

REVISÃO SOBRE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE EM FELINOS COM ITRACONAZOL– RESULTADOS PARCIAIS

JOSÉ RAPHAEL BATISTA XAVIER¹; STEFANIE BRESSAN WALLER²; MÁRCIA KUTSCHER RIPOLL³; RENATA OSÓRIO DE FARIA⁴; ANGELITA DOS REIS GOMES⁵; MÁRIO CARLOS ARAÚJO MEIRELES⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – jraphaelvet@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – waller.stefanie@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – marciaripoll@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – renataosoriovet@gmail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas – angelitagomes@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – meireles@ufpel.tche.br

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, a esporotricose é uma das principais doenças infectocontagiosas em felinos, principalmente nos estados do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e mais recentemente São Paulo, outros estados como Minas Gerais, Espírito Santo, Paraná e Santa Catarina, tem apresentado um aumento no número de casos (GREMIÃO et al., 2017). A esporotricose é causada por fungos do complexo *Sporothrix schenckii*, afetando várias espécies animais e humanos, sendo a doença transmitida principalmente de forma zoonótica, através da arranhadura ou mordedura de gatos doentes, sendo o agente mais prevalente no país o *Sporothrix brasiliensis* (DA ROSA et al., 2005).

Atualmente, o tratamento de escolha para a esporotricose felina é o mesmo recomendado para humanos, através do uso de itraconazol, com doses variando de 10 mg/Kg até 100 mg/gato, o tempo de tratamento varia, mas é consenso que o tratamento deve ser continuado até um mês após o aparecimento das lesões (LLORET et al., 2013). O itraconazol é um antifúngico da classe dos triazólicos, com boa distribuição e uma menor toxicidade quando comparado ao cetoconazol, por isso sua maior recomendação no tratamento de felinos (PEREIRA et al., 2010). Entretanto, diversos estudos vêm demonstrando a resistência ao itraconazol nesses pacientes (CROTHERS et al., 2009; GREMIÃO et al., 2011). Com o aparecimento de resistência, novas alternativas de tratamento estão sendo empregados, inclusive a utilização do itraconazol em associação com outros medicamentos, como iodeto de potássio, iodeto de sódio, anfotericina-B, cetoconazol e até mesmo em associação com remoção cirúrgica (ROSA et al., 2017).

Como os felinos são os principais acometidos pela doença e também uma peça importante na manutenção e disseminação da doença (CHAKRABARTI et al., 2015; GREMIÃO et al., 2017), o objetivo do trabalho é realizar um revisão sistemática sobre a resistência do tratamento realizado com o itraconazol ou em associação em felinos.

2. METODOLOGIA

Uma revisão sistemática foi realizada para artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando as principais bases de pesquisa: Medline, SciELO, PubMed, LILACS e Science Direct. Para este trabalho, foram selecionados artigos até o ano de 2015. Os conjuntos de palavras chaves utilizados foram: itraconazol ou antifúngico ou tratamento ou terapia; *Sporothrix* ou esporotricose e felinos ou gatos ou cães ou canino. Os termos foram utilizados em conjuntos de três palavras, sendo cada uma de um grupo, independentemente e cada resultado foi coletado e incluído na pesquisa. Foram então coletados os dados do nome do

autor, ano de publicação, características do estudo, qual terapia foi utilizada e o desfecho dos casos. Os trabalhos foram então analisados quanto a escolha terapêutica.

Os critérios de exclusão foram: dados duplicados, artigos de revisão, casos em humanos e caninos, estudos epidemiológicos, estudos *in vitro* e estudos com outros medicamentos antifúngicos que não o itraconazol ou em associação.

Os dados foram planilhados e analisados quanto a distribuição de frequência e respectivas porcentagens.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 3863 trabalhos com a combinação das palavras chaves, após a análise desses trabalhos e a exclusão dos trabalhos de acordo com os critérios acima descritos, restaram um total de 15 trabalhos, onde foram identificados 17 tratamentos (TABELA 1), desses 17 tratamentos, 52% utilizaram apenas o tratamento com itraconazol (ITZ), 18% utilizaram ITZ + associados com excisão cirúrgica (EC) ou criocirurgia (CC), 18% utilizaram ITZ + associado com outros agentes antifúngicos orais como iodeto de potássio (IK), fluconazol (FLC) e terbinafina (TRB) e 12% utilizaram ITZ + aplicação intralesional de anfotericina-B (ILAB).

Tabela 1. Resultado da revisão sistemática. Referências, tratamentos realizados e número de animais curados, doentes e que vieram a óbito.

Referências	Tratamentos*	Cura	Doença	Óbitos
CROTHERS et al., 2009	ITZ	8	4	
FERNÁNDEZ et al., 2015	ITZ	2		
GREMIÃO et al., 2018	ITZ + EC		1	
GREMIÃO et al., 2009	ITZ +		1	
GREMIÃO et al., 2011	ITZ + ILAB	16	10	
HIRANO et al., 2006	ITZ + EC		1	
MADRID et al., 2010	ITZ	7		1
MEINERZ et al., 2007	ITZ	1		
PEREIRA et al., 2010	ITZ	67	54	21
REIS et al., 2016	ITZ + IK	25		1
ROSSI; ODAGUIRI; LARSSON, 2013	ITZ	17		
SCHEUFEN et al., 2015	ITZ	1		
SCHUBACH et al., 2004	ITZ	23		
SCHUBACH et al., 2004	ITZ + FLC	7		
SCHUBACH et al., 2004	ITZ + TRB	5		
DE SOUZA et al., 2016	ITZ + CC	11	2	
WEINGART; LÜBKE-BECKER; KOHN, 2010	ITZ	1		
	Total	191	73	23

* ITZ= Itraconazol, EC= excisão cirúrgica, ILAB= aplicação intralesional de anfotericina-B, IK= iodeto de potássio, FLC= fluconazol, TRB= terbinafina, CC= criocirurgia

Ao todo foram tratados 287 felinos para esporotricose, desses quase 40% (n=73) apresentaram resistência ao tratamento utilizado. De 127 animais que foram tratados apenas com ITZ, quase 50% (n=60) não respondeu ao tratamento, sendo que em alguns casos, os gatos eram refratários e retornavam a demonstrar as lesões nos mesmos locais alguns meses após o tratamento, um dos fatores que podem estar levando a casos de resistência, está ligado ao agente infeccioso. No caso dos azóis, poderiam estar levando a resistência de toda uma classe de medicamentos, já que possuem o mesmo sítio de ação, inibindo a

formação do ergosterol (COWEN et al., 2014). Ainda, considera-se as falhas terapêuticas relacionadas a própria administração pelo proprietário, que muitas vezes não consegue administrar o medicamento adequadamente ou não respeita o intervalo das doses (GARCÍA CARNERO et al., 2018; LOEFFLER; STEVENS, 2003; PEREIRA et al., 2010; SIVÉN et al., 2017).

Nos casos onde o ITZ foi associado a EC, não houve cura dos animais, mesmo quando associado a CC, 15% (n=2) não atingiram a cura. Outra associação de tratamento que demonstrou uma melhora na resposta, mas mesmo assim não conseguiu atingir números satisfatórios, foi o ITZ + ILAB, onde dos 26 animais que apresentavam resistência ao tratamento com ITZ, 40% dos animais não atingiram a cura, mesmo com o uso de um dos antifúngicos mais potentes e utilizado apenas em infecções fúngicas graves (MARTINEZ, 2006). As associações de ITZ com FLC, TRB e IK, demonstraram bons resultados, onde dos 38 animais tratados, 37 atingiram a cura clínica da doença, obtendo apenas uma morte, mas no caso das associações com esses agentes antifúngicos, foram relatados um maior número de efeitos adversos, como anorexia, febre e letargia (PEREIRA et al., 2010; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

As associações de tratamento se mostraram eficazes no tratamento de animais refratários, demonstrando uma alternativa para o tratamento apenas com itraconazol, uma vez que observa-se o aumento do número de casos refratários nesse tratamento. Possivelmente a resposta aos tratamentos realizados com associações sejam mais efetivos, pelos agentes antifúngicos utilizados agirem em diferentes sítios de ação, abrangendo o espectro e oferecendo uma resposta sinérgica ao seu uso, melhorando sua resposta terapêutica, mas em contrapartida aumentando seus efeitos adversos (COWEN et al., 2014; GREMIÃO et al., 2011; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004).

4. CONCLUSÕES

Com o presente estudo foi possível observar 40% dos animais que receberam tratamento para esporotricose demonstraram resistência ao tratamento de eleição, apenas com itraconazol ou em associação. Os tratamentos em associação com outros antifúngicos demonstraram melhores resultados, mas com maior efeitos adversos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- 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.
- DA ROSA, A. C. M. et al. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, n. 3 Pt 1, p. 451–459, 2005.
- DE SOUZA, C. P. et al. 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.
- DE SOUZA, E. W. et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2018.

- FERNÁNDEZ, N. et al. **ESPOROTRICHOSIS, UNA ZONOSIS EN ALERTA.** Córdoba, Argentina: Círculo Médico de Córdoba, 2015. Disponível em: <http://infocus2015.circulomedicocba.org/docs/Libro_de_resumenes_Infocus_2015.pdf>.
- GARCÍA CARNERO, L. et al. Immunity and Treatment of Sporotrichosis. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 100, 2018.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 720–723, 2009.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. 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.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathogens**, v. 13, n. 1, p. 2–8, 2017.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 221, 2018.
- HIRANO, M. et al. A case of feline sporotrichosis. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 68, n. 3, p. 283–284, 2006.
- 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.
- LOEFFLER, J.; STEVENS, D. A. Antifungal Drug Resistance. **Clinical Infectious Disease**, v. 36, n. Suppl 1, p. 31–41, 2003.
- MADRID, I. M. et al. Feline sporotrichosis in the southern region of Rio Grande Do Sul, Brazil: Clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses and Public Health**, v. 57, n. 2, p. 151–154, 2010.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos* An update on the use of antifungal agents. **J Bras Pneumol**, v. 32, n. 5, p. 449–60, 2006.
- MEINERZ, A. R. M. et al. NOTA CIENTÍFICA Esporotricose felina – relato de casoS. **Ciência Animal Brasileira**, v. 8, p. 575–577, 2007.
- PEREIRA, S. A. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290–294, 2010.
- REIS, É. G. et al. 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.
- ROSA, C. S. DA et al. Terapêutica da esporotricose: revisão. p. 212–228, 2017.
- ROSSI, C. N.; ODAGUIRI, J.; LARSSON, C. E. Retrospective assessment of the treatment of sporotrichosis in cats and dogs using itraconazole. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 41, n. 1, p. 1–5, 2013.
- SCHEUFEN, S. et al. Clinical manifestation of an amelanotic *Sporothrix schenckii* complex isolate in a cat in Germany. **JMM Case Reports**, v. 2, n. 4, 2015.
- 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.
- 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.
- WEINGART, C.; LÜBKE-BECKER, A.; KOHN, B. [Sporothrix schenckii infection in a cat]. **Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift**, v. 123, n. 3–4, p. 125–129, 2010.