

ALTERNATIVAS MEDICAMENTOSAS E NÃO MEDICAMENTOSAS NA TERAPÊUTICA DA ESPOROTRICOSEANA CRISTINA BISETTO BORK¹ ; RUBIELE GOMES² ; CRISTINA SATIE
HIDESHIMA MARQUES³¹ Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – ANA CRISTINA BISETTO BORK¹;² Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – RUBIELE GOMES²;³ Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – ORIENTADORA CRISTINA SATIE
HIDESHIMA MARQUES³;

RESUMO: A esporotricose é uma micose zoonótica de importância para a saúde pública que atinge humanos e animais, que tem como agente causador o complexo *Sporothrix*, sendo o felino doméstico considerado a principal fonte de infecção para o ser humano. Estão crescendo os registros da micose tanto em animais quanto no homem e, também, a quantificação de casos resistentes ao tratamento convencional, especialmente na esporotricose felina. O objetivo do presente artigo científico é retratar, expor as possibilidades de tratamento mais utilizadas e apresentar outras opções não medicamentosas disponíveis para o tratamento da esporotricose felina. A pesquisa demonstrou que o fármaco de eleição é o itraconazol, podendo ser substituído com segurança pelo cetoconazol, terbinafina e o iodeto de potássio. O estudo evidenciou a anfotericina B para casos de resistência e mostra a termoterapia e a intervenção cirúrgica como alternativas em casos de lesões localizadas ou falha na terapêutica medicamentosa. A pesquisa concluiu que o itraconazol, mesmo com falhas terapêuticas, segue como medicamento de primeira escolha, restando as outras alternativas para casos mais graves e para casos de resistência do agente causador.

PALAVRAS-CHAVE: felino. infecção. itraconazol. micose. termoterapia.

ABSTRAT: Sporotrichosis is a zoonotic mycosis of public health importance that affects humans and animals, whose causative agent is the *Sporothrix* complex, with the domestic feline considered the main source of infection for humans. Records of mycosis in both animals and humans are growing, as well as the quantification of cases resistant to conventional treatment, especially in feline sporotrichosis. The objective of this scientific article is to portray, expose the most used treatment possibilities and present other non-drug options available for the treatment of feline sporotrichosis. Research has shown that the drug of choice is itraconazole, which can be safely replaced by ketoconazole, terbinafine and potassium iodide. The study highlighted amphotericin B for cases of resistance and shows thermotherapy and surgical intervention as alternatives in cases of localized lesions or failure in drug therapy. The research concluded that itraconazole, even with therapeutic failures, continues as the first choice medicine, leaving other alternatives for more severe cases and for cases of resistance of the causative agent.

KEYWORDS: feline. infection. itraconazole. ringworm. thermotherapy.

INTRODUÇÃO

A esporotricose felina é uma infecção crônica dos tecidos cutâneo e subcutâneo de animais e humanos, tida como uma das principais micoses descritas no Brasil. É uma enfermidade zoonótica, que tem como agente transmissor, fungos do complexo *Sporothrix*. A importância zoonótica da esporotricose felina está ligada ao fato da estreita relação, cada vez mais crescente, que existe entre o homem e o gato no ambiente familiar, facilitando assim a transmissão interespecíes (BRUM et al., 2007).

Essa dermatomicose acomete várias espécies, como cães, gatos, ratos, equinos, asininos, bovinos, caprinos, suínos, hamsters, tatus, camelos, chimpanzés e aves domésticas mas, de todas elas, o felino doméstico é considerado a principal espécie propagadora da micose devido possuírem uma suscetibilidade ao fungo, apresentando lesões com grande quantidade de *Sporothrix*, e, também porque acumulam o agente infectante principalmente nas unhas e cavidade oral. Ocasionalmente, também podem ser fontes de contaminação ao ser humano, artrópodes como abelhas, pulgas e formigas (LARSSON, 2011).

As lesões podem aparecer em qualquer parte do corpo, porém, aparecem nos locais mais atingidos durante as brigas que são a cabeça (plano nasal, orelha e região periocular), as extremidades dos membros e a cauda. Podem apresentar também sinais clínicos que não são próprios da enfermidade como anorexia, emagrecimento, desidratação (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015). Os animais com a forma disseminada podem apresentar sinais de letargia, anorexia, febre e depressão. O tempo para a evolução e aparecimento da lesão inicial nos felinos é de 3 a 84 dias, com média de 21 dias, após o microrganismo ser instilado (SANTOS et al., 2018).

O fungo pode permanecer no local onde foi inoculado, desenvolvendo lesão nodular e firme no tecido subcutâneo ou também atingir os vasos linfáticos formando um cordão nodular geralmente ulcerado, conhecido como “rosário esporotricótico”, raro em gatos, mais comum em cães. Esses nódulos são indolores e na sua parte mais elevada desenvolve-se uma crosta que drena pequena quantidade de secreção e, em três dias a quatro semanas pode cicatrizar, reaparecendo após algum tempo, mostrando que a doença permanece no animal (BLOOD; RADOSTITS, 2004). Com a evolução, torna-se uma lesão “gomosa” (macia) que ulcera no centro, de onde é liberado um exsudato castanho avermelhado, purulento e/ou sanguinolento. É a reação do sistema imunológico do hospedeiro que define a forma com a qual a doença vai se manifestar, podendo a infecção dos felinos permanecer subclínica, apresentar lesões cutâneas únicas, múltiplas e disseminadas e até sinais extracutâneos (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015), e, por isso a esporotricose pode ser classificada em: esporotricose cutânea, cutâneo-linfática ou linfocutânea, cutâneo-disseminada e extracutânea (pulmonar ou sistêmica), dependendo da imunidade do paciente (BRUM et al, 2007).

Clinicamente o que é observado com maior frequência nos gatos são as lesões cutâneas e cutâneo-disseminadas, em razão da autoinoculação do fungo, envolvendo as mucosas, em especial as do sistema respiratório, e, então os gatos apresentam espirros, dispneia e secreção nasal como sinais clínicos (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015). Quando os animais manifestam sinais de comprometimento respiratório, há grande risco de irregularidade terapêutica o que pode ocasionar o óbito (PEREIRA et al., 2010).

O crescimento do fungo causador da esporotricose está relacionado com a umidade do ambiente, seus esporos podem ser disseminados por correntes de ar com umidade adequada entre 26 e 28°C, o que contribui para que a esporotricose seja também disseminada por inalação, aspiração ou ingestão do fungo (BRUM et al., 2007).

O fungo pode ficar incubado por um período de três dias a seis meses, com média de tempo de três semanas em humanos e de um a três meses nos animais em geral. Após esse período, surge uma lesão inicial no local onde o agente foi inoculado (LARSSON, 2011). A princípio a lesão apresenta-se de forma nodular e firme, passando à macia ou “gomosa” com o passar do tempo, geralmente ocorrendo ulceração e extravasamento de sangue e exsudato purulento (KAUFFMAN, 2017).

As lesões decorrentes da contaminação pelo complexo *Sporothrix* despontam modestas, drenantes e profundas, sem nenhuma particularidade patognomônica que a diferencie de outras lesões, por isso, podem ser confundidas com abscessos bacterianos em consequência de arranhaduras e mordeduras que acontecem durante as brigas, visto que, o *Staphylococcus intermedius* pode aparecer em feridas resultantes desse tipo de brigas. A esporotricose não possui sinais clínicos característicos que não possam ser vistos também em outras doenças, por isso, é muito importante realizar diagnóstico diferencial para outras doenças como pioderma, micobacteriose, nocardiose, actinomicose, criptococose, complexo granuloma eosinofílico, neoplasia, lúpus, pênfigo vulgar, parasitas e até lesões provocadas por fármaco (LARSSON, 2011).

Os exames complementares mais usados são citopatológico, de secreções e de aspirado do exsudato das lesões, histopatológico da pele, cultivo micológico e intradermoreação (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015).

As possibilidades terapêuticas à disposição para tratar essa dermatomicose felina são os derivados azólicos itraconazol e cetoconazol, o triazólico fluconazol e posaconazol, o iodeto de potássio, a alilamina terbinafina, o poliênico anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões, a termoterapia local e a criocirurgia (PEREIRA et al., 2010). O itraconazol é a primeira opção de fármaco para tratar a esporotricose nas formas cutâneas e subcutâneas por mostrar resultados aceitáveis no desenvolvimento da cicatrização das feridas e também por ser bem tolerado pelos felinos. É preconizado seu uso na dose de 5 a 10mg/kg, BID ou SID, junto com a alimentação, porém, doses mais elevadas que as indicadas (8,3 a 27,7mg/kg) são prescritas para alcançar a cura clínica (GREMIÃO et al., 2017).

O tratamento é longo, e deve ser continuado por, no mínimo, um mês depois de atingida a cura. Os efeitos colaterais mencionados são os gastrointestinais, icterícia, febre, depressão e sinais neurológicos (GRAM; RHODES, 2006).

O fluconazol é um fungistático com farta disseminação por todo o organismo alcançando interessantes níveis terapêuticos em certos fluidos orgânicos como o humor aquoso e o líquido, e, por este motivo é adequada a sua utilização em casos em que a infecção pelo complexo *Sporothrix* atinge o sistema nervoso central. Usado IV ou VO, sendo bem absorvido, pois não sofre influência da acidez gástrica e é especialmente excretado por via renal, sendo indicado em casos de pacientes com cistite fúngica. A recomendação de uso é de 50 mg/gato, VO, SID, principalmente em infecção disseminada e pode ser associado ao itraconazol (LLORET et al., 2013). Casos de esporotricose que foram revisados em um estudo norte americano relatou que um paciente foi curado pela

terapêutica com fluconazol (CROTHERS et al., 2009).

Os iodetos, de potássio e de sódio, devem ser usados com muita cautela nos gatos que são muito sensíveis a eles e podem apresentar sinais de iodismo como depressão, anorexia, vômito, espasmos musculares, hipertermia ou hipotermia, colapso cardiovascular, ptialismo, hiperexcitabilidade, pelagem seca, diarreia, cardiomiopatia, contudo, a sintomatologia descrita não é exclusiva do iodismo. A dose recomendada de iodeto de potássio é de 5 mg/kg VO, SID, associados ao itraconazol durante 60 dias, porém, frequentemente verificam-se efeitos hepatotóxicos em alguns pacientes (REIS et al., 2016). Adicionalmente foi proposto que iodeto de potássio, azólicos e terbinafina, usados em associação para tratar a esporotricose, possam mostrar melhores resultados do que quando os fármacos são usados isoladamente (SCHUBACH; MENEZES; WANKE, 2015).

Na esporotricose felina refratária, o uso do iodeto de potássio juntamente com o itraconazol, avaliados através de um estudo, mostrou-se efetivo com 63,2% de cura clínica. A dose recomendada de iodeto de sódio é de 10 mg/kg, VO, BID, formulada em solução saturada. A solução pode ser administrada junto com a alimentação ou diretamente na boca, após o felino ter se alimentado. Os gatos demonstraram melhor tolerância ao iodeto de sódio que ao iodeto de potássio. A terbinafina tem se mostrado eficaz na terapêutica das dermatomicoses e infecções superficiais causada por leveduras em cães e gatos, porém, falta conhecimento sobre efeitos adversos, além dos efeitos gastrointestinais, em animais. Como os felinos são sensíveis às formulações de iodetos, dever ser cautelosamente monitorados quanto aos indícios de iodismo, como depressão, anorexia, vômito ou diarreia, entre outros já descritos acima (NOBRE et al., 2002).

A terbinafina também demonstrou ser eficiente nas recidivas após o tratamento com itraconazol associado com iodeto de potássio e, por pesquisas in vitro apresentaram boa atividade contra o *Sporothrix* spp., até mesmo superior ao itraconazol. O uso da terbinafina em gatos deve ser considerado como medicação em caso de resistência, intolerância ou resposta fraca com o itraconazol, com outra vantagem sobre o itraconazol que é a de não perder a eficácia quando em pH ácido e também ter menos interação medicamentosa que os azóis. A dose recomendada é de 30 mg/gato, VO, SID (LLORET et al., 2013).

Além da terapêutica medicamentosa para o tratamento da esporotricose felina, existe também alternativas não medicamentosas como termoterapia, intervenção cirúrgica e a crioterapia. A termoterapia pode ser utilizada quando o paciente apresenta lesão localizada em local onde ela possa ser aplicada, e é realizada por aparelhos específicos com raios infravermelhos por aquecimento dos tecidos a 42-43°C, e nessa temperatura o crescimento dos fungos que não são termotolerantes é inibido (KAUFFMAN et al., 2017; no entanto, em razão da dificuldades na aplicação, falta de colaboração dos pacientes e a forma clínica da doença essa opção de terapia não medicamentosa ainda é pouco usada em medicina veterinária, ainda assim, há o relato de que a cura de um gato com esporotricose situada no tórax, foi alcançada apenas com a aplicação de termoterapia por 15 minutos, BID por sete semanas (NOBRE et al., 2002).

A crioterapia é uma técnica de congelamento de tecidos biológicos, ocasionando a sua destruição. É destinada ao tratamento de doenças neoplásicas não responsivas, doenças inflamatórias e doenças degenerativas, no entanto, sua eficácia foi relatada na esporotricose felina, com a cura de gatos que passaram por esse tratamento associado ao itraconazol 10

mg/kg, VO, SID, inclusive, diminuindo o tempo de uso do medicamento. Após a crioterapia, o itraconazol foi mantido na mesma dose, por mais quatro semanas (SANTOS et al., 2018).

O objetivo do presente artigo científico foi trazer informações que colaborem na escolha do tratamento de pacientes felinos com esporotricose, mostrando alternativas terapêuticas medicamentosas e também tratamentos não medicamentosos como a termoterapia e a intervenção cirúrgica.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica sobre as alternativas existentes para o tratamento de esporotricose a partir do uso de plataformas digitais online como Science Hub, Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Para a pesquisa utilizou-se palavras chave, como esporotricose, tratamento, felinos, micoses, itraconazol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Destaca-se que a esporotricose ocorre principalmente em gatos não castrados em idade reprodutiva com acesso à rua. É comum a disputa pelas fêmeas, aumentando a ocorrência de brigas e, conseqüentemente a transmissão do agente (LEAL, 2018).

A manifestação clínica da esporotricose mais ocorrente nos felinos é a cutânea fixa e a disseminada decorrente do hábito de lambedura desta espécie. É importante atentar-se a outras afecções que possam confundir o quadro úlcero-granumatoso da esporotricose com infecções bacterianas, leishmaniose, doenças de cunho alérgico, infecções fúngicas, como a histoplasmose ou a criptococose (CAÇÃO, 2009).

Como ferramenta de diagnóstico, o exame citopatológico é frequentemente utilizado por ser um exame seguro, não invasivo e de baixo custo. O tratamento comumente utilizado para esporotricose em felinos é o itraconazol oral, com doses de 5 a 10 mg/kg, durante 30 dias após a remissão clínica, entretanto a literatura demonstra a necessidade de atenção quanto a possibilidade de hepatotoxicidade em animais tratados com itraconazol, associando, para segurança, exames ultrassonográficos para verificação hepática (ROCHA, 2014).

Como opção de antifúngico para tratamento da esporotricose considera-se o Fluconazol, pois apresenta efeitos hepáticos mais brandos quando comparados ao itraconazol (PIRES, 2017). Em casos de lesões em região nasal a cura clínica torna-se mais difícil, associado a presença de sinais respiratórios, esta associação resultam em um prognóstico muito desfavorável, visto que, o tratamento deve ser intensificado e o período de tratamento torna-se maior o que por muitas vezes se torna inviável ao tutor (ALMEIDA et al., 2015). Tratamentos alternativos para micoses têm sido estudados, visto que, os tratamentos convencionais utilizados por longos períodos de tempo aumentam os custos consideravelmente, além da toxicidade, efeitos colaterais e descrições constantes de casos de resistência às terapias aplicadas (LEAL, 2018).

CONCLUSÃO

Conclui-se com este trabalho, que os derivados azólicos são os fármacos de eleição no

tratamento da esporotricose felina, e, dentre eles, o itraconazol é o de primeira escolha. Porém, os estudos sobre medicamentos utilizados na terapia da esporotricose felina ainda são insuficientes e baseados em relatos de casos, retrospectivos, necessitando de pesquisas mais aprofundadas como as realizadas na medicina humana. Faz-se de extrema importância que os animais infectados sejam tratados, os tutores sejam orientados a seguir corretamente os protocolos terapêuticos pois, a interrupção do tratamento aumentam as chances de reincidias e dificultar a cura clínica. Outro fator importante é a orientação para a posse responsável, pois o abandono de animais doentes acelera a disseminação da doença ocasionando novos surtos.

REFERÊNCIAS

BLOOD, D.C.; RADOSTITS, O. M. Clínica Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 821, 2004.

BRUM, L. C.; et al. Principais dermatoses zoonóticas de cães e gatos. Revista Clínica Veterinária, ano XII n. 69, p. 29-46, 2007.

CAÇÃO, Fernanda M. Micoses Profundas. MedicinaNET, 2009.

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.

GRAM, D.; RHODES, K. H. Esporotricose. In: Tilley, L. P.; Smith, F. W. K. Consulta Veterinária em 5 minutos. 1ª ed. São Paulo: Manole, 2003. 1210p. GREENE, C. E. Antifungal chemotherapy. In: C.E. Greene (Eds). Infectious Diseases of the dog and at. Philadelphia: Saunders Elsevier, p.542-550, 2006.

GREMIÃO, D. F.; PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C. Esporotricose, um agravo de notificação compulsória e seus riscos em gatos domésticos: 15 casos com lesão nasal refratária. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMVSP, v. 15, n 3. p. 94, 2017.

KAUFFMAN, C.A. Micoses superficiais e micoses sistêmicas menos comuns. In: Kasper, D.L.; Hauser, S.L.; Jameson, J.L.; Fauci, A.S.; Longo, D.L.; Loscalzo, J. Medicina Interna de Harrison. 19ª ed. vol. 1 e 2. Porto Alegre: AMGH Editora LTDA, 2017. p. 1665-1670.

LARSSON, C. E. Esporotricose. Revista Brasileira de Pesquisa Veterinária e Zootecnia. v.48, n.3, 2011.

LEAL, Stphanie Larissa Ramos de Santana. Esporotricose em cão da raça Cocker Spaniel: relato de caso. DSpace, 2018.

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.

NOBRE, M. O.; et al. Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. Cienc. Rural, v.32, p.175-184, 2002.

PEREIRA, S. A.; et al. Therapeutic responso to azolic anti fungal agents for treating feline sporotrichosis. Veterinary Record, v. 166, p. 290-294, 2010.

PIRES, C. Revisão de literatura: Esporotricose Felina. Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP, v. 15, n. 01, p.16-23, mai. 2017.

SANTOS, A. F.; et al. . Guia Prático para enfrentamento da Esporotricose Felina em Minas Gerais. Revista Veterinária & Zootecnia em Minas, v. 137, n. 38, p. 16-27, 2018.

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