

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

**ESPOROTRICOSE: TRATAMENTOS ADJUVANTES AO ITRACONAZOL ORAL
EM FELINOS**

PORTO ALEGRE

2019

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

**ESPOROTRICOSE: TRATAMENTOS ADJUVANTES AO ITRACONAZOL ORAL
EM FELINOS**

Autora: Fernanda Bavaresco Lopes

**Trabalho apresentado à Faculdade de
Veterinária como requisito parcial para
obtenção do grau de Especialista em
Clínica Médica de Felinos domésticos.**

Orientador: Profº Dr Cristiano Gomes

Co-orientadora: Drª Silvana Bellini Vidor

PORTO ALEGRE

2019

Fernanda Bavaresco Lopes

ESPOROTRICOSE: TRATAMENTOS ADJUVANTES AO ITRACONAZOL ORAL EM
FELINOS

Aprovada em 03 AGO 2019

APROVADO POR:

Prof. Dr. Cristiano Gomes

Prof. Dra. Daniela Flores Fernandes

Prof. Dr. Marcelo Meller Alievi

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pela oportunidade em poder realizar mais esta etapa profissional na minha vida.

Agradeço às pessoas importantes que não mediram esforços para tudo acontecer, organizando aulas impecáveis para o meu conhecimento, em especial à Professora Fernanda Amorim e à minha co-orientadora Silvana Vidor que não mediu esforços para me auxiliar com seu conhecimento, pessoa pela qual tenho muita admiração e orgulho.

Professor Cristiano, pelo seu precioso tempo e atenção dedicados ao meu trabalho.

Gratidão aos meus pais, que junto com minha equipe, se dedicaram sem medir esforços para eu poder me ausentar durante esses dois anos, e às amigas que fiz neste período que ficarão para a vida toda em Porto Alegre.

RESUMO

Nos últimos anos, a esporotricose, tanto na espécie humana, quanto na felina, emergiu como um sério problema de saúde pública no Brasil, inicialmente afetando a região da cidade do Rio de Janeiro, mas expandindo-se rapidamente para o sul do Brasil. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre esquemas de tratamento da esporotricose felina realizados atualmente, a fim de buscar formas efetivas e seguras para a resolução completa da doença. Considerando que ocorrem falhas de tratamento em gatos infectados com *Sporotrix* spp. e que a população de gatos doentes tem um papel importante na transmissão da doença nas populações humana e felina, é importante o estudo de protocolos de tratamento que assegurem a cura completa dessa enfermidade. Até o momento, o itraconazol é o fármaco de escolha para tratamento da esporotricose. Contudo em casos refratários, a sua associação com o iodeto de potássio por via oral ou da anfotericina B intralesional pode ser uma alternativa. Ainda o uso de cirurgia ou de criocirurgia adjuvante ao itraconazol oral pode ser uma alternativa para diminuir o tempo de tratamento dos pacientes. É importante observar a recomendação de estender a administração do itraconazol oral quatro semanas após desaparecimento das lesões para evitar recorrências, que mesmo assim podem ocorrer.

PALAVRAS-CHAVE: gatos, *Sporothrix* spp., anfotericina B, iodeto de potássio, criocirurgia.

ABSTRACT

In recent years, sporotrichosis, both in the human and feline species, has emerged as a serious public health problem in Brazil, initially affecting the region of the city of Rio de Janeiro, but rapidly expanding to southern Brazil. Thus, the objective of this work is to review the literature on current treatment schemes for feline sporotrichosis, in order to find effective and safe forms for the disease's complete resolution. Considering that treatment failures occur in cats infected with Sporotrix spp. and that the sick cat population has an important role in the transmission of the disease in the human and feline populations, it is important to study treatment protocols to ensure the complete cure of this disease. To date, itraconazole is the drug of choice for treating sporotrichosis. However in refractory cases, their association with oral potassium iodide or intralesional amphotericin B may be an alternative. Moreover, the use of surgery or adjuvant cryosurgery to oral itraconazole may be an alternative to shorten the treatment time of patients. It is important to note the recommendation to extend the administration of oral itraconazole four weeks after the lesions have disappeared to prevent recurrences, which may nonetheless occur.

KEYWORDS: cats, *Sporothrix* spp., amphotericin B, potassium iodide, cryosurgery.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	8
2.1 O aspecto zoonótico da esporotricose	9
2.1 Quando começar a tratar	10
2.2 Tratamento Oral com Antifúngicos Azólicos.....	10
2.3 Iodeto de potássio.....	12
2.4 Aplicação intralesional e intravenosa de Anfotericina B	13
2.5 Excisão cirúrgica.....	14
2.6 Criocirurgia.....	15
2.7 Miltefosina	16
2.8 Terbinafina	Error! Bookmark not defined.
3 CONCLUSÕES.....	17
REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a esporotricose, tanto na espécie humana, quanto na felina, emergiu como um sério problema de saúde pública no Brasil, inicialmente afetando a região da cidade do Rio de Janeiro, mas expandindo-se rapidamente para várias áreas urbanas, algumas a mais de 2 mil quilômetros do epicentro das epidemias iniciais (MONTENEGRO et al., 2014; SANCHOTENE et al., 2015; GREMIÃO et al., 2017; PORTELLA et al., 2017). Outros estados brasileiros também apresentaram a presença da doença, tais como Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Paraná e Santa Catarina (POESTER et al., 2018). No Rio Grande do Sul, os casos aumentaram de modo alarmante, com grande quantidade de casos na cidade de Rio Grande (DE SOUZA et al., 2006).

Por outro lado, o tratamento da esporotricose é um desafio para o médico veterinário, pois o sucesso ou a falha do tratamento e os seus efeitos adversos podem ocorrer em qualquer esquema terapêutico utilizado (SCHUBACH et al., 2004). Em estudo retrospectivo com 347 gatos infectados por *Sporothrix schenckii*, 68 obtiveram cura e 124 foram a óbito (PEREIRA et al., 2010). As diferentes apresentações clínicas da esporotricose felina também podem influenciar no prognóstico e nos desfechos dos pacientes. A presença de sinais respiratórios, observada em 44% dos animais infectados (SCHUBACH et al., 2004), está associada a um risco duas vezes maior de óbito (PEREIRA et al., 2010). Além disso, há poucos antifúngicos orais disponíveis, com efeitos adversos importantes e custos altos (GREMIÃO et al., 2014).

Adicionalmente, o tratamento frequentemente é suspenso pelos tutores pela dificuldade de administração de medicamentos orais a gatos, pelo alto custo dos medicamentos, pela longa duração do tratamento e pelo risco de infecção de membro da família (PEREIRA et al., 2009b). O desfecho para esses pacientes então é a eutanásia. No mesmo estudo retrospectivo com 347 gatos, a duração média de tratamento foi de 36 semanas (16 a 80) e foi perdido o acompanhamento de 118 gatos (PEREIRA et al., 2010).

A existência de áreas endêmicas de esporotricose, tanto humana quanto animal, associada à dificuldade do tratamento de felinos, torna importante a busca por protocolos terapêuticos mais efetivos (PEREIRA et al., 2010). Dessa forma, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre esquemas de tratamento da esporotricose felina realizados atualmente, a fim de buscar formas efetivas e seguras para a resolução completa da doença.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A esporotricose é uma micose subcutânea, causada pelo fungo patogênico dimórfico, pertencente ao complexo *Sporothrix schenckii* (MACÊDO-SALES et al., 2018). A transmissão da doença se dá pela inoculação do fungo em arranhaduras ou mordeduras de animais infectados ou por pequenos traumas cutâneos causados por plantas (SCHUBACH et al., 2004). A classificação das formas clínicas da esporotricose são: cutânea fixa ou localizada, cutâneo-linfática, cutânea disseminada, mucosa e extra-cutânea ou sistêmica. Em felinos, o tipo cutânea disseminada ocorre em maior frequência (REIS et al., 2012).

Na esporotricose felina, as lesões variam desde formas autolimitadas, com a presença de uma única lesão, que pode regredir espontaneamente, até forma sistêmicas fatais (MACÊDO-SALES et al., 2018), associado ou não a sinais extracutâneos, principalmente de natureza respiratória, como espirros, dispneia e secreção nasal (SCHUBACH et al., 2004). As lesões de pele mais comuns em gatos são nódulos, gomas e úlceras recobertas ou não por crostas, que podem causar necrose com exposição de músculos e ossos (SCOTT; MILLER; GRIFFIN, 1996). A maioria das lesões localizam-se na cabeça, extremidades dos membros e na cauda (ROSSER; DUNSTAN, 2006).

Os gatos infectados pelo *S. schenckii* apresentam quantidade elevada de leveduras nos tecidos e no exsudato de lesões cutâneas e mucosas (SILVA et al., 2019). Estimou-se que 40% dos felinos infectados com esporotricose, atendidos no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC)/Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) – Rio de Janeiro, RJ, demonstraram lesões cutâneas em três ou mais locais distintos do corpo, com presença de linfadenite/linfangite nodular ascendente e lesões em mucosas (SCHUBACH et al., 2004; SILVA et al., 2019). Foram observados sinais respiratórios em 44% dos gatos com esporotricose (SCHUBACH et al., 2004), cuja presença foi associada ao dobro do risco de óbito, em relação aos outros pacientes, e inversamente associada à cura clínica (PEREIRA et al., 2010). Das espécies de *Sporothrix* spp., o *S. brasiliensis* é o mais prevalente no Brasil, e o mais difícil de tratar por ser mais virulento (GREMIÃO et al., 2017)

Com os estudos realizados até o momento, não é possível estabelecer relação entre as infecções pelos vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e da Leucemia Felina (FeLV) e a gravidade das infecções fúngicas (PEREIRA et al., 2009b). Em estudo que testou 142 gatos para detecção de anticorpos anti-FIV e antígenos de FeLV, 20% dos gatos foram positivos para FIV; 1%, para FeLV; e 1%, para ambos. No mesmo estudo, não foi observada diferença de resposta ao tratamento de gatos co-infectados ou não, e oito gatos FIV positivos obtiveram cura

(SCHUBACH et al., 2004). Em outro estudo, de 46 gatos testados, nove eram positivos para FIV; e desses, oito atingiram cura com o tratamento antifúngico (PEREIRA et al., 2010). No entanto, é preciso levar em conta que o número de gatos testados neste estudo foi baixo. Dos 347 gatos com esporotricose, apenas 46 foram testados (PEREIRA et al., 2010).

2.1 O aspecto zoonótico da esporotricose

Apesar de possuir distribuição mundial, a esporotricose é mais frequente em áreas tropicais e subtropicais com três grandes áreas endêmicas na América Latina. A primeira e mais importante é a região do sul do Brasil, com o *S. brasiliensis*, que causou surto da doença em cães e gatos. Considerada uma zoonose, afetou também cerca de 4.000 humanos na região (PEREIRA et al., 2014). No Rio de Janeiro, a doença é classificada como epidemia urbana, com mais de 5 mil casos de zoonose nas últimas duas décadas (GUTIERREZ-GALHARDO et al., 2015).

Em humanos, assim como em gatos e outras espécies, o modo de contaminação da esporotricose se dá por lesões traumáticas cutâneas em contato com material contaminado pelo fungo ou por mordidas e arranhões causados por animais contaminados (BONIFAZ; TIRADO-SÁNCHEZ, 2017). Sendo o gato a espécie animal que apresenta a maior quantidade de casos, a transmissão zoonótica relacionada aos animais infectados vem aumentando nas duas últimas décadas. Além disso, a esporotricose felina apresenta variadas apresentações clínicas e seu tratamento representa um desafio para o médico veterinário (PEREIRA et al., 2019).

Um estudo recente com 371 gatos comprovou a participação de gatos doentes na transmissão da esporotricose, em humanos, no Estado do Rio de Janeiro, principalmente quando há colonização da mucosa oral. O mesmo estudo concluiu que gatos saudáveis apresentam menor importância na transmissão da doença (MACÊDO-SALES et al., 2018). Nesse estudo, 196 eram gatos naturalmente infectados e 175 saudáveis. Foi possível observar que o grupo de infectados era composto por mais machos (59,6%) inteiros (54,8%) que o grupo de saudáveis (44,6% machos e 42,9% inteiros). A maioria da população estudada habitava áreas urbanas, com relato de briga (36,2%) antes da suspeita de lesão por esporotricose ou contato com animais infectados (25%) sem briga. A maioria dos gatos do estudo tinha acesso à rua (60%); 93% contato com outros animais; e 83% com solo e plantas no domicílio (MACÊDO-SALES et al., 2018).

2.2 Quando começar a tratar

O padrão-ouro de diagnóstico da esporotricose é a cultura fúngica (PEREIRA et al., 2009a). Como o *Sporothrix schenckii* é um fungo do tipo dimórfico, em forma de hifa a 25°C e que passa a levedura a 37°C, o diagnóstico requer o isolamento de *S. schenckii* em cultura, primeiramente na forma filamentosa, e posteriormente à termoconversão em fase leveduriforme (PEREIRA et al., 2009a). No entanto, esse método pode levar até 30 dias para apresentar resultados conclusivos, por isso é considerado como ferramenta de diagnóstico lenta. Assim, é recomendado que se realize um exame micológico direto, ao mesmo tempo em que se realiza a cultura (LOPES-BEZERRA; SCHUBACH; COSTA, 2006).

O exame direto possui valor diagnóstico, já que os felinos apresentam grande quantidade de propágulos fúngicos. Com ele, pode ocorrer um diagnóstico presuntivo para indicar precocemente o tratamento, melhorando o resultado clínico (LOPES-BEZERRA; SCHUBACH; COSTA, 2006; PEREIRA et al., 2014). Em estudo de Sanchotene e colaboradores (2015), a especificidade do teste foi de 100%, mesmo que as células de levedura de *Sporothrix spp.* não sejam patognomônicas e que possam ser confundidas com *Candida glabrata* e a *Histoplasma capsulatum*. Dessa forma, o resultado positivo do exame direto de uma amostra clínica, retirada de um gato com lesões que sugerem esporotricose e oriunda de área de alta endemicidade, oferece segurança suficiente para auxiliar no diagnóstico (SANCHOTENE et al., 2015).

2.3 Tratamento oral com itraconazol e outros antifúngicos azólicos

O itraconazol e o cetoconazol são os antifúngicos azólicos mais utilizados para o tratamento da esporotricose, sendo o itraconazol o medicamento de escolha para gatos (PEREIRA et al., 2009b, 2010; GREMIÃO et al., 2014) e humanos (KAUFFMAN et al., 2007). Em estudos in vitro, o itraconazol apresentou efeito antifúngico por inibir a síntese de ergosterol, componente da membrana celular dos fungos (EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A., 1999).

Um estudo com 773 gatos com esporotricose comprovou maior eficácia e segurança no tratamento com itraconazol (8,3–27,7 mg/kg, cada 24 horas), em relação ao cetoconazol (13,5–27,0 mg/kg, cada 12 ou 24 horas). Dos gatos que receberam itraconazol, 38,3% obtiveram cura em 26 semanas em média, enquanto 28,6% dos gatos que receberam cetoconazol foram curados em 28 semanas em média. Os efeitos adversos ocorreram em menor quantidade (30,9%) e maior tempo de tratamento (54 semanas) nos animais que receberam itraconazol do que nos que

utilizaram cetoconazol (42% e 40 semanas), variando entre anorexia, vômito, diarreia e aumento de enzimas hepáticas. As doses utilizadas nesse estudo foram maiores que as recomendadas pela literatura anterior (5–10 mg/kg cada 24 horas) pela dificuldade em obter resultados eficazes com estas doses (PEREIRA et al., 2010). Em estudo anterior com 347 gatos, não foi possível comparar os tratamentos com itraconazol e cetoconazol porque, na grande maioria dos casos, houve óbito ou descontinuidade do tratamento (SCHUBACH et al., 2004).

Os gatos apresentam elevada toxicidade hepática com o uso do cetoconazol, o que pode ser contornado com a diminuição ou o fracionamento da dose com sua administração a cada 12 horas. Também é recomendado o monitoramento periódico das enzimas hepáticas com o uso do itraconazol e do cetoconazol. Atualmente o uso deste só é justificado quando o custo do tratamento com itraconazol inviabiliza o tratamento. Tanto o itraconazol, como o cetoconazol apresentam interação com um grande número de fármacos (PEREIRA et al., 2009).

É importante ressaltar que há a recomendação de administrar o itraconazol juntamente com a alimentação para aumentar sua absorção (GREENE et al., 2012). Medicamentos que neutralizam a acidez estomacal (antiácidos) devem ser evitados ou administrados uma hora antes ou duas depois da ingestão de itraconazol (EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A., 1999). A apresentação comercial em solução oral é preferível às cápsulas por ser possível obter dosagens mais exatas e porque permite maior absorção e biodisponibilidade, no entanto essa apresentação não está disponível no Brasil (GREMIÃO et al., 2014). Há também a recomendação, oriunda de fonte anedótica, de não utilizar o fármaco proveniente de farmácia de manipulação. Vários profissionais que tratam gatos com esporotricose em sua rotina clínica preferem o uso das apresentações comerciais do itraconazol e posterior refracionamento em farmácia de manipulação para atingir a dose adequada. Contudo, não há estudos que embasem essa conduta.

O IPEC/Fiocruz monitora há duas décadas os casos de gatos com lesões de esporotricose refratárias ao tratamento com os antifúngicos azólicos orais (GREMIÃO et al., 2015). De acordo com Pereira e colaboradores (2010), a resposta clínica ao itraconazol pode ser insatisfatória em alguns casos em que há sinais respiratórios e lesões da mucosa nasal (PEREIRA et al., 2009b). Nesses casos, foi relatado o uso de Iodeto de potássio como monoterapia ou associado ao itraconazol e a aplicação de anfotericina B intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol (GREMIÃO et al., 2015).

Em outro estudo *in vitro* com *S. brasiliensis*, o itraconazol, a anfotericina B e o cetoconazol foram efetivos, enquanto a caspofungina foi moderadamente efetiva, e o voriconazol e o fluconazol apresentaram baixa atividade contra o *S. brasiliensis* (BRILHANTE

et al., 2016). Já num estudo realizado com isolados de *S. brasiliensis* de gatos na Malásia, A anfotericina B, o posaconazol e o fluconazol não foram eficazes para inibir o crescimento fúngico, enquanto o itraconazol e o cetoconazol apresentaram-se eficazes (HAN et al., 2017).

Um estudo *in vitro* foi realizado para comparar as cepas de *S. schenckii* recuperadas de pacientes humanos de área de epidemia com cepas-controle. As 88 cepas de *S. schenckii*, incluindo 59 isolados clínicos de linhagens “epidêmicas” obtidos no IPEC/Fiocruz, foram recuperadas de diferentes locais anatômicos de pacientes humanos (pele, olhos, nariz e líquido cefalorraquidiano) com mesma resposta clínica ao tratamento com itraconazol oral. No geral, anfotericina B e terbinafina foram os agentes mais ativos *in vitro*, enquanto o fluconazol e o voriconazol foram inativos contra cepas epidêmicas e de controle. itraconazol, rovuconazol e posaconazol foram ativos contra a maioria das cepas epidêmicas, com altos valores de concentração inibitória mínima (MIC) com esses mesmos agentes antifúngicos (GALHARDO et al., 2008).

Os resultados dos estudos *in vitro* apresentam resultados muito diversos, contudo poderiam justificar estudos *in vivo* para estabelecer segurança e eficácia de outros antifúngicos azólicos, a fim de contornar a falha na resposta de alguns pacientes ao itraconazol oral.

2.4 Iodeto de potássio

Embora os antifúngicos azólicos sejam mais seguros, a utilização de cápsulas manipuladas de iodeto de potássio podem ser uma alternativa efetiva e de menor custo do tratamento (REIS et al., 2012; GREMIÃO et al., 2015). O mecanismo de funcionamento do iodeto de potássio ainda é desconhecido. Mas como os compostos iodados aumentam a ativação de macrófagos, acredita-se que o iodo aumenta a resposta imune do paciente contra o *Sporotrix* spp. (PEREIRA et al., 2009b).

Um estudo de Cohort com 48 gatos com esporotricose, realizado pelo IPEC/Fiocruz, testou as cápsulas de iodeto de potássio (2,5-20 mg/kg cada 24 horas) com taxa de cura de 47,9%, 37,5% de falha de tratamento, 10,4% de abandono do tratamento e 4,2% de óbitos. Os efeitos adversos foram observados em 52,1% dos casos, em 13 gatos houve elevação moderada de enzimas hepáticas, seis dos 13 gatos apresentaram sinais sugestivos de hepatotoxicidade (REIS et al., 2012).

Mais tarde, foi testada a associação do iodeto de potássio (2,5 mg-20 mg/kg/dia) com o itraconazol (100 mg/dia) também em um estudo de Cohort com 30 gatos. A cura foi obtida em 96,15% dos pacientes em 14 semanas de tratamento em média (8 a 30 semanas). Os efeitos adversos, observados em 50% dos gatos, foram contornados com a suspensão temporária (sete

a 10 dias) do tratamento ou com terapia hepatoprotetora com silimarina (30 mg/kg, cada 24 horas). O iodeto de potássio foi administrado inicialmente em dose de 2,5 mg/Kg/dia, aumentando diariamente em 2,5 mg/Kg/dia a cada período de 30 dias até obter resposta clínica ou até a dose máxima de 20 mg/Kg. O tratamento dos dois grupos foi interrompido quatro semanas após a cura clínica. A dose média de itraconazol utilizada foi de 26,3 mg/kg (19,6–33,3 mg/kg), enquanto a de iodeto de potássio foi de 3,1 mg/kg (2,5–5,4 mg/kg). Quatro dos cinco gatos que precisaram de aumento de dose apresentavam lesões em mucosa, assim como os gatos com lesões em mucosa levaram maior tempo para obter resposta completa do que os com lesões de pele (REIS et al., 2016).

2.5 Aplicação intralesional e intravenosa de anfotericina B

Em 2009, foi relatado um caso de um gato com esporotricose no plano nasal, que após tratamento sem sucesso de nove meses com itraconazol (20 mg/kg), obteve cura com a aplicação de anfotericina B (1 mg/kg) intralesional associada ao itraconazol oral (GREMIÃO et al., 2009). Após o sucesso com o primeiro paciente, um estudo com 26 gatos infectados com *Sporothrix schenckii* e sem resposta completa ao tratamento com itraconazol oral por mais de oito semanas relatou o esquema de tratamento com aplicações intralesionais semanais de anfotericina B associadas ao itraconazol oral (100 mg/dia). Vinte e dois (84,6%) gatos obtiveram remissão clínica; e 16 (72,7%) deles foram curados. Um animal não apresentou resposta ao tratamento, seis apresentaram recorrência das lesões e três abandonaram o tratamento (GREMIÃO et al., 2011).

A anfotericina B foi preparada, adicionando-se 5 mL de hidrocloreto de lidocaína e 5 mL de águas destilada em um frasco de 50 mg do fármaco, a fim de obter uma concentração final de 5 mg/mL de anfotericina B e 10 mg/mL de lidocaína. Após sedação, a solução foi infiltrada na lesão com seringa de 1 mL até o seu extravasamento. O procedimento foi repetido semanal ou quinzenalmente até a completa cura da lesão. A administração do itraconazol oral foi mantida até um mês após a cura (GREMIÃO et al., 2011).

Apesar de ser o fármaco de escolha para micoses generalizadas em pacientes imunocomprometidos (FILIPPIN; SOUZA, 2006), a aplicação intravenosa de anfotericina B em gatos é limitada por seus sérios efeitos adversos, pela escassa quantidade de estudos sobre o fármaco no tratamento da esporotricose e pela falta de relatos de cura clínica em gatos com esporotricose (GREMIÃO et al., 2015). Aplicada por via endovenosa, a anfotericina B pode causar disfunção renal, anemia, leucopenia, trombocitopenia, arritmias cardíacas, falência

hepática aguda, anafilaxia, distúrbios eletrolíticos, febre, calafrios, flebite e náuseas (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

Já a formulação lipídica da anfotericina B é menos nefrotóxica que sua formulação convencional (FILIPPIN; SOUZA, 2006). Mesmo apresentando um custo alto, é uma alternativa para tratar a forma disseminada da esporotricose (FILIPPIN; SOUZA, 2006; GREENE, 2012). Pereira e colaboradores (2011) relataram o seu uso associado ao itraconazol oral com sucesso em um gato com esporotricose refratário ao tratamento com itraconazol (PEREIRA et al., 2011; GREENE, 2012).

2.6 Excisão cirúrgica

O uso da técnica de *debulking* cirúrgico de nódulo associada ao posaconazol oral (7,5 mg/Kg cada 24 horas) foi descrito em um caso de esporotricose em gato infectado pelo *S. pallida* na Austrália. O tratamento relatado foi instituído, no paciente com esporotricose em plano nasal, após a ocorrência de sérios efeitos adversos com a administração de itraconazol (10 mg/Kg cada 24 horas). O paciente foi acompanhado durante um ano sem apresentar recidivas (THOMSON et al., 2019). Outro caso de excisão cirúrgica já havia sido relatado em gato com *S. schenckii* no Brasil. O paciente apresentara lesão nodular na ponte nasal que havia regredido com itraconazol (12 mg/Kg cada 24 horas), mas apresentou recidiva 8 meses após o término do tratamento com uma lesão ulcerada na bolsa escrotal. Como tratamento, foi realizada a orquiectomia com ablação de bolsa escrotal e posterior administração de Itraconazol oral (20 mg/Kg cada 24 horas) durante dois meses. O acompanhamento do paciente foi realizado por apenas quatro meses após a cura clínica sem recidiva (GREMIÃO et al., 2006). Outro caso foi relatado no mesmo ano também em gato com *S. schenckii* no Japão. O paciente, com nódulo único em membro pélvico, continuou o tratamento após a excisão cirúrgica com itraconazol (15 mg/kg cada 24 horas) durante 64 dias sem efeitos adversos. No entanto, não há informações sobre o acompanhamento deste paciente (HIRANO et al., 2006).

O uso de cirurgia combinada com administração oral de antifúngicos azólicos pode ser uma alternativa quando há falha de tratamento conservativo (GREMIÃO et al., 2015), se houver uma única lesão e em sítio anatômico que permita o procedimento cirúrgico (PEREIRA et al., 2009b). Contudo há pouco embasamento na literatura para essa modalidade de tratamento, relatado em apenas três gatos e com pouco tempo de acompanhamento após a cura clínica.

2.7 Criocirurgia

Em estudo realizado entre 2003 e 2013, 13 gatos com esporotricose cutânea, sem sinais sistêmicos, foram tratados com criocirurgia, como adjuvante ao tratamento oral com itraconazol (10 mg/Kg/dia). Os gatos do estudo haviam recebido o antifúngico por diferentes períodos de tempo antes da sessão de criocirurgia. As lesões menores de 5 cm foram congeladas com *spray* de nitrogênio (Cry-ac®-3; Brymill Criogenic Systems), com cone pequeno (C), enquanto para lesões maiores de 5 cm foi utilizado um cone maior (B). O jato foi realizado 2 a 3 cm distante da lesão até atingir um halo de congelamento ao seu redor. Foram realizados três ciclos de congelamento e descongelamento, aguardando o completo descongelamento do halo de gelo do ciclo anterior. Os pacientes foram medicados com itraconazol por quatro semanas após a cura clínica das lesões. Com esse esquema terapêutico, foram obtidos tempos de tratamentos de 14 a 64 semanas (média 32), e os gatos foram acompanhados durante 24 a 240 semanas. O protocolo atingiu uma taxa de 84,6% de cura clínica em menor período de tempo que estudos com monoterapia de itraconazol oral. Contudo, é importante observar que os animais não apresentavam sinais sistêmicos, normalmente associados negativamente com a cura clínica e positivamente o óbito dos pacientes (SOUZA et al., 2016).

Em seres humanos, é comum utilizar a criocirurgia como adjuvante ao tratamento sistêmico em pacientes com lesões de pele persistentes após dois a três meses de tratamento (MORAES; VELHO; MAGALHÃES, 2008). Recentemente, um estudo de corte foi realizado com 199 pacientes humanos com esporotricose, com resposta incompleta ou sem resposta ao tratamento com itraconazol ou terbinafina ou com a associação dos dois medicamentos. Desses, 91% atingiu a cura clínica após iniciar a terapia adjuvante com criocirurgia mensal. O congelamento com nitrogênio líquido foi realizado com dois ciclos de congelamento com *spray* intermitente em média durante três meses (1 a 20 meses) (FICHMAN et al., 2019).

Em estudo retrospectivo realizado entre 2006 e 2016, 218 pacientes humanos com esporotricose foram tratados com medicamentos antifúngicos e criocirurgia adjuvante, principalmente em lesões residuais ulcerovegetativas ou nodular ulcerovegetativas. Desses, quatro gestantes entre as 16 e 24 semanas de gestação foram tratadas exclusivamente com criocirurgia. As pacientes apresentavam lesões de pele úlcero-vegetativas com isolamento de *S. brasiliensis*. Contudo, por causa do efeito teratogênico dos azoles, da toxicidade para a tireoide do feto causada pelo iodeto de potássio e da pouca experiência sobre o uso da terbinafina em gestantes, havia contra-indicação de tratamento sistêmico, mesmo considerando que a esporotricose pode ser mais agressiva em gestantes. As lesões foram tratadas, com êxito,

mensalmente com dois ciclos de congelamento de 10 a 30 segundos com nitrogênio líquido em forma de *spray* até atingir cura, definida como o completo desaparecimento das lesões. Além disso, as pacientes realizavam termoterapia com compressas quentes durante 20 minutos três vezes por dia no domicílio (FICHMAN et al., 2018).

Em outro estudo, nove pacientes humanos com esporotricose cutânea-linfática refratária ao tratamento sistêmico foram submetidos a sessões mensais de criocirurgia com nitrogênio líquido com dois ciclos de 15 segundos e halo de 5 mm, por 2,2 sessões em média. Cinco deles foram tratados exclusivamente o itraconazol, um havia utilizado a sua associação com iodeto de potássio, e três, com terbinafina. Após 16 semanas (4-28 semanas) de tratamento adjuvante com a criocirurgia, os pacientes apresentaram cura clínica (FERREIRA; GALHARDO; VALLE, 2011).

2.8 Miltefosina

A miltefosina, fármaco utilizado para tratamento de leishmaniose, foi utilizada em estudo *in vitro* em 2014 com efeito antifúngico em amostras de diferentes espécies de *Sporothrix* spp. na fase filamentosa. No estudo, a miltefosina inibiu o crescimento de todas as amostras de diferentes espécies de *Sporothrix* spp. (*S. schenckii*, *S. globosa*, *S. brasiliensis* e *S. mexicana*) com intervalo de MIC de 0.25 a 2 µg/ml e Concentração fungicida mínima (MFC) de 1–4 µg/ml (BRILHANTE et al., 2014). Em 2015, outro estudo *in vitro* demonstrou a efetividade da miltefosina (com MIC de 1–2 µg/ml) contra a forma de levedura patogênica de isolados de *S. brasiliensis* com baixa sensibilidade a itraconazol ou anfotericina B. Neste estudo, a miltefosina apresentou citotoxicidade semelhante à da anfotericina B (BORBA-SANTOS et al., 2015).

Mais recentemente, em 2018, o mesmo grupo do estudo de 2014, demonstrou *in vitro* que iodeto de potássio (MIC de 62,500–250,000 µg/ml) e miltefosina (MIC de 0.125–4 µg/ml) inibem biofilmes de *Sporothrix* spp. em ambas as formas filamentosas e leveduriformes. O iodeto de potássio e a miltefosina reduziram respectivamente a atividade metabólica do biofilme em 75,4% e 67,7% para a forma filamentosa e 55,1% e 51,6% para a forma leveduriforme. Porém, essas substâncias não foram capazes de erradicar completamente biofilmes maduros, mesmo em altas concentrações (50 X MIC). (BRILHANTE et al., 2018)

Apesar de trabalhos *in vitro* comprovarem o potencial antifúngico da miltefosina e a possibilidade de torná-la uma alternativa de tratamento da esporotricose, em estudo recente com pacientes felinos esse potencial não foi confirmado em uma pequena amostra. O uso da miltefosina (2 mg/Kg, VO, SID, com alimento), durante 15 a 45 dias, não foi eficaz no

tratamento de 10 gatos refratários à terapia com antifúngicos orais. Os pacientes anteriormente tratados com itraconazol (100 mg/Kg/dia) e/ou iodeto de potássio por mais de um ano sem remissão completa não apresentaram efeitos adversos importantes com miltefosina, contudo também não obtiveram remissão completa da esporotricose, contrariando os resultados obtidos em estudos anteriores *in vitro* (DA SILVA et al., 2018).

Como o tamanho da amostra do estudo *in vivo* foi pequeno e por pouco tempo e os estudos *in vitro* sugerem a ação antifúngica da miltefosina, seria interessante realizar mais estudos com a sua utilização em gatos não refratários aos antifúngicos antes de considerá-la ineficiente.

3 CONCLUSÕES

Pela esporotricose ser um problema de saúde pública; pela importância dos gatos doentes na transmissão zoonótica da doença; e pela dificuldade de tratamento dos gatos doentes, deve-se buscar novos fármacos e protocolos terapêuticos que assegurem o sucesso do tratamento nesses animais. Até o momento, o itraconazol é o fármaco de escolha para tratamento da esporotricose. Contudo em casos refratários, a sua associação com o iodeto de potássio por via oral ou da anfotericina B intralesional pode ser uma alternativa. Ainda o uso de cirurgia ou de criocirurgia adjuvante ao itraconazol oral pode ser uma alternativa para diminuir o tempo de tratamento dos pacientes. É importante observar a recomendação de estender a administração do itraconazol oral por, pelo menos, quatro semanas após desaparecimento das lesões para minimizar recorrências, que mesmo assim podem ocorrer.

REFERÊNCIAS

- BONIFAZ, A.; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. **Journal of fungi (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 1, p. 6, fev. 2017.
- BORBA-SANTOS, L. P.; GAGINI, T.; ISHIDA, K.; SOUZA, W. De; ROZENTAL, S. Miltefosine is active against *Sporothrix brasiliensis* isolates with in vitro low susceptibility to amphotericin B or itraconazole. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. May, p. 415–422, 2015.
- BRILHANTE, N.; LUCILENE, M.; PEREIRA, V. S.; OLIVEIRA, J. S. De; MACIEL, J. M.; NETO, I.; GLERIEIDE, L.; GARCIA, S.; MORGANA, G.; GUEDES, D. M.; CORDEIRO, R. D. A.; PEREIRA-NETO, W. D. A.; CAMARGO, Z. P. De; SIDRIM, C.; RODRIGUES, A. M.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; ROCHA, G. Potassium iodide and miltefosine inhibit biofilms of *Sporothrix schenckii* species complex in yeast and filamentous forms. **Medical Mycology**, v. 00, n. 00, p. 1–9, 2018.
- BRILHANTE, N.; RODRIGUES, A. M.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; DE CAMARGO, Z. P.; CAMARGO, Z. P. De. In vitro susceptibility of antifungal drugs against *Sporothrix brasiliensis* recovered from cats with sporotrichosis in Brazil. **Medical Mycology**, v. 54, n. November 2015, p. 275–279, 2016.
- BRILHANTE, R. S. N.; MALAQUIAS, Â. D. M.; CAETANO, É. P.; CASTELO-BRANCO, D. de S. C. M.; DE LIMA, R. A. C.; MARQUES, F. J. de F.; SILVA, N. F.; DE ALENCAR, L. P.; MONTEIRO, A. J.; CAMARGO, Z. P.; BANDEIRA, T. de J. P. G.; RODRIGUES, A. M.; CORDEIRO, R. de A.; MOREIRA, J. L. B.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. In vitro inhibitory effect of miltefosine against strains of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* and *Sporothrix* spp. **Medical Mycology**, v. 52, n. March, p. 320–325, 2014.
- DA SILVA, F. dos S.; CUNHA, S. C. dos S.; BAPTISTA, A. R. de S.; BAPTISTA, V. dos S.; DA SILVA, K. V. G. C.; COELHO, T. F. Q.; FERREIRA, A. M. R. Miltefosine Administration in Cats with Refractory Sporotrichosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 46, n. 1571, p. 1–7, 2018.
- DE SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. D. S.; NOBRE, M. O.; MEINERZ, A. R. M.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 372–374, 2006.

- FERREIRA, C. P.; GALHARDO, M. C. G.; VALLE, A. C. F. do. Cryosurgery as adjuvant therapy in cutaneous sporotrichosis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 15, n. 2, p. 181–183, 2011. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70169-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70169-6)>.
- FICHMAN, V.; DO VALLE, A. C. F.; FREITAS, D. F. S.; SAMPAIO, F. M. S.; LYRA, M. R.; DE MACEDO, P. M.; ALMEIDA-PAES, R.; DE OLIVEIRA, R. V. C.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis: experience with 199 cases. **British Journal of Dermatology**, v. 180, n. 6, p. 1541–1542, 2019.
- FICHMAN, V.; VALLE, A. C. F. do; MACEDO, P. M. de; FREITAS, D. F. S.; OLIVEIRA, M. M. E. de; ALMEIDA-PAES, R.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. Cryosurgery for the treatment of cutaneous sporotrichosis in four pregnant women. **Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 12, p. e0006434, 2018.
- FILIPPIN, F. B.; SOUZA, L. C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, p. 167–194, 2006.
- GALHARDO, M. C. G.; DE OLIVEIRA, R. M. Z.; DO VALLE, A. C. F.; PAES, R. de A.; SILVATAVARES, P. M.; MONZON, A.; MELLADO, E.; RODRIGUEZ-TUDELA, J.; CUENCA-ESTRELLA, M. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Medical Mycology**, v. 46, n. 2, p. 141–151, 2008.
- GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B. F.; CAVALCANTI, M. C. H.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: Epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 15–21, 2014.
- GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B. F.; CAVALCANTI, M. C. H.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. December 2014, p. 15–21, 2015.
- GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H. M.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, S. A. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLOS Pathogens**, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.
- GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; FIGUEIREDO, F. B.; NASCIMENTO JÚNIOR, A.; SANTOS, I. B. dos; SCHUBACH, T. M. P. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 221–223, 2006.

- GREMIÃO, I. D.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; CHAVES, A. R.; BARROS, M. B. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, p. 720–723, 2009.
- GREMIÃO, I.; SCHUBACH, T.; PEREIRA, S.; RODRIGUES, A.; HONSE, C.; BARROS, M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, n. 9, p. 346–351, 2011.
- GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; FREITAS, D. F. S.; DO VALLE, A. C. F.; ALMEIDA-PAES, R.; DE OLIVEIRA, M. M. E.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R. M. Epidemiological Aspects of Sporotrichosis Epidemic in Brazil. **Current Fungal Infection Reports**, v. 9, n. 4, p. 238–245, 2015.
- HAN, H. S.; KANO, R.; CHEN, C.; NOLI, C. Comparison of two in vitro antifungal sensitivity tests and monitoring during therapy of *Sporothrix schenckii* sensu stricto in Malaysian cats. **Veterinary Dermatology**, v. 28, p. 156-e32, 2017.
- HIRANO, M.; WATANABE, K.; MURAKAMI, M.; KANO, R.; YANAI, T.; YAMAZOE, K.; FUKATA, T.; KUDO, T. A Case of Feline Sporotrichosis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 68, n. 3, p. 283–284, 2006.
- KAUFFMAN, C. A.; BUSTAMANTE, B.; CHAPMAN, S. W.; PAPPAS, P. G. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis : 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 10, p. 1255–65, 2007.
- LABORATÓRIOS S.A., E. **Itraconazol**, 1999. .
- LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, n. 2, p. 293–308, 2006.
- MACÊDO-SALES, P. A.; SOUTO, S. R. L. S.; DESTEFANI, C. A.; LUCENA, R. P.; MACHADO, R. L. D.; PINTO, M. R.; RODRIGUES, A. M.; LOPES-BEZERRA, L. M.; ROCHA, E. M. S.; BAPTISTA, A. R. S. 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. 19, p. 1–10, 2018.
- MONTENEGRO, H.; MESSIAS RODRIGUES, A.; ADELAIDE, M.; DIAS, G.; APARECIDA DA SILVA, E.; BERNARDI, F.; PIRES DE CAMARGO, Z. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC Veterinary Research**, v. 10, p. 269, 2014.

- MORAES, A. M. De; VELHO, P. E. N. F.; MAGALHÃES, R. F. Criocirurgia com nitrogênio líquido e as dermatoses infecciosa. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 83, n. 4, p. 285–298, 2008.
- PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SCHUBACH, T. M. P. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, n. 3, p. 392–393, 2014.
- PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, J. L.; MONTEIRO, P. C. F.; SCHUBACH, T. M. P. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290–294, 2010.
- PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, D. T. da; FIGUEIREDO, F. B.; ASSIS, N. V. de; PASSOS, S. R. L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 4, n. 37, p. 331–341, 2009a.
- PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, D. T. da; FIGUEIREDO, F. B.; ASSIS, N. V. de; PASSOS, S. R. L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 311, 2019.
- PEREIRA, S. A.; SHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, D. T. da; FIGUEIREDO, F. B.; ASSIS, N. V. de; PASSOS, S. R. L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 331–341, 2009b.
- POESTER, V. R.; SOUZA, A.; ISABEL, M.; JULIANA, M.; BERTAZO, T.; GABRIEL, P.; KLAFKE, B.; ORTIZ, K.; TCHANA, S.; BRANDOLT, M.; XAVIER, M. O. Sporotrichosis in Southern Brazil , towards an epidemic ? n. November 2017, p. 815–821, 2018.
- PORTELLA, P.; TERRA, D.; RODRIGUES, A. M.; FERNANDES, G. F.; NISHIKAKU, A. S.; BURGER, E.; CAMARGO, Z. P. De. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*. p. 1–23, 2017.
- REIS, É. G.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A. B.; ROCHA, R. F. D. B.; CASTRO, V. S. P.; BARROS, M. B. L.; MENEZES, R. C.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, p. 399–404, 2012.
- REIS, É. 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. May, p. 684–690, 2016.

- ROSSER, E.; DUNSTAN, R. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E. (Ed.). **Infectious diseases of the dog and cat**. 4^a ed. St. Louis, Mo.: Elsevier/Saunders, 2006. p. 1424.
- SANCHOTENE, K. O.; MADRID, I. M.; KLAFKE, G. B.; BERGAMASHI, M.; TERRA, P. P. Della; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; XAVIER, M. O. Sporothrix brasiliensis outbreaks and the rapid emergence of feline sporotrichosis. **Mycoses**, v. 58, n. 11, p. 652–658, 2015.
- SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M. B. L.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623–9, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15154732>>.
- SCOTT, D.; MILLER, W.; GRIFFIN, C. Doenças fúngicas da pele. In: SCOTT, D.; MULLER, G.; GRIFFIN, C. (Ed.). **Dermatologia de pequenos animais**. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda, 1996. p. 301–369.
- SILVA, D. T. da; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; CHAVES, A. da R.; CAVALCANTI, M. C. de H.; SILVA, J. N.; SCHUBACH, T. M. P. Esporotricose conjuntival felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. 2, p. 181, 2019.
- SOUZA, C. P. de; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H. R.; PIRES, T. B. C. P. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 137–143, 2016.
- THOMSON, J.; TROTT, D. J.; MALIK, R.; GALGUT, B.; ALLISTER, M. M.; NIMMO, J.; RENTON, D.; KIDD, S. E. An atypical cause of sporotrichosis in a cat. **Medical Mycology Case Reports**, v. 23, p. 72–76, 2019.
- SCHUBACH, T. M. P., MENEZES, R. C., WANKE, B. Sporotrichosis. In: GREENE C. E., ed. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 4th edn. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012: 645–650.
- GREENE, C. E. Antifungal chemotherapy. In: GREENE C. E., ed. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 4^a ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012: 579–588.
- PEREIRA, A. V., GREMIÃO, I. D. F., PEREIRA, S. A. et al. Treatment of feline sporotrichosis using itraconazole and liposomal amphotericin B. **XXXII Brazilian Anclivepa Congress**, Goiânia, Brazil, 2011
- RAMOS-E-SILVA M., VASCONCELOS C., CARNEIRO S., CESTARI T. Sporotrichosis. **Clinical Dermatology**. v. 2, n. 25, p. 181-187, 2007.