

UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)

DISSERTAÇÃO

Uso de anfotericina B intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina.

Carla Regina Gomes Rodrigues Santos

2019



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
VETERINÁRIA
(PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS)**

**USO DE ANFOTERICINA B INTRALESIONAL OU SUBCUTÂNEA
ASSOCIADA AO ITRACONAZOL ORAL PARA O TRATAMENTO
DA ESPOROTRICOSE FELINA.**

CARLA REGINA GOMES RODRIGUES SANTOS

Sob a Orientação da Professora

Heloísa Justen Moreira de Souza

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**, no Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (Patologia e Ciências Clínicas), área de concentração em Ciências Clínicas.

Serópedica, RJ
Fevereiro de 2019

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S237u Santos, Carla Regina Gomes Rodrigues, 1982-
Uso de anfotericina B intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina. / Carla Regina Gomes Rodrigues Santos. - 2019.
86 f.: il.

Orientadora: Heloísa Justen Moreira de Souza.
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, 2019.

1. Felinos. 2. Esporotricose. 3. Tratamento. 4. Refratário. 5. Anfotericina B. I. Justen Moreira de Souza, Heloísa, 1962-, orient. II Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária III. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CARLA REGINA GOMES RODRIGUES SANTOS

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre Medicina Veterinária**, no Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de Concentração em Ciências Clínicas.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 20/02/2019.

Heloísa Justen Moreira de Souza. Dr^a - UFRRJ
(Orientador)

Cristiane Divan Baldani. Dr^a – UFRRJ
(Titular Interno)

Isabella Dib Ferreira Gremião. Dr^a – FIOCRUZ
(Titular Externo)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho,

Ao meu filho João Pedro, pelo amor incondicional mesmo com toda ausência necessária.

Aos meu pais, Renilda e Edmar, meu alicerce, por permitirem a realização deste sonho.

Ao meu marido Vanderson, por todo crescimento pessoal que compartilhamos durante a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Deus por estar sempre na minha vida.

À minha amada avó Maria, *in memoriam*, o maior exemplo de ser humano que tenho.

Aos meu pais Renilda e Edmar, que sempre colocaram os filhos em primeiro lugar, que nunca me deixaram sozinha.

Ao meu irmão Junior, que mesmo sem perceber fez com que eu retomasse o sonho de seguir a área acadêmica.

Ao meu filho amado João Pedro, pela alegria diária que faz minha vida muito mais fácil.

Ao meu marido Vanderson, que tem buscado entender minhas escolhas.

Ao meu amigo querido Eduardo, *in memoriam*, que me ensinou a amar a Medicina Veterinária.

As amigas Mariana, Márcia e Tânia por toda ajuda e por entenderem minhas escolhas.

À minha querida orientadora Heloísa, minha maior inspiração, quem me apresentou a Medicina Felina. Agradeço por todas as oportunidades, todo ensinamento e principalmente pela amizade.

À todos meus amigos do Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ, Mariana Junger, Sheila, Gustavo, Mariana Jardim, Lara, Clarissa, Renato, Luiza, pela amizade e por tornar esses últimos anos tão maravilhosos e inesquecíveis. Não seria a mesma coisa sem vocês ao meu lado.

Aos estagiários Abdeel, Beatriz, Ricardo, Graziella que passaram pelo Setor de Felinos, tornaram-se amigos e contribuíram na realização deste trabalho.

À todos os residentes do HVPA da UFRRJ que colaboraram de alguma forma na realização deste trabalho.

À minha estagiária e amiga Isabela, por estar sempre disposta a ajudar.

Por fim, agradeço a todos aqueles que contribuíram de alguma forma na realização deste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO GERAL

SANTOS, Carla Regina Gomes Rodrigues. **Uso de anfotericina b intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina.** 2019. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária, Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Departamento de Medicina e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

A esporotricose felina é uma micose de caráter zoonótico de grande importância para Medicina Felina do Brasil. O tratamento e a cura clínica dos animais doentes desempenha um papel importante para Saúde Pública nos últimos anos. A monoterapia com o itraconazol é o tratamento escolhido para esporotricose felina. Alguns animais permanecem em tratamento por longo período com uso do itraconazol oral, apresentando persistência de lesões e acarretando em um tratamento de alto custo. A aplicação da anfotericina B por via intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol é uma possibilidade terapêutica para a esporotricose em gatos. No entanto existem poucos dados em literatura sobre a eficácia e os efeitos adversos do uso da anfotericina B por estas vias de administração. O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia da associação terapêutica entre a anfotericina B por via intralesional ou subcutânea ao itraconazol oral em gatos com esporotricose refratários a monoterapia ou com lesões recorrentes. E descrever os efeitos adversos desta associação terapêutica. Um total de 14 gatos foram incluídos no estudo. Todos os animais foram atendidos no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ. Os animais foram divididos em dois grupos de acordo com os critérios de inclusão. Todos os animais do grupo 1 receberam a aplicação semanal da anfotericina B por via intralesional sob efeito de sedação. E os animais do grupo 2 receberam a aplicação semanal da anfotericina B por via subcutânea. O itraconazol foi realizado durante todo o protocolo com a anfotericina B e mantido por mais trinta dias após o término do mesmo. Os animais foram acompanhados semanalmente e submetidos a realização de exame clínico e laboratoriais. No grupo 1 três eram fêmeas e quatro machos, e apenas um gato macho não era castrado. Apenas um animal era positivo para o FIV. Cinco dos sete gatos apresentavam lesão na região nasal e 71,4% das lesões com característica nodular. Foram realizadas máximo de 5 aplicações da anfotericina B e o volume máximo utilizado por aplicação foi de 1ml (5mg/gato). A cura clínica ocorreu em 85,7% (6/7). Os efeitos adversos no local da aplicação foram: desconforto no local no momento da aplicação, edema local imediato, edema local tardio e abscesso. Não foi encontrada variação significativa no peso dos gatos durante o tratamento com $p > 0,05$. Não foram encontradas variações significativas nos valores dos exames laboratoriais de ureia, creatinina, ALT, albumina, GGT urinária, PRCU, densidade urinária e hematócrito com $p > 0,05$. O SDMA aumentou em apenas um animal após o tratamento com a anfotericina B e não foi associada a azotemia. No grupo 2 três eram fêmeas e quatro machos, e apenas dois gatos machos eram inteiros. Quatro dos sete animais apresentavam lesão na região nasal. Foram realizadas no máximo de 5 aplicações da anfotericina B. A cura clínica ocorreu em 42,9% (3/7). Não foi encontrada variação significativa no peso dos gatos durante o tratamento com $p > 0,05$. O abscesso estéril foi o único efeito adverso local encontrado. Não foram encontradas variações significativas nos valores de ureia, creatinina, ALT, albumina, GGT urinária, PRCU, hematócrito com $p > 0,05$. Ocorreu uma variação significativa nos valores da densidade urinária com $p < 0,05$ durante o tratamento. O SDMA aumentou em conjunto com a azotemia em um animal após o tratamento com a anfotericina B. O uso da anfotericina B pelas vias subcutânea e intralesional associada ao itraconazol demonstrou ser uma boa associação terapêutica para o tratamento da esporotricose felina. No entanto é indispensável o acompanhamento laboratorial com o uso da anfotericina B em gatos mesmo por essas vias alternativas. O uso da anfotericina B pela via subcutânea foi capaz de causar injúria renal com o desenvolvimento de insuficiência renal crônica em um gato.

Palavras-chave: Felinos, complexo *Sporothrix schenckii*, refratário, recidiva

ABSTRACT

SANTOS, Carla Regina Gomes Rodrigues. **Use of amphotericin b intralesional or subcutaneous associated with itraconazole per oral as a treatment of feline sporotrichosis.** 2019. Dissertation (Veterinary Medicine Masters Degree, Clinical Science). Veterinary Institute, Veterinary Medicine and Surgery Department, Rural Federal University of Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2019.

Feline sporotrichosis is a fungus infection and a zoonosis very important in feline medicine in Brazil. The treatment and clinical healing of the affected animals is a major part of public health care in the last few years. Treating the disease only with itraconazole is the common choice of the veterinarians. Some animals can be enrolled with this treatment for long periods, still presenting clinical signs of the sporotrichosis and leading to a high cost to the owners. The intralesional use of amphotericin B or subcutaneous associated with oral itraconazole is a possibility of treatment for cats. However, there are few data about its efficacy and adverse effects through this way of administration. This study main goal is to evaluate the efficacy of associating oral itraconazole with intralesional or subcutaneous use of amphotericin B in cats with resistant sporotrichosis or with recurrent symptoms. Also, describe the adverse effects of this therapeutic association. A total of 14 cats were included in the study. All of the animals were patients of the feline sector of HVA of UFRRJ. The animals were divided in two groups according to the inclusion profile. Group 1 were the animals that received intralesional amphotericin B weekly under general anesthetics. Group 2 included animals that received subcutaneous treatment with amphotericin B weekly. During the entire treatment itraconazole was used per oral, and after the end of amphotericin protocol, was kept the itraconazole for another 30 days. Both groups were examined weekly and collected samples for laboratory exams. Group 1 had 3 females and 4 males, only one male cat wasn't neutered. Only one was FIV positive. Five of the seven cats had nasal lesions and 71,4% of that were nodular. Were performed maximum of five applications of amphotericin B and the highest volume per dose was 1ml (5mg/cat). Clinical resolution was possible in 85,7% (6/7). Local side effects included: local discomfort, immediate edema, later edema and abscess. Weight variance was not significant during treatment ($p>0,05$). There was no significant changes in the lab results of urea, creatinine, ALT, albumin, urinary GGT, PCUR, urinary density and hematocrit ($p>0,05$). SDMA was high only in one cat after treatment with amphotericin B and there was no azotemia associated with it. Group 2 had 3 females and 4 males, just 2 males weren't neutered. Four of the seven animals had nasal lesions. The maximum protocol with amphotericin B were 5 applications. Clinical healing was possible in 42,9% (3/7). There was no significant change on weights during the treatment ($p>0,05$). Sterile abscess was the only local side effect. There was no significant changes in lab results of urea, creatinine, ALT, albumin, urinary GGT, PCUR and hematocrit ($p>0,05$). There was one significant variation of urinary density ($p<0,05$) during the treatment. SDMA was higher with azotemia in one animal after the use of amphotericin B. The use of intralesional or subcutaneous amphotericin B associated with itraconazole showed efficacy in feline sporotrichosis treatment. However, it is very important to make regular exams to make sure the animal does not have side effects of amphotericin B use, even through these alternative ways of administration. The subcutaneous use of amphotericin B caused kidney injury with the development of chronic kidney disease in one cat.

Key words: Feline, *Sporothrix schenckii* complex, refractory, recurrent.

LISTA DE TABELAS

Capítulo I – “O uso da anfotericina B por via intralesional associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose felina: resultados e efeitos adversos”

Tabela 1. Tabela de resultados quanto ao aspecto clínico, localização da lesão, número de aplicações, reações adversas locais e desfecho clínico dos sete gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento de esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018.....29

Tabela 2. Tabela 2. Resultados da dosagem sérica da dimetilarginina simétrica (IDEXX SDMA™) realizado em sete gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento de esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. Observação: *Valor de referência: Normal < ou = a 14 µg/dL.....30

Capítulo II – “Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B ao itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos”

Tabela 1. Valores de SDMA antes e após o tratamento em sete gatos submetidos ao tratamento ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea em associação ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018.....44

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I – “O uso da anfotericina B por via intralesional associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose felina: resultados e efeitos adversos”

Figura 1. Seis dos sete animais submetidos ao tratamento com associação terapêutica da anfotericina B por via intralesional e o itraconazol que alcançaram a cura clínica no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 1 com lesão nodular nasal antes e após três aplicações de anfotericina B por via intralesional. (C e D) Gato 3 com lesão nasal nodular nasal antes e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (E e F) Gato 4 com lesão nasal nodular nasal antes e após 3 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (G e H) Gato 5 com lesão nasal nodular e ulcerativa nasal antes e após 5 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (I e J) Gato 6 com lesão nasal nodular e ulcerativa em membro torácico antes e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (K e L) Gato 7 com lesão nasal nodular em orelha direita e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional.....31

Figura 2. Efeitos adversos locais apresentados pelo gato 5 submetido ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento da esporotricose no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. A) Lesão localizada em região nasal antes da aplicação da anfotericina B intralesional. B) Edema local imediato a aplicação da anfotericina B por via intralesional. C) Edema tardio após aplicação da anfotericina B por via intralesional. D) Formação de abscesso com fístula após aplicação da anfotericina B por via intralesional.....32

Capítulo II – “Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B por via subcutânea e itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos”

Figura 1. Três dos sete animais submetidos ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol que alcançaram a cura clínica no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 2 com lesão nodular nasal antes e após quatro aplicações de anfotericina B por via subcutânea. (C e D) Gato 1 com lesão nodular nasal antes e após quatro aplicações de anfotericina B por via subcutânea. (E e F). Gato 3 com lesão ulcerativa em membro torácico antes e após cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea.....45

Figura 2. Dois do sete gatos submetidos que receberam cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol e apresentaram remissão clínica significativa no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 4 com lesão nasal com aspecto nodular ulcerativa antes e após as cinco aplicações de anfotericina B pela via subcutânea. (C e D) Gato 5 com lesão nasal com aspecto nodular ulcerativa antes e após as cinco aplicações de anfotericina B pela via subcutânea.....46

Figura 3. A e B) Gato 6 com múltiplas lesões após receber cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol para tratamento da esporotricose felina no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. C) Análise histopatológica da pele revelando um processo inflamatório piogranulomatoso com presença de estruturas leveduriformes intralesionais (sugestivas de *Sporothrix* spp.). Coloração HE, objetivas 20X. D) Análise Histoquímica com coloração especial de PAS positiva para fragmento de pele. Evidenciando formas típicas e atípicas. Coloração PAS, objetiva 40X.....47

Figura 4. Gato 4 apresentando efeito adverso local submetido ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea para o tratamento da esporotricose no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. A) Formação de abscesso estéril secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea B) Formação de fístula em abscesso estéril e área de alopecia secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea. C) Cicatrização completa após formação de estéril secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea.....48

LISTA DE QUADROS

Capítulo II – “Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B por via subcutânea e itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos”

Quadro 1. Fluxograma sugerido para utilização de anfotericina B por via subcutânea para minimizar os riscos de injúria renal aguda em gatos com esporotricose.....49

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.1 Esporotricose	2
2.2 Aspectos Epidemiológicos	3
2.3 Esporotricose Felina	4
2.4 Diagnóstico	5
2.5 Aspectos Terapêuticos	6
2.5.1 Itraconazol	7
2.5.2 Anfotericina B	8
2.6 Injúria Renal Aguda	10
2.6.1 Enzima Urinária – GGT Urinária	11
2.6.2 Dimetilarginina Simétrica	12
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
3.1 Aspectos Éticos	13
3.2 Período de Realização	13
3.3 Localização do Estudo	13
3.4 Seleção dos Animais	13
3.5 Critérios de Inclusão para Grupo 1	13
3.6 Critérios de Inclusão para Grupo 2	13
3.7 Delineamento Experimental	14
3.7.1 Formulações Utilizadas	14
3.7.2 Protocolo de Tratamento Grupo 1	14
3.7.3 Protocolo de Tratamento Grupo 2	15
3.7.4 Fluidoterapia	15
3.7.5 Acompanhamento Clínico	15
3.7.6 Características Clínicas das Lesões	16
3.7.7 Desfecho Clínico	16
3.7.8 Acompanhamento Laboratorial	16
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	16
5. CAPÍTULOS	17
5.1 Capítulo I	17
5.2 Capítulo II	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
7. ANEXOS	58
7.1 Anexo I – CEUA	59
7.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
7.3 Anexo III – Fluxograma de Acompanhamento Clínico de ambos os grupos de gatos tratados com anfotericina B.....	61
7.4 Anexo IV – Ficha de Atendimento e Acompanhamento Grupo 1	62

7.5 Anexo V – Ficha de Atendimento e Acompanhamento Grupo 2	68
7.6 Anexo VI - Fluxograma de Acompanhamento Laboratorial de ambos os grupos de gatos tratados com anfotericina B.....	74

1. INTRODUÇÃO

A monoterapia com o itraconazol oral é o tratamento de escolha para o tratamento da esporotricose felina, entretanto alguns casos não apresentam resposta clínica satisfatória ou ocorre recidiva após alta médica. Alguns animais permanecem em tratamento por longo período com uso do itraconazol oral, apresentando persistência de lesões e acarretando em um tratamento de alto custo. Exames histopatológicos em gatos com esporotricose recorrente e refratária ao tratamento antifúngico oral detectam a presença do fungo em tecidos subjacentes a pele e até mesmo tecido ósseo. A anfotericina B é indicada para o tratamento de micoses sistêmicas e disseminada em gatos. A principal via de administração desse fármaco é endovenosa, porém o potencial nefrotóxico da anfotericina B diminui a sua utilização na rotina de tratamento das doenças fúngicas em cães e gatos. Assim, formas alternativas mais seguras de administração da anfotericina B, que é um antibiótico e com potente ação antifúngica, precisam ser investigadas como opção de tratamento para esporotricose em gatos. Especula-se que o uso da anfotericina B diluída em infusão subcutânea ou por via intralesional, tem sua absorção retardada para circulação sistêmica, e dessa forma evita que ocorra seu pico plasmático, que leva a nefrotoxicidade.

Os dados sobre o uso da anfotericina B por via intralesional e subcutânea em gatos é escasso, mas com resultados satisfatórios. Não há trabalhos que descrevam o acompanhamento da função renal em gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B por essas vias alternativas. A identificação de injúrias renais é uma medida importante para evitar a ocorrência de alterações irreversíveis com desenvolvimento e progressão da doença renal. Essa dissertação tem o objetivo de avaliar a efetividade do tratamento da esporotricose com o uso da anfotericina B pela via intralesional ou subcutânea associada ao itraconazol em gatos. E descrever os efeitos adversos clínicos e laboratoriais dos animais submetidos ao protocolo terapêutico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Esporotricose

A esporotricose é uma micose causada pelo *Sporothrix schenckii*. A doença geralmente está limitada aos tecidos cutâneo e subcutâneo, podendo ocorrer comprometimento linfático adjacente e assumir, em raros casos, uma forma disseminada e acomete principalmente os gatos, cães e o ser humano (SCHUBACH et al., 2012). *Sporothrix schenckii* é um fungo dimórfico. Em sua apresentação saprófita ou quando cultivado à 25°C, assume a forma filamentosa, caracterizada por hifas delgadas, hialinas e ramificadas, e os conídios são escuros ou hialinos e estão dispostos ao longo dessas hifas em uma aparência de buquê. Já a 37°C, na fase de levedura, as células são fusiformes e/ou ovais semelhantes a um “charuto”, com diâmetro de 2 a 6 µm, tal como se apresenta no tecido do hospedeiro acometido. Os fungos do complexo *Sporothrix schenckii* são geofílicos, considerados sapróbios de solo rico em matéria orgânica e celulose que crescem em locais de clima úmido e quente. É um fungo que já foi isolado em plantas, cascas de árvores, palhas, musgos, madeiras, grãos de trigo, arbustos, roseiras e solos (BARROS et al, 2011).

A infecção pode ocorrer diretamente pela inoculação traumática do agente etiológico na pele através de fragmentos vegetais ou material orgânico de solo contaminado ou indiretamente, pelo contato da pele lesada com matéria orgânica ou solo contaminado com o agente (SCHUBACH et al., 2012). Atualmente a transmissão zoonótica através de arranhadura, mordedura ou do contato com o exsudato das lesões de gatos infectados assume grande importância devido ao grande número de casos descritos no Brasil (BARROS et al., 2004; BARROS et al., 2008; GREMIÃO et al., 2017).

A partir de estudos baseados na genômica, informações sobre morfologia, nutrição e fisiologia, a espécie *S. schenckii* passou a ser considerada como um complexo de espécies crípticas. As espécies *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, e *S. globosa* são algumas das espécies deste complexo que são clinicamente importantes pelo potencial de virulência. Entretanto o diagnóstico das espécies só pode ser feito através de técnicas moleculares ainda não empregadas na rotina clínica (LOPEZ-BEZERRA et al., 2018). A caracterização fenotípica e molecular realizada em 47 amostras de gatos com esporotricose provenientes do Rio de Janeiro detectou *S. brasiliensis* como único agente etiológico por reação em cadeia da polimerase (PCR). Os testes fenotípicos identificaram as espécies como *S. brasiliensis* em 34 amostras apenas, o que enfatiza a importância e precisão da PCR (BOECHAT et al., 2018).

S. brasiliensis tem sido descrito como uma espécie emergente, altamente patogênica para humanos e animais, e com distribuição geográfica regional associada ao Brasil, principalmente no Rio de Janeiro (OLIVEIRA et al., 2011; RODRIGUES et al., 2013; LOPES-BEZERRA et al., 2018). *S. brasiliensis* apresenta de 96,9% a 100% de prevalência em gatos, e é a mesma espécie que tem sido isolada em humanos (RODRIGUES et al., 2013; BOECHAT et al., 2018).

Os fatores de virulência dos fungos do complexo *Sporothrix schenckii* parecem ser relacionados à produção de melanina, presença de antígenos e a capacidade de adesão ao hospedeiro (ALMEIDA-PAES et al., 2012; CASTRO et al., 2013). No Rio de Janeiro entre 1998 e 2008, foram isoladas 246 culturas do complexo *S. schenckii*, e *S. brasiliensis* foi identificado em sua grande maioria enfatizando seu potencial zoonótico (OLIVEIRA et al., 2011)

A transmissão zoonótica ocorre através de arranhadura, mordedura ou do contato com o exsudato das lesões de gatos infectados (BARROS et al., 2008). Um estudo demonstrou 23% de semelhança no agente isolado de lesões em gatos e humanos, destes, 45% dos pacientes alegaram que não houve nenhum tipo de traumatismo, mas desenvolveram a doença quando estavam tratando seus animais doentes (REIS et al., 2009). Os gatos saudáveis apresentam pouca importância na disseminação da esporotricose. Ao contrário, os gatos doentes, principalmente os que vivem em colônias, desempenham um importante papel na disseminação da esporotricose atribuído a colonização da cavidade oral pelo fungo (MACÊDO-SALES et al., 2018).

2.2.Aspectos Epidemiológicos

A exata prevalência da esporotricose é desconhecida, mas é relatada nas Américas (Brasil, Estados Unidos, Colômbia, Guatemala, México, Peru), na Ásia (China, Índia e Japão), Austrália e raramente na Europa (BARROS et al., 2011; CHAKRABARTI et al., 2015).

O Estado do Rio de Janeiro é hoje considerado uma área de hiperendêmica de esporotricose humana associada a transmissão por gatos infectados. Entre 1997 e 2011, 4.188 casos em humanos foram registrados na Instituto de Pesquisa Clínicas Carlos Chagas (atual Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas) da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro. Desde 1998, 244 cães foram diagnosticados até 2014 e 4.703 gatos até 2015. Entretanto, estes dados se referem ao registro de apenas uma instituição, sendo assim o número real de casos no estado do Rio de Janeiro é subestimado. Mesmo em outros estados onde se reportam a presença de esporotricose pela transmissão zoonótica e esporotricose felina, não há valores expressivos como no Rio de Janeiro (SILVA et al., 2012; GREMIÃO et al., 2017).

Durante anos a esporotricose foi considerada uma doença ocupacional de manipuladores da terra (SCHUBACH et al. 2012), hoje os trabalhadores que lidam com planta representam apenas 0,48% dos registros epidemiológicos no Rio de Janeiro (SILVA et al., 2012). Atualmente, a esporotricose humana acomete predominantemente mulheres, na faixa etária de 21 a 60 anos, dedicadas a atividades domésticas com hábito de cuidar de gatos com esporotricose. A epidemia de esporotricose no Rio de Janeiro é caracterizada pela transmissão zoonótica no ambiente domiciliar. O gato como fonte de infecção no ambiente domiciliar, foi declarado responsável em 80,3% dos casos de esporotricose humana (BARROS et al., 2008).

Contudo, a eliminação dos animais infectados não parece ser uma medida adequada para a contenção desta epidemia, e sim adotar medidas relacionadas à saúde pública e medicina do coletivo para controle desta zoonose (BARROS et al., 2010). A esporotricose humana passou a ser uma doença de notificação obrigatória pela resolução SES-RJ nº 674 de 12 de julho de 2013, e também a esporotricose felina através da portaria GM/MS nº 1.271 de 6 de junho de 2014, Cap. I, art 2º, parágrafo IV.

2.3.Esporotricose felina

Os felinos são muito susceptíveis ao fungo *S. schenckii* devido às suas características comportamentais, sejam elas: seu instinto de caça, esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, ou ainda seus hábitos higiênicos (SCHUBACH et al., 2012). Os gatos adultos, não castrados e, principalmente, com acesso irrestrito à rua são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do agente no ambiente (MADRID et al., 2012).

A esporotricose felina pode se apresentar na forma clínica cutânea, cutâneo-linfática e disseminada (LIORET et al., 2013). No entanto, a utilização dessa classificação torna-se difícil visto que os gatos podem apresentar mais de uma forma da doença concomitantemente. A esporotricose felina apresenta um amplo espectro clínico, variando desde uma infecção subclínica, passando por lesão cutânea única até formas múltiplas e sistêmicas fatais, acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, principalmente as manifestações respiratórias (SCHUBACH et al., 2004), e o envolvimento do sistema linfático, podendo ser ou não aparente durante o exame clínico. Em gatos, o envolvimento linfático e a extensão das lesões podem não ser clinicamente evidentes, mas após necropsia, esse acometimento é demonstrado por meio do exame histopatológico (GREMIÃO et al., 2014). A presença de *S. schenckii* no sangue foi detectada em gatos apresentando lesões cutâneas localizadas ou múltiplas, com ou sem sinais indicativos de envolvimento sistêmico (SCHUBACH et al., 2003a).

As lesões ocorrem mais comumente no aspecto distal dos membros, na cabeça ou na base da cauda. O quadro inicial pode assemelhar-se a feridas resultantes de brigas, abscessos, lesões de celulite ou com tratos fistulosos que não respondem à antibioticoterapia. Esse quadro pode evoluir para lesões ulceradas, crostosas e com exsudatos purulentos. Nos casos mais graves, pode ocorrer a disseminação do fungo (pulmões, fígado, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, olhos, baço, articulações, rins, mama e linfonodos), levando à letargia, prostração, anorexia e hipertermia (SCHUBACH et al., 2012; LIORET et al., 2013). Embora muitos casos de lesões cutâneas generalizadas se agravem por propagação hematogênica, a disseminação pode ocorrer durante o processo de autolimpeza do pelame (LIORET et al., 2013).

A presença de sinais respiratórios é frequente em gatos com esporotricose, principalmente espirros, os quais podem estar associados a lesões localizadas na região nasal, inclusive em mucosa. A presença desses sinais respiratórios pode preceder a observação de lesões cutâneas em gatos (SCHUBACH et al., 2004), além de estarem associados à falha terapêutica e óbito (PEREIRA et al., 2010).

As principais alterações hematológicas e bioquímicas descritas em gatos são anemia, leucocitose com neutrofilia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia (SCHUBACH et al., 2004). Em gatos com esporotricose co-infectados ou não com os vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e da Leucemia Felina (FeLV), não foram observadas diferenças significativas quanto a resposta terapêutica (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2010). Atualmente acredita-se que o controle da infecção de helmintos em gatos com esporotricose poderia balancear a resposta imune e contribuir para reduzir o potencial zoonótico do fungo (GREMIÃO et al., 2017).

2.4.Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da esporotricose é baseado no isolamento em cultivo e identificação do *Sporothrix spp.* Diversas amostras biológicas podem ser coletadas e utilizadas para o isolamento do fungo de acordo com o tipo e a localização da lesão. São elas: secreção nasal e exsudato de lesões cutâneas ou mucosas obtidas através de um “swab” estéril (SCHUBACH et al., 2003b; SILVA et al., 2008), fragmentos de lesões cutâneas ou mucosas obtidos por biopsia (SCHUBACH et al., 2004) e sangue (SCHUBACH et al., 2003a). O cultivo é realizado inicialmente em meio de ágar Sabouraud dextrose ou ágar Mycosel a 25°C. Após o crescimento do fungo na forma filamentosa, este é inoculado em meio de infusão de cérebro e coração a 37°C visando conversão para forma de levedura (SCHUBACH et al., 2012).

Em gatos com esporotricose o diagnóstico através do exame citopatológico (Método Panótico Rápido) ganhou espaço nos últimos anos por ser um método prático, rápido, de baixo custo com alta sensibilidade que varia de 84,9% a 91,3% (SILVA et al., 2015; SILVA et al., 2018). Outros métodos como o exame histopatológico e de imunohistoquímica anti-*Sporothrix* (IHQ) podem ser utilizados para o diagnóstico desta micose. O exame histopatológico na coloração de Grocott e a IHQ apresentam uma sensibilidade de 87% e 88,6% respectivamente. A associação das três últimas técnicas quando aplicadas juntas apresentam uma sensibilidade de 97,8% para o diagnóstico (SILVA et al., 2018).

O uso de um ensaio imuno-enzimático (“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”), um método de fácil realização, rápido e de baixo custo para o diagnóstico da esporotricose em gatos, apresentou alta sensibilidade e especificidade, porém, sua aplicação na rotina diagnóstica ainda não foi estabelecida (FERNANDES et al., 2011). Outros métodos diagnósticos incluem a detecção molecular de *S. schenckii*, utilizada em casos de culturas negativas devido à baixa carga fúngica ou infecções secundárias (REIS et al., 2009).

O diagnóstico diferencial da esporotricose felina deve incluir outras infecções fúngicas como a criptococose e a histoplasmose, neoplasias, doenças imunomediadas, doenças alérgicas e infecções bacterianas (SCHUBACH et al., 2012).

2.5.Aspectos Terapêuticos

Nos dois maiores estudos sobre terapêutica da esporotricose realizados no Rio de Janeiro foram utilizadas opções terapêuticas como itraconazol, cetoconazol, terbinafina, itraconazol associado ao fluconazol, e itraconazol associado a terbinafina (SCHUBACH et al 2004 ; PEREIRA et al., 2010).

O itraconazol é o fármaco de escolha para o tratamento da esporotricose felina, é mais efetivo e seguro quando comparado a outros antifúngicos orais (SCHUBACH et al., 2004; PEREIRA et al., 2010). A dificuldade na administração de medicamentos por via oral aos gatos domésticos, a falta de condições para manter os animais confinados, além dos gastos com transporte urbano e a dificuldade para transportar os animais em veículos coletivos podem explicar parcialmente o grande percentual de abandonos e mortes relatados. A aquisição do tutor ao tratamento é uma dificuldade devido ao longo período, frequentemente gerando abandono ao mesmo e solicitação de eutanásia pelo proprietário, e em geral esse abandono à terapêutica ocorre quando os animais já apresentam melhora aparente das lesões cutâneas (CHAVES et al., 2013).

A anfotericina B é indicada para o tratamento de micoses sistêmicas em cães e gatos

(GREENE & CALPIN, 2012). É utilizada nos casos de esporotricose humana não responsivos à terapêutica convencional (KAUFFMAN, 2007). Entretanto, o seu potencial de nefrotoxicidade e o óbito de gatos tratados com a anfotericina B por via endovenosa para esporotricose desestimulam seu uso (GREENE & CALPIN, 2012).

A esporotricose nasal representa a maioria dos casos clínicos refratários a tratamentos e recidivantes em gatos (REIS et al., 2012; GREMIÃO et al., 2015). Na análise histopatológica da região nasal de 33 gatos com esporotricose nasal, 100% da mucosa nasal apresentaram intenso infiltrado inflamatório. As espécies do gênero *Sporothrix* estão presentes em até 68,8% na mucosa respiratória, 23,5% na cartilagem hialina vestibular e 41,2% em mucosa da concha nasal. Esses dados indicam que as lesões localizadas na região nasal dos gatos com esporotricose são de difícil tratamento. Assim, a gravidade e a extensão das lesões podem dificultar sua cura (GREMIÃO et al., 2015).

As vias alternativas de aplicação intralesional e subcutânea de anfotericina B têm sido utilizadas para resolução da esporotricose refratária em gatos com ausência de efeitos sistêmicos (GREMIÃO et al., 2009; GREMIÃO et al., 2011). A lenta absorção do fármaco, evita pico plasmático, assim como a alta concentração tecidual parece promover a eficácia e poucos efeitos deletérios nos rins (MALIK et al., 2001). A associação da anfotericina B ao itraconazol tem se mostrado um protocolo de tratamento promissor nos casos refratários, todavia ainda há carência na descrição de dados laboratoriais a respeito de possível injúria renal que pode ocorrer nestes animais (GREMIÃO et al., 2009; RODRIGUES, 2009; GREMIÃO et al., 2011).

A remoção cirúrgica das lesões, a criocirurgia associada ao itraconazol, e a termoterapia local também pode ser considerada como opções terapêutica para esporotricose felina (PEREIRA et al., 2009). A hipertermia local foi descrita com sucesso em um gato com lesão única (HONSE et al., 2010); a criocirurgia em associação ao itraconazol mostrou-se efetiva e parece diminuir o tempo de tratamento em comparação ao uso exclusivo do fármaco para o tratamento da micose (SOUZA et al., 2016). Um gato com lesão na bolsa escrotal há cinco meses tratado com itraconazol, sem apresentar remissão clínica, foi submetido ao tratamento cirúrgico e obteve sucesso no tratamento (GREMIÃO et al., 2006).

2.5.1 Itraconazol

O itraconazol é um azólico e seu mecanismo de ação está baseado na inibição da biossíntese do ergosterol, que é importante para a integridade e a manutenção da função da membrana celular dos fungos. A atividade antifúngica desse fármaco é primariamente

fungistática, podendo ser fungicida em doses elevadas. A ação fungicida requer concentrações elevadas e, por este motivo, se não for administrada a dose fungistática por tempo suficiente, podem ocorrer recidivas. Embora apresente alta afinidade e seletividade pelas enzimas do citocromo celular fúngico, o itraconazol apresenta potencial hepatotóxico, sendo recomendado o monitoramento das enzimas hepáticas durante o tratamento. A absorção do itraconazol, por via oral, é altamente dependente do pH gástrico, sendo recomendada a sua administração juntamente com as refeições. Sua administração com fármacos que reduzem a acidez estomacal como antagonistas dos receptores H₂ ou bloqueadores da bomba de prótons, devem ser evitados (GREENE & CALPIN, 2012).

O tempo de tratamento é prolongado e a administração do fármaco deve ser mantida por no mínimo um mês após a cura clínica em gatos (LIORET et al., 2013). Já foi descrita a taxa de cura clínica da esporotricose felina variando entre 25,4% a 96,15% em gatos tratados com itraconazol com ou sem associação a outros fármacos, mas a presença de efeito adverso pode ocorrer em até 50% dos casos (SCHUBACH et al., 2004; REIS et al., 2012; REIS et al., 2016). Pereira e colaboradores em (2010) relataram a cura clínica em 38,3% dos gatos tratados com itraconazol oral 30-100 mg a cada 12 ou 24 h (8,3-27,7mg/kg/dia). O tempo mediano de tratamento até a cura clínica foi de 26 semanas e 30,9% dos gatos apresentaram efeitos adversos gastrintestinais.

A região nasal nos felinos, além de não possuir um suprimento sanguíneo rico, também não apresenta tecido mole próximo para facilitar a reconstrução em procedimentos cirúrgicos, dificultando a cura de infecções localizadas nesta região (Malik et al., 2004). Há relato de caso de um felino com esporotricose tratado com itraconazol via oral na dose de 10mg/kg/dia por um período de quatro anos sem resposta clínica satisfatória (Crothers et al., 2009).

2.5.2. Anfotericina B

A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico, com atividade antifúngica, obtido do *Actinomiceto streptomyces nodosus*. Tem sido indicada para o tratamento de micoses causadas por *Histoplasma spp.*, *Cryptococcus spp.* e *Sporothrix spp.* O mecanismo de ação da anfotericina B se dá pela sua interação com o ergosterol, esteroide constituinte exclusivo da parede celular fúngica, levando à formação de poros através das membranas lipídicas. Assim a alteração da permeabilidade celular provoca um desequilíbrio eletrolítico e homeostático, resultando na inibição do crescimento e eventualmente em morte celular. Além do efeito antifúngico, a anfotericina B apresenta ação imunoestimulante, aumenta a resistência do hospedeiro à infecção e pode incrementar as propriedades fungicidas dos macrófagos. A

anfotericina B é irritante quando administrada pela via intramuscular e pouco absorvida no trato gastrointestinal, sendo a principal via de administração é a endovenosa (GREENE & CALPIN, 2012). O uso de anfotericina B por via endovenosa em gatos geralmente é acompanhado de efeitos nefrotóxicos (MALIK et al., 2001).

A anfotericina B encontra-se disponível para injeção como um pó liofilizado estéril e as preparações endovenosas convencionais contém anfotericina B liofilizada combinada ao desoxicolato e tampão fosfato (GREENE & CALPIN, 2012). Após a reconstituição, as soluções concentradas (5 mg/mL) em água para injetáveis, mantém sua potência durante 24 horas ou por uma semana sob refrigeração, se protegidas da luz conforme recomendações do fabricante. Após a diluição a mesma pode ser congelada sem que ocorra perda em sua eficácia por até quatro semanas. A dose de anfotericina B utilizada por via subcutânea utilizada é de 0,5 a 0,8 mg/kg de duas a três vezes na semana, associada a fluidoterapia subcutânea (MALIK et al., 2001). Pela via intralesional a dose pode variar de 0,5 a 1,5mL de anfotericina B na concentração de 5mg/mL (GREMIÃO et al., 2011)

A maior parte do fármaco é metabolizada localmente nos tecidos e parcialmente no fígado. A excreção é biliar (15%) e renal (4-5%), podendo ser detectada na urina por até sete semanas após a suspensão da terapia. A meia vida deste fármaco é cerca de 15 dias e durante o tratamento o surgimento de resistência é raro. Entretanto, recidivas podem ocorrer quando seu uso é descontinuado (GREENE & CALPIN, 2012).

O tratamento com anfotericina B endovenosa quase sempre resulta em algum grau de disfunção renal, comprovada através de achados laboratoriais. O mecanismo preciso do efeito da anfotericina B nas células renais permanece incerto, mas parece ser devido a uma lesão tubular direta através do efeito vasoconstritor nas arteríolas renais levando à redução do fluxo sanguíneo tubular e glomerular. Assim, para minimizar os riscos de efeitos nefrotóxicos a dose semanal não deve exceder de 1,6 mg/kg (MALIK et al., 2001).

Para contornar estes problemas foram desenvolvidas as formulações lipídicas de anfotericina B menos tóxicas. Três dessas formulações estão disponíveis para o uso médico: lipossomal, em dispersão coloidal e em complexo lipídico. O custo do tratamento com essas formulações lipídicas é alto, o que limita seu uso clínico em animais (GREENE & CALPIN, 2012).

Malik e colaboradores em 2001 recomendam infusões subcutâneas de anfotericina B na dose de 0,5 a 0,8 mg/kg diluída em 400 mL de NaCl 0,45% e glicose 2,5%, associada a antifúngicos orais. Este protocolo é mais conveniente e efetivo para terapia de longa duração principalmente quando comparado à infusão intravenosa, uma vez que o acesso venoso pode

tornar-se limitado. Os mesmos autores relatam que a via SC implica na absorção gradual do fármaco na circulação sanguínea, evitando que a mesma atinja níveis séricos elevados, diminuindo com isso as chances do aparecimento de efeitos tóxicos e permitindo a utilização de doses mais elevadas que as utilizadas pela via intravenosa, as quais teriam efeito prolongado no plasma.

A associação de itraconazol oral (100 mg/dia) e anfotericina B 0,5 mg/kg via SC, na frequência semanal, foi utilizada no tratamento de 17 gatos com esporotricose refratária ao tratameto com azólicos. A cura clínica ocorreu em 35,3% dos casos e a formação de abscesso estéril local ocorreu em 23,5% (RODRIGUES, 2009).

O uso de vias alternativas de aplicação da anfotericina B como a via subcutânea e a via intralesional têm se mostrado boa alternativa para o tratamento de esporotricose em gatos (RODRIGUES, 2009; GREMIÃO et al., 2009; GREMIÃO et al., 2011). Em 22 gatos tratados com anfotericina B por via intralesional (IL) em associação com itraconazol oral, a taxa de remissão clínica foi de 84,6%, e os animais não demonstraram sinais nefrotoxicidade (GREMIÃO et al., 2011).

2.6. Injúria Renal Aguda

A injúria renal aguda é definida pelo desenvolvimento de uma azotemia aguda sobreposta à incapacidade de concentração urinária. As principais causas de injúria renal aguda são tóxicas, isquêmicas, e infecciosas. As células renais tubulares são as mais afetadas devido à sua alta taxa metabólica. A injúria renal aguda geralmente é reversível, mas em alguns casos, a lesão tubular pode ser grave a ponto de ser irreversível. Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento da injúria renal aguda incluem desidratação, doença renal preexistente, idade avançada, desequilíbrio eletrolítico, administração de fármacos nefrotóxicos, baixo débito cardíaco, anestesia e disfunção de múltiplos órgãos. A detecção precoce da injúria renal aguda facilita a intervenção apropriada que pode parar ou atenuar injúria nas células tubulares e o desenvolvimento de uma insuficiência renal aguda estabelecida (GUESS & GRAUER, 2017).

O sistema de estadiamento para doença renal crônica (DRC) da *IRIS* (Sociedade Internacional de Interesse Renal) foi desenvolvida como um consenso esquemático para promover mais uniformização na caracterização e reconhecimento da DRC em animais. Dessa maneira, promove o entendimento da fisiopatologia da DRC, facilita sua avaliação e o seu manejo. Uma adaptação com a mesma abordagem esquemática foi realizada para classificar a gravidade da injúria renal aguda em cães e gatos. Assim torna-se mais fácil a identificação do momento em que está o curso da doença, além de prever alterações como condição de piora,

melhora ou evolução do quadro para DRC. A classificação da injúria renal aguda para cães e gatos é baseada na creatinina e formação de urina e terapia de substituição (formas de diálise e transplante renal) (ELLIOTT & COWGILL, 2017).

A concentração plasmática de creatinina é determinada pelo balanço entre a produção diária da creatinina endógena, que é proporcional à massa muscular, e sua excreção diária. Em cães e gatos, a excreção da creatinina é realizada exclusivamente pela filtração glomerular. De maneira individual, a perda de massa muscular associado à idade ou a doenças crônicas alteram a produção diária de creatinina. No entanto o fato da produção diária de creatinina ser razoavelmente constante, o principal fator que causa alteração na creatinina plasmática são alterações na TFG. Entretanto, suas concentrações séricas mantêm-se na faixa de normalidade até que mais de 66% dos néfrons passem a ficar afuncionais, ou seja, trata-se de um marcador específico, mas de baixa sensibilidade para o diagnóstico de lesão renal aguda, caracterizando-se como um marcador tardio (GRAUER, 2005). Atualmente, pela classificação da *IRIS*, cães e gatos com aumento progressivo (de hora em hora ou diário) da creatinina sérica em um intervalo de maior ou igual a 0,3 mg/dL mesmo sem azotemia, são classificados como grau 1 de injúria renal aguda (ELLIOTT & COWGILL, 2017).

2.6.1 Enzima Urinária – GGT urinária

A gama glutamiltransferase (GGT) é uma enzima urinária que vem sendo estudada há muito tempo, e apresenta concentração máxima nas células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais e alça de Henle dos Néfrons. Normalmente, aumento de duas a três vezes em relação ao valor basal indica lesão do epitélio tubular renal. Desta forma, a GGT urinária fornece informações importantes sobre a progressão da lesão tubular. Seu aumento também pode estar relacionado à lesão glomerular grave, permitindo o aumento da filtração das enzimas séricas. Em vários estudos realizados, a GGT urinária revelou alterações antes mesmo das alterações encontradas na bioquímica sérica (ureia e creatinina), revelando assim um importante marcador da progressão da lesão tubular (ALMEIDA, 2014).

Em cães, as enzimas urinárias têm sido primariamente utilizadas na avaliação de nefrotoxicidade aguda por serem testes sensíveis e não invasivos de lesão tubular renal. O aumento na atividade de enzimas urinárias foi observado em nefropatias induzidas pela gentamicina, mesmo quando os testes de função renal são normais, o que sugere que as enzimas urinárias podem ser úteis na detecção de lesões renais precoces (VEADO et al., 2010).

Em cães com nefrotoxicidade induzida por gentamicina, a elevação da atividade da GGT urinária antecedeu elevações de ureia e creatinina (VEADO et. al., 2010). Já em cães com lesão

renal induzida por anfotericina B, a GGT urinária não teve eficiência como marcador de injúria precoce (SANTIN et al., 2006). Santin e Colaboradores em (2006), ao pesquisarem a atividade da GGT urinária em cães sadios submetidos à terapia com anfotericina B, relataram que esta enzima não foi eficaz para o diagnóstico precoce de lesão renal. Entretanto, os valores de referência utilizados foram de 13 a 92 UI/L, limites muito amplos que dificultam a correta interpretação dos resultados.

Os valores de referência para a GGT urinária de cães e gatos situam-se entre 13 a 92 UI/L (De SCHEPPER et al., 1989) e $19,4 \pm 10,3$ UI/L (MATSUOKA, 1995), respectivamente. Em cães, a enzima apresenta atividade estável por até 10 dias após a colheita, se a amostra for acondicionada em temperaturas entre 2 e 8 °C e 15 e 30 °C.

2.6.2. Dimetilarginina Simétrica

A dimetilarginina simétrica (SDMA), um biomarcador sérico da função renal, é um aminoácido residual da proteólise intracelular que se forma a partir da metilação da L-arginina. O SDMA é excretado pelos rins e reflete com maior acurácia a taxa de filtração glomerular em cães e gatos (HALL et al., 2014; YERRAMILLI et al., 2014; NABITY et al., 2015; HALL et al., 2016) O único teste comercialmente validado para uso em cães e gatos é o teste SDMA da IDEXX laboratório (NABITY et al., 2015; RELFORD et al., 2016)

O SDMA aumenta quando 25% da função renal é perdida (NABITY et al., 2015), o que faz do SDMA um teste mais confiável e precoce em avaliar injúria renal aguda ou ativa e na doença renal crônica (NABITY et al., 2015, HALL et al., 2014a; HALL et al., 2016). A creatinina não consegue identificar problemas até em torno de 75% da função renal estar perdida (HALL et al., 2014a; HALL et al., 2016). A condição corporal, idade, doenças causam menor impacto sobre valores de SDMA comparado a creatinina. O SDMA não é afetado pela perda de massa corpórea, tornando-o mais confiável para avaliação da função renal em animais com doença renal crônica e outras condições que resultam em ganho e perda de musculatura, tal como hipertireoidismo (HALL et al., 2014b; HALL et al., 2015).

O estadiamento da DRC pela IRIS é baseado atualmente nas concentrações de creatinina no sangue, mas há indicações de que um aumento na concentração de SDMA no soro ou plasma sanguíneo acima de 14 mg/dL sugere uma redução da função renal e pode ser uma razão para considerar a DRC em gatos com valores de creatinina $<1,6$ mg/dL (SPARKERS et al., 2016).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Aspectos éticos

Os procedimentos efetuados no estudo foram devidamente aprovados pela Comissão de Ética do Uso de Animais da presente instituição sob protocolo de número 1562020617 (Anexo 1). Todos os tutores foram informados sobre os procedimentos realizados, bem como os efeitos dos protocolos utilizados por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

3.2. Período de Realização

O presente estudo foi realizado no período de março de 2017 a setembro de 2018.

3.3. Localização do estudo

O presente estudo foi realizado no Setor de Felinos do Hospital Veterinário de Pequenos Animais da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

3.4. Seleção dos animais

No presente estudo foram incluídos 14 gatos com esporotricose refratária ou recorrente, diagnosticados por meio de cultura fúngica. Estes animais foram divididos em dois grupos com sete animais cada um, de acordo com os critérios de inclusão e submetidos a tratamentos distintos.

3.5. Critérios de Inclusão para grupo 1

Felinos de ambos os sexos, sem distinção de raça, com lesão única e localizada, com ou sem acometimento de mucosa nasal, refratários ao tratamento com itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas, ou com recidiva do quadro clínico após a alta médica.

3.6. Critérios de Inclusão para grupo 2

Felinos de ambos os sexos, sem distinção de raça, com lesão única ou múltipla, com ou sem acometimento de mucosa nasal, refratários ao tratamento com itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas, ou com recidiva do quadro clínico após a alta médica.

O caso refratário foi considerado naquele animal que foi submetido ao tratamento prévio com itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas por um período mínimo de oito semanas de tratamento e não houve resposta clínica satisfatória das lesões (GREMIÃO

et al., 2011). O caso de recidiva foi considerado naquele animal em que houve o reaparecimento da lesão no mesmo local, confirmado por meio de cultura fúngica, após receber alta pela cura clínica.

3.7.Delineamento experimental

3.7.1. Formulações utilizadas

A formulação utilizada foi a anfotericina B com desoxicolato de sódio. A anfotericina B 50 mg de Pó Liófilo + Solução Diluente (Anfotericina B, Cristália, Brasil) foi armazenada em refrigeração como preconizado. A reconstituição da anfotericina B 50 mg foi realizada com 10 ml de água para injeção (concentração final de 5mg/ml) no momento da sua aplicação. Após a reconstituição, de forma asséptica, o volume final da solução foi aspirada com seringas descartáveis de 1ml, armazenada e congelada por até quatro semanas, para otimizar a duração e utilização do fármaco sem perda detectável da efetividade (MALIK et al., 2001). A anfotericina B congelada na seringa foi descongelada em temperatura ambiente e aplicada imediatamente. Após quatro semanas de reconstituição e congelamento as seringas com anfotericina B não utilizadas foram descartadas.

O itraconazol oral utilizado por todos os animais foi de uso industrializado, e não foi aceito o uso de medicamento de farmácia de manipulação.

3.7.2. Protocolo de tratamento grupo 1

O tratamento do grupo 1 consistiu na aplicação de anfotericina B por via intralesional associada ao itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. A dose máxima utilizada de anfotericina B foi de 5 mg/gato (1ml) por via intralesional, sem exceder a dose acumulativa de 1,6 mg/kg semanal. A dose utilizada nas lesões menores não atingiram a volume máximo da dose total. Entretanto o volume infiltrado foi o suficiente para intumescer a lesão. A infiltração foi realizada diretamente sob a lesão, com agulha 13 x 4,5 mm (26 G 1\2), e movimentada em direções diferentes para assegurar sua completa infiltração. Foram realizadas no máximo cinco aplicações intralesionais com intervalo mínimo de sete dias entre elas. Os animais foram anestesiados a cada aplicação intralesional da anfotericina B. O protocolo anestésico adotado foi: a medicação pré anestésica cloridrato de petidina (Dolosal, Cristália, Brasil) na dose de 4 mg/Kg por via intramuscular e indução e manutenção anestésica com propofol (Provive 1%, Claris, Brasil) na dose inicial de 5 mg/Kg (IV). A administração do itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas foi realizado concomitante durante todo tratamento com a anfotericina B, e mantido por mais 30 dias após o término das aplicações.

3.7.3. Protocolo de tratamento grupo 2

O protocolo de tratamento do grupo 2 consistiu na aplicação de anfotericina B por via subcutânea, região dorsal entre as escapulas, associada ao itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. A dose de anfotericina B utilizada foi de 0,8 mg/kg por via subcutânea. Foram realizadas no máximo cinco aplicações e o período de intervalo mínimo entre as aplicações foi de sete dias. A solução cristalóide glicofisiológica (dextrose 5% e NaCl 0,9%) foi utilizada para infusão subcutânea da anfotericina B. Um circuito formado com fluido, equipo macrogotas com injetor lateral e scalp 19 G foi utilizado para a aplicação subcutânea da anfotericina B. Após o cálculo da dose de cada paciente, o volume da medicação foi aplicado no injetor lateral do equipo, enquanto o volume de 200ml da solução glicofisiológica era administrado. A administração do itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas foi realizado concomitante durante todo tratamento com a anfotericina B, e mantido por mais 30 dias após o término das aplicações.

3.7.4. Fluidoterapia

Os dois grupos de animais foram submetidos à fluidoterapia por via subcutânea com objetivo de renoproteção após a aplicação da anfotericina B por três dias consecutivos. O fluido realizado em ambos os grupos foi a solução cristalóide NaCl 0,9%, e o volume aplicado foi de 100 ml para gatos com até seis quilogramas e 150 ml para gatos acima deste peso corporal (SPARKES et al., 2016).

3.7.5. Acompanhamento clínico

O mesmo Médico Veterinário foi responsável pela condução de todo tratamento. Os animais foram avaliados duas vezes na semana durante todo o tratamento com a anfotericina B. Em uma primeira visita semanal foi coletado sangue e urina para realização dos exames laboratoriais, e na segunda visita da mesma semana foi realizada uma avaliação clínica completa com objetivo de acompanhar a evolução do tratamento. Trinta dias após a última aplicação de anfotericina B uma nova reavaliação clínica foi realizada para determinar o desfecho do tratamento (Anexo III). O acompanhamento da (s) lesão (ões) foi realizado através de registro fotográfico semanal até o final do tratamento. Todas as imagens foram armazenadas para posterior demonstração da resposta e evolução clínica com o tratamento proposto. Todos os animais foram acompanhados quanto à variação de peso durante o tratamento com a anfotericina B. E foram registrados os efeitos adversos locais, em todos os momentos de

aplicação da anfotericina B. Todos os animais que receberam alta médica foram acompanhados através de contato telefônico ou consultas por no mínimo três meses após a última aplicação da anfotericina B. Foram utilizadas fichas para o acompanhamento clínico em ambos os grupos (Anexo IV e V).

3.7.6. Característica clínica das lesões

As lesões apresentadas por todos os gatos foram analisadas de acordo com seu aspecto clínico (nodular, ulcerada ou nodulares e ulcerada), localização e número de lesões para posterior análise de dados.

3.7.7. Desfecho clínico

No presente estudo a cura clínica, a remissão clínica ou a falha terapêutica foram os possíveis desfechos clínicos definidos. A definição de cura clínica neste estudo consistiu na cicatrização completa da (s) lesão(ões) e remissão de sinais clínicos respiratórios (quando presente) 30 dias após a última aplicação de anfotericina B quando foi suspenso o uso do itraconazol oral. A definição de remissão clínica neste estudo consistiu na melhora clínica, entretanto sem cicatrização completa da lesão (ões), necessitando do uso de itraconazol oral por mais de 30 dias após última aplicação de anfotericina B. E a falha terapêutica foi considerada quando não houve resposta clínica satisfatória com as cinco aplicações propostas em ambos os grupos.

3.7.8. Acompanhamento laboratorial

A avaliação laboratorial foi a mesma em ambos os grupos. Antes de iniciar ao tratamento com a anfotericina B, e sempre precedendo a próxima aplicação, todos os animais foram submetidos, em jejum alimentar de 12 horas, a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma pelo método automatizado (pocH 100 iV Diff – Sysmex) e Microscopia Óptica; ureia, creatinina sérica, aminotransferase – ALT e albumina pelo método automatizado (Biosystems A15); avaliação de densidade urinária; dosagem da atividade da GGT urinária (método cinético); e relação proteína creatinina urinária. Esses exames também foram realizados em até uma semana após a última aplicação de anfotericina B e após 30 dias do término do protocolo de tratamento. A dosagem sérica da dimetilarginina simétrica (IDEXX SDMA TM) foi realizada antes e após o protocolo de tratamento (Anexo VI)

Os momentos de realização de exames laboratoriais foram denominados de acordo com cada momento de aplicação da anfotericina B para posterior análise estatística. O M0 foi o

momento antes de iniciar o protocolo com a anfotericina B, o M1, o M2, o M3, o M4, o M5 e o Mf foram respectivamente o momento após a primeira, após a segunda, após a terceira, após a quarta, após a quinta e trinta dias após a última aplicação de anfotericina B.

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A localização e o aspecto clínico da lesão, o número total de aplicações, os efeitos adversos locais e o desfecho clínico final foram as variáveis da base de dados submetidos a uma análise exploratória. As variáveis como o peso, o valor de SDMA, o valor da creatinina sérica, densidade urinária, relação proteína creatina urinária, GGT urinária, albumina, ALT tiveram seus valores determinados em cada momento do tratamento e posteriormente submetidas a uma análise exploratória e ao teste não-paramétrico de Friedman. O nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado foi o SPSS versão 18.

5. CAPÍTULOS

Os resultados desta dissertação serão apresentados na formato de dois artigos científicos. Cada capítulo corresponde a um dos artigos. O capítulo I foi redigido no formato da revista *Acta Scientiae Veterinariae* (ISSN 16793-216). E o capítulo II foi redigido no formato da revista *Pesquisa Veterinária Brasileira* (ISSN 0100-736X).

5.1 Capítulo I – O Uso da Anfotericina B por via Intralesional Associada ao Itraconazol no Tratamento da Esporotricose Felina: Resultados e Efeitos Adversos.

Carla Regina G. R. Santos¹ Sheila Lima e Silva² Mariana Palha de Brito Jardim¹ Lara Patrícia Santos Carrasco³ Ana Beatriz M. Fonseca⁴ Heloísa Justen M. de Souza⁵

¹ Mestranda do PPGMV, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

² Residente de segundo ano de Clínica Médica dos Gatos Domésticos, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

³ Doutoranda do PPGMV, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

⁴ Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense – UFF, Niterói, RJ, Brasil

⁵ Professora Associada da Disciplina de Patologia Cirúrgica, Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – UFRRJ, Seropédica, RJ, Brasil

ABSTRACT

Background: Monotherapy with oral itraconazole is the treatment of choice for feline sporotrichosis, however, some cases do not present a satisfactory clinical response or recurrence occurs after medical discharge. The use of intralesional amphotericin B associated with itraconazole is a therapeutic possibility for sporotrichosis in cats. However, there are few data in the literature on the efficacy and adverse effects of using amphotericin B used in this route of administration. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of the combination of amphotericin B intralesional to oral itraconazole in cats with resistant sporotrichosis or recurrent symptoms. As well as describe the adverse effects of this therapeutic association.

Materials, Methods & Results: Seven cats cared for at the Feline Sector of the UFRRJ HVPA were included in the study. As inclusion criteria, the animals presented a single localized lesion with or without involvement of the nasal mucosa and refractory to treatment with itraconazole at a dose of 100 mg / cat orally every 24 hours or recurrence of the clinical condition after discharge doctor. All animals were submitted to weekly application of amphotericin B by intralesional route under chemical containment. Itraconazole was performed throughout the protocol with amphotericin B and maintained for a further thirty days after the end of it. The animals were monitored weekly and submitted to clinical and laboratory examination. Among the tests performed the serum SDMA was performed before and after treatment with amphotericin B. Of the seven cats, three were females and four males, and only one male cat was not castrated. Only one animal was positive for the immunodeficiency virus. Five of the seven cats presented lesions in the nasal region with 71.4% of nodular lesions. A minimum of three applications and a maximum of 5 applications of amphotericin B were performed. The maximum volume used per application was 1ml (5mg / cat) of amphotericin B. The clinical cure occurred in 85.7% (6/7). Adverse effects at the site of application were: site discomfort at the time of application, immediate local edema, late local edema, and sterile abscess. No significant variation was found in the weight of cats during treatment with $p > 0.05$. And no significant variations were found in the values of urea, creatinine, ALT, albumin, urinary GGT, PRCU, urinary density with $p > 0.05$. SDMA increased in only one animal after treatment with amphotericin B. No animal developed acute renal injury at the end of treatment.

Discussion: The location of the lesions were head and thoracic limbs which goes according to the most common location of sporotrichosis in cats. The behavioral characteristics of the felines, mainly the fights by territories, favor the affection of these regions. The therapeutic association used in this study showed to be a good therapeutic possibility for the treatment of sporotrichosis refractory to monotherapy. However the number of local adverse effects should be considered before starting treatment. Discomfort at the time of application even with sedation of the animals indicates that the application of amphotericin B IL is painful and requires a deeper anesthetic plan or the concomitant use of a local anesthetic should be

evaluated. Although there were no significant variations in laboratory tests, the use of this drug should not be performed without systematic laboratory follow-up.

Keywords: felines, *Sporothrix schenckii* complex, local application, refractory

Descritores: felinos, complexo *Sporothrix schenckii*, aplicação local, refratário

INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose causada por fungos do Complexo *Sporothrix schenckii*, um fungo dimórfico e saprófita que acomete principalmente os gatos [2,15,27]. Os felinos são muito susceptíveis a doença devido às suas características comportamentais [27]. Sua apresentação clínica pode variar desde uma infecção subclínica, passando por lesão cutânea única até formas múltiplas e sistêmicas fatais [26].

O itraconazol é o medicamento de escolha para o tratamento da esporotricose felina [24,26]. O tempo de tratamento para esporotricose é longo e a administração do fármaco deve ser mantida por no mínimo um mês após a cura clínica [14]. No entanto, existem casos de difícil resolução clínica com a presença de lesões recorrentes ou até mesmo refratárias a monoterapia com o itraconazol [10,25]. A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico com atividade antifúngica, e indicada para o tratamento de micoses sistêmicas em gatos. Entretanto, o seu potencial de nefrotoxicidade quando utilizado por via intravenosa desestimula seu uso [7].

A aplicação intralesional de anfotericina B têm sido utilizada para resolução da esporotricose refratária em gatos. Todavia ainda há carência na descrição de dados laboratoriais a respeito de possível injúria renal que pode ocorrer nestes animais [8,9].

O objetivo deste estudo é avaliar a efetividade da associação da anfotericina B por via intralesional (IL) ao itraconazol oral em gatos com esporotricose refratária ou recorrente. E descrever os efeitos adversos clínicos e laboratoriais dos gatos submetidos a aplicação intralesional da anfotericina B.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Uso de Animais sob protocolo de número 1562020617 e realizado no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. Um total de sete gatos sem distinção de raça, sexo e estado reprodutivo com esporotricose, confirmada por meio de cultura fúngica, foram incluídos no

estudo. Como critérios de inclusão, os animais apresentavam uma lesão única, localizada, com ou sem acometimento de mucosa nasal e refratária ao tratamento com o itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas, ou recidiva do quadro clínico após a alta médica.

O tratamento terapêutico consistiu na aplicação de anfotericina B IL associada ao itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. A formulação utilizada foi da anfotericina B com deoxicolato de sódio¹. A reconstituição da anfotericina B 50 mg foi realizada com 10 ml de água para injeção, até a concentração final de 5mg/ml, no momento da sua aplicação. Após a reconstituição, de forma asséptica, o volume final da solução foi aspirada com seringas descartáveis de 1ml, armazenada e congelada por até quatro semanas, para otimizar a duração e utilização do fármaco sem perda detectável da eficácia [18]. A dose máxima utilizada de anfotericina B foi de 5 mg/gato (1ml) por via intralesional. A dose utilizada nas lesões menores não atingiram a dose máxima. Entretanto o volume infiltrado foi o suficiente para intumescer a lesão. A infiltração foi realizada diretamente sob a lesão, com agulha 13 x 4,5 mm (26 G 1\2), e movimentada em direções diferentes para assegurar sua completa infiltração. As aplicações foram realizadas até a resolução clínica com até o máximo de cinco aplicações intralesionais, e intervalo mínimo de sete dias entre elas. Os animais foram anestesiados a cada aplicação intralesional da anfotericina B. O protocolo anestésico adotado foi: a medicação pré-anestésica cloridrato de petidina² na dose de 4 mg/Kg por via intramuscular e indução e manutenção anestésica com propofol³ na dose inicial de 5 mg/Kg por via intravenosa. A administração do itraconazol oral 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas foi realizado concomitante durante todo tratamento com a anfotericina B, e mantido por mais 30 dias após o término das aplicações quando foi analisado o desfecho clínico.

Todos os animais receberam fluidoterapia com a solução cristalóide Nacl 0,9% no volume mínimo de 100ml e máximo de 150ml pela via subcutânea com objetivo de renoproteção após a aplicação da anfotericina B por três dias consecutivos. O acompanhamento clínico foi realizado duas vezes na semana durante o uso da anfotericina B e após semanalmente até o desfecho clínico. Os parâmetros clínicos como peso, aspecto clínico e localização da lesão foram registrados para análise futura.

A dosagem sérica da dimetilarginina simétrica - ⁴IDEXX SDMA TM foi realizada antes e após a última aplicação da anfotericina B. Para o acompanhamento laboratorial todos os animais foram submetidos, em jejum alimentar de 12 horas, a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma; ureia e creatinina sérica; aminotransferase – ALT; albumina; avaliação de densidade urinária; dosagem da atividade da GGT urinária; e relação proteína creatinina urinária (RPCU). A análise de resultados foram realizados sob valores de referência

adotados em literatura [3,28]. Estes exames foram realizados no momento antes de iniciar o tratamento com a anfotericina B, e em todos os momentos precedendo a próxima aplicação. O M0 foi o momento antes de iniciar o protocolo com a anfotericina B, o M1, o M2, o M3, o M4, o M5 e o Mf foram respectivamente o momento após a primeira, após a segunda, após a terceira, após a quarta, após a quinta e trinta dias após a última aplicação de anfotericina B. Todos os animais foram testados para o vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e para o vírus da Leucemia Felina (Felv).

A localização e o aspecto clínico da lesão, o número total de aplicações, os efeitos adversos locais e o desfecho clínico final foram as variáveis da base de dados submetidos a uma análise exploratória. As variáveis como o peso, o valor de SDMA, o valor da creatinina sérica, densidade urinária, RPCU, GGT urinária, albumina, ALT tiveram seus valores determinados em cada momento do tratamento e posteriormente submetidas a uma análise exploratória e ao teste não-paramétrico de Friedman. O nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado foi o SPSS versão 18.

RESULTADOS

Dos sete gatos, três eram fêmeas castradas e entre os quatro machos apenas um não era castrado. Dos sete animais, cinco apresentavam o histórico de lesão que recidivou, por no mínimo duas vezes, no mesmo local, após cura clínica. E os outros dois animais estavam refratários a monoterapia com itraconazol, sendo um em tratamento há três meses e o outro há 6 meses com um quadro permanente da lesão.

As lesões estavam localizadas em 71,4% (5/7) na região nasal, em 14,3% (1/7) no membro torácico, e em 14,3% (1/7) dos casos na orelha. O aspecto clínico destas lesões eram nodular ou nodular com ulceração em respectivamente 71,4% (5/7) e 28,6% (2/7). O número total de aplicações da anfotericina B IL até o desfecho clínico final foi de no mínimo 3 e o máximo de 5 aplicações (média de 3,71) com o intervalo mínimo de sete dias entre elas. Apenas dois animais, uma vez durante todo o tratamento, tiveram o intervalo de 15 dias entre as aplicações devido ao efeito adverso local de edema tardio exacerbado. A cura clínica ocorreu em 85,7% (6/7) dos casos (Figura 1). Dentre os seis animais que alcançaram a cura clínica, dois gatos precisaram de três aplicações, três gatos precisaram de quatro aplicações e um gato de cinco aplicações. No caso onde não foi possível alcançar a cura clínica ocorreu uma remissão clínica significativa. O tratamento deste animal foi descontinuado após a terceira aplicação

devido a reações locais adversas exacerbadas em todas as aplicações que inviabilizaram a continuidade do protocolo com o uso da anfotericina B IL.

Os efeitos adversos clínicos locais registrados em cada aplicação foram: o desconforto no momento da aplicação, o edema local imediato, o edema local tardio e o abscesso estéril (Figura 2). O desconforto no momento da aplicação da anfotericina B ocorreu em todos os animais e em todas as aplicações, sendo então o efeito adverso clínico mais comum, seguido do edema local imediato e tardio. Já o abscesso estéril foi o efeito adverso menos comum encontrado neste estudo (Tabela 1).

O peso foi um parâmetro clínico acompanhado durante as aplicações de anfotericina B em todos os animais. O valor da média dos pesos no M0, M1, M2, M3 e M4 foram respectivamente 4,750, 4,731, 4,722, 4,658, 5,360 quilogramas. Não foi encontrada diferença significativa dos pesos entre os momentos de avaliação ($p=0,102$).

Apenas um gato era positivo para o vírus da Imunodeficiência Felina. Quanto aos resultados dos exames laboratoriais nenhum animal apresentou alterações significativas na variação dos parâmetros durante o tratamento proposto. A GGT urinária apresentou média de $17,9 \pm 20,9$ no M0 e $12,6$ no M4 com $p = 0,393$ (referência: 13 a 92 UI/L). A densidade urinária e a RPCU apresentaram respectivamente, como média $1,052 \pm 10,5$ e $0,14 \pm 0,16$ no M0, e $1,049 \pm 8,1$ e $0,49 \pm 0,87$ no M4 com $p = 0,267$ e $p = 0,106$ (referência: densidade - 1,030 a 1,060; RPCU - $< 0,5$). A creatinina e a ureia apresentaram respectivamente, $1,2 \pm 0,2$ e $55,0 \pm 18,4$ no M0 e $1,3 \pm 0,2$ e $53,3 \pm 10,3$ no Mf com $p = 0,059$ e $p = 0,623$ (referência: creatinina 0,5 a 1,9 mg/dL; ureia: 30 a 60 mg/dL). O valor médio da albumina foi de $2,6 \pm 0,4$ no M0 e $2,5 \pm 0,5$ no Mf com $p = 0,847$ (referência 2,1 a 3,3 g/dL). A enzima hepática ALT apresentou média de $55,5 \pm 32,2$ no M0 e $41,7 \pm 23,2$ no Mf com $p = 0,363$ (referência 5 a 60 U/L).

Apenas um animal tinha o valor de SDMA antes de iniciar o tratamento acima do valor de referência com $17 \mu\text{g/dL}$ (referência: Normal $< \text{ou} =$ a $14 \mu\text{g/dL}$). Após o tratamento novamente apenas um animal apresentou o valor de SDMA acima do limite da referência com $16 \mu\text{g/dL}$, no entanto não foi o mesmo que apresentava alteração antes do início do tratamento. (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Segundo dados epidemiológicos, os gatos machos inteiros são os mais acometidos pela esporotricose que as fêmeas [17,26]. Neste estudo, a maior parte dos animais, foram gatos

machos castrados. Associa-se ao fato de que todos os animais possuíam residência fixa e que hoje há uma maior conscientização dos benefícios da castração felina.

A localização das lesões foram cabeça e membro torácico, o que vai de acordo com a localização mais comum da esporotricose em gatos. As características comportamentais dos felinos, principalmente as brigas por territórios, favorecem ao acometimento destas regiões [27]. A lesão em plano nasal estava presente em cinco dos sete animais. A esporotricose nasal representa a maioria dos casos clínicos refratários e recidivantes em gatos [10,25]. Acredita-se que a extensão da lesão nasal dificulta a cura clínica nestes animais. A extensão das lesões já foi comprovada por meio de análise histopatológica, onde o fungo foi encontrado em planos profundos como cartilagem hialina vestibular e conchas nasais [10]. Outro fator que parece dificultar a cura clínica de gatos com lesões nasais é a baixa disponibilidade dos fármacos em tecidos cartilagosos e ósseos. E a região nasal nos felinos não possui um rico suprimento sanguíneo [19].

A cura clínica alcançada foi de 85,7% (6/7), um valor expressivo apesar do número de gatos envolvidos. Uma eficácia semelhante de 72,7% (16/22) foi descrita em um único trabalho anterior [9]. O número total de aplicações da anfotericina B IL até o desfecho clínico final foi de no mínimo três e o máximo de cinco aplicações. No entanto a cura clínica já foi descrita com apenas uma aplicação de anfotericina B IL [9]. As retrovíroses não foram associadas aos casos refratários e recorrentes, e nem a falha terapêutica, visto que um único gato positivo para FIV obteve cura clínica com o tratamento proposto.

Todas as tentativas de tratamento da esporotricose em gatos com a anfotericina B pela via intravenosa fracassaram devido a injúria renal aguda ou ausência de resposta clínica [6,16,23]. Na Medicina o uso da anfotericina B IL não tem sido associado a efeitos sistêmicos sendo apenas descrito reações locais. A ausência de efeitos sistêmicos são associados a menor absorção do fármaco. A dor, sensação de queimação, eritema, edema imediato e tardio e hiperpigmentação são os efeitos locais atribuídos a aplicação da anfotericina B IL [20,22]. Os efeitos adversos locais listados neste estudo foram o desconforto no momento da aplicação, edema local imediato, edema local tardio e formação de abscesso estéril com ou sem fístula. O desconforto no momento da aplicação mesmo com a sedação dos animais indica que a aplicação da anfotericina B IL é dolorosa e necessita de um plano anestésico mais profundo ou deve ser avaliado o uso concomitante a um anestésico local.

O edema local imediato ocorreu independente do volume aplicado assim como descrito anteriormente [9]. O edema tardio exacerbado ocorreu em dois animais. Um destes casos o edema na região nasal foi tão grande que após a terceira aplicação o protocolo teve que ser descontinuado pelo risco de oclusão da cavidade nasal. A presença do edema parece ser uma reação local à presença do fármaco. A anfotericina B foi utilizada na concentração final de 5mg/dL, mas concentrações menores como 2 – 2,5 mg/dL também são descritas e talvez levem a uma reação local menos exacerbada [20,22]. Não houve perda significativa na variação do peso dos animais nos diferentes momentos durante o uso da anfotericina B IL, o que demonstra que o protocolo proposto não foi capaz de causar redução na ingestão alimentar.

A administração de um fármaco potencialmente nefrotóxico como a anfotericina B é um fator de risco para o desenvolvimento da injúria renal. O tratamento realizado com a anfotericina B intralesional não foi capaz de induzir a injúria renal aguda nos animais. Acredita-se que o uso da fluidoterapia subcutânea foi essencial para renoproteção nestes animais.

No entanto, a detecção precoce facilita a intervenção apropriada que pode parar ou atenuar a injúria nas células tubulares e o desenvolvimento de uma insuficiência renal aguda estabelecida [11].

O uso do SDMA, um biomarcador sérico da função renal, que é excretado pelos rins e reflete com maior acurácia a taxa de filtração glomerular em gatos foi utilizado para monitorização de injúria renal aguda nos animais. O SDMA aumenta quando 25% da função renal é perdida o que faz do SDMA um teste mais confiável e precoce em avaliar injúria renal aguda [4,5]. Antes de ser submetido ao tratamento com a anfotericina B IL, um gato apresentou o valor de SDMA aumentado. E mesmo após quatro aplicações de anfotericina B, o valor final do SDMA voltou a faixa de normalidade. Especula-se que a dosagem de SDMA é um teste relativamente novo e pouco se sabe sobre os fatores externos ao rim que podem interferir na sua avaliação. O valor de SDMA é diretamente correlacionado com a taxa de filtração glomerular. Assim o valor de SDMA aumenta somente quando há redução da taxa de filtração glomerular. No entanto, se há redução da taxa de filtração glomerular com azotemia pré renal ou pós renal, então o SDMA aumentará de acordo. Na presença de aumento do SDMA acima do valor de referência sem evidências de doença renal é recomendado repetir o exame após duas a quatro semanas [4,5,12,13,21].

O uso SDMA no rastreamento de injúria renal com uso de fármacos nefrotóxicos ainda é pouco difundido e acredita-se que estudos maiores possam ser beneficiados com suas propriedades.

CONCLUSÃO

A associação da anfotericina B IL ao itraconazol é uma boa alternativa terapêutica para os casos de esporotricose refratária a monoterapia e para os casos de recidiva clínica em gatos com lesão única e localizada. O uso da anfotericina B IL leva a diversos efeitos adversos locais que devem ser considerados e explicado ao tutor do animal. A administração da anfotericina B IL é dolorosa e necessita de anestesia com planos profundos. A anfotericina B IL não foi capaz de levar a injúria renal aguda. A realização de exames laboratoriais de rotina é indispensável durante o uso da anfotericina B IL em gatos

MANUFACTURERS

¹Anfotericina B desoxicolato de sódio. ANFORICIN B, Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Itapira – SP, Brasil.

²Cloridrato de petidina. DOLOSAL[®], Cristália – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Butantã – SP, Brasil.

³Propofol. PROVIVE, Claris Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda, Barueri – SP, Brasil

⁴IDEXX Brasil Laboratórios Ltda. São Paulo, SP, Brasil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

1 Almeida T.L.A.C. 2014. Análises laboratoriais: principais alterações e como interpretá-las. In: SANTOS, K. K. F. *Guia Prático de Nefrologia em Cães e Gatos*. 1. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, pp. 143-156.

2 Barros M.B.L., Rodrigo D.E., Almeida P. & Schubach A.O. 2011. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clinical microbiology reviews*, 24 (4): 633–654.

3 Barsanti J.A., Lees G.E., Willard M.D. & Green R.A. 2004. Urinary disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4. ed. St. Louis: Elsevier, pp. 135 – 164.

- 4 Braff J., Obare E., Yerramilli M., Elliot J. Yerramilli M. 2014.** Relationship Between Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration and Glomerular filtration Rate in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6): 1699-1701.
- 5 Dahlem, D. P., Neiger R., Schweighauser A., Francey T., Yerramilli M., Obare E. & Steinbach S. M. L. 2017.** Plasma Symmetric dimethylarginine concentration in dog with acute Kidney injury and chornic Kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3): 799-804.
- 6 Dunstan R. W., Langham R. W. & Reimann, K.A. 1986.** Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 15 (1): 37-45.
- 7 Greene C. E. & Calpin J. 2012.** Antimicrobial drug formulary. In: GREENE, C. E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, pp. 1207-1320.
- 8 Gremião I.D.F., Schubach T.M., Pereira S. A., Rodrigues A.M., Chaves A.R. & Barros M.B. 2009.** Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11 (8): 720-723.
- 9 Gremião I.D.F., Schubach T.M.P.; Pereira S.A.; Rodrigues A.M.; Honse C.O. & Barros M.B.L. 2011.** Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Australian Veterinary Journal*, 89 (9): 346-351.
- 10 Gremião I.D.F., Menezes R. C., Schubach T.M., Figueiredo A.B., Cavalcanti M.C. & Pereira S.A. 2015.** Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Medical Mycology*, 53 (1): 15-21.
- 11 Guess S.C. & Grauer G.F. 2017.** Acute kidney injury. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; WESTROPP, J. L. *BSAVA Manual of Canine e Feline Nephrology and Urology*. 3. ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, pp. 246- 253.
- 12 Hall J.A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M. & Jewell D.E. 2014.** Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28 (6): 1676–1683.

- 13 Hall J.A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Almes K. & Jewell D.E. 2016.** Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (3): 794–802.
- 14 Lioret A., Hartmann K., Pennisi M.G., Ferrer L., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., Gruffydd-Jones T., Hosie M.J., Lutz H., Marsilio F., Möstl K., Radford A.D., Thiry E., Truyen U. & Horzinek M.C. 2013.** Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15 (7): 619-623.
- 15 Lopes-Bezerra L.M., Mora-Montes H.M., Zhang Y., Nino-Veja G., Rodrigues A. M., Camargo Z.P. & Hoog A.S. 2018.** Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Medical Mycology*, 56 (suppl. 1): 126–143.
- 16 Mackay B. M., Menrath V.H., Ridley M.F. & Kelly W.R. 1986.** Sporotrichosis in a cat. *Australian Veterinary Practitioner*, 16 (1): p. 3-5.
- 17 Madrid I.M., Mattei A., Martins A., Nobre M., & Meireles M. 2012.** Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. *Mycopathologia*, 173 (4): 265-273.
- 18 Malik R., Jacobs G.J. & Love D.N. 2001.** Cryptococcosis: new perspectives on etiology, pathogenesis, diagnosis, and clinical management. In: AUGUST, J. R. *Consultations in Feline Internal Medicine*. 4. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, pp. 39-50.
- 19 Malik R., Vogelnest L., O'brien C. R., White J., Hawke C., Wigney D. I., Martin P. & Norris J. M. 2004.** Infections and some other conditions affecting the skin and subcutis of the naso-ocular region of cats--clinical experience 1987-2003. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 6 (6): 383-390.
- 20 Mushtaq S., Dogra D., & Dogra N. (2016).** Clinical Response with intralesional Amphotericin B in the treatment of old world cutaneous leishmaniasis: a preliminary report. *Dermatologic therapy*, 29(6): 398-405.
- 21 Nabity M. B., Lees G. E., Boggess M., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Rakitin A., Aguiar J. & Relford, R. 2015.** Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and

evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29 (4): 1036–1044.

22 Nikandish M., Goyonlo V. M., Taheri A. R., & Kiafar B. (2016). Ocular leishmaniasis treated by intralesional amphotericin B. *Middle East African journal of ophthalmology*, 23(1): 153.

23 Nusbaum B. P., Gulbas N. & Horwitz S. N. 1983. Sporotrichosis acquired from a cat. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 8 (3): 386-391.

24 Pereira S. A., Passos S. R. L., Silva J. N., Gremião I. D. F., Figueiredo F. B., Teixeira J. L., Monteiro P. C. & Schubach T. M. 2010. Response to azolic antifungals agentes for treating feline sporotrichosis. *Veterinary Record*, 166: 290-294.

25 Reis E. G., Gremião I. D. F., Kitada A. A. B., Rocha R. F. D. B., Castro V. S. P., Barros M. B. L., Menezes R. C., Pereira S. A. & Schubach T. M. P. 2012 Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14 (6): 399 –404.

26 Schubach T. M., Schubach A., Okamoto T., Barros M. B., Figueiredo F. B., Cuzzi T., Fialho-Monteiro P. C., Reis R. S., Perez M. A. & Wanke B. 2004. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224 (10): 1623-1629.

27 Schubach T. M. P., Menezes R. C. & Wanke B. 2012. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, pp. 645-650.

28 Willard, M. D. & Tvedten, D. C. 2004. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. *Small animal clinical diagnosis by laboratary methods*. 4. ed. St. Louis: Elsevier, pp. 208 – 246.

Tabela 1. Tabela de resultados quanto ao aspecto clínico, localização da lesão, número de aplicações, reações adversas locais e desfecho clínico dos sete gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento de esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFFRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018.

Casos	Aspecto Clínico	Localização da lesão	Nº de aplicações	Desconforto na Aplicação/nº total de aplicações	Edema local imediato/nº total de aplicações	Edema tardio/nº total de aplicações	Abscesso /nº total de aplicações	Resultado final
Gato 1	Nodular	Nasal	3	3/3	3/3	3/3	1/3	Cura clínica
Gato 2	Nodular	Nasal	4	4/4	4/4	2/4	0/4	Cura clínica
Gato 3	Nodular	Nasal	3	3/3	3/3	3/3	1/3	Falha terapêutica
Gato 4	Nodular	Nasal	3	3/3	3/3	3/3	0/3	Cura clínica
Gato 5	Nodular/ulcerado	Membro torácico	4	4/3	0/4	1/4	0/4	Cura clínica
Gato 6	Nodular/ulcerado	Nasal	5	5/5	5/5	4/5	3/5	Cura clínica
Gato 7	Nodular	Orelha	4	4/4	4/4	4/4	4/4	Cura clínica

Tabela 2. Resultados da dosagem sérica da dimetilarginina simétrica (IDEXX SDMA™) realizado em sete gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento de esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. Observação: *Valor de referência: Normal < ou = a 14 µg/dL

Caso	Valor de SDMA antes do tratamento	Valor do SDMA após o tratamento
Gato 1	12	10
Gato 2	6	7
Gato 3	10	12
Gato 4	9	11
Gato 5	13	12
Gato 6	14	16*
Gato 7	17*	10

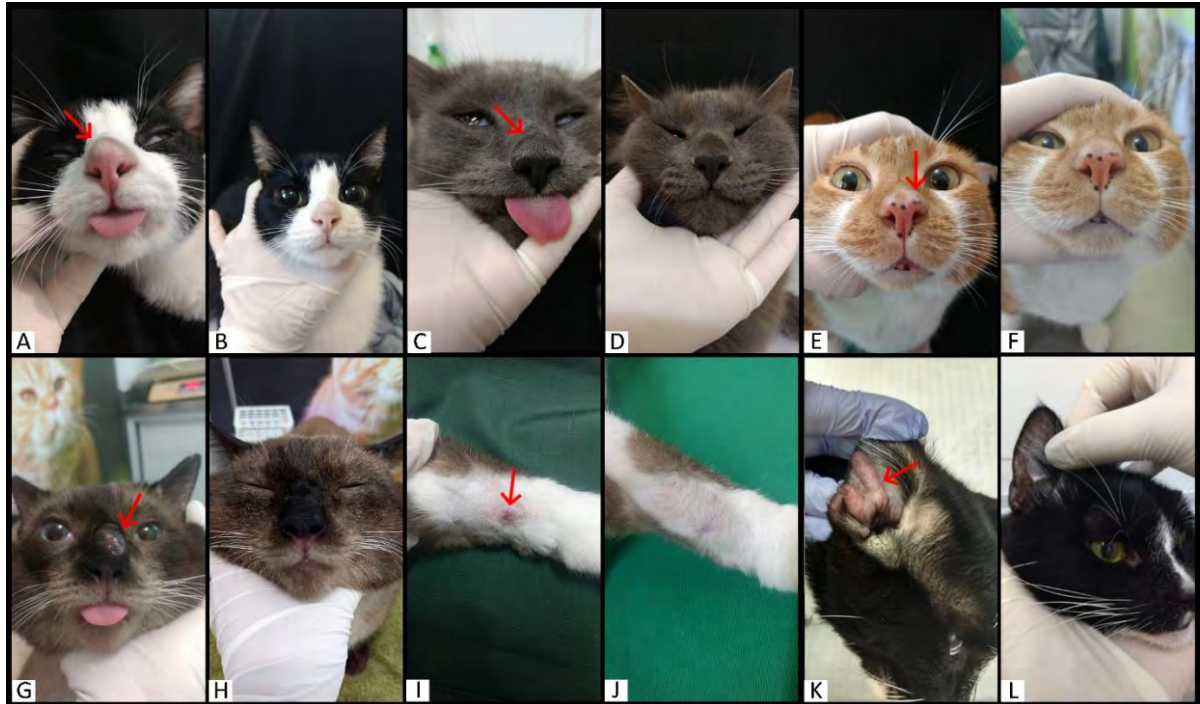


Figura 1. Seis dos sete animais submetidos ao tratamento com associação terapêutica da anfotericina B por via intralesional e o itraconazol que alcançaram a cura clínica no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 1 com lesão nodular nasal antes e após três aplicações de anfotericina B por via intralesional. (C e D) Gato 3 com lesão nasal nodular nasal antes e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (E e F) Gato 4 com lesão nasal nodular nasal antes e após 3 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (G e H) Gato 5 com lesão nasal nodular e ulcerativa nasal antes e após 5 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (I e J) Gato 6 com lesão nasal nodular e ulcerativa em membro torácico antes e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional. (K e L) Gato 7 com lesão nasal nodular em orelha direita e após 4 aplicações de anfotericina B por via intralesional.

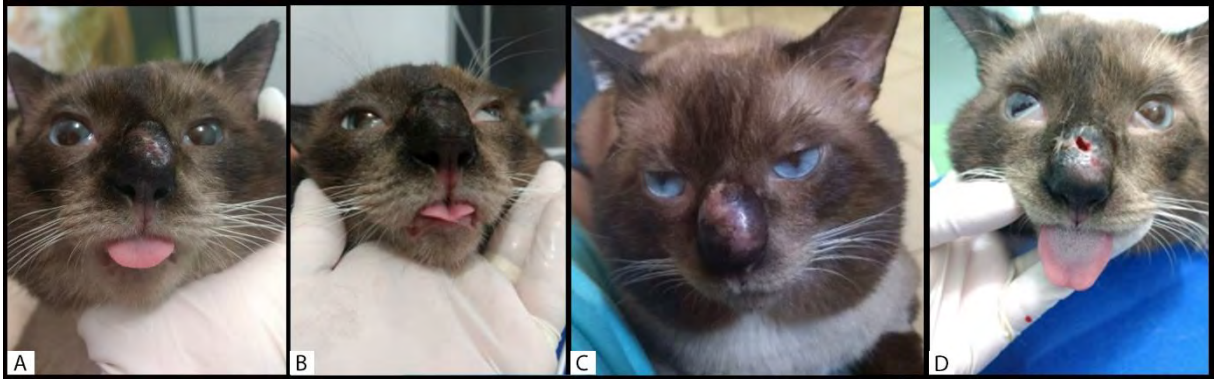


Figura 2. Efeitos adversos locais apresentados pelo gato 5 submetido ao tratamento com anfotericina B intralesional para o tratamento da esporotricose no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. A) Lesão localizada em região nasal antes da aplicação da anfotericina B intralesional. B) Edema local imediato a aplicação da anfotericina B por via intralesional. C) Edema tardio após aplicação da anfotericina B por via intralesional. D) Formação de abscesso com fistula após aplicação da anfotericina B por via intralesional.

5.2 Capítulo II- Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B ao itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos

Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B ao itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos¹

Carla Regina G. R. Santos² Heloísa J. M. de Souza² Sheila L. e Silva² Mariana P. de B. Jardim² Clarissa M. do R. Moreira² Ana Beatriz M. Fonseca⁶

ABSTRACT.-Santos C.R.G.R., Souza H.J.M., Silva S.L, Jardim M.P.B, Moreira C.M.R. & Fonseca A.B.M.2019.[**Clinical and laboratory results of the association of amphotericin B with itraconazole for the treatment of sporotrichosis in cats.**] Resultado clínico e laboratorial da associação da anfotericina B ao itraconazol para o tratamento da esporotricose em gatos. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Setor de Clínica Médica dos Gatos Domésticos. Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rodovia BR 465, km 07, s/n – Zona Rural, Seropédica – RJ, 23890-000. E-mail: carlavetuff@yahoo.com.br

Feline sporotrichosis is a zoonotic mycosis of great importance for Feline Medicine in Brazil. The treatment and clinical cure of diseased animals has played an important role in public health in recent years. Monotherapy with itraconazole is the treatment of choice for feline sporotrichosis, however refractory or recurrent cases are increasingly common in the clinical routine. Therefore the investigation of therapeutic associations is necessary to reach the clinical cure of this mycosis. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the association between subcutaneous amphotericin B and itraconazole for the treatment of recurrent and refractory sporotrichosis. As well as describing the clinical and laboratory adverse effects of amphotericin B. Seven cats treated in the HVPA Feline Sector of UFRJ were included in the study. All cats received weekly application of amphotericin B subcutaneously at a dose of 0.8 mg / kg in combination with oral itraconazole at a dose of 100 mg / cat orally every 24 hours. Itraconazole was taken during the entire treatment with amphotericin B and maintained for a further thirty days after the last dose of amphotericin B. The animals were followed up on a semi-annual basis and underwent hematological, biochemical and urinary laboratory tests. Serum dosage of SDMA was measured before and after treatment with amphotericin B. Of the seven cats, three were female and four males, all of them non-defined, and only two male cats were whole. All animals were negative for the Immunodeficiency virus and Feline Leukemia virus. Four of the seven animals presented lesions in the nasal region, one in the thoracic limb and the other two had lesions in more than one region. Five of the seven cats presented nodular and ulcerated lesion and the others only nodular lesion. A minimum of four applications and a maximum of five applications of amphotericin B were performed. The clinical cure occurred in 42.9% (3/7). No significant variation was found in the weight of cats during treatment with $p > 0.05$. Sterile abscess was the only local adverse event found and occurred only in two of the five animals. Although there were no significant alterations in the laboratory exams, no significant variations were found in the values of urea, creatinine, ALT, albumin, urinary GGT, PRCU, hematocrit with $p > 0.05$. The values of urinary density varied significantly with $p < 0.05$ during the treatment. SDMA increased in two animals after treatment with amphotericin B. And in only one animal did azotemia occur associated with increased SDMA at the end of treatment. Although the therapeutic combination achieved clinical cure in less than half of the cases, it was able to induce clinical remission in five of seven animals. Administration of amphotericin B subcutaneously was shown to be easy to administer with little local adverse effect. The

number of amphotericin B applications in this study may have been a factor related to their failure rate. In any case, the use of this drug should not be performed without systematic laboratory follow-up. Significant decrease in urinary density during treatment and azotemia found at the end of treatment strengthens the nephrotoxic potential of amphotericin B even though it is not used intravenously.

INDEX TERMS: cats, treatment, amphotericin B, sporotrichosis

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Setor de Clínica Médica dos Gatos Domésticos. Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rodovia BR 465, km 07, s/n – Zona Rural, Seropédica – RJ, 23890-000. E-mail: carlavetuff@yahoo.com.br

³ Departamento de Estatística, Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense. Gragoatá Campus, Rua Prof. Marcos Waldemar de Freitas Reis, S/n – São Domingos, Niterói – RJ, 24210-201.

RESUMO

A esporotricose felina é uma micose de caráter zoonótico de grande importância para Medicina Felina do Brasil. O tratamento e a cura clínica dos animais doentes assumiu um papel importante na saúde pública nos últimos anos. A monoterapia com o itraconazol é o tratamento escolha para esporotricose felina no entanto casos refratários ou recorrentes são cada vez mais frequentes na rotina clínica. Por isso a investigação de associações terapêuticas se faz necessário para alcançar a cura clínica desta micose. O objetivo deste estudo foi avaliar a efetividade da associação entre a anfotericina B por via subcutânea e o itraconazol para o tratamento da esporotricose refratária e recorrente. Assim como descrever os efeitos adverso clínico e laboratorial da anfotericina B. Sete gatos atendidos no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ foram incluídos no estudo. Todos os gatos receberam aplicação semanal da anfotericina B por via subcutânea na dose de 0,8 mg/Kg por no máximo cinco semanas associada ao itraconazol oral na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. O itraconazol foi realizado durante todo o tratamento com a anfotericina B e mantido por mais trinta dias após a última dose da anfotericina B. Os animais foram acompanhados semanalmente e submetidos a realização de exames laboratoriais hematológicos, bioquímicos e urinários. A avaliação da dosagem sérica da SDMA foi realizado antes e após o tratamento com a anfotericina B. Dos sete gatos, três eram fêmeas e quatro machos, todos sem raça definida, e apenas dois gatos machos eram inteiros. Todos os animais eram negativos para o vírus da Imunodeficiência e Leucemia Felina. Quatro dos sete animais apresentavam lesão na região nasal, um no membro torácico e os outros dois apresentavam lesões em mais de uma região. Cinco dos sete gatos apresentavam lesão nodular e ulcerada e os demais apenas lesão nodular. Foram realizadas o mínimo de 4 aplicações e máximo de 5 aplicações da anfotericina B. A cura clínica ocorreu em 42,9% (3/7). Não foi encontrada variação significativa no peso dos gatos durante o tratamento com $p > 0,05$. O abscesso estéril foi o único efeito adverso local encontrado e ocorreu somente em dois dos cinco animais. Apesar de alterações pontuais nos exames laboratoriais não foram encontradas variações significativas nos valores de ureia, creatinina, ALT, albumina, GGT urinária, PRCU, hematócrito com $p > 0,05$. Os valores da densidade urinária sofreram uma variação significativa

com $p < 0,05$ durante o tratamento. O SDMA aumentou em dois animais após o tratamento com a anfotericina B. E em apenas um animal, ocorreu a azotemia associada ao aumento do SDMA no final do tratamento. Apesar da associação terapêutica alcançar a cura clínica em menos da metade dos casos, ela foi capaz de induzir a remissão clínica em cinco de 7 animais. A administração da anfotericina B por via subcutânea mostrou ser de fácil administração com pouco efeito adverso local. O número de aplicações de anfotericina B neste estudo pode ter sido um fator relacionado a sua taxa de falha terapêutica. De qualquer forma, o uso deste fármaco não deve ser realizado sem acompanhamento laboratorial sistemático. A diminuição significativa da densidade urinária durante o tratamento e a azotemia encontrada no final do tratamento reforça o potencial nefrotóxico da anfotericina B, mesmo não sendo utilizada por via intravenosa.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: gatos, tratamento, anfotericina B, esporotricose.

INTRODUÇÃO

A esporotricose em gatos é causada por fungos do Complexo *Sporothrix schenckii* (Lopes-Bezerra et al 2018). Estes fungos são geofílicos, considerados sapróbios de solo rico em matéria orgânica e celulose que crescem em locais de clima úmido e quente. São isolados em plantas, cascas de árvores, palhas, musgos, madeiras, grãos de trigo, arbustos, roseiras e solos (Barros et al 2011). A infecção pode ocorrer diretamente pela inoculação traumática do agente etiológico na pele ou indiretamente, pelo contato da pele lesada com o agente. Os felinos são muito susceptíveis a doença devido às suas características comportamentais de caça, esfregar-se no solo, afiar as garras em árvores e madeiras, ou ainda seus hábitos higiênicos. A doença geralmente está limitada aos tecidos cutâneo e subcutâneo, podendo ocorrer comprometimento linfático adjacente e assumir, em raros casos, uma forma disseminada (Schubach et al 2012).

O itraconazol é o fármaco de escolha para o tratamento da esporotricose felina, e é mais efetivo e seguro comparado a outros antifúngicos orais (Pereira et al 2010, Schubach et al 2004). A anfotericina B é um antibiótico macrolídeo poliênico, com atividade antifúngica, obtido do *Actinomiceto streptomyces nodosus*. A anfotericina B é indicada para o tratamento de micoses sistêmicas em gatos. Sua principal via de administração é a intravenosa, entretanto, o seu potencial de nefrotóxico desestimula seu uso (Greene & Calpin 2012). As infusões subcutâneas de anfotericina B associada a antifúngicos orais é um protocolo terapêutico mais conveniente e efetivo para terapia de longa duração. A aplicação da anfotericina B pela via subcutânea implica na absorção gradual do fármaco na circulação sanguínea, evitando picos séricos elevados, diminuindo as chances do aparecimento de efeitos nefrotóxicos (Malik et al 2001).

A injúria renal aguda é definida pelo desenvolvimento de uma azotemia aguda sobreposta à incapacidade de concentração urinária, geralmente é reversível, mas em alguns casos, a lesão tubular pode ser grave a ponto de ser irreversível. A administração de fármacos nefrotóxicos é um dos fatores de risco específicos para o desenvolvimento da injúria renal aguda. A detecção precoce da injúria renal aguda facilita a intervenção apropriada que pode parar ou atenuar injúria nas células tubulares e o desenvolvimento de uma insuficiência renal aguda estabelecida (Guess & Grauer 2017).

A associação da anfotericina B ao itraconazol tem se mostrado um protocolo de tratamento promissor nos casos refratários de esporotricose, todavia ainda há carência na descrição de dados laboratoriais a respeito de possível injúria renal que pode ocorrer nestes animais (Gremião et al 2009; Gremião et al 2011; Rodrigues 2009).

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da associação da anfotericina B por via subcutânea ao itraconazol oral em gatos com esporotricose refratários a monoterapia e em gatos com lesão recorrente. Bem como descrever as alterações laboratoriais bioquímicas e urinárias dos gatos submetidos a este protocolo.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Uso de Animais sob protocolo de número 1562020617 e realizado no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. Um total de sete gatos com esporotricose, confirmada por meio de cultura fúngica foram admitidos no estudo. Como critério de inclusão os animais eram refratários ao tratamento com o itraconazol na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas, ou apresentavam recidiva do quadro clínico após a alta médica.

O protocolo terapêutico proposto consistiu no uso da associação terapêutica da anfotericina B SC com o itraconazol oral industrializado. A formulação utilizada foi da anfotericina B com deoxicolato de sódio (ANFORICIN B, Cristália). A reconstituição da anfotericina B 50 mg foi realizada com 10 ml de água para injeção (concentração final de 5mg/ml) no momento da sua aplicação. A dose de anfotericina B utilizada foi de 0,8 mg/kg por via subcutânea. Foram realizadas no máximo cinco aplicações e o intervalo mínimo entre as aplicações de sete dias. O volume de 200 ml da solução cristalóide glicofisiológica (dextrose 5% e NaCl 0,9%) foi utilizada para infusão subcutânea da anfotericina B. O itraconazol oral foi utilizado na dose de 100 mg/gato por via oral a cada 24 horas. O seu uso foi concomitante

durante todo tratamento com a anfotericina B, e mantido por mais 30 dias após o término das aplicações onde foi avaliada o desfecho clínico de cada animal.

Todos os animais receberam fluidoterapia com a solução cristalóide NaCl 0,9% no volume mínimo de 100ml e máximo de 150ml pela via subcutânea com objetivo de renoproteção após a aplicação da anfotericina B por três dias consecutivos. O acompanhamento clínico foi realizado duas vezes na semana durante o uso da anfotericina B e após semanalmente até o desfecho clínico. Um exame físico completo, realização de exames laboratoriais e registro fotográfico das lesões foram realizados antes, durante e após o tratamento com a anfotericina B com o objetivo de avaliar a evolução da doença e efeitos adversos clínicos e laboratoriais. No exame físico inicial, a localização e o aspecto clínico e o número de lesões foram registradas para posterior análise.

Para o acompanhamento laboratorial todos os animais foram submetidos, em jejum alimentar de 12 horas, a realização dos seguintes exames laboratoriais: hemograma; ureia e creatinina sérica; aminotransferase – ALT; albumina; avaliação de densidade urinária; dosagem da atividade da GGT urinária; e relação proteína creatinina urinária (RPCU). Os exames foram realizados antes de iniciar ao tratamento com a anfotericina B, e sempre antes de realizar a próxima. Já a dosagem sérica da dimetilarginina simétrica (IDEXX SDMA™) foi realizada antes e após a última aplicação da anfotericina B. Para a análise dos parâmetros laboratoriais foram utilizados os valores de referência adotados em literatura (Barsanti et al 2004, Willard & Tevden 2004).

A localização e o aspecto clínico da lesão, o número total de aplicações, os efeitos adversos locais e o desfecho clínico final foram as variáveis da base de dados submetidos a uma análise exploratória. As variáveis como o peso, o valor de SDMA, o valor da creatinina sérica, densidade urinária, relação proteína creatina urinária, GGT urinária, albumina, ALT tiveram seus valores determinados em cada momento do tratamento e posteriormente submetidas a uma análise exploratória e ao teste não-paramétrico de Friedman. O nível de significância adotado foi de 5%. O software utilizado foi o SPSS versão 18.

RESULTADOS

Sete gatos sem raça definida, sendo três fêmeas e quatro machos foram admitidos neste estudo. Apenas dois machos eram inteiros. A média de peso dos animais foi de $4,581 \pm 1,970$. Dois dos sete animais apresentavam escore corporal 2/5. Estes dois animais apresentavam

lesões disseminadas pelo corpo. Os demais 5 gatos apresentavam lesões localizadas. A região nasal estava acometida em 85,7% (6/7) dos gatos. Apenas 28,6% (2/7) dos animais não apresentavam lesões ulceradas. O número total de aplicações da anfotericina B até o desfecho clínico final foi de no mínimo 4 e o máximo de 5 aplicações, com média de $4,57 \pm 0,53$, e intervalo mínimo de sete dias entre elas. A cura clínica ocorreu em apenas 42,9% (3/7) (Figura 1). Dos quatro casos de falha terapêutica, dois animais apresentaram remissão clínica significativa e foram acompanhados por um período maior que o protocolo proposto inicialmente (Figura 2). No primeiro caso após o protocolo proposto, o itraconazol oral na dose de 100 mg/gato foi utilizado por mais 3 meses onde foi alcançado a cura clínica. E no segundo caso o gato recebeu, após a anfotericina B e o itraconazol, o iodeto de potássio na dose de 5 mg/Kg por via oral a cada 24 horas por mais 2 meses e também recebeu alta médica. Todos os animais eram testados e negativos para o vírus Imunodeficiência Felina (FIV) e nenhum era positivo para o vírus da Leucemia Felina (Felv).

Nos outros dois casos de falência terapêutica, um deles o tutor após o falha do tratamento proposto não retornou mais para o atendimento. E no outro caso o tutor optou pela eutanásia do animal devido à gravidade das lesões. O exame histopatológico da pele deste animal foi realizado e revelou epiderme com área de ulceração e presença de processo inflamatório acentuado se estendendo até a derme profunda, com predomínio de macrófagos e neutrófilos, com piócitos em menor quantidade. Estruturas leveduriformes intralesionais (sugestivas de *Sporothrix spp.*) foram encontradas e muitas delas apresentando-se de forma atípica (Figura 3).

Nenhum dos animais apresentou desconforto no momento da aplicação da anfotericina B. Apenas dois animais apresentaram como efeito adverso local o abscesso estéril. Um caso ocorreu após a terceira aplicação e teve resolução rápida dentro de 10 dias sem necessidade de intervenções. O segundo caso ocorreu após a terceira e quinta aplicação (Figura 4). Neste caso foi recomendado curativo local com limpeza diária com solução fisiológica e pomada a base de sulfadiazina de prata. Foi observada uma alopecia temporária até resolução do abscesso e o pelame do animal cresceu sem alteração.

Não foram encontradas variações significativas com $p < 0,05$ durante o tratamento nos resultados laboratoriais de creatinina, ureia, ALT, albumina, RPCU e GGT. No entanto, o valor da média da ureia sérica foi de $65,7 \pm 13,9$ no final do tratamento, permanecendo acima do seu valor de referência (30-60 mg/dL). Já a média da ALT se manteve acima do valor de referência durante todo tratamento com o valor antes do tratamento de $82,8 \pm 82,3$, e o valor no final do

tratamento de $132,6 \pm 113,6$ (referência 5,0 a 60 U/L). A densidade urinária foi o único parâmetro onde ocorreu uma redução significativa durante o tratamento com valor de $p = 0,02$, apesar dos valores da média durante o tratamento permanecerem dentro dos valores de referência. A média da densidade urinária antes do tratamento foi de $1,052 \pm 9,7$ e a média no final do tratamento foi de $1,034 \pm 12,9$ (referência 1,030 a 1,060). Apenas um animal desenvolveu azotemia com valores de creatinina de 2,3 mg/dL e ureia de 79 mg/dL no momento final do tratamento (referência- creatinina: 0,5 a 1,9 mg/dL; ureia: 24 a 45 mg/dL).

Dentre os resultados de SDMA obtidos antes de iniciar o tratamento, dois gatos o de número 4 e 5 apresentavam respectivamente, o valor acima do normal com 19 $\mu\text{g/dL}$ e 17 $\mu\text{g/dL}$, sendo o valor de referência \leq a 14 $\mu\text{g/dL}$ (Nabity et al 2015). Após o tratamento, o gato de número 5 permaneceu e ainda teve o valor de SDMA aumentado para 23 $\mu\text{g/dL}$, e o gato de número 1 apresentou alteração após o tratamento com valor de SDMA de 15 $\mu\text{g/dL}$. Todos os valores obtidos de SDMA estão na tabela 1.

DISCUSSÃO

Não parece haver predisposição de sexo e raça na esporotricose no presente estudo. Tanto as fêmeas quanto os machos foram acometidos em proporções semelhantes. Animais inteiros são apontados com um grupo de risco maior no entanto apenas dois dos sete animais neste estudo não eram castrados (Schubach et al 2004, Madrid et al 2012).

Este é o segundo trabalho descrito em literatura que relata o uso da anfotericina B desoxicolato associada ao itraconazol para o tratamento da esporotricose felina. A taxa de cura clínica foi apenas 42,9% (3/7). Um protocolo anterior utilizou de uma até 20 aplicações semanais da anfotericina B e alcançou a cura clínica em 6 de 15 animais que completaram o protocolo (Rodrigues 2009). O autor acredita que um tratamento mais prolongado com a anfotericina B poderá aumentar a taxa de sucesso. Dois animais que apresentaram remissão clínica enfatizam a possibilidade de cura clínica com um número maior de aplicações de anfotericina B.

Os dois animais que não apresentaram remissão clínica tinham um baixo escore corporal e debilitados. Estes animais apresentavam lesões disseminadas pelo o corpo. Especula-se que gatos com lesões disseminadas e com baixo escore corporal não respondam bem ao tratamento da esporotricose. A falta de resposta clínica não foi associada a retrovíroses. Em gatos o

envolvimento linfático e a extensão das lesões podem não ser clinicamente evidentes, só comprovadas por meio do exame histopatológico (Gremião et al 2015).

O exame histopatológico de um destes gatos com ausência de resposta clínica revelou graves alterações na epiderme até a derme profunda além de estruturas fúngicas. O que vai de encontro ao resultado de um estudo recente, onde no exame histopatológico da pele de gatos refratários ao tratamento com itraconazol, iodeto de potássio e anfotericina B identificou a presença do *Sporothrix* e um infiltrado inflamatório piogranulomatoso grave, que se estendeu até a derme, em 93.8% dos casos. Estes achados indicam que o fungo é altamente virulento na região endêmica do Rio de Janeiro (Gremião et al 2015).

A anfotericina B pela via subcutânea foi de fácil administração e o único efeito adverso local encontrado foi a formação de abscesso estéril, com baixa frequência e de fácil resolução. Não sendo assim um motivo para descontinuar o tratamento.

O aumento da média da enzima hepática ALT nos gatos foi associada ao uso do itraconazol que apresenta um potencial hepatotóxico, embora apresente alta afinidade e seletividade pelas enzimas do citocromo celular fúngico (Greene & Calpin 2012). Todos os animais faziam uso do itraconazol antes de iniciar o protocolo, o que pode ter favorecido para tal ocorrência. O aumento desta enzima já foi observada anteriormente em gatos com esporotricose que fizeram uso de itraconazol (Schubach et al 20014, Gremião et al 2011).

A anfotericina B é um fármaco potencialmente nefrotóxico mas acredita-se que a lenta absorção do fármaco, evita pico plasmático, assim como a alta concentração tecidual parece ser efetiva e com poucos efeitos deletérios nos rins (Malik et al 2001). No entanto, houve uma diminuição significativa da densidade urinária durante o tratamento. A avaliação da função renal de cães saudáveis tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B por via intravenosa, diminuiu significativamente a densidade urinária (Santim et al 2006). Vale a pena ressaltar que tanto a forma de administração intravenosa quanto a via subcutânea da anfotericina B são capazes de reduzir a densidade urinária.

O SDMA aumenta quando 25% da função renal é perdida o que faz um teste mais confiável e precoce em avaliar injúria renal aguda. O valor de SDMA é um teste fortemente correlacionado com a taxa de filtração glomerular, desta maneira o seu valor aumenta quando há redução da taxa de filtração glomerular. Na presença de azotemia pré renal, renal ou pós renal, a taxa de filtração glomerular pode estar reduzida e logo o valor SDMA aumentará de acordo (Braff et al 2014, Hall et al 2014, Nabity et al 2015, Hall et al 2016, Dahlem et al 2017).

A presença de alteração no valor do SDMA sem azotemia antes do tratamento, e o aumento ainda maior deste valor de SDMA com azotemia no final do tratamento em um gato resalta o potencial nefrotóxico da anfotericina B pela via subcutânea. Este resultado enfatiza também a necessidade de acompanhamento laboratorial sistemático da função renal em todos os gatos submetidos ao tratamento com anfotericina B, independente da via de administração. O animal que apresentou injúria renal aguda foi monitorado por um período de um ano após o término do tratamento e o quadro da azotemia permaneceu, ou seja, não houve reversão do quadro da lesão renal.

A dose recomendada de anfotericina B, em infusões subcutâneas diluída em 400 mL de NaCl 0,45% e glicose 2,5%, é de 0,5 a 0,8 mg/kg (Malik et al 2001). Neste estudo foi utilizado a dose máxima de 0,8 mg/Kg e devido ao resultados obtidos recomenda-se utilizar sempre a dose menor associada a fluidoterapia subcutânea por três dias consecutivos na tentativa de evitar a injúria renal aguda. A ação nefrotóxica da anfotericina B em gatos não impossibilita o seu uso, desde que seja utilizada com cautela. O autor sugere, a partir dos resultados encontrados nesse estudo, um fluxograma para tentar reduzir as chances de injúria renal aguda em gatos com esporotricose tratados com anfotericina B com aplicações semanais (Quadro 1).

CONCLUSÕES

O uso da anfotericina B pela via subcutânea associada ao itraconazol é um protocolo terapêutico capaz de induzir a remissão e cura clínica em gatos com esporotricose refratária ou recorrente. A anfotericina B é de fácil administração e com pouco efeito adverso local. E a redução da densidade urinária e a injúria renal aguda são os efeitos sistêmicos do uso da anfotericina B pela via subcutânea. O acompanhamento laboratorial da função renal é necessária em todos os gatos submetidos ao tratamento com a anfotericina B.

REFERÊNCIAS

- Barros M.B.L., Rodrigo D.E., Almeida P. & Schubach A.O. 2001. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clinical microbiology reviews*. 24(4):633–654.
- Barsanti J.A., Lees G.E., Willard M.D. & Green R.A. 2004. Urinary disorders. In: Willard M.D. & Tvedten H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4. ed. St. Louis, Elsevier. 135p.
- Braff J., Obare E., Yerramilli M., Elliot J. & Yerramilli M. 2014. Relationship Between Serum Symmetric Dimethylarginine Concentration and Glomerular filtration Rate in Cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(6): 1699-1701.

Dahlem, D. P., Neiger R., Schweighauser A., Francey T., Yerramilli M., Obare E. & Steinbach S. M. L. 2017. Plasma Symmetric dimethylarginine concentration in dog with acute Kidney injury and chronic Kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 31(3): 799-804.

Greene C. E. & Calpin, J. 2012. Antimicrobial drug formulary. In: Greene C.E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4. ed. St. Louis, Saunders Elsevier. 1207p.

Gremião I.D.F., Schubach T.M., Pereira S.A., Rodrigues A.M., Chaves A.R. & BARROS M. B. 2009. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 11(8):720-723.

Gremião I.D.F., Schubach T.M.P., Pereira S.A., Rodrigues A.M., Honse C.O. & Barros M. B. L. 2011. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. *Australian Veterinary Journal*. 89(9):346-351.

Gremião I.D.F., Menezes R.C., Schubach T.M., Figueiredo A.B., Cavalcanti M.C. & Pereira S.A. 2015. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Medical Mycology*. 53(1):15-21.

Guess S.C. & Grauer G.F. 2017. Acute kidney injury. In: Elliott J.; Grauer G.F. & Westropp J.L. *BSAVA Manual of Canine e Feline Nephrology and Urology*. 3. ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association. 246p.

Hall J.A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M. & Jewell D.E. 2014. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28(6):1676–1683.

Hall J. A., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Almes K. & Jewell D.E. 2016. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30(3):794–802.

Lopes-Bezerra L.M., Mora-Montes H.M., Zhang Y., Nino-Veja G., Rodrigues A. M., Camargo Z.P. & Hoog A.S. 2018. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. *Medical Mycology*. 56 (suppl. 1): 126–143.

Madrid I.M., Mattei A., Martins A., Nobre M., & Meireles M. 2012. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. *Mycopathologia*. 173(4):265-273.

Malik R., Jacobs G.J. & Love D.N. 2001. Cryptococcosis: new perspectives on etiology, pathogenesis, diagnosis, and clinical management. In: August J.R. *Consultations in Feline Internal Medicine*. 4. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders. 39p.

Nabity M.B., Lees, G.E., Boggess M., Yerramilli M., Obare E., Yerramilli M., Rakitin A., Aguiar J. & Relford R. 2015. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(4):1036–1044.

Pereira S.A., Passos S.R.L., Silva J.N., Gremião I.D.F., Figueiredo F.B., Teixeira J.L., Monteiro P.C. & Schubach, T.M. 2010. Response to azolic antifungals agentes for treating feline sporotrichosis. *Veterinary Record*. 166:290-294.

Rodrigues A.M. 2009. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz.

Santin F., Moutinho F.Q., Amaral A.S. & Takahira R.K. 2006. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. *Ciência Rural*, Santa Maria. 36(6):1816-1823.

Schubach T.M., Schubach A., Okamoto T., Barros M.B., Figueiredo F.B., Cuzzi T., Fialho-Monteiro P.C., Reis R.S., Perez M.A. & Wanke B. 2004. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 224(10):1623-1629.

Schubach T.M.P., Menezes R.C. & Wanke B. Sporotrichosis. In: Greene C.E. *Infectious diseases of the dog and cat*. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012. p. 645-650.

Willard M.D. & Tvedten D.C. 2004. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic disorders. In: Willard M.D. & Tvedten H. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods*. 4. ed. St. Louis: Elsevier. 208p.

Tabela 1. Valores de SDMA antes e após o tratamento em sete gatos submetidos ao tratamento ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea em associação ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose, no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018.

Animal	Valor SDMA antes do Tratamento	Valor SDMA após o tratamento
Gato 1	13	15*
Gato 2	10	8
Gato 3	6	9
Gato 4	19*	13
Gato 5	17*	23*
Gato 6	14	14
Gato 7	14	12

Observação: *Valor de referência: Normal < ou = a 14 µg/dL

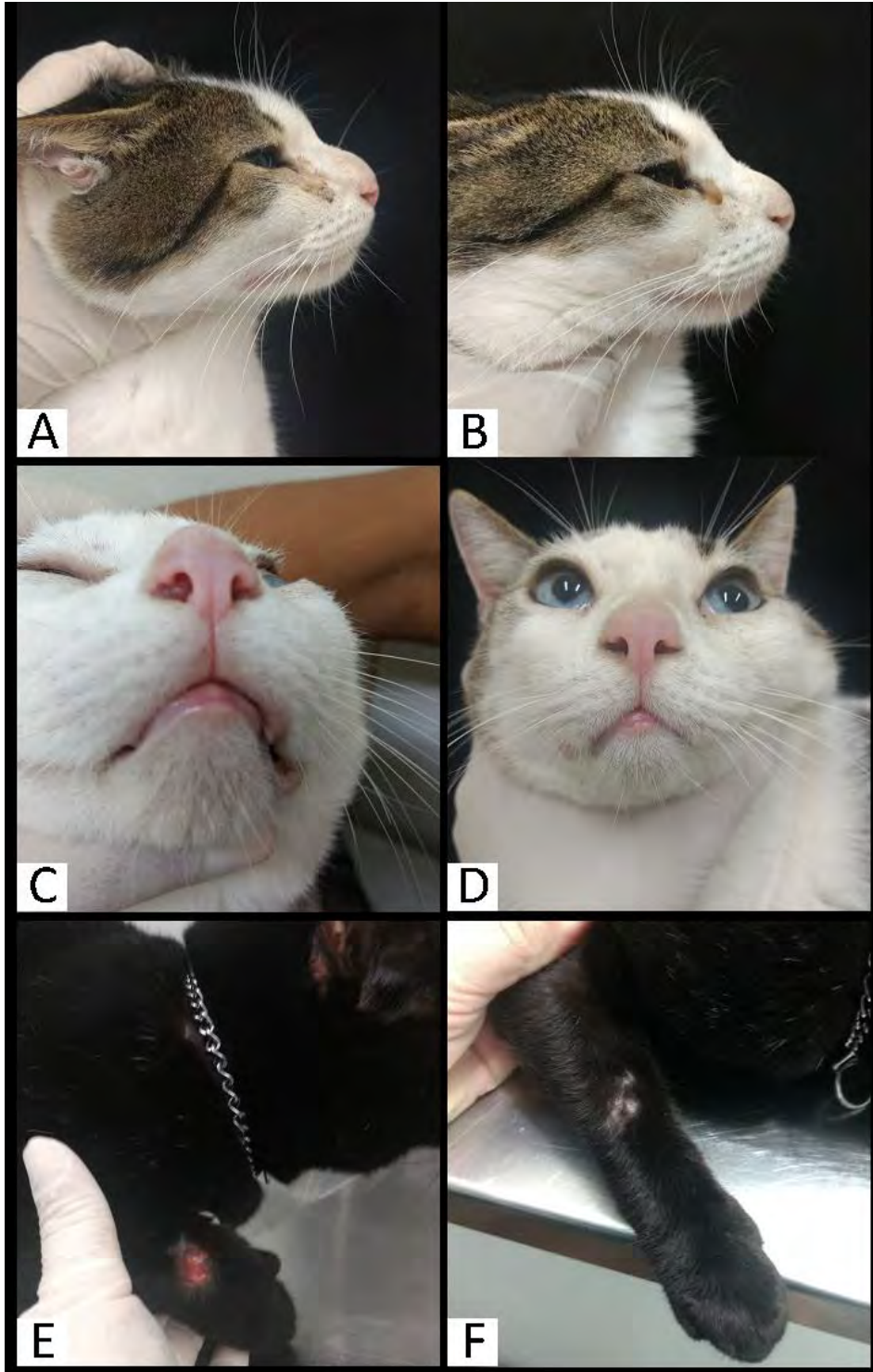


Figura 1. Três dos sete animais submetidos ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol que alcançaram a cura clínica no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 2 com lesão nodular nasal antes e após quatro aplicações de anfotericina B por via subcutânea. (C e D) Gato 1 com lesão nodular nasal antes e após quatro aplicações de anfotericina B por via subcutânea. (E e F). Gato 3 com lesão ulcerativa em membro torácico antes e após cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea.

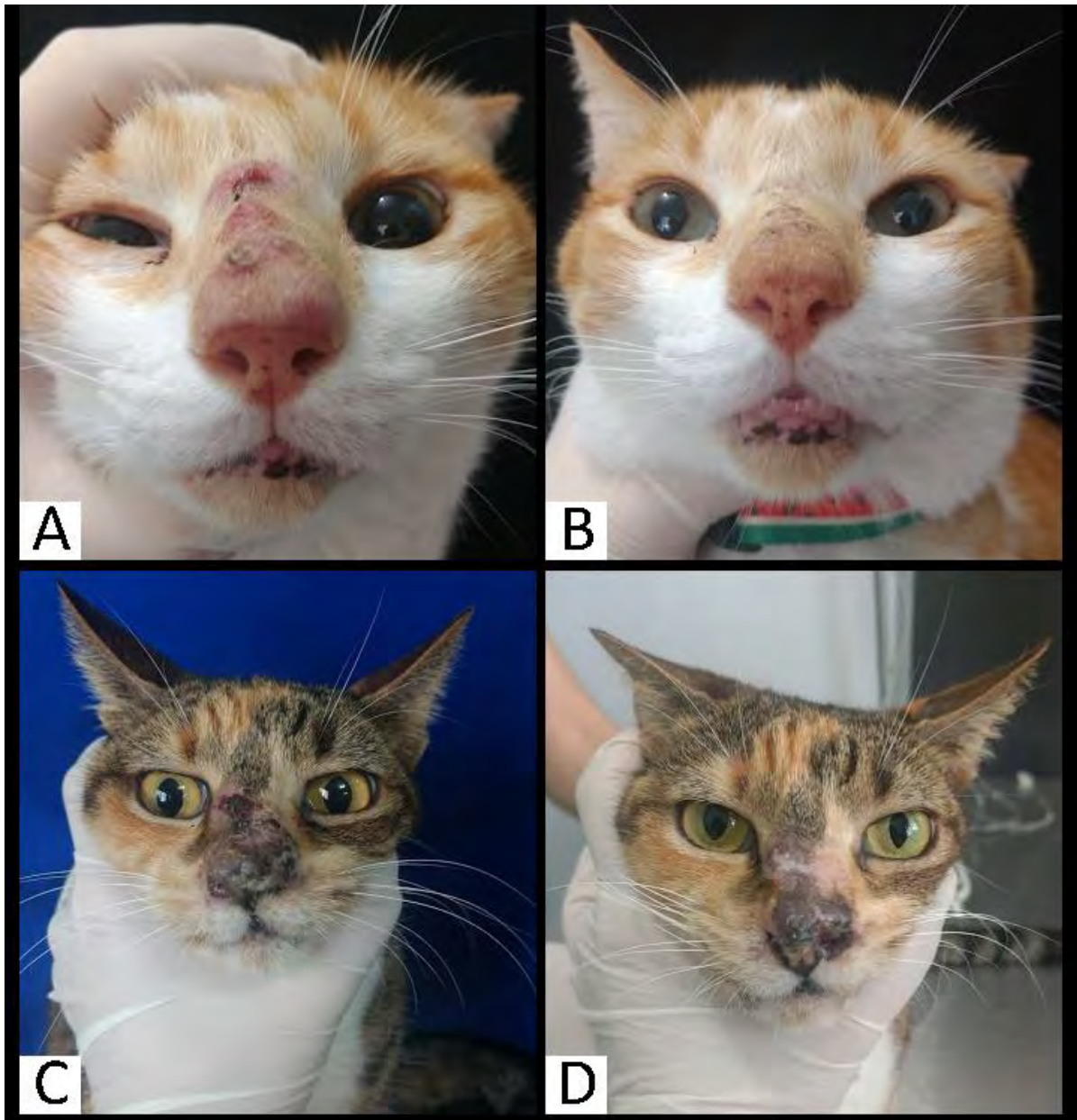


Figura 2. Dois dos sete gatos submetidos que receberam cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol e apresentaram remissão clínica significativa no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. (A e B) Gato 4 com lesão nasal com aspecto nodular ulcerativa antes e após as cinco aplicações de anfotericina B pela via subcutânea. (C e D) Gato 5 com lesão nasal com aspecto nodular ulcerativa antes e após as cinco aplicações de anfotericina B pela via subcutânea.

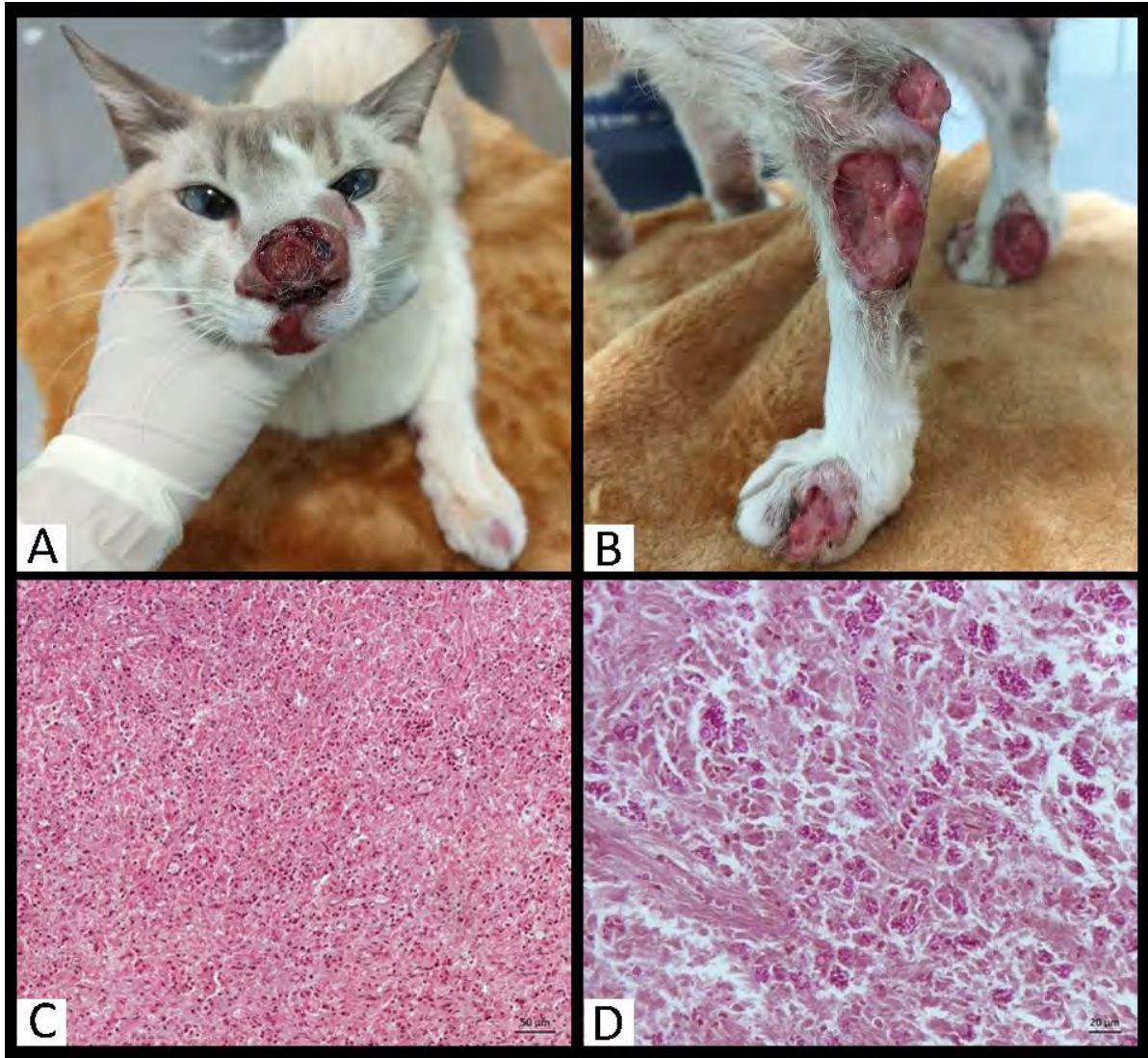


Figura 3. A e B) Gato 6 com múltiplas lesões após receber cinco aplicações de anfotericina B por via subcutânea associada ao itraconazol para tratamento da esporotricose felina no Setor de Felinos do HVPA da UFRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. C) Análise histopatológica da pele revelando um processo inflamatório piogranulomatoso com presença de estruturas leveduriformes intralesionais (sugestivas de *Sporothrix* spp.). Coloração HE, objetivas 20X. D) Análise Histoquímica com coloração especial de PAS positiva para fragmento de pele. Evidenciando formas típicas e atípicas. Coloração PAS, objetiva 40X.

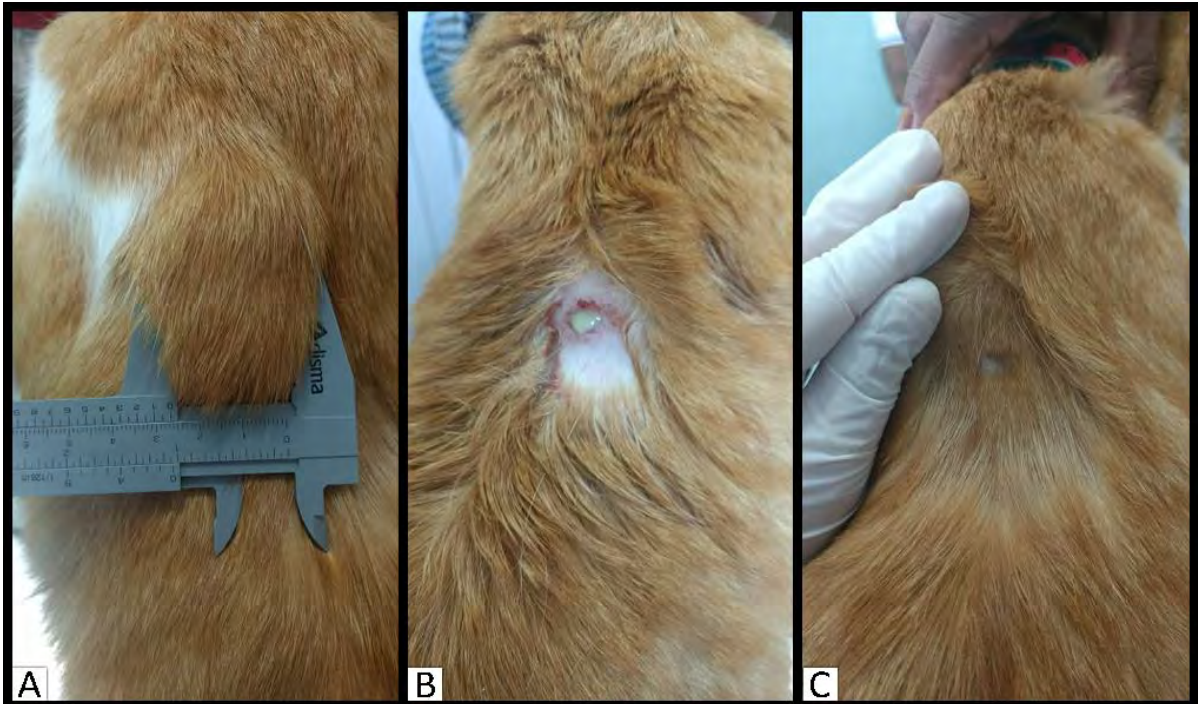
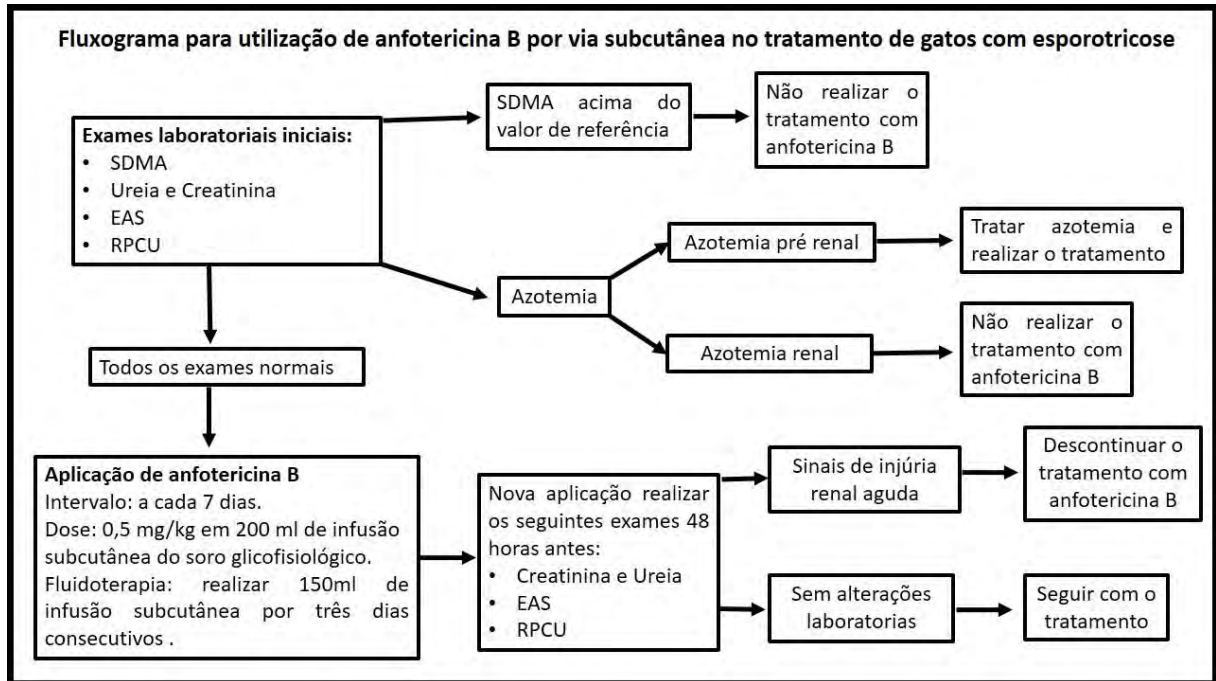


Figura 4. Gato 4 apresentando efeito adverso local submetido ao tratamento com anfotericina B por via subcutânea para o tratamento da esporotricose no Setor de Felinos do HVPA da UFRRJ no período de março de 2017 a setembro de 2018. A) Formação de abscesso estéril secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea B) Formação de fístula em abscesso estéril e área de alopecia secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea. C) Cicatrização completa após formação de estéril secundário a aplicação da anfotericina B por via subcutânea.

Quadro 1. Fluxograma sugerido para utilização de anfotericina B por via subcutânea para minimizar os riscos de injúria renal aguda em gatos com esporotricose.



6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, T. L. A. C. Análises laboratoriais: principais alterações e como interpretá-las. In: SANTOS, K. K. F. **Guia Prático de Nefrologia em Cães e Gatos**. 1. ed. Rio de Janeiro: L. F. Livros, 2014. p. 143-156.
- ALMEIDA-PAES, R.; FRASES, S.; ARAUJO, G. D. S.; DE OLIVEIRA, M. M. E.; GERFEN, G. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Biosynthesis and Functions of a Melanoid Pigment Produced by Species of the Sporothrix Complex in the Presence of L-Tyrosine. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 78, n. 24, p. 8623–8630, 2012.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C. F.; GALHARDO, M. C. G.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; SCHUBACH, T. M. P.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B. F.; CONCEIÇÃO M J. Cat- Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. **Clinical Infectious Disease**, v. 38, n. 4, p. 529-535, 2004.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; SCHUBACH, T. M.; WANKE, B.; LAMBERT-PASSOS, S. R. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. **Epidemiology and Infection**, v. 136, n. 9, p. 1192-1196, 2008.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE, B.; SCHUBACH, A. Esporotricose: a evolução e os desafios de uma epidemia. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.
- BARROS, M. B. L.; RODRIGO, D. E.; ALMEIDA, P.; SCHUBACH, A. O. Sporothrix schenckii and Sporotrichosis. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 633–654, 2011.
- BARSANTI, J. A.; LEES, G.E.; WILLARD, M. D.; GREEN, R. A. Urinary disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by labotarory methods**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, p. 135 – 164. 2004
- BOECHAT, J. S.; OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; GREMIÃO, I. D. F.; MACHADO, A. C. S.; OLIVEIRA, R. V. C.; FIGUEIREDO, A. B. F.; RABELLO, V. B. S.; SILVA, K. B. L.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.

Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic área. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 3, p. 185-196, 2018.

CASTRO, R. A.; KUBITSCHKE-BARREIRA, P. H.; TEIXEIRA, P. A. C.; SANCHES, G. F.; TEIXEIRA, M. M.; QUINTELLA, L. P.; ALMEIDA, S. R.; COSTA, R. O.; CAMARGO, Z. P.; FELIPE, M. S. S.; DE SOUZA, W.; LOPES-BEZERRA, L. M. Differences in Cell Morphometry, Cell Wall Topography and Gp70 Expression Correlate with the Virulence of *Sporothrix brasiliensis* Clinical Isolates. **PLOS ONE**, v. 8, n. 10, p. e75656, 7, 2013.

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

CHAVES, A. R.; CAMPOS, M. P.; BARROS, M. B. L.; CARMO, C. N.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis – Study of 147 Cases. **Zoonoses and Public Health**, v. 60, n. 2, p. 149–153, 2013.

CROTHERS, S. L.; WHITE, S. D.; IHRKE, P. J.; AFFOLTER VK. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 249-59, 2009

De SCHEPPER, J.; De COCK, I.; CAPIAU, E. Urinary gamma-glutamyltransferase and degree of renal dysfunction in 75 bitches with pyometra. **Research in Veterinary Science**, v. 46, n. 3, p. 396-400, 1989.

DUNSTAN, R. W. et al. Feline sporotrichosis: a report of five cases with transmission to humans. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 15, n. 1, p. 37-45, 1986.

ELLIOTT, J.; COWGILL, L. D. Diagnostic algorithms for grading acute kidney injury and staging the chronic kidney disease patient. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; WESTROPP, J. L.. **BSAVA Manual of Canine e Feline Nephrology and Urology**. 3. ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2017. p. 151-160.

FERNANDES, G. F.; LOPES-BEZERRA, L. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; SCHUBACH, T. M. P.; DIAS, M. A. G.; PEREIRA, S. A.; CAMARGO, Z. P. de. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using

a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. **Veterinary Microbiology**, v. 147, n. 3–4, p. 445–449, 2011.

GRAUER, G. F. Early detection of renal damage and disease in dogs and cats. **The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 35, n. 3, p. 581-596, 2005.

GREENE, C. E. ; CALPIN, J. Antimicrobial drug formulary. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012. p. 1207-1320. ISBN: 978-1416061304.

GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; FIGUEIREDO, F. B.; NASCIMENTO JÚNIOR, A.; SANTOS, I. B.; SCHUBACH, T. M. P. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 221-223, 2006.

GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M.; P.PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; CHAVES, A. R.; BARROS, M. B. 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.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; HONSE, C. O.; BARROS, M. B. L. 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.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M.; FIGUEIREDO, A. B.; CAVALCANTI, M. C.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 15-21, 2015.

GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H. M.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, A. S. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLOS Pathogens**, v. 13, n. 1, p.e1006077, 2017.

GUESS, S. C.; GRAUER, G. F. Acute kidney injury. In: ELLIOTT, J.; GRAUER, G. F.; WESTROPP, J. L. **BSAVA Manual of Canine e Feline Nephrology and Urology**. 3. ed. Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association, 2017. p. 246- 253.

HALL, J. A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; JEWELL, D. E. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in cats with chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 6, p. 1676–1683, 2014a.

HALL, J. A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; YU, S.; JEWELL, D. E. Comparison of serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine as kidney function biomarkers in healthy geriatric cats fed reduced protein foods enriched with fish oil, L-carnitine, and medium-chain triglycerides. **The Veterinary Journal**, v. 202, n. 3, p. 588–596, 2014b.

HALL, J. A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; MELENDEZ, L. D.; JEWELL, D. E. Relationship between lean body mass and serum renal biomarkers in healthy dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 3, p. 808–814, 2015.

HALL, J. A.; YERRAMILLI, M.; OBARE, E.; YERRAMILLI, M.; ALMES, K.; JEWELL, D. E. Serum concentrations of symmetric dimethylarginine and creatinine in dogs with naturally occurring chronic kidney disease. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 30, n. 3, p. 794–802, 2016.

HONSE, C. O.; RODRIGUES, A. M.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **The Veterinary Record**, v.166, n.7, p. 208-209, 2010.

KAUFFMAN, C. A.; BUSTAMANTE, B.; CHAPMAN, S. W.; PAPPAS, P. G. 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. 1255-65, 2007.

LIORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619-623, 2013.

LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; ZHANG, Y.; NINO-VEJA, G.; RODRIGUES, A. M.; CAMARGO, Z. P.; HOOG, A. S. Sporotrichosis between 1898 and

2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Medical Mycology**, v. 56, supp_ 1, p. 126–143, 2018.

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. 14:19, 2018.

MACKAY, B. M. et al. Sporotrichosis in a cat. **Australian Veterinary Practitioner**, v. 16, n. 1, p. 3-5, 1986.

MADRID, I. M. et al. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: a description of 103 cases in cats and dogs in southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 173, n. 4, p. 265-273, 2012.

MALIK, R.; JACOBS, G. J.; LOVE, D. N. Cryptococcosis: new perspectives on etiology, pathogenesis, diagnosis, and clinical management. In: AUGUST, J. R. **Consultations in Feline Internal Medicine**. 4. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 39-50.

MALIK, R.; VOGELNEST, L.; O'BRIEN, C. R.; WHITE, J.; HAWKE, C.; WIGNEY, D. I.; MARTIN, P.; NORRIS, J. M. Infections and some other conditions affecting the skin and subcutis of the naso-ocular region of cats--clinical experience 1987-2003. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 6, n. 6, p. 383-390, 2004.

MATSUOKA, S. Diagnostic significance of urinary enzymes in veterinary practice. **Japanese Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 1, p. 70-71, 1995.

NABITY, M. B.; LEES, G. E.; BOGGESS, M.; YERRAMILI, M.; OBARE, E.; YERRAMILI, M.; RAKITIN, A.; AGUIAR, J.; RELFORD, R. Symmetric dimethylarginine assay validation, stability, and evaluation as a marker for early detection of chronic kidney disease in dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 1036–1044, 2015.

NUSBAUM, B. P.; GULBAS, N.; HORWITZ, S. N. Sporotrichosis acquired from a cat. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 8, n. 3, p. 386-391, 1983.

OLIVEIRA, M. M.; PAES, R. A.; MUNIZ, M. M.; GALHARDO, M. C. G.; OLIVEIRA, R. M. Z. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. , p. 257-67, 2011.

PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T.M.P.; GREMIÃO, I.D.F.; SILVA, D.T.; FIGUEIREDO, F.B.; ASSIS, N. V.; PASSOS, S. R. L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 331-341, 2009.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, J. L.; MONTEIRO, P. C.; SCHUBACH, T. M. Response to azolic antifungals agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, p. 290-294, 2010.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D. F., KITADA, A. A. B.; ROCHA, R. F. D. B.; CASTRO, V. S. P.; BARROS, M. B. L.; MENEZES, R. C.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, p. 399 –404, 2012

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S. B.; GREMIÃO, I. D. F.. 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.

REIS, R. S.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; TAVARES, P. M. e S.; MONTEIRO, P. C. F.; SCHUBACH, T. M. P.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Molecular characterisation of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 769–774, 2009.

RELFORD, R.; ROBERTSON, J.; CLEMENTS, C. Symmetric Dimethylarginine: Improving the Diagnosis and Staging of Chronic Kidney Disease in Small Animals. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 46, n. 6, p. 941-960, 2016.

RODRIGUES, A. M. Anfotericina B subcutânea associada ao itraconazol no tratamento da esporotricose em gatos domésticos [Mestrado]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2009.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M.; FELIPE, M.S.; DE CAMARGO, Z. P.

Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 55, n. 4, p. 233-4, 2013.

SANTIN, F.; MOUTINHO, F. Q.; AMARAL, A. S.; TAKAHIRA, R. K. Acompanhamento laboratorial da função renal de cães sadios tratados experimentalmente com doses terapêuticas de anfotericina B. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 36, n. 6, p. 1816-1823, 2006.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; PELLON, I. V.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; BARROS, M. B.; ANDRADE-PEREZ, M.; WANKE, B. Haematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. **Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice**, v. 44, n. 9, p. 395-398, 2003a.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A. O.; CUZZI-MAYA, T.; OKAMOTO, T.; REIS, R. S.; MONTEIRO, P. C.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; WANKE, B. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. **Veterinary Record**, v. 152, n. 6, p. 172-5, 2003b.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M. B.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. 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.

SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 4. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2012. p. 645-650.

SILVA, D. T.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; CHAVES, A. R.; CAVALCANTI, M. C. H.; SILVA, J. N.; SCHUBACH, T. M. P. Esporotricose conjuntival felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 36, n. 2, p. 181-184, 2008.

SILVA, M. B.; COSTA, M. M.; TORRES, C. C.; GALHARDO, M. C.; VALLE, A. C.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012.

SILVA, J. N.; PASSOS, S. R. L.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; OLIVEIRA, J. C.; FIGUEIREDO, A. B. F.; PEREIRA, S. A. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. p. 880-884, 2015.

SILVA, J. N.; MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R.C. GREMIÃO, I. D. F; OLIVEIRA, R. V. C.; VIEIRA, S. M. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; FERREIRO, L.; PEREIRA, S.A. Comparison of the sensitivity of three methods for the early diagnosis of sporotrichosis in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 160, n. ,p. 72-78, 2018.

SOUZA, C. P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H.; PIRES, T. B. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.18, n. 2, p. 137-43, 2016.

SPARKERS, A. H.; CANEY, S.; CHALHOUB, S.; ELLIOTT, J.; FINCH, N.; GAJANAYAKE, I.; LANGSTON, C.; LEFEBVRE, HP.; WHITE, J.; QUIMBY, J. ISFM Consensus Guidelines on the Diagnosis and Management of Feline Chronic Kidney Disease. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n., p. 219- 239, 2016.

VEADO, J. C. C.; ROCHA, D. F.; COBUCCI, G. C.; MELO, M. M.; BANDEIRA, C. M.; PAES, P. R. O. γ -Glutamyltransferase urinária, proteína urinária e fósforo sérico no diagnóstico precoce da insuficiência renal aguda induzida em cães. In: CONFERÊNCIA SULAMERICANA DE MEDICINA VETERINÁRIA, 10, 2010, Rio de Janeiro. Anais... Belo Horizonte: CSAMV, 2010. CD-ROM.

WILLARD, M. D.; TVEDTEN, D. C. Gastrointestinal, pancreatic, and hepatic disorders. In: WILLARD, M. D.; TVEDTEN, H. **Small animal clinical diagnosis by labotarory methods**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, p. 208 – 246. 2004.

YERRAMILI, M.; YERRAMILI, M.; OBARE, E.; JEWELL, D. E.; HALL, J. A. Symmetric dimethylarginine (SDMA) increases earlier than serum creatinine in dogs with chronic kidney disease (CKD). [ACVIM Abstract NU-42]. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 28, n. 3, p. 1084–1085, 2014.

7. ANEXOS

7.1 Anexo I – Aprovação CEUA



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Uso de anfotericina B por via intralesional e subcutânea associada ao itraconazol oral para o tratamento da esporotricose felina", protocolada sob o CEUA nº 1562020617 (ID 000969), sob a responsabilidade de **Heloisa Justen Moreira de Souza e equipe**; *Carla Regina Gomes Rodrigues Santos; Renato Leão Sá de Oliveira; Clarissa Martins do Rio Moreira; Lara Patrícia Santos Carrasco; Sheila Lima e Silva* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) na reunião de 02/05/2018.

We certify that the proposal "Use of intralesional and subcutaneous amphotericin B associated with oral itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis ", utilizing 20 Cats (males and females), protocol number CEUA 1562020617 (ID 000969), under the responsibility of **Heloisa Justen Moreira de Souza and team**; *Carla Regina Gomes Rodrigues Santos; Renato Leão Sá de Oliveira; Clarissa Martins do Rio Moreira; Lara Patrícia Santos Carrasco; Sheila Lima e Silva* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Veterinary Institute of Rural Federal University of Rio de Janeiro (CEUA/UFRRJ) in the meeting of 05/02/2018.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **06/2018 a 02/2019** Área: **Clínica Médica**

Origem: **Animais de proprietários**

Espécie: **Gatos** sexo: **Machos e Fêmeas** idade: **6 a 120 meses** N: **20**

Linhagem: **não se aplica** Peso: **1 a 12 kg**

Local do experimento: Hospital Veterinário de Pequenos Animais da UFRRJ

Seropédica, 10 de dezembro de 2018

Prof. Dr. Fabio Barbour Scott
Coordenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Jonimar Pereira Paiva
Vice-Coodenador da Comissão de Ética no Uso de Animais
Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

7.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO –
INSTITUTO DE VETERINÁRIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, portador do CPF _____ e RG _____, proprietário (a) do animal _____, estou ciente que este participará do projeto de pesquisa intitulado **“USO DE ANFOTERICINA B INTRALESIONAL OU SUBCUTÂNEA ASSOCIADA AO ITRACONAZOL ORAL PARA O TRATAMENTO DA ESPOROTRICOSE FELINA”** sob responsabilidade da Médica Veterinária Mestranda Carla Regina Gomes Rodrigues Santos e da Professora Adjunto Heloísa Justen Moreira de Souza.

O objetivo geral do projeto é avaliar a efetividade e segurança da Anfotericina B por via intralesional e subcutânea associada ao itraconazol oral em gatos com esporotricose refratária ou recorrente, atendidos no Setor de felinos do Hospital Veterinário de Pequenos Animais do Instituto de Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Estou ciente de que o meu animal será atendido, respeitado e receberá os cuidados necessários, como qualquer outro elemento submetido da mesma forma a procedimentos onde não estejam sendo utilizados para fins de pesquisa.

Também fui informado de que posso recusar a participação do meu animal no projeto, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência ao meu animal.

É assegurada a assistência durante todo projeto, bem como me é garantido o livre acesso a todas informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que queira saber antes, durante e depois da participação da pesquisa com meu animal.

Embora se espere, não podemos afirmar que, ao final do tratamento, o seu animal esteja curado da esporotricose. Também é esperado que ao final do tratamento, exista uma grande quantidade de informações capazes de contribuir para o tratamento de outros animais, colaborando para o controle da doença.

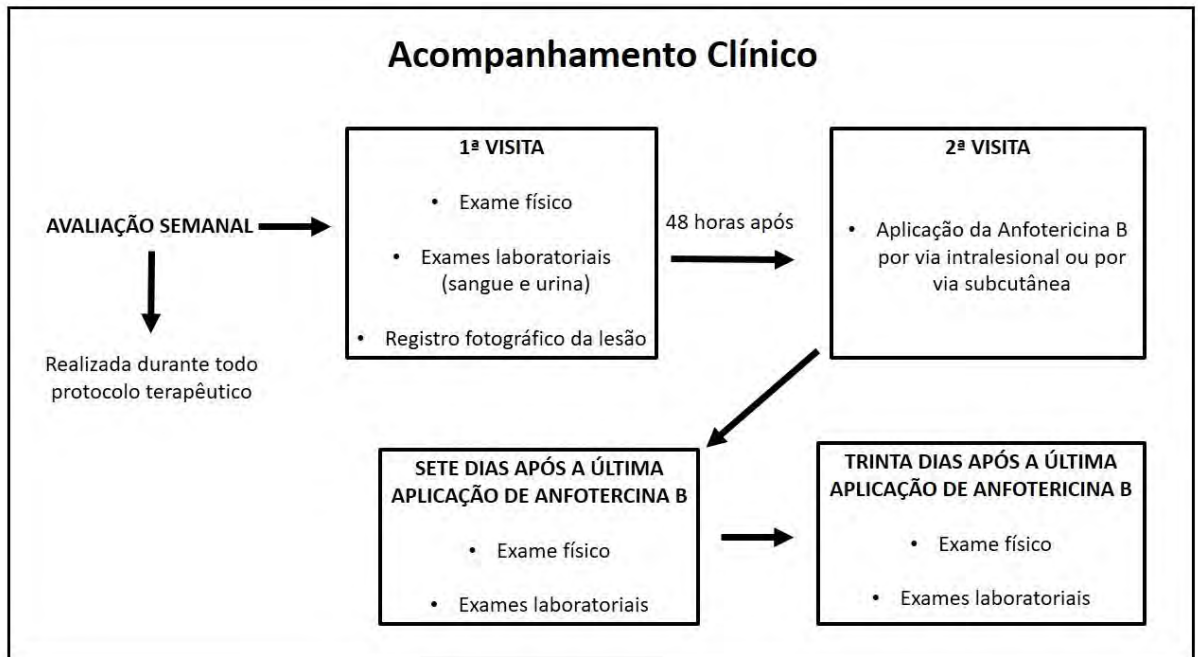
Declaro que li e entendi todas informações relacionadas ao projeto em questão e que todas as minhas perguntas foram adequadamente respondidas.

Seropédica, _____ de _____ de 20____.

Proprietário (a): _____

Médico (a) Veterinário (a): _____

7.3 Anexo III – Fluxograma de Acompanhamento Clínico de ambos os grupos de gatos tratados com anfotericina B.



7.4 Anexo IV – Ficha de Atendimento e Acompanhamento Clínico Grupo 1



UFRRJ – HVPA – Setor Felinos

Projeto de Dissertação – Carla Regina Santos

FICHA DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO PARA ESPOROTRICOSE COM ANFOTERICINA B INTRALESIONAL E ITRACONAZOL ORAL

DATA: ____/____/____

Crítérios de inclusão: felinos de ambos os sexos, refratários ao tratamento com itraconazol na dose de 100 mg/gato, ou com recidiva do quadro clínico após a alta médica que apresentam até duas lesões cutâneas nodulares e/ou ulceradas localizadas e individualizadas. O tratamento refratário será baseado na ausência ou interrupção da melhora clínica das lesões por um período mínimo de 8 semanas

NOME DO ANIMAL: _____ Nº REGISTRO _____

IDADE: _____ RAÇA: _____ SEXO: ()MC ()FC ()M ()F

PESO: _____ Kg () Magro () Normal () Sobrepeso () Obeso

PROPRIETÁRIO: _____ TEL.: _____

ENDEREÇO: _____

Quantos animais residem no ambiente?: _____

Reside em: () Casa () Apartamento Quintal?: () Sim () Não

Animal tem acesso à rua? () Sim () Não

Plantas em casa?: () Sim () Não

Teste para FIV e Felv? () Sim () Não Resultado: _____

Existem contactates com lesão? () Sim () Não Quem? _____

Usa areia sanitária? () Sim () Não Qual? _____

Método de diagnóstico para esporotricose:

() Cultura (SWAB) (TECIDO) Quando? _____

Observação: _____

Animal realizou tratamento prévio para esporotricose? () Sim () Não

Qual terapêutica previamente utilizada ou utilizando?

Já recebeu alta alguma vez? () Sim () Não Quando? _____

Há quanto tempo em tratamento? _____

Qual tempo de ausência ou interrupção da melhora clínica das lesões?

Localização das lesões:

() Face

() Pina esquerda () Pina direita

() Plano nasal/ Ponte nasal

() Tronco

() MAE () MAD

() MPD () MPE

Aspecto clínico: (Ulcerada)(Nodular.) (Ulcerada e nodular)

Número de lesões: (1) (2)

Observações gerais: _____

EXAMES LABORATORIAIS INDISPENSÁVEIS

- () Hemograma
- () ALT/TGP e FA
- () Albumina
- () Uréia e Creatinina
- () EAS
- () GGT urinária
- () PCU

Diluição e armazenamento: A diluição da anfotericina é feita com 10ml de água para injeção, obtendo-se a concentração final de 5mg/ml. Após diluição preencher 10 seringas de 1 ml com o volume total. Essas seringas são identificadas (nome e data) e podem ser armazenadas, congeladas, por um período de até 4 semanas.

Uso intralesional: para aplicação intralesional é necessário analgesia e sedação do paciente. A frequência da aplicação é a cada 7- 10 dias, com total de no máximo 5 aplicações. O objetivo da aplicação intralesional é intumescer a lesão. A dose utilizada é de 5 mg/gato, volume de 1 ml. Quando necessário pode aumentar o volume tomando cuidado para não exceder a dose tóxica 1,6 mg/kg

1 - Cálculo anestesia

- MPA – cloridrato de petidina 4 mg/kg volume: _____ IM.

- Indução/Manutenção – Propofol 5 mg/kg IV volume: _____

2 – Registro de dados:

**FOTOGRAFAR TODAS AS LESÕES EM PLANO FRONTAL (LESÕES NASAIS
FOTOGRAFAR PERFIL DIREITO/PERFIL ESQUERDO E FRONTAL)**

3 - Cálculo da anfotericina B

- Peso do Animal: _____

- Volume mínimo a ser aplicado 5mg/gato = 1ml

- Volume máximo a ser aplicado 1,6 mg X peso _____ = _____

4 – Volume total de anfotericina B aplicada: _____

5 – Efeitos adversos

() Desconforto no momento da infiltração

() Desconforto após a infiltração

() Edema local

() Abscesso estéril

() Outros: _____

5 – Recomendações aos proprietários

- Realizar fluidoterapia subcutânea com solução cloreto de sódio 0,9% por três dias consecutivos a data de cada aplicação.

Volume: 100ml () 150 ml ()

- Realizar novos exames laboratoriais 24 48 horas antes da próxima aplicação (em jejum alimentar de 10-12 hs).

Hemograma / Ureia / Creatinina / Albumina / EAS / GGT urinária / PCU
--

6 – Data que iniciou o itraconazol 100 mg/gato: _____

7 – Observações:



UFRRJ – HVPA – Setor Felinos

Projeto de Dissertação – Carla Regina Santos

FICHA DE TRATAMENTO PARA ESPOROTRICOSE COM ANFOTERICINA B
INTRALESIONAL E ITRACONAZOL ORAL

DATA: ____/____/____

Número da Aplicação (2) (3) (4) (5)

Diluição e armazenamento: A diluição da anfotericina é feita com 10ml de água para injeção, obtendo-se a concentração final de 5mg/ml. Após diluição preencher 10 seringas de 1 ml com o volume total. Essas seringas são identificadas (nome e data) e podem ser armazenadas, congeladas, por um período de até 4 semanas.

Uso intralesional: para aplicação intralesional é necessário analgesia e sedação do paciente. A frequência da aplicação é a cada 7- 10 dias, com total de no máximo 5 aplicações. O objetivo da aplicação intralesional é intumescer a lesão. A dose utilizada é de 5 mg/gato, volume de 1 ml. Quando necessário pode aumentar o volume tomando cuidado para não exceder a dose tóxica 1,6 mg/kg

1 - Cálculo anestesia

- MPA – cloridrato de petidina 4 mg/kg volume: _____ IM.

- Indução/Manutenção – Propofol 5 mg/kg IV volume: _____

2 – Registro de dados:

**FOTOGRAFIAR TODAS AS LESÕES EM PLANO FRONTAL (LESÕES NASAIS
FOTOGRAFIAR PERFIL DIREITO/PERFIL ESQUERDO E FRONTAL)**

3 - Cálculo da anfotericina B

- Peso do Animal: _____

- Volume mínimo a ser aplicado 5mg/gato = 1ml
- Volume máximo a ser aplicado 1,6 mg X peso _____ = _____

4 – Volume total de anfotericina B aplicada: _____

5 – Efeitos adversos

- () Desconforto no momento da infiltração
- () Desconforto após a infiltração
- () Edema local
- () Abscesso estéril
- () Outros: _____

5 – Recomendações aos proprietários

- Realizar fluidoterapia subcutânea com solução cloreto de sódio 0,9% por três dias consecutivos a data de cada aplicação.

Volume: 100ml () 150 ml ()

- Realizar novos exames laboratoriais 24 48 horas antes da próxima aplicação (em jejum alimentar de 10-12 hs).

Hemograma / Ureia / Creatinina / Albumina / EAS / GGT urinária / PCU

6 – Observações

O USO DO ITRACONAZOL É INDISPENSÁVEL POR 30 DIAS APÓS A DATA DA ÚLTIMA APLICAÇÃO DE ANFOTERICINA B; A REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS TAMBÉM É INDISPENSÁVEL AO TÉRMINO DO TRATAMENTO COM ITRACONAZOL; TODOS OS GATOS SERÃO ACOMPANHADOS POR 60 DIAS APÓS A ÚLTIMA APLICAÇÃO DE ANFOTERICINA B

7.5 Anexo V – Ficha de atendimento e acompanhamento clínico grupo 2



UFRRJ – HVPA – Setor Felinos

Projeto de Dissertação – Carla Regina Santos

FICHA DE AVALIAÇÃO E TRATAMENTO PARA ESPOROTRICOSE COM ANFOTERICINA B SUBCUTÂNEA E ITRACONAZOL ORAL

DATA: ____/____/____

Crítérios de inclusão: felinos de ambos os sexos, refratários ao tratamento com itraconazol na dose de 100 mg/gato, ou com recidiva do quadro clínico após a alta médica que apresentam até duas lesões cutâneas nodulares e/ou ulceradas localizadas e individualizadas. O tratamento refratário será baseado na ausência ou interrupção da melhora clínica das lesões por um período mínimo de 8 semanas

NOME DO ANIMAL: _____ N° REGISTRO _____

IDADE: _____ RAÇA: _____ SEXO: ()MC ()FC ()M ()F

PESO: _____ Kg () Magro () Normal () Sobrepeso () Obeso

PROPRIETÁRIO: _____ TEL.: _____

ENDEREÇO: _____

Quantos animais residem no ambiente?: _____

Reside em: () Casa () Apartamento Quintal?: () Sim () Não

Animal tem acesso à rua? () Sim () Não

Plantas em casa?: () Sim () Não

Teste para FIV e Felv? () Sim () Não Resultado: _____

Existem contactates com lesão? () Sim () Não Quem? _____

Usa areia sanitária? () Sim () Não Qual? _____

Método de diagnóstico para esporotricose:

() Cultura (SWAB) (TECIDO) Quando? _____

Observação: _____

Animal realizou tratamento prévio para esporotricose? () Sim () Não

Qual terapêutica previamente utilizada ou utilizando?

Já recebeu alta alguma vez? () Sim () Não Quando? _____

Há quanto tempo em tratamento? _____

Qual tempo de ausência ou interrupção da melhora clínica das lesões?

Localização das lesões:

() Face

() Pina esquerda () Pina direita

() Plano nasal/ Ponte nasal

() Tronco

() MAE () MAD

() MPD () MPE

Aspecto clínico: (Ulcerada) (Nodular.) (Ulcerada e nodular)

Número de lesões: (1) (2)

Observações gerais: _____

EXAMES LABORATORIAIS INDISPENSÁVEIS

- () Hemograma
- () ALT/TGP e FA
- () Albumina
- () Uréia e Creatinina
- () EAS
- () GGT urinária
- () PCU

Diluição e armazenamento da anfotericina b: A diluição da anfotericina é feita com 10ml de água para injeção, obtendo se a concentração final de 5mg/ml. Após diluição preencher 10 seringas de 1 ml com o volume total. Essas seringas são identificadas (nome e data) e podem ser armazenadas, congeladas, por um período de até 4 semanas.

Uso subcutâneo da anfotericina b: Para aplicação de anfotericina b subcutânea utilizar a dose de 0,8 mg/kg. A solução cristalóide glicofisiológica será utilização para infusão. Após a dose calculada para o paciente, o volume da medicação será realizada no injetor lateral do equipo acoplado a solução. Serão realizadas de 1 a 5 aplicações subcutâneas com intervalo mínimo de 7 dias entre elas

1 – Cálculo da anfotericina B

- Peso: _____

- Volume total: _____

- Aplicar 150ml de soro glicofisiológico (previamente aquecido por 1 minuto no micro-ondas) por via subcutânea, e administrar a anfoterecina B pelo injetor lateral.

2 – Registro de dados:

**FOTOGRAFAR TODAS AS LESÕES EM PLANO FRONTAL (LESÕES NASAIS
FOTOGRAFAR PERFIL DIREITO/PERFIL ESQUERDO E FRONTAL)**

3 - Efeitos adversos

() Desconforto no momento da aplicação

() Desconforto após a aplicação

() Edema local

() Abscesso estéril

() Outros:

4 – Recomendações aos proprietários

- Realizar fluidoterapia subcutânea com solução cloreto de sódio 0,9% por três dias consecutivos a data de cada aplicação.

Volume: 100ml () 150 ml ()

- Realizar novos exames laboratoriais 24 - 48 horas antes da próxima aplicação (em jejum alimentar de 10-12 hs).

Hemograma / Ureia / Creatinina / Albumina / EAS / GGT urinária / PCU
--

5 – Data que iniciou o itraconazol 100 mg/gato : _____

6 – Observações:



UFRRJ – HVPA – Setor Felinos

Projeto de Dissertação – Carla Regina Santos

FICHA DE TRATAMENTO PARA ESPOROTRICOSE COM ANFOTERICINA B
SUBCUTÂNEA E ITRACONAZOL ORAL

DATA: ____ / ____ / ____

Número da Aplicação (2) (3.) (4) (5)

Diluição e armazenamento: A diluição da anfotericina é feita com 10ml de água para injeção, obtendo se a concentração final de 5mg/ml. Após diluição preencher 10 seringas de 1 ml com o volume total. Essas seringas são identificadas (nome e data) e podem ser armazenadas, congeladas, por um período de até 4 semanas.

Uso subcutâneo da anfotericina b: Para aplicação de anfotericina b subcutânea utilizar a dose de 0,8 mg/kg. A solução cristalóide glicofisiológica será utilização para infusão. Após a dose calculada para o paciente, o volume da medicação será realizada no injetor lateral do equipo acoplado a solução. Serão realizadas de 1 a 5 aplicações subcutâneas com intervalo mínimo de 7 dias entre elas

1 – Cálculo da anfotericina B

- Peso: _____

- Volume total: _____

- Aplicar 150ml de soro glicofisiológico (previamente aquecido por 1 minuto no micro-ondas) por via subcutânea, e administrar a anfoterecina B pelo injetor lateral.

2 – Registro de dados:

**FOTOGRAFAR TODAS AS LESÕES EM PLANO FRONTAL (LESÕES NAsAIS
FOTOGRAFAR PERFIL DIREITO/PERFIL ESQUERDO E FRONTAL)**

3 - Efeitos adversos

- () Desconforto no momento da aplicação
- () Desconforto após a aplicação
- () Edema local
- () Abscesso estéril
- () Outros:

4 – Recomendações aos proprietários

- Realizar fluidoterapia subcutânea com solução cloreto de sódio 0,9% por três dias consecutivos a data de cada aplicação.

Volume: 100ml () 150 ml ()

- Realizar novos exames laboratoriais 24-48 horas antes da próxima aplicação (em jejum alimentar de 10-12 hs).

Hemograma / Ureia / Creatinina / Albumina / EAS / GGT urinária / PCU
--

5 – Data que iniciou o itraconazol 100 mg/gato : _____

6 – Observações:

O USO DO ITRACONAZOL É INDISPENSÁVEL POR 30 DIAS APÓS A DATA DA ÚLTIMA APLICAÇÃO DE ANFOTERICINA B; A REALIZAÇÃO DE EXAMES LABORATORIAIS TAMBÉM É INDISPENSÁVEL AO TÉRMINO DO TRATAMENTO COM ITRACONAZOL; TODOS OS GATOS SERÃO ACOMPANHADOS POR 60 DIAS APÓS A ÚLTIMA APLICAÇÃO DE ANFOTERICINA B.

7.6 Anexo VI – Fluxograma de Acompanhamento Laboratorial de ambos os grupos de gatos tratados com anfotericina B.

