

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA TERAPIA COM TIMOMODULINA ASSOCIADA AO ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE EXPERIMENTAL

MARTHA BRAVO CRUZ PIÑEIRO¹; FERNANDA DAGMAR MARTINS KRUG²;
SABRINA DE OLIVEIRA CAPELLA³; VANICE RODRIGUES POESTER⁴; LUIZA
DA GAMA OSÓRIO⁵; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – martha.pineiro@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – fernandadmkrug@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – capellas.oliveira@gmail.com

⁴Universidade Federal do Rio Grande – vanicerp@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – luizaosorio@yahoo.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – marciaonobre@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma grave zoonose, classificada como epidemiologia global (CHAKRABARTI et al., 2015). No Brasil, essa micose acomete principalmente gatos, enquanto os casos em humanos e cães em sua grande maioria tem o gato como transmissor, assim, o gato assumiu um papel importante na cadeia epidemiológica da transmissão da doença para humanos, representando um risco substancial para saúde pública (MACÊDO-SALES et al., 2018). Os casos em humanos, cada vez mais se caracterizam por serem zoonóticos, tendo o felino doméstico como transmissor (BAZZI et al., 2016).

Além disso, ainda é crescente o número de casos com falhas terapêuticas, reafirmando a necessidade de rever as opções e formas de tratamento (REIS et al., 2016). A esporotricose pode ser adequadamente tratada por meio de antifúngicos (SANTOS et al., 2018) e em veterinário, o itraconazol é recomendado como primeira opção terapêutica (DA ROSA et al., 2017). Nos casos de resistências aos antifúngicos tradicionais, novas alternativas terapêuticas estão sendo buscadas; dentre essas, a associação com estimulantes do sistema imunológico, a antifúngicos tradicionais, mostram-se promissora (MARTINS, 2012).

Assim, considerando o problema de saúde pública, além, da dificuldade na terapêutica de felinos, é evidente a necessidade de avaliar tratamentos que possam melhorar a resposta imunológica como adjuvantes na esporotricose felina. Dessa forma, o objetivo foi avaliar a ação da timomodulina como adjuvante terapêutico ao tratamento convencional da esporotricose cutânea experimental em *Ratos Wistar*.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados 120 ratos norvergicus (*Rattus rattus*), albinos, linhagem *Wistar*, com idade inicial de 60 dias de idade, machos. Os animais foram alojados no Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), sendo mantidos em condições constantes de umidade, temperatura e ciclo de claro e escuro, recebendo dieta de acordo com o peso corporal e água *ad libitum* durante o período experimental. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação sob o registro nº 25990-201. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de tratamento (30 animais/grupo).

Os 120 animais foram inoculados a partir de um isolado leveduriforme de *Sporothrix brasiliensis* proveniente de esporotricose cutânea de felino doméstico

(*Felis catus*) padronizado em $10^7/100\mu\text{l}$ UFC (DELLA TERRA et al., 2017) . Para o desenvolvimento da esporotricose experimental, esses animais foram previamente anestesiados com associação de xilazina (10mg/kg) e cetamina (100mg/kg) por via intraperitoneal e posterior inoculação de 0,2ml da suspensão fúngica ($10^7/100\mu\text{l}$) pela via subcutânea em ambos coxins dos membros posteriores e foram acompanhados. Após 10 dias da inoculação, para que houvesse evolução/progressão da doença, os animais foram tratados. A administração dos fármacos e diluentes foi realizada uma vez ao dia, pela via oral com o auxílio de uma sonda orogástrica. A dose foi estipulada conforme o peso do animal, assim, os grupos foram animais tratados com timomodulina xarope 4mg/kg e itraconazol 10 mg/kg (G1), com solução de NaCl 0,9% estéril e timomodulina 4mg/kg (G2), com solução de NaCl 0,9% estéril (controle negativo-GN), com solução de NaCl 0,9% estéril e itraconazol 10mg/kg (controle positivo-GP), A suspensão de itraconazol foi obtida através da maceração e mistura em água destilada estéril do conteúdo da apresentação comercial do medicamento, homogeneizada antes da administração oral (MEINERZ et al., 2007).

Aos quatro, 11, 18, 30 e 42 dias, os animais foram eutanasiados conforme anexo da resolução normativa nº 37, de janeiro de 2018, ocorrendo por sobre dose de anestésico inalatório em fluxo contínuo, para posterior avaliação clínica. Os parâmetros clínicos avaliados foram nódulos, úlceras, exsudato, crostas no ponto de inoculação. Para esses parâmetros foram dados escores de 0 a 7, proporcionalmente ao valor do escore era atribuído apresentação do sinal clínico, considerando valores maiores para situações mais graves. Também foi observado a presença/ausência (escore 0 ou 1) de lesões de esporotricose em outras áreas corpóreas. Desta forma foi realizado um somatório dos escores dos parâmetros clínicos avaliados após realização da mediana de cada grupo em seu devido tempo de avaliação.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os animais oscilaram os sinais clínicos durante o período experimental. No quatro dia de tratamento, o GP apresentou maiores valores e o GN e G2 menores valores dos sinais clínicos. Após 11 dias de tratamento o GN aumentou os sinais inflamatórios, se mantendo constante até o final do experimento. Entretanto, o perfil dos grupos com o decorrer do período experimental alternou, ou seja, o G2 apresentou valores mais exacerbados e o GP menor valor dos parâmetros clínicos (Figura 01).

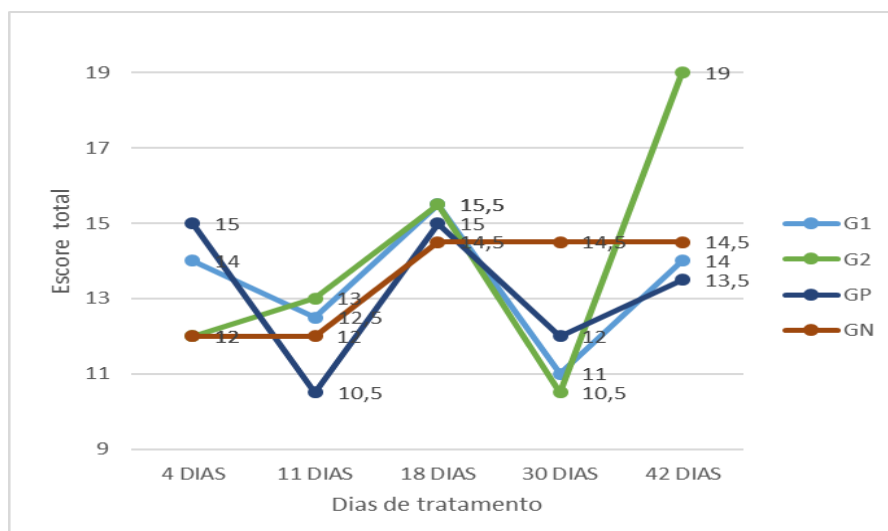


Figura 01- Somatório dos parâmetros clínicos durante os períodos de tratamento conforme os grupos de tratamento

Esse perfil de resposta clínica observada nos grupos, mostra que o G1 e o GP tem uma resposta inflamatória aguda. Enquanto os grupos G2 e GN possuem uma resposta inflamatória tardia, sendo que o GN reagiu tardiamente e depois manteve-se constante, enquanto o G2 continuou crescente a resposta inflamatória. Acredita-se que a resposta aguda seja pelo contato com o agente infeccioso e os tratamentos com itraconazol incentivarem a debelação do mesmo. Ou seja, o grupo G1 com a associação do itraconazol com a timomodulina, além de realizar o estímulo a resposta imunológica, também diminui a carga fúngica pela ação do itraconazol. A timomodulina atua beneficiando o sistema imunitário e com capacidade de modular a diferenciação e a proliferação de células precursoras da medula óssea sem causar efeitos colaterais indesejados, na medicina humana (FUKUDA et al., 1999).

Entretando, a timomodulina sem associação com o tratamento convencional, somente estimulou o sistema imune sem diminuir a carga fúngica, não interferindo diretamente na multiplicação fúngica, isso pode ser observado nesse estudo pelo sinais inflamatórios do G2, que foi o grupo que apresentou maior escore clínico ao final do experimento. Além desse estudo, mostrando a avaliação clínica, recentemente, estudo relatou a ação benéfica da timomodulina como adjuvante no tratamento da esporotricose cutânea disseminada em um gato soropositivo para FeLV (FORLANI et al., 2018).

4. CONCLUSÕES

Conclui-se que a timomodulina é eficiente como um composto adjuvante a terapia convencional no tratamento da esporotricose cutânea experimental em *Ratos Wistar*.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAZZI, T.; MELO, S.M.P.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G.D. Características clínico-epidemiológicas, histomorfológicas e histoquímicas da esporotricose felina. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 36, n.4, p. 303-311, 2016.

CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v.53, n.1, p..3-14, 2015.

DA ROSA, C.S et al. Terapêutica da esporotricose: Revisão. **Science And Animal Health**, v. 5, n. 3, p. 212-228

DELLA TERRA, P.P.; RODRIGUES, A.M.; FERNANDES, G.F.; NISHIKAKU, A.S.; BURGER, E.; DE CAMARGO, Z.P. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*. **PLoS neglected tropical diseases**, v.11, n.8, p.e0005903, 2017.

FORLANI, G.S.; BRITO, R.S.A.; PAOLA, J.P.; GOMES, A.R.; NOBRE, M.O. Esporotricose em um felino soropositivo para FeLV: relato de caso. **Rev. Clínica Veterinária**, v.23, n.137, p.58 – 68, 2018.

FUKUDA, Y.; JORDÃO-NEVES, B.M.; DA-CUNHA, J.; MANGABEIRA, P.L. Assessment of efficacy and safety of thymomodulin (Leucogen®) in the prevention of recurrent otitis media and recurrent tonsillitis [Estudo clínico- imunológico da eficácia de timomodulina (Leucogen®) na otite média aguda recorrente e na amigdalite de repetição]. **Pediatria Moderna**, n.XXV, v.10, p.828-834, 1999.

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.

MARTINS, A.A. Esporotricose sistêmica experimental: **Avaliação in vivo da β (1-3) glucana em associação ao itraconazol em modelo murino**. 2012. Tese (Doutora em Ciências Veterinárias)- Curso de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal de Rio Grande.

MEINERZ, A.R.M.; NASCENTE, P.S.; SCHUCH, L.F.D.; FARIA, R.O.; SANTIN, R.; CLEFF, M.B.; MADRID, I.M.; MARTINS, A.A.; NOBRE, M.O.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. A esporotricose felina – relato de casos. **Ciência Animal Brasileira**, v.8, n.3, p.575-577, 2007.

REIS, É. G.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S.; GREMIÃO, I. D. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v.54, n.7, p.684-90, 2016.

SANTOS, A.F. et al. Guia Prático para enfrentamento da Esporotricose Felina em Minas Gerais. **Revista V&Z Em Minas| Ano XXXVIII| Número**, v.137,p.16, 2018.