

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE VACINA TERAPÊUTICA ASSOCIADA COM ITRACONAZOL PARA ESPOROTRICOSE FELINA

JÚLIA MANUELA BRUNES BANDEIRA¹; DÉBORA BRISOLARA DIAS²;
SABRINA DE OLIVEIRA CAPELLA³; CAROLINA OLIVEIRA DA SILVA⁴; SERGIO
JORGE⁵

¹ Universidade Federal de Pelotas – bandeirajulia27@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – dbrisolardias@gmail.com

³ Programa de Pós-Graduação em Veterinária Universidade Federal de Pelotas –
capelas.oliveira@gmail.com

⁴ Programa de Pós-Graduação em Veterinária Universidade Federal de Pelotas –
carolinaosilva96@gmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas – sergiojorgevet@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose, causada por fungos do gênero *Sporothrix*, é uma doença cada vez mais prevalente na rotina clínica veterinária, já sendo considerada epidêmica em várias regiões do Brasil (BEDRIKOW, 2022). Gatos são os principais reservatórios da esporotricose, transmitindo a doença para humanos e outros animais, representando um sério risco à saúde pública (MACÊDO-SALES et al., 2018). Quanto ao tratamento, dentre os antifúngicos o itraconazol é o fármaco de eleição (DA ROSA et al., 2017). Entretanto, a resistência do fungo ao itraconazol constitui uma ameaça crescente, exigindo o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (BEDRIKOW, 2022).

A imunização é comumente utilizada para prevenir doenças, estimulando o sistema imunológico a produzir anticorpos e citocinas contra agentes infecciosos. No entanto, a vacinação terapêutica difere desse enfoque preventivo, pois a vacina é administrada a um indivíduo já doente. O objetivo nesse caso é auxiliar o sistema imune a combater a infecção ativa, podendo levar a uma recuperação mais rápida e eficaz, ou mesmo a uma redução na gravidade da doença (BOUZEYEN, 2022). Diante desse cenário, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novas terapias e métodos de prevenção da esporotricose (BATISTA, 2023).

Dessa forma, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia clínica de uma vacina terapêutica contra a esporotricose, como adjuvante ao tratamento de eleição.

2. METODOLOGIA

Foram utilizados 40 camundongos BALB/c (*Mus musculus*), machos, de 6 a 8 semanas, provenientes do Biotério Central da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Este estudo foi aprovado pela Comissão de ética no uso de animais – UFPEL (CEUA-UFPEL), sob processo nº23110.043681/2022-72.

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro (4) grupos de dez (10) animais cada. No início do experimento, todos os animais foram submetidos à anestesia inalatória com o uso de isoflurano e receberam 0,02ml de um inóculo na concentração de 10^7 /ml de *S. brasiliensis* no coxim do membro posterior direito aplicado pela via subcutânea. Após dez (10) dias, os grupos experimentais receberam duas doses de 0,1 ml da vacina recombinante rChi2 por via subcutânea, com intervalo de 14 dias entre elas, e o itraconazol foi administrado via oral, por gavagem, diariamente em dose de 10mg/Kg.

Grupo 1 - rChi2 (50 µg) + Hidróxido de alumínio + Itraconazol (10mg/kg)

Grupo 2 - rChi2 (50 µg) + MONTANIDE™ gel 01 PR + Itraconazol (10mg/kg)

Grupo 3 - PBS (controle negativo)

Grupo 4 - Itraconazol 10mg/kg (controle positivo)

Com o intuito de acompanhar a progressão ou regressão das lesões cutâneas, os animais foram avaliados clinicamente a cada cinco dias, começando 10 dias após a primeira dose (D0), com os parâmetros edema, hiperemia, crosta e reepitelização. Para tanto, foram determinados escores em uma escala de gravidade de 0 a 3 (0 ausente, 1 leve, 2 moderado e 3 severo). Ao final do estudo, 14 dias após a segunda imunização, os animais foram submetidos a eutanásia conforme protocolo estabelecido na Resolução nº nº23110.043681/2022-72, utilizando-se anestesia inalatória em fluxo contínuo (Figura 1).

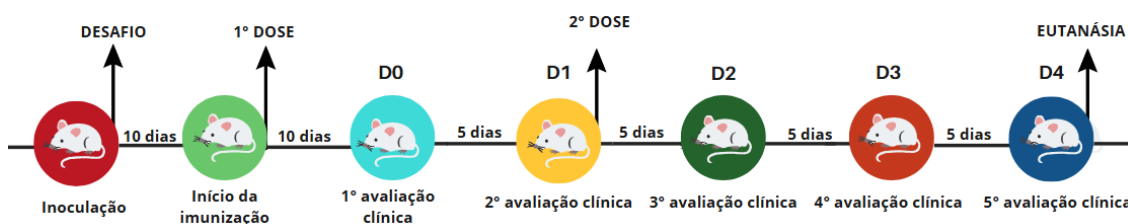


Figura 1 - Linha do tempo experimental

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao avaliarmos o parâmetro edema, foi possível observar que os grupos apresentaram escore moderado desde o primeiro momento (D0) até a 4ª avaliação clínica (D3), com exceção do grupo controle negativo que apresentou uma resposta mais tardia. Nos dias subsequentes, após a segunda dose do tratamento, houve uma tendência geral de melhora, com os grupos 1 e 4 alcançando edema leve na 4ª avaliação (D3) e o grupo 2 apresentou resolução do parâmetro. O grupo 3, por outro lado, manteve-se com edema moderado até o final do período de observação.

A hiperemia foi considerada moderada em todos os grupos até a segunda dose de imunizante. Após esse período, o grupo 1 apresentou redução do parâmetro, enquanto os demais permaneceram estáveis. No quarto momento de avaliação (D3), o grupo 4 também apresentou redução. Ao final, apenas os grupos 2 e 3 mantiveram grau leve de hiperemia.

Ao analisarmos as crostas, observamos que, no início do estudo, os grupos 1, 2 e 4 apresentaram classificação moderada, enquanto o grupo 3 apresentou grau severo. Observamos que, no 3º momento de avaliação clínica (D2) o grupo 1 possuiu um grau severo de crostas, seguido de uma redução para grau moderado a partir da penúltima semana e para leve na última semana de avaliação do estudo. Os demais grupos demonstraram uma melhora gradual ao longo do tempo, atingindo grau leve ao final do estudo. No entanto, o grupo 3 não apresentou a mesma evolução, mantendo crostas classificadas como moderadas até o término do período de observação.

Com relação a reepitelização, cada grupo apresentou um padrão de evolução distinto. O grupo tratado com rChi2 + Hidróxido de alumínio + Itraconazol foi o primeiro a apresentar sinais de cicatrização, seguido pelos grupos 2 e 4. Já o grupo controle negativo não apresentou progressão na reepitelização durante todo o período de observação (Figura 2).

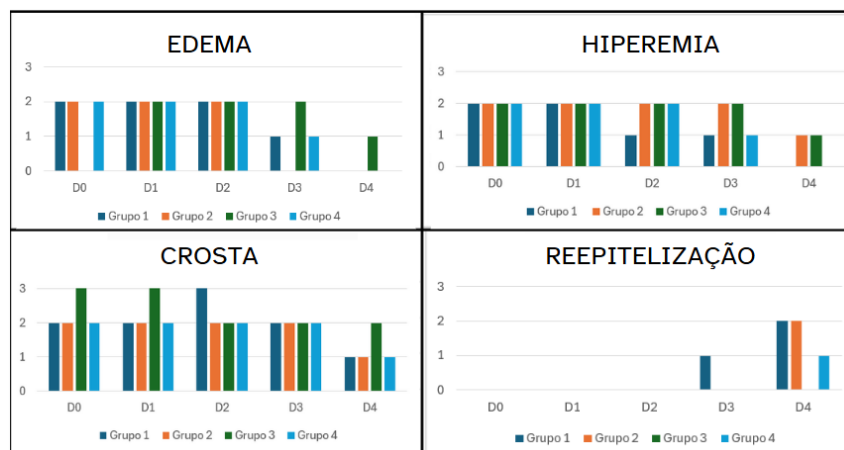


Figura 02 - Parâmetros clínicos avaliados durante o período de tratamento contra a esporotricose, conforme a divisão dos grupos

É notório que, animais que receberam tratamentos testes, apresentaram uma boa evolução das lesões cutâneas induzidas pelo fungo *S. brasiliensis*, desencadeando uma resposta inflamatória rapidamente, manifestada por hiperemia e edema. Essas alterações fisiológicas representam a tentativa do organismo de reparar o tecido lesado, ativando uma cascata de eventos bioquímicos (RAMOS, 2021). A fase inflamatória, marcada pela vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, é um dos primeiros mecanismos de defesa do organismo. Os achados observados nos animais nos primeiros dias de avaliação confirmam a ativação dessa resposta imunológica. De acordo com Guaita (2021), é esperado um declínio dos parâmetros edema e hiperemia durante a evolução da fase inflamatória. No presente estudo, essa tendência foi confirmada, com uma redução da hiperemia e do edema a partir da 4ª avaliação clínica. O recrutamento de leucócitos durante a fase inflamatória é crucial para o desbridamento tecidual e a resolução da crosta. Na 5ª avaliação (D4), observamos uma redução do escore de crosta em todos os grupos, exceto no controle negativo, evidenciando que os grupos testes tiveram uma melhor resolução desse parâmetro, sendo de grande importância, pois, conforme ocorre o desbridamento, inicia a fase proliferativa que tem por objetivo restabelecer a continuidade do tecido (MEDEIROS, 2016). No parâmetro de reepitelização, foi observado que o grupo 1 se destacou positivamente. Para que ocorra as etapas da cicatrização é necessária uma resposta eficiente do organismo juntamente com a diminuição da carga fúngica (VILANOVA, 2020). Sendo assim, podemos observar que, a vacina como adjuvante ao tratamento de eleição sugeriu uma melhor resposta do sistema imunológico e uma possível diminuição da carga fúngica, gerando efeito terapêutico, visto que os grupos tratados com a vacina e itraconazol, apresentaram regressão das lesões cutâneas em menor tempo, quando comparado ao demais grupos.

4. CONCLUSÃO

Concluimos que, clinicamente ambas formulações vacinais foram eficazes no tratamento para esporotricose, e que rChi2 + Hidróxido de alumínio em associação ao itraconazol, apresentou potencialização da resposta em comparação ao tratamento somente com o fármaco de eleição.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BATISTA, T. P. **Estudo da imunidade treinada em macrófagos no desenvolvimento da esporotricose associada ao fungo *Sporothrix brasiliensis***. Plano de Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia) - Instituto de Microbiologia Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023. Orientador: Fabianno Dutra.

BEDRIKOW, S. L.; NOVAIS-MENCALHA, R. Esporotricose felina responsiva ao tratamento com itraconazol em São Paulo: Relato de caso. **Pubvet**, [S. l.], v. 16, n. 11, 2022. DOI: 10.31533/pubvet.v16n11a1260.1-9. Disponível em: <https://ojs.pubvet.com.br/index.php/revista/article/view/2948>.

BOUZEYEN R, JAVID B. **Therapeutic Vaccines for Tuberculosis: An Overview**. **Front Immunol**. 2022 Jun 24;13:878471. DOI: 10.3389/fimmu.2022.878471. PMID: 35812462; PMCID: PMC9263712.

DA ROSA, C. S., MEINERZ, A. R. M., DA GAMA OSÓRIO, L., CLEFF, M. B., MEIRELES, M. C. A. Terapêutica da esporotricose: Revisão. **Science And Animal Health**, v. 5, n. 3, p. 212-228

GUAITA, S. A. M. **Efeito da utilização da moxaterapia e polihexametileno biguanida (PHMB) na cicatrização de feridas em cães**. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária) - Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, Jaboticabal, 2021.

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.

MEDEIROS, A. C.; DANTAS-FILHO, A. M. Cicatrização das feridas cirúrgicas. **Journal of surgical and clinical research**, v. 7, n. 2, p. 87–102, 2017.

RAMOS, T. N. D. L.; “**Manejo e tratamento de feridas: revisão de literatura**”. 2021. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Bacharel em Medicina Veterinária, Universidade Federal da Paraíba.

VILANOVA, M. Vacinas e imunidade. **Revista de ciência elementar**, v. 8, n. 2, 2020.