



Figura 5: Lesão de esporotricose localizada entre região periocular e conduto auditivo externo antes e depois do tratamento com itraconazol (G9) (Fonte: Arquivo pessoal)

Dos quatro gatos com lesão localizada em plano nasal, um permaneceu com característica ulcerada, nodular e secreção sero-sanguinolenta (Figura 6 – G12), e os outros dois com lesão focal intranasal, nodular, e ausência de secreção ou úlcera (G3 e G11).



Figura 6: Felinos com lesão de esporotricose em plano nasal com aspecto ulcerado, serosanguinolento e nodular (G12) (Fonte: arquivo pessoal)

Os três pacientes com lesão focal em plano nasal tinham as lesões há mais de dois anos (G3, G11 e G12). Desses, dois tutores desistiram de tratamentos por não acreditarem na possibilidade de cura (G3 e G12), sendo que um não apresentou evolução clínica, permanecendo com lesão intranasal nodular, estagnada (G12) e o outro apresentou recidivas e tratamentos esporádicos sem cura (G11). O paciente cujo tutor desistiu de tratar (G3), a lesão era refratária há três anos e o mesmo era positivo para FeLV.

Quanto aos tratamentos utilizados, dois (14,28%) não tinham histórico de tratamento, dois (14,28%) utilizaram apenas spray antisséptico, dois (14,28%) utilizaram dois ou mais antifúngicos distintos (itraconazol, fluconazol, cetoconazol), três (21,42%) utilizaram itraconazol em associação à antibióticos e antiinflamatório, um (7,14%) itraconazol e iodeto de potássio, e quatro somente itraconazol (28,57%). Ainda, as doses utilizadas de itraconazol variaram de 25 a 100 mg/gato, por vezes manipulados, comerciais ou alternando entre um e outro, tanto de linha comercial humana quanto veterinária

Quanto à evolução de quadro clínico, 2 (14,28%) gatos culminaram em óbito, quatro (28,57%) não responderam favoravelmente a tratamentos anteriores, 2 (14,28%) apresentou recidiva um mês após o término do tratamento; um (7,14%) permaneceu com lesões disseminadas, devido ao abandono do tratamento pelo tutor por motivos financeiros; quatro (28,57%) responderam favoravelmente com evolução das lesões disseminadas para lesão focal, porém, não responsiva ao tratamento; e um (7,14%) evoluiu favoravelmente das lesões disseminadas dentro de um período de 10 dias.

Quanto ao período de tratamento, 4 (28,57%) gatos não tinham histórico clínico conhecido, dois (14,28%) estavam em tratamento há 10 dias, um (7,14%) estava em tratamento há 30 dias, um (7,14%) há 60 dias, dois (14,28%) estavam recebendo tratamento há mais de 90 dias, e quatro (28,57%) recebiam tratamentos há mais de 12 meses. No entanto, nenhum dos pacientes apresentou cura clínica, mesmo após tempo prolongado de terapia. A escolha terapêutica, o período de tratamento e a evolução clínica estão descritas de acordo com a Tabela 1.

**Tabela 1:** Acompanhamento clínico e terapêutico de felinos com esporotricose ( $n=14$ ) no HCV-UFPEL no período de 2016 a 2017.

<b>Felino</b>	<b>Retrovírus</b>	<b>Lesões</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Tempo</b>	<b>Evolução Clínica</b>
G1	FIV/FeLV	Disseminada	S/H	S/H	Óbito
G2	FIV/FeLV	Disseminada	ITR (100mg/gato)	S/H	Recidiva
G3	FeLV	Disseminada	ITR, FLC, CTZ	> 12 meses	Refratário - plano nasal e abandono de tratamento
G4	Negativo	Disseminada	S/H	S/H	-
G5	Negativo	Disseminada	ITR, FLC, CTZ (manipulados), PVPI, ATB	> 12 meses	Óbito
G6	Negativo	Disseminada	ITR (50mg/gato) – manipulado; ATB	> 90 dias	Refratário
G7	Negativo	Disseminada	Spray antisséptico	10 dias	S/R
G8	Negativo	Localizada	ITR (25mg/gato), ATB	30 dias	S/R
G9	Negativo	Disseminada	ITR (25mg/gato/30 dias; 50mg/gato/180 dias; 100mg/gato até o presente) - manipulado	>12 meses	Refratário - região periocular
G10	Negativo	Disseminada	ITR (25mg/gato) - manipulado, ATB, AINE	> 90 dias	Abandono do tratamento
G11	Negativo	Disseminada	ITR (100mg/gato) - comercial, vet., manipulado	> 12 meses	Refratário - plano nasal
G12	Negativo	Disseminada	ITR (100mg/gato) – manipulado	S/H	Refratário - plano nasal e abandono do tratamento
G13	FeLV	Disseminada	ITR (100mg/gato), KI (20mg/kg)	>60dias	Resposta clínica positiva até o momento
G14	Negativo	Disseminada	Spray antisséptico	10 dias	S/R

S/H: Sem histórico; S/R: Sem resposta; M, macho; F, fêmea; ITR, itraconazol; KI, iodeto de potássio; FLC, fluconazol; CTZ, cetoconazol, ATB, antibiótico; AINE, antiinflamatório não esteroide. PVPI,

iodopovidona

### 3. DISCUSSÃO

Embora não exista predileção por sexo ou idade para ocorrência de esporotricose nos felinos, observa-se que os hábitos comportamentais, como disputa por territórios ou por fêmeas, torna os machos mais propensos à infecção (MEINERZ et al., 2007; LARSSON, 2011; MIRANDA et al., 2013; SANCHOTENE, et al., 2015, POESTER, et al, 2018), como observado em nosso estudo, onde a maioria eram machos. No Rio Grande do Sul, a maior prevalência dos casos ocorreu em felinos machos, com livre acesso à rua e com lesões ulceradas por mais de 30 dias antes do diagnóstico (SANCHOTENE et al., 2015). Tais características estão de acordo com o presente trabalho, onde a prevalência foi de machos inteiros, semi-domiciliados ou errantes.

As características das lesões na esporotricose variam de nodulares, placas, lesões ulcerativas. Frequentemente ocorrem lesões em mucosa nasal com sinais respiratórios, sendo estes sinais associados às falhas no tratamento (MIRANDA et al., 2013; SOUZA et al, 2018). Essas características foram observadas em nosso estudo, sendo que 13 felinos apresentaram histórico de lesões disseminadas e apenas uma lesão focal.

Quanto à co-relação com os vírus FIV/FeLV, estudos recentes indicam que a co-infecção por retrovírus pode influenciar na apresentação clínica da micose (MIRANDA et al., 2018), desenvolvendo formas mais graves da doença. De forma semelhante, os quatro gatos positivos para uma ou ambas retrovírus em nosso estudo apresentaram histórico de lesões disseminadas. Destes, dois apresentaram recidiva em um mês após o desaparecimento das lesões, um apresentou lesão focal em plano nasal refratária há 3 anos e um veio à óbito. Nenhum destes pacientes obteve cura clínica. Entretanto, a ocorrência de lesões clínicas disseminadas também foi observada nos animais negativos para as retrovírus.

O protocolo clássico de tratamento em felinos no Brasil é o uso de fármacos azólicos, como o cetoconazol e itraconazol, e em alguns casos utiliza-se triazólicos como fluconazol. O itraconazol tem sido a escolha medicamentosa devido à alta eficácia e segurança, com baixo índice de efeitos adversos (ROSSI 2013, CHAVES et al, 2013, ROCHA et al 2018). De forma semelhante, a maioria dos felinos analisados foram tratados exclusivamente com itraconazol ou em associação com outros fármacos (10/14), demonstrando que esse fármaco é de escolha na esporotricose felina.

No entanto, nenhum dos gatos estudados apresentou cura clínica mesmo com períodos de tratamento superiores a 12 meses. Foi observada a ocorrência de interrupção medicamentosa sem permissão do médico veterinário em alguns pacientes (3/14) pelos tutores, mesmo com lesões clínicas aparentes, por não acreditarem na possibilidade de cura e por questões financeiras, culminando em abandono à terapia. Ainda, outro felino que apresentava lesão localizada em plano nasal recebia tratamento apenas quando o tutor percebia aumento de volume e sinais respiratórios perceptíveis, sendo que nunca houve cura total em um período superior há dois anos. Esse cenário relatado retrata a dificuldade em manter a escolha terapêutica dos tutores, dificultando a obtenção da cura clínica e do controle da doença.

Fatores como melhora aparente das lesões de pele, irregularidade de protocolo terapêutico, dificuldades de cura clínica associadas ao longo tempo de tratamento, dificuldade de administração do medicamento e confinamento dos felinos, além do alto custo do itraconazol, por vezes, fazem com que os tutores abandonem o tratamento ou mesmo, os próprios gatos (CHAVES et al, 2013, PEREIRA et al, 2014, REIS et al., 2016).

Além da falha terapêutica, a demora em procurar o atendimento para diagnóstico precoce e com a escolha de um protocolo ideal para cada caso, é um fator prejudicial para o controle desta micose (PEREIRA et al., 2014). Uma maior frequência de casos refratários às terapias antifúngicas ocorre em lesões de plano nasal (GREMIAO et al 2015, ROCHA et al 2018). Em concordância, a demora em buscar auxílio veterinário e a grande divergência em escolhas e indicações de protocolos terapêuticos demonstraram ser fatores predisponentes para a ocorrência de casos refratários e recidivas, especialmente lesões localizadas em plano nasal.

Por outro lado, embora a literatura considere que o iodeto de potássio combinado ao itraconazol seja uma escolha terapêutica eficaz para casos refratários de esporotricose (ROCHA et al, 2018), um dos pacientes que desenvolveu lesão localizada em face, utilizou o referido protocolo e não obteve cura clínica.

Por fim, é possível que um aumento na virulência de *S. brasiliensis* seja um fator dificultador para obtenção da cura clínica, perpetuando a infecção. No Rio de Janeiro, surtos de esporotricose têm sido relatados, e atribuídos também à maior invasão e dano tecidual provocado por essa espécie fúngica, quando comparado aos demais agentes do complexo *S. schenckii* (GREMIAO et al 2017). De forma semelhante, cepas de *S. brasiliensis* de origem felina no Sul do Brasil já foram descritas demonstrando resistência *in vitro* ao itraconazol (WALLER et al., 2018). No presente estudo, todas as amostras foram identificadas como

sendo da espécie *S. brasiliensis* e originárias no sul do Brasil, possibilitando a ocorrência de casos de difícil controle.

#### 4, CONCLUSÃO

Esse estudo conclui a ocorrência de casos refratários de esporotricose por *S. brasiliensis* em felinos do Sul do Brasil, com recidivas dos quadros clínicos mesmo com o uso do fármaco de escolha, como itraconazol, em períodos de tratamento superiores a um ano. O tempo prolongado, o alto custo dos fármacos convencionais e a dificuldade em realizar a medicação prescrita dificultam o tratamento da esporotricose felina, acarretando em perpetuação e um obstáculo no controle da doença. Além disso, mesmo o Rio Grande do Sul sendo o segundo maior estado do Brasil com casos de esporotricose, a notificação não é obrigatória, o que subestima a real prevalência da micose no estado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, L.G.F.; ALMEIDA, V.G.F. Uma revisão interdisciplinar da esporotricose. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v.4, n.2, p.171-179, 2015.
- BRANDOLT TM, MADRID IM, POESTER VR, SANCHOTENE KO, BASSO RP, KLAFKE GB, RODRIGUES ML, XAVIER MO. Human sporotrichosis: A zoonotic outbreak in southern Brazil, 2012-2017. **Medical mycology**, v. 57, n. 5, p. 527-533, 2018.
- CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; MOCHIZUKI, T.; LI, S. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v.53, p.3–14, 2015.
- CHAVES AR, DE CAMPOS MP, BARROS MB, DO CARMO CN, GREMIÃO ID, PEREIRA SA, SCHUBACH TM. Treatment abandonment in feline sporotrichosis - study of 147 cases. *Zoonoses Public Health*. 2013 Mar;60(2):149-53.
- CRUZ, L.C.H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte de literatura e considerações sobre diagnóstico e a epidemiologia. **Veterinária e Zootecnia**, v.20, p.8-28, 2013.
- DA ROCHA RFDB, SCHUBACH TMP, PEREIRA SA, DOS REIS ÉG, CARVALHO BW, GREMIÃO IDF Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **J Small Anim Pract**. 2018 Nov;59(11):720-721. doi: 10.1111/jsap.12852.
- DE MIRANDA LHM, MELI M, CONCEIÇÃO-SILVA F, NOVACCO M, MENEZES RC, PEREIRA AS, SUGIARTO S, DOS REIS ÉG, GREMIÃO IDF, HOFMANN-LEHMANN R. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. *PLoS One*. 2018 Nov 30;13(11):e0207644
- DE SOUZA EW, BORBA CM, PEREIRA SA, GREMIÃO IDF, LANGOHR IM, OLIVEIRA MME, DE OLIVEIRA RVC, DA CUNHA CR, ZANCOPÉ-OLIVEIRA RM, DE MIRANDA LHM, MENEZES RC. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Sci Rep**. 2018 Jun 13;8(1):9074. doi: 10.1038/s41598-018-27447-5.
- GREMIÃO ID, MIRANDA LH, REIS EG, RODRIGUES AM, PEREIRA SA. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. *PLoS Pathog*. 2017 Jan

19;13(1):e1006077.

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

MACÊDO-SALES PA, SOUTO SRLS, DESTEFANI CA, LUCENA RP, MACHADO RLD, PINTO MR, RODRIGUES AM, LOPES-BEZERRA LM, ROCHA EMS, BAPTISTA ARS. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Vet Res**. 2018 Jan 18;14(1):19. doi: 10.1186/s12917-018-1340-4.

MADRID, I. M.; et al. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in Southern Brazil. **Mycopathology**, v.173, p.265–273, 2012.

MATTEI AS, MADRID IM, et al. Sporotrichosis in Southern Brazil, towards an epidemic? **Zoonoses Public Health**. 2018;00:1–7. <https://doi.org/10.1111/zph.12504>

MEINERZ, A.R.M.; NASCENTE, P.S.; SCHUCH, L.F.D. Esporotricose felina: relato de casos. **Ciência Animal Brasileira**, v.8,p.575–577, 2007.

MIRANDA LHM, MELI M, CONCEIÇÃO-SILVA F, NOVACCO M, MENEZES RC, PEREIRA SA, ET AL. (2018) Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. **PLoS ONE** 13(11): e0207644.<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207644>

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

MONTENEGRO et al.:Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC Veterinary Research** 2014 10:269.

OROFINO-COSTA, R.; MACEDO, P. M.; RODRIGUES, A. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros De Dermatologia**, v.92, n.5, p.606-620, 2017.

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

POESTER VR, MATTEI AS, MADRID IM, PEREIRA JTB, KLAFKE GB, SANCHOTENE KO, BRANDOLT TM, XAVIER MO. Sporotrichosis in Southern Brazil, towards an epidemic? **Zoonoses Public Health**. 2018 Nov;65(7):815-821. doi: 10.1111/zph.12504.

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S.A.; SILVA, J.N.; CARVALHO, B.W.; QUINTANA, M.S.B.; GREMIÃO, I.D.F. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v.54, n.7, p.684–690, 2016.

RODRIGUES, A.M.; DE MELO, T.M.; DE HOOG, G.S.; SCHUBACH, T.M.; PEREIRA, S.A.; FERNANDES, G.F.; BEZERRA, L.M.; FELIPE, M.S.; DE CAMARGO, Z.P. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v.7, n.6, e2281, 2013.

C . N . ROSSI , J . ODAGUIRI & C . E . LARSSON. Retrospective Assessment of the Treatment of Sporotrichosis in Cats and Dogs Using Itraconazole. **Acta Scientiae Veterinariae**. 41: 1112, 2013.

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

SOUZA et al 2018. **Clinical features**, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*

WALLER SB, HOFFMANN JF, MADRID IM, PICOLI T, CLEFF MB, CHAVES FC, ZANETTE RA, DE MELLO JRB, DE FARIA RO, MEIRELES MCA. Polar *Origanum vulgare* (Lamiaceae) extracts with antifungal potential against *Sporothrix brasiliensis*. **Med Mycol**. 2018 Feb 1;56(2):225-233.