

MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS UTILIZADOS DE FORMA EMPÍRICA EM FELINOS COM ESPOROTRICOSE E SUAS REPERCUSSÕES.

JOSÉ RAPHAEL BATISTA XAVIER¹; VITTÓRIA BASSI DAS NEVES²; LUÍZA DA GAMA OSÓRIO³; RENATA OSÓRIO DE FARIA⁴; CRISTIANO SILVA DA ROSA⁵; ANGELITA DOS REIS GOMES⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – jraphaelxavier@outlook.com

²Universidade Federal de Pelotas – vick.bassi@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – luizaosorio@yahoo.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – renataosoriovet@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – cristiano.vet@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – angelitagomes@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma das principais doenças fúngicas que afetam os animais e o homem, tendo maior importância nos estados do Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul (GREMIÃO et al., 2017). No Brasil, o alto número de casos humanos se relaciona ao caráter zoonótico da doença, tendo como principal agente disseminador o gato doente (BERNARDO et al., 2012), e a principal espécie fúngica o *Sporothrix brasiliensis* (CHAKRABARTI et al., 2015; ZHOU et al., 2014).

A esporotricose felina possui um amplo espectro de apresentações clínicas, muitas vezes com comprometimento sistêmico, sendo o tratamento um desafio na clínica veterinária (SCHUBACH et al., 2004). O tratamento é realizado basicamente com o uso de antifúngicos da classe dos triazólicos, tendo como princípio ativo de escolha o itraconazol (LLORET et al., 2013; WELSH, 2003). Os triazólicos agem inibindo a formação de ergosterol, que é o principal lipídio que compõe a membrana plasmática desses microrganismos, impedindo assim a sua síntese e por consequente sua multiplicação, ou ainda desestabilizando as trocas de metabolitos pela má formação da mesma (ROSA et al., 2017). Mas já existem relatos principalmente envolvendo o *S. brasiliensis* de resistência a medicamentos como o próprio itraconazol e anfotericina-B (GOMPERTZ et al., 2016).

O presente trabalho tem como objetivo observar os tratamentos empíricos com antifúngicos, adotados em pacientes felinos previamente ao diagnóstico laboratorial micológico e realizar uma discussão sobre os medicamentos utilizados.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo dos casos de esporotricose, diagnosticados no Centro de Diagnósticos e Pesquisa em Micologia Veterinária (MicVet) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), entre os anos de 2007 a 2017. Desses casos foram escolhidos para entrar no estudo os animais da espécie felina e que estavam no momento da solicitação do diagnóstico recebendo tratamento com antifúngicos. Os dados foram passados para planilhas e os resultados foram expressos mediante a distribuição de frequência e respectivas porcentagens.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recebidos durante os anos de 2007 a 2017, um total de 336 casos de esporotricose confirmados através de cultura fúngica, desses 82% (n=275) se

tratavam de felinos, espécie animal mais prevalente e importante epidemiologicamente, por serem hospedeiros e fontes de infecção (GREMIÃO et al., 2017).

Desses casos, 21% (n=59) já estavam recebendo tratamento empírico com antifúngico. O diagnóstico clínico pode representar um desafio na esporotricose felina, por essa apresentar um amplo espectro clínico, podendo ser subclínica, apresentar lesões cutâneas localizadas ou múltiplas e comprometimento sistêmico, associado ou não a sinais extra cutâneos (SCHUBACH et al., 2004). Porém, o diagnóstico definitivo da esporotricose requer o isolamento do fungo em meio de cultura. Outro problema advindo da terapia prévia ao diagnóstico laboratorial é a possibilidade de gerar resultados falso-negativos devido ao uso de antifúngico (SILVA et al., 2016).

De acordo com a literatura, a terapia de escolha nos casos de infecção de esporotricose em felinos é o itraconazol com doses de 10 mg/kg SID por via oral, mas a utilização de doses variando de 30-100 mg SID ou BID já foram relatadas (PEREIRA et al., 2010), esse tratamento deve ser continuado por até um mês após o desaparecimento dos sinais clínicos (LLORET et al., 2013; ROSA et al., 2017), sendo que LLORET et al. (2013) ainda sugere que o tratamento deva-se prolongar por 2 a 3 meses após o desaparecimento desses mesmos sinais.

Dos animais do estudo, 85% (n=50) estavam utilizando o tratamento recomendado, enquanto que 15% (n=9) estava fazendo o uso de cetoconazol, sendo esse uso em 22% (n=2) na forma tópica, através da utilização de aerossóis contendo o antifúngico. O cetoconazol também é um medicamento que pode ser utilizado no tratamento da esporotricose, sendo o primeiro tratamento utilizado antes do surgimento da classe dos triazóis, contudo, apresentava maior toxicidade em tratamentos a longo prazo e não apresentava eficiência no combate a infecção (KAUFFMAN et al., 2007; ROSA et al., 2017).

Atualmente há uma grande preocupação com a prescrição de drogas ineficazes no tratamento ou o uso de medicamentos que não são mais indicados, por não conseguirem atingir concentrações plasmáticas mínima sem o aparecimento de sinais adversos, necessitando de doses menores ou ainda problemas relacionados a administração inadequada da medicação, ambos podendo levar a falhas terapêuticas, que por conseguinte acarretam em resistência aos princípios ativos como já ocorre com os antibióticos (COWEN et al., 2014; MEADE et al., 2017; SIVÉN et al., 2017).

No caso de doenças fúngicas e ainda zoonóticas essa questão é considerada um problema grave, já que ao se adquirir resistência ao cetoconazol por exemplo, o agente pode acabar criando resistência a todos os princípios ativos que agem inibindo a síntese de ergosterol, como aqueles da classe dos triazóis, caso do itraconazol, medicamento de eleição e que também são utilizados no tratamento da esporotricose humana (COWEN et al., 2014; LLORET et al., 2013; MAHAJAN, 2014; OROFINO-COSTA et al., 2017). Entretanto, mesmo os 85% (n=50) que fizeram o tratamento recomendado com a utilização de itraconazol, não estão livres dos mesmos problemas que aqueles do uso do cetoconazol estão expostos, já que também podem haver outras falhas terapêuticas por parte do tutor do animal na administração desses medicamentos (COWEN et al., 2014; MEADE et al., 2017).

Uma pesquisa realizada por SIVÉN et al. (2017), demonstrou que donos de gatos tem dificuldade de manter a posologia prescrita, pelo próprio posicionamento do animal e aceitação a ingestão do medicamento, um ponto interessante abordado no estudo foi que apenas 35% de um total de 46 tutores entrevistados apontaram aceitação do gato na administração de medicamentos próprio para felinos, outro ponto foi que 24% dos tutores não conseguiram manter a posologia prescrita.

Os felinos ao serem expostos a situações estressantes, podem demonstrar reações de medo ou agressividade, nesse caso essa resposta é a tentativa de administração do medicamento (SIVÉN et al., 2017), e os felinos de maneira geral respondem a estas situações através de mordeduras ou arranhaduras (DANTAS, 2010), sendo este um fato muito importante ao tratarmos de uma micose de implantação como a esporotricose, fazendo com que o tutor esteja em uma situação de risco maior (BERNARDO et al., 2012), isso também pode ser observado no presente trabalho, que averiguou em 3% (n=2) dos casos envolvimento zoonótico.

Outro dado importante demonstra que 47% (n=28) dos casos apresentavam outros felinos contactantes com lesões características de esporotricose, ou seja em quase 50% dos casos os gatos diagnosticados serviram como fontes de infecção e disseminação da doença, corroborando o afirmado por BERNARDO et al. (2012) e OROFINO-COSTA et al. (2017).

Um fator importante a ser levantado é que se a maioria dos casos que vieram para o diagnóstico micológico já estavam recebendo tratamento com antifúngico, e mesmo assim resultaram em cultura positiva, podemos supor que o clínico está realizando o diagnóstico laboratorial para acompanhamento do tratamento de um diagnóstico clínico, ou pelo tratamento não estar sendo efetivo. Ambas opções são preocupantes, já que para o diagnóstico da esporotricose a cultura fúngica é mandatória, visto os custos implicados em uma prescrição errônea de um medicamento, custo monetário devido ao longo período de tratamento e alto preço dos antifúngicos, assim como a exposição do paciente a efeitos adversos devido ao uso inadequado de um medicamento. Salienta-se ainda que diferentemente dos humanos, os antifúngicos não são dispensados de forma gratuita para os animais.

4. CONCLUSÕES

O trabalho conclui que aproximadamente um quarto dos felinos com diagnóstico laboratorial para esporotricose já vinham sendo tratados de forma empírica. Sendo importante ressaltar que mesmo a escolha do medicamento na maioria das vezes ter sido a descrita pela literatura, ainda é necessário haver uma preocupação com seu uso indiscriminado e salientar a necessidade do diagnóstico definitivo e o uso racional de medicamentos, embasado em informações confiáveis, e que possibilitem intervenções terapêuticas adequadas, eficazes e seguras.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNARDO, M. et al. Esporotricose urbana : epidemia negligenciada no Rio de Janeiro , Brasil Urban sporotrichosis : a neglected epidemic in Rio de Janeiro , Brazil. v. 28, n. 10, p. 1867–1880, 2012.
- CHAKRABARTI, A. et al. Global epidemiology of sporotrichosis. n. December 2014, p. 3–14, 2015.
- COWEN, L. E. et al. Mechanisms of Antifungal Drug Resistance. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 5, n. 7, p. a019752, 2014.
- DANTAS, L. M. DE S. Comportamento social de gatos domésticos e sua relação com a clínica médica veterinária e o bem-estar animal. p. 139, 2010.
- GOMPERTZ, O. F. et al. Case report: Atypical clinical presentation of sporotrichosis caused by *sporothrix globosa* resistant to itraconazole. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 94, n. 6, p. 1218–1222, 2016.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 1, p. 2–8, 2017.
- KAUFFMAN, C. A. et al. 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. 1255–1265, 2007.
- 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.
- MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An overview and therapeutic options. **Dermatology Research and Practice**, v. 2014, 2014.
- MEADE, E. et al. Antimicrobial resistance : an agent in zoonotic disease and increased morbidity . v. 1, n. 1, 2017.
- OROFINO-COSTA, R. et al. 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. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290–294, 2010.
- ROSA, C. S. DA et al. Terapêutica da esporotricose: revisão. p. 212–228, 2017.
- SCHUBACH, T. M. P. et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623–1629, 2004.
- SILVA, J. N. et al. **AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS E DA CARGA FÚNGICA DURANTE O TRATAMENTO COM ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE FELINA**. [s.l: s.n.].
- SIVÉN, M. et al. Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: An e-survey of cat owners. **Veterinary Record**, v. 180, n. 10, p. 250, 2017.
- WELSH, R. D. Zoonosis Update - Sporotrichosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 8, p. 1123–1126, 2003.
- ZHOU, X. et al. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Fungal Diversity**, v. 66, n. 1, p. 153–165, 2014.