

**UFRRJ
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
CIÊNCIAS CLÍNICAS**

DISSERTAÇÃO

**USO DO IODETO DE POTÁSSIO NO TRATAMENTO DA
ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (*Feliscatus domesticus*,
linnaeus, 1758) NATURALMENTE INFECTADOS: ANÁLISE CLÍNICA
E DAS FUNÇÕES HEPÁTICA, RENAL E TIREOIDIANA.**

PRISCILA DAS MERCÊS DE SENA

2011



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

**USO DO IODETO DE POTÁSSIO NO TRATAMENTO DA
ESPOROTRICOSE EM FELINOS DOMÉSTICOS (*Feliscatus
domesticus*): ANÁLISE CLÍNICA E DAS FUNÇÕES
HEPÁTICA, RENAL E TIREOIDIANA.**

PRISCILA DAS MERCÊS DE SENA

Sob Orientação do Professor
Paulo Oldemar Scherer

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

Seropédica, RJ,
maio de 2011

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, pelo amor e carinho e por me ensinar sempre o caminho certo, e à minha sobrinha, que é o amor da minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus não só pela força de lutar e completar mais esta etapa de minha vida, como também por colocar em meu caminho pessoas que me apoiaram e me ajudaram durante todo este percurso.

Aos meus amigos que de alguma forma me ajudaram, elevando meu astral, me dando força.

Aos meus pais que cuidaram de mim, que me apoiaram, me ajudaram, e foram meus fiéis amigos.

À minha sobrinha, por me fazer sorrir nos momentos de angústia, por falar comigo aliviando meu coração. Peço desculpas por me fazer tão ausente na sua vida. Títia te ama muito.

Aos meus irmãos, Roberto Sena e Érica Sena, a vida sem vocês dois seria muito sem graça. Amo vocês.

O muitíssimo obrigado ao professor Dr. Paulo Oldemar Scherer, que me ajudou em todos os momentos que precisei, que me apoiou e me deu um crédito de confiança. Muito Obrigada!

Ao professor Gilberto Botelho, pelos ensinamentos, pela grande ajuda.

Ao Paulo Castelo Branco, que me auxiliou para o início desta jornada na minha vida.

Ao meu esposo, que graças a esse projeto, nos uniu com o casamento. Obrigada, meu amor, pela ajuda.

Aos amigos e colaboradores Eduardo Goiano, Raquel, Nathália, Marcelo Abidul, Douglas Castro, Tatiane, Tio Zé, Juliana Amaral, Izabela Berbert.

Aos meus colegas de mestrado pelo companheirismo e aos professores pelos conhecimentos.

À equipe do laboratório da Suipa, o meu eterno agradecimento.

Aos meus amigos suipanos Fabrícia Wassita, Fabiane Atallah, Mariana Lucy, Sidney Nohara, Eduardo Aquino, Cristiane Medeiros, por fazer meus dias melhores.

Ao meu compadre Duda pela ajuda.

Ao Thiago Lopes, meu personal computer.

Aos meus supervisores da Suipa, por entenderem a minha necessidade e, por muitas vezes ajustar os meus horários.

O meu grande obrigado aos animais participantes deste projeto: Amarelinho, Sem orelha, Carolina, Bichana, Pretão, Cinzinha, Susie, Gabriel, Volverine, Bruninho, Paulinho, Apolo, Tigrinho, Tigrão. A todos animais declaro o meu amor eterno.

Aos responsáveis dos animais participantes do projeto, que confiaram em mim.

Muito Obrigada a todos.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE VETERINÁRIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA
PATOLOGIA E CIÊNCIAS CLÍNICAS

PRISCILA DAS MERCÊS DE SENA

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

DISSERTAÇÃO APROVADA EM __/__/____

Paulo Oldemar Scherer (Prof. Dr.) UFRRJ
(Orientador)

Elan Cardozo Paes Almeida (Prof. Dr.) UFF

Jonimar Perira Botelho (Prof. Dr.) UFRRJ

Francisco Barone (Prof. Dr.) UFRRJ

Terezinha Ferreira (Prof. Dr.) UFF

RESUMO

SENA, P. M. **Uso do iodeto de potássio no tratamento da esporotricose em felinos domésticos (*Felis catus domesticus*)**: análise clínica e das funções hepática, renal e tiroideana. 57 p. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária/Ciências Clínicas). Instituto de Veterinária, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2011.

O *Sporothrix schenckii*, agente etiológico da esporotricose, é amplamente disperso na natureza, especialmente em ambientes de climas temperados e tropicais. A esporotricose é a micose subcutânea humana mais comum na América Latina, e o felino tem potencial zoonótico significativo. O objetivo deste trabalho foi avaliar o tempo de regressão da doença clínica e as funções hepática, renal e tiroideana, com uso do iodeto de potássio (IK) nas doses de 10 ou 20 mg/kg de peso, para tratamento da micose. Foram utilizados 14 felinos domésticos (*Felis catus domesticus*), sendo 11 machos e três fêmeas, raça indefinida, com idade média de 3,7 anos e peso médio 3,9 kg, portadores da doença e provenientes do Município do Rio de Janeiro. A seleção dos animais foi realizada através da confirmação da doença, por meio da coleta de material e realização de cultura micológica. Os animais foram divididos em dois grupos, de forma aleatória: grupo I (dose de 10 mg de IK/kg de peso) e grupo II (dose de 20 mg de IK/kg de peso), com média do tempo de tratamento de 63 dias. Avaliação clínica e laboratorial foi realizada em todos os gatos do estudo. Além do T₄ total, os seguintes exames laboratoriais foram realizados: hemograma, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, alanina-aminotransferase, gama-glutamilttransferase, aspartato-aminotransferase. Todos os exames foram repetidos a cada 15 dias, do início ao final do tratamento e avaliação clínica foi realizada diariamente. Este estudo concluiu, comparando-se os dois grupos, que não houve diferença estatisticamente significativa no tempo de regressão da doença, mas houve diferenças nos efeitos colaterais. Os animais do grupo I que apresentaram vômitos e diarreia foram em número de dois e os animais do grupo II apresentaram efeitos colaterais como vômitos, diarreia, prostração, anorexia, desidratação, febre, salivação, pelagem seca. Sendo a dose de 10 mg/kg, uma vez ao dia, a mais adequada para o tratamento de esporotricose felina, pois não provocou alterações clínicas, laboratoriais e hormonais significativas.

Palavras-chave: *sporothrix schenckii*, iodeto de potássio, tireóide

ABSTRACT

SENA, P. M. Use of potassium iodide in felines (*Felis catus domesticus*) sporotrichosis treatment: clinical observations, and liver, kidney and thyroid evaluations. 57 p. Dissertation (Master in Veterinary Medicine/Clinical Sciences). Veterinary Institute, Federal Rural University of Rio de Janeiro, Seropédica, 2011.

The *Sporothrix schenckii* is widely dispersed in nature, especially in temperate and tropical climates. Sporotrichosis is the most common human subcutaneous mycosis in Latin America. In domestic feline, tissues can be found with a abundance of this parasite, fact that it is not usual in other species, so becoming a significant zoonotic agent. The objective in this study was to evaluate the regression time of the clinical disease, the side effects with Potassium Iodide (KI) administration, in dosis of 10 and 20mg/kg of weight, also evaluation the total T4 hormone concentrations, as well as the possible alterations of hemogram, and renal and hepatic serum biochemistry by using this medication. Were used in this experimentation 14 domestic cats (*Felis catus domesticus*), 11 males and three females, with indefinite race, and a mean age of 3.7 years old and average weight of 3.9 kg, with the disease sporotrichosis, all from Rio de Janeiro city. The animal selection was done through the confirmation of the sporotrichosis disease, by collecting material and conducting to mycological culture procedure. The animals were divided into two groups randomly: group I (10 mg of KI/ kg of weight), and group II (20 mg of KI/ kg of weight). Clinical and laboratory evaluations were performed in all cats in the study. Besides the total T4, the following laboratory tests were performed: hemogram, urea, creatinine, alkaline phosphatase, alanine-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, aspartate-aminotransferase. All tests were repeated every 15 days, and clinical evaluation was performed daily. This study concluded after comparison between the two groups that weren't significant alterations in time regression of disease, as well as in that laboratorial analysis, but there were differences in side effects, so, dosis of 10 mg / kg of weight, once daily was the most right treatment of feline sporotrichosis.

Keywords: *sporothrix schenckii*, potassium iodide, feline, thyroid

Figura 1:	Fotomacroscopia de animal com carcinoma epidermóide. Diagnóstico diferencial para esporotricose..	06
Figura 2:	Fotomicroscopia evidenciando células leveduriformes em felino doméstico (Panótico®100X)	07
Figura 3:	Fotomicroscopia evidenciando conídeos em forma de gota, afilados nas duas extremidades, pequenos e unicelulares, fracamente ligados a hifas, formato de margarida	08
Figura 4:	Foto evidenciando estruturas leveduriformes compatíveis com <i>Sporothrix schenckii</i> , em meio a infiltrado inflamatório de esboço piogranulomatoso com presença de células epitelióides, plasmócitos e neutrófilos. (hematoxilina-eosina, 100X)	09
Figura 5:	Foto ilustrando alojamento dos felinos	15
Figura 6:	Fotomacroscopia meramente ilustrativa da obtenção de material de um felino portador de esporotricose	17
Figura 7:	Subgrupo L ₀ . Animais do Grupo 1. A – animal 4 no início do tratamento; B – animal 4 ao final do tratamento; C – animal 1 (dia zero); D – animal 1 após 14 dias de tratamento	21
Figura 7:	Continuação do subgrupo L ₀ . Grupo 1: A - animal 9 no início do tratamento; B – animal 9, após o tratamento; C – animal 14 (dia zero); D – animal 14, após o tratamento; E – animal 8 (dia zero); F – animal 8 após o tratamento	22
Figura 8:	Animais do subgrupo L ₁ . A - animal 5 do Grupo 1 no início do tratamento; B – animal 5 ao final do tratamento (44 dias); C – animal 7 do Grupo 1 (dia zero); D – animal 7 após 58 dias; E – animal 11 Grupo 2 (dia zero); F – animal 11 com 44 dias de tratamento; G – animal 6 do grupo 1; H – animal 6 após 58 dias	23
Figura 9:	Animais do subgrupo L ₂ . A - animal 10 do Grupo 2 no início do tratamento; B – animal 10 após 48 dias de tratamento; C – animal 12 do Grupo 2 (dia zero); D – animal 12 após 35 dias de tratamento	24
Figura 9:	Continuação. Animal 2 do subgrupo L ₂ . A - início do tratamento, lesão em ouvido esquerdo; B – lesão em plano nasal (dia zero); C e D – após 45 dias de tratamento	25
Figura 10:	Animal 3 do subgrupo L ₃ . A, B e C : antes do tratamento. D, E e F : 58 dias após o tratamento	26
Figura 11:	Animal 13 do subgrupo L ₃ e Grupo 2. A, B e C – antes do tratamento; D, E e F – ao final do tratamento (dia 56 dias)	27
Figura 12:	Avaliação semanal do controle de peso do Grupo 1	28
Figura 13:	Avaliação semanal do controle de peso do Grupo 2	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1:	Resumo dos dados referentes à raça, idade, sexo e tempo de evolução da doença	19
Quadro 2:	Grupos, média e desvio padrão para resultados dos exames da bioquímica sérica	29
Quadro 3	Grupos, média e desvio padrão para resultados de parâmetros do hemograma	29
Quadro 4:	Resultados de média e desvio padrão (DP) de T ₄ Total, observados nos diferentes momentos, expressos em µg/dl	30
Quadro 5:	Animais do Grupo 1 e seus efeitos colaterais	31
Quadro 6:	Animais do Grupo 2 e seus efeitos colaterais	31
Quadro 7:	Relação das dosagens de T ₄ total (µ/dl), co-relacionando com os efeitos colaterais do iodeto de potássio. Grupo 1	32
Quadro 8:	Relação das concentrações de T ₄ total (µg/dl) com os efeitos colaterais do iodeto de potássio - Grupo 2	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados expressos em dias do tempo de cicatrização dos Grupos 1 e 2 , e o tempo de tratamento em dias dos Grupos 1 e 2 20

1.	INTRODUÇÃO	01
2.	REVISÃO DE LITERATURA	02
2.1.	Esporotricose	02
2.1.1.	Histórico	02
2.1.2.	<i>Sporothrix schenckii</i>	02
2.1.3.	Variações de <i>Sporothrix</i>	03
2.1.4.	Epidemiologia	03
2.1.5.	Esporotricose felina	04
2.1.6.	Patogenia	04
2.1.7.	Potencial Zoonótico	05
2.2.	Diagnóstico	06
2.2.1.	Exame Micológico Direto	07
2.2.2.	Cultura	07
2.2.3.	Histopatologia	09
2.3.	Terapia	10
2.3.1.	Cetoconazol	10
2.3.2.	Itraconazol	11
2.3.3.	Iodeto de Potássio (IK)	12
2.3.4.	Relação custo X benefício (RCB)	13
3.	MATERIAL E MÉTODOS	14
3.1.	Animais	14
3.2.	Quarentena e Adaptação dos Animais	14
3.3.	Avaliação dos Animais	15
3.4.	Obtenção e processamento de amostras sanguíneas	16
3.4.1.	Determinação da tiroxina total (T4t)	16
3.4.2.	Determinação do Hemograma, bioquímica renal e hepática	16
3.5.	Diagnóstico da Esporotricose	16
3.6.	Lesões	17
3.7.	Iodeto de Potássio (IK)	17
3.8.	Protocolo Experimental	18
3.8.1.	Grupos experimentais	18
3.8.2.	Acompanhamento dos animais	18
3.8.3.	Final do tratamento	18
3.9.	Análise Estatística	18
4.	RESULTADOS	19
5.	DISCUSSÃO	34
6.	CONCLUSÃO	38
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

1 INTRODUÇÃO

Esporotricose é uma doença subaguda ou crônica relatada em todo o mundo, causada por fungo do gênero *Sporothrix*. A inoculação do conídio de *Sporothrix schenckii* se faz na pele através do implante traumático, com solo contaminado, matéria orgânica, arranhadura ou mordedura por animal portador (PEREIRA *et al*, 2009).

O felino tem um grande papel na transmissão deste fungo. Alguns autores, como Reed *et al*(1993) e Taboada (2000) acreditam que os gatos são ou únicos animais que apresentam potencial zoonótico, uma vez que as leveduras, presentes em grande quantidade nas lesões cutâneas e outros tecidos, podem ser infectivas. Outros estudos tentam esclarecer o porquê de os gatos, diferente de outros animais ou seres humanos, apresentarem uma sensibilidade maior ao *S. schenckii* (DUNSTAN, 1986).

O tratamento para esporotricose felina representa um desafio para o médico veterinário. A cura, a falha e os efeitos adversos ocorrem independentemente do esquema terapêutico utilizado. O primeiro tratamento a ser introduzido foi o iodeto de potássio (IK), em 1903, por De Beurmann e Ramond, em humanos.

Em felinos, a dose recomendada varia de 10-20 mg/kg de peso a cada 12 horas, sendo estes animais sensíveis ao medicamento, apresentando efeitos colaterais como depressão, anorexia, vômitos, espasmos musculares, pelagem seca, diarreia, hipertermia, ptialismo, colapso cardiovascular, todas, alterações conhecidas do iodismo (PEREIRA *et al*, 2009).

O presente estudo objetivou avaliar clínica e laboratorialmente (funções hepática, renal e tireoidiana) felinos domésticos (*Felis catus domesticus*) submetidos ao tratamento para esporotricose com uso de IK nas doses de 10 e 20 mg/kg de peso, uma vez ao dia, com o intuito de tornar o iodeto de potássio uma medicação usual pelo seu baixo custo.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Esporotricose

2.1.1. Histórico

Em 1898, foi descrito o primeiro caso de esporotricose, por Benjamin Schenck, em um estudante de medicina na cidade de Baltimore, nos Estados Unidos. Depois de isolado o agente etiológico, Schenck enviou a amostra para o micologista Erwin Smith, que concluiu ser o agente um microorganismo do gênero *Sporotrichum*. Em 1900, houve o segundo relato da doença, por Hektoen e Perkins, que classificaram o agente etiológico como *Sporothrix schenckii*, isolado de uma lesão cutânea em um paciente. No Brasil, o primeiro caso foi relatado em 1907, por Lutz e Splendore (apud LACAZ *et al*, 2002), que isolaram o patógeno da mucosa oral de ratos. Em medicina veterinária brasileira, os primeiros relatos datam de 1934, sendo observada sua ocorrência em burros. A primeira referência da antropozoonose, a partir da arranhadura de gatos, deve ser creditada a Almeida, em meados do século XX, em São Paulo (LACAZ *et al*, 1998).

Diversas epidemias já foram relatadas, a maior delas ocorrendo entre os anos de 1941 e 1944, na África do Sul, que acometeu cerca de 3000 trabalhadores de uma mineradora na cidade de Witwatersrand; foi controlada mediante aplicação de substâncias antifúngicas nas vigas de madeira da mina, as quais estavam colonizadas pelo fungo e também empregando terapia com iodeto de potássio (IK) nos trabalhadores afetados (DONADEL *et al*, 1993).

Até a década de 90, a esporotricose foi considerada uma doença ocupacional, devido aos casos estarem relacionados a agricultores, jardineiros e floristas, que adquiriam a infecção, principalmente através do implante traumático do fungo *Sporothrix schenckii* na derme, por farpas de madeiras, espinhos de plantas e pela contaminação de feridas. A infecção através de inalação de esporos é considerada rara (WELSH, 2003).

2.1.2. *Sporothrix schenckii*

O fungo *S. schenckii* é dimórfico, possuindo dualidade fenotípica; encontrado em natureza, em temperatura média de 25°, o fungo apresenta-se na fase filamentosa, caracterizando a fase de vida livre, sendo evidenciado no solo, em dejetos, em materiais orgânicos, vegetais, cascas de árvores, sendo considerado, portanto, como fungo geofílico. No tecido cutâneo do hospedeiro infectado, mostra-se na forma de levedura, que é a forma infectante, em temperatura de 37°C (LARSSON *et al*, 1989).

O *S. schenckii* enquadra-se na classificação pertencente ao Reino Fungi, divisão Eumyceta, subdivisão Deuteromycetina, classe Hyphomycetes, ordem Moniliales, família Moniliaceae, gênero *Sporothrix* e espécie *S. schenckii* (LACAZ *et al*, 1998).

Geralmente é encontrado no solo, crescendo em plantas, cascas de árvores, vegetais e materiais em decomposição, estando preferencialmente em ambientes quentes e florestas úmidas; pode ser isolado a partir de palha, folhas, grão de trigo, frutas, cascas de árvore, madeiras, roseiras, espinhos de plantas, algas, bambu, terra, insetos, larvas de insetos, aranhas,

moscas, cães, gatos, porcos, cavalos, ratos, mulas, raposas, tatus, golfinhos, camelos, aves, poeira, animais marinhos, e até da atmosfera (DONADEL *et al*, 1993).

2.1.3. Variações de *Sporothrix*

Esporotricose é a mais comum infecção fúngica da América do Sul, por via subcutânea, atribuída a uma única espécie, *S. schenckii*. No entanto, um recente estudo molecular demonstrou que *S. schenckii* é um complexo de pelo menos seis possíveis espécies filogenéticas: *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix luriei* e *Sporothrix albicans* (MARIMON *et al*, 2006).

O relato do primeiro caso humano de *S. globosa* no Rio de Janeiro, foi publicado em 2010, por Oliveira *et al*, sendo o primeiro caso no Brasil.

Nos últimos anos, numerosos estudos moleculares envolvendo *S. schenckii* foram realizados, (ISHIZAKI *et al*, 1998; ISHIZAKI *et al*, 2002; MESA-ARANGO *et al*, 2002) demonstrando claramente a existência de vários grupos que são geneticamente diferentes e com predominância em diferentes regiões geográficas (MARIMON *et al*, 2006).

Em vários estudos *in vitro*, avaliando a susceptibilidade aos antifúngicos, foi demonstrada vasta gama de sensibilidade a diferentes drogas, sugerindo que esses isolados podem representar espécies diferentes (TRILLES *et al*, 2005).

Em estudo recente, em um modelo murino, sugeriu-se que infecção por *S. brasiliensis* apresenta maiores cargas fúngicas, resultando em maior morbidade e mortalidade; já o *S. schenckii* causa menos danos do que *S. brasiliensis* e *S. globosa* (ARRILLAGA-MONCRIEFF *et al*, 2009).

Em uma análise filogenética, mostrou-se uma clara separação de *S. globosa* das outras espécies: não produzem pigmentos e não apresentam crescimento das colônias a 37° C, mas há suspeitas de uma variação dentro desta mesma espécie de *Sporothrix* (MARINON, 2007).

Em conclusão, *S. schenckii* não deve mais ser considerada uma única espécie, e as diferentes espécies dentro do complexo podem ser identificadas de forma confiável e sem a necessidade de técnicas moleculares. À medida que mais dados epidemiológicos tornarem-se disponíveis para estas espécies, será possível ter uma compreensão clara da sua distribuição geográfica, do seu papel na doença e das respostas potencialmente diferentes aos antifúngicos (MARINON *et al*, 2007).

2.1.4. Epidemiologia

A distribuição do *S. schenckii* é mundial, ocorrendo principalmente em áreas tropicais e subtropicais, como o Brasil (FILGUEIRA, 2009). No México, a esporotricose é a micose mais frequente, sendo prevalente na América do Norte. Na Europa, atualmente é rara. No Japão, no entanto, sua frequência aumenta a cada década (KWON-CHUNG, 1992). Na América do Sul, a maioria dos casos relatados é no Brasil, havendo grande incidência em São Paulo e Rio de Janeiro. No Uruguai, mais de 80 % dos casos diagnosticados foi por caçadores de tatu, prática comum naquele local (CONTI-DIAS, 1989).

No Brasil, até 1997 a esporotricose ainda era considerada rara, com poucos casos descritos. Posteriormente, os relatos desta micose aumentaram, tanto em felinos domésticos como em humanos, o que motivou um alerta quanto à importância da esporotricose na saúde pública (SCHUBACH *et al*, 2005).

No Rio de Janeiro, observa-se maior frequência da doença em áreas da periferia da cidade, como baixada fluminense e zona oeste (BARROS, 2001).

2.1.5. Esporotricose felina

A esporotricose é uma infecção crônica, caracterizada por lesões em tecidos cutâneo e subcutâneo, com frequente comprometimento dos linfáticos adjacentes, iniciando pela inoculação do *S. schenckii* (LOPES *et al*, 1999).

A primeira citação da doença naturalmente adquirida data de 1952 (SINGER ; MUNCIE). Descreveram o primeiro caso brasileiro de esporotricose felina naturalmente adquirida e, em 1956 publicaram a maior casuística internacional encontrada até então.

Os gatos domésticos, principalmente machos, com idades médias de 2 a 3 anos, em geral sem raça definida, com acesso ao exterior das casas têm importante papel na cadeia epidemiológica de transmissão desta enfermidade, devido aos hábitos inatos, tais como: enterrar seus excretas, brigar com outros animais, subir árvores ou afiar suas garras em árvores; ainda, podem tornar-se portadores sãos ou enfermos, fonte de infecção ao homem e a outros animais (SCHUBACH *et al*, 2001).

As lesões da esporotricose são caracterizadas por formações circulares, elevadas, com alopecia, nódulos e pústulas que ulceram, drenando ou não exsudato acastanhado, levando à formação de crostas (LARSSON *et al*, 1989; ROSA *et al*, 2005, SILVA *et al*, 2008).

As lesões em felinos situam-se preponderantemente em cabeça (46,6%), incluindo ouvidos e plano nasal; membros anteriores e posteriores (35,9%), sendo também encontrada em região cefálica, podendo evoluir para as mucosas (conjuntival, nasal, oral e genital) em cerca de 35% dos gatos (LARSSON, 1989; BARROS *et al*, 2001; SCHUBACH *et al*, 2004; SCHUBACH *et al*, 2008).

O envolvimento das mucosas na esporotricose também é relatado, podendo ser encontrada na conjuntiva, formando um quadro de conjuntivite, o qual se apresenta com um quadro de inflamação conjuntival, caracterizada por hiperemia, quemose, secreção e formação de folículos (SLATTER, 2001; SCHUBACH, 2004). A conjuntivite micótica é incomum em todas as espécies e tende a ser crônica (HAMPTON *et al*, 2002). Manifestações oftálmicas são observadas em animais com infecção disseminada, trauma local, ou infecção assintomática pulmonar (IYENGAR *et al*, 2010). O comprometimento da mucosa conjuntival é raramente descrito (SLATTER, 2001).

2.1.6. Patogenia

Tanto os animais quanto o homem podem ser acometidos pela esporotricose, onde em grande parte se manifesta como uma infecção benigna limitada à pele e ao tecido celular subcutâneo (NUNES ; ECOSTEGUY, 2005).

O tamanho do inóculo, a profundidade da inoculação traumática, a tolerância térmica da cepa e o estado imune do hospedeiro, são fatores importantes para a disseminação da doença (RESTREPO, 1986).

O hábito do felino doméstico é uma via para aquisição e disseminação da esporotricose, como a arranhadura em madeira, que é o segundo principal tipo de comportamento de marcação de território, que utiliza estímulos visuais. Esses movimentos variam em duração e velocidade e podem ter duas finalidades: propiciar marcação visual e

manter a integridade da unha ao remover qualquer tipo de fragmento de revestimento solto (LANDSBERG, 1996).

Brincadeiras agressivas também fazem parte do instinto do felino doméstico, podendo causar danos a outros felinos e até mesmo aos seus responsáveis, que ficam predispostos ao contágio da doença (CROWELL-DAVIS *et al*, 2001).

Brigas entre gatos machos são formas comuns de agressão, sendo mais intensas quando há superpopulação e na época de acasalamento; neste caso, a castração evita essa facilitação de agressão masculina, de modo que não é comum briga entre felinos castrados (HART, 1977).

A esporotricose resulta geralmente da inoculação de conidióforos infecciosos através de implante traumático (LARSSON *et al*, 1989). O fungo *Sporothrix* também pode ser isolado em animais sãos, podendo estar presentes nas garras, na cavidade oral, sendo assim, fontes de contágio (SCHUBACH *et al*, 2004).

O isolamento do fungo já foi realizado a partir das garras e da cavidade oral (DUNSTAN *et al*, 1992), fossas nasais e lesões cutâneas, reforçando a possibilidade da transmissão por meio de secreções, sem que haja o trauma evidente (REED *et al*, 1993).

As lesões nos gatos são caracterizadas por grande quantidade de leveduras, potencializando a capacidade infectante das lesões, quer ao homem, quer a outros animais (SCHUBACH *et al*, 2004).

Segundo Resende; Franco (2001), o período de incubação varia de três dias a seis meses, tendo uma média de três semanas.

No tecido subcutâneo desenvolvem-se pequenos nódulos de um a três centímetros de diâmetro no local da inoculação, e à medida que a infecção atinge os vasos linfáticos, desenvolvem-se cordões de novos nódulos, ocorrendo pústula local ou ulceração (MADRID, 2009). A infecção se desenvolve por difusão hematogênica ou tecidual do local inicial da inoculação, podendo se disseminar para ossos, pulmões, fígado, baço, testículos, trato gastrointestinal ou sistema nervoso central (SCHUBACH *et al*, 2004).

Em um estudo realizado em ratos Wistar, foram observadas lesões nodulares esbranquiçadas, localizadas ou disseminadas em fígado, baço, tecido subcutâneo e testículos, sendo confirmado histologicamente com presença de células leveduriformes, alongadas compatíveis com *S. schenckii*. Na análise das enzimas hepáticas, alanina- aminotransferase (ALT) e fosfatase alcalina (Falc) tiveram elevação, por provável disseminação do agente no parênquima hepático (MEINERZ *et al*, 2007).

Em relação à patologia clínica, Schubach *et al*(2004), encontraram como principais anormalidades anemia, leucocitose com neutrofilia, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia.

2.1.7. Potencial Zoonótico

O potencial zoonótico do felino portador de esporotricose tem sido reconhecido desde os anos 80 (REED *et al*, 1993), uma vez que as leveduras, presentes em grande quantidade nas lesões cutâneas e outros tecidos (o que se difere das outras espécies), podem ser infectivas. A transmissão pode ocorrer através do contato com exsudatos de lesões, mordeduras ou arranhaduras de gatos doentes (ROSA *et al*, 2005). Nos dias atuais, considera-se que proprietários, médicos veterinários, enfermeiros e tratadores, preenchem uma nova categoria de risco ocupacional (REIS, 2000).

A exposição por longos períodos de tempo a pequenos inóculos do fungo pode, gradualmente, conferir imunidade (RESTREPO, 1986).

A transmissão para o homem pode estar associada à picada de insetos, mordedura de répteis, aves, esquilos, iguanas, ratos, ao manuseio de peixes, mesmo que esses animais se

apresentem assintomáticos, sendo animais sãos e portadores. Há relatos, no Uruguai, por ser uma prática comum a caça de tatu, da transmissão ao homem por esses animais (RIPPON, 1988).

A prevalência de esporotricose no homem é quatro vezes maior entre os pacientes em contato com animais, principalmente gatos, independentemente do sexo (DUNSTAN *et al*, 1986).

A predominância é maior em felinos machos não castrados, em idade de reprodução (ROSSER, 1990). Numa epidemia de esporotricose, o contato com gatos doentes foi o principal fator associado à transmissão da doença aos seres humanos (BARROS *et al*, 2003), sendo a transmissão entre pessoas excepcional (JIN *et al*, 1990) e o cão possui potencial zoonótico mínimo (ROSSER, 1990).

2.2. Diagnóstico

A esporotricose, em virtude do grande polimorfismo que apresenta, deve ser diferenciada de demodicose, escabiose, actinomicose, histoplasmose, criptococose, nocardiose, leishmaniose, afecções neoplásicas (Figua 1), reação a corpo estranho, entre outros (TABOADA, 2000).



Figura 1: Animal com carcinoma epidermóide. Diagnóstico diferencial para esporotricose. **Fonte:** Arquivo pessoal.

O diagnóstico pode ser cabalmente estabelecido no que tange ao paciente acometido, pelos aspectos sintomáticos, lesionais e zoonóticos, associados aos dados obtidos quando da identificação, da anamnese, dos exames dermatológicos e complementares (SCHUBACH *et al*, 2003).

2.2.1. Exame Micológico Direto

Por meio do “imprint” da lesão ulcerada em lâminas de vidro, secando-se ao ar, fixando-se com álcool metílico, corando-se com Panótico® e observando-se ao microscópio óptico em objetiva de 100X (Figura 2), são observadas células leveduriformes ovais a alongadas. No caso dos felinos encontra-se em grandes quantidades, salientando o importante papel na transmissão da esporotricose (SCHUBACH *et al*, 2004).

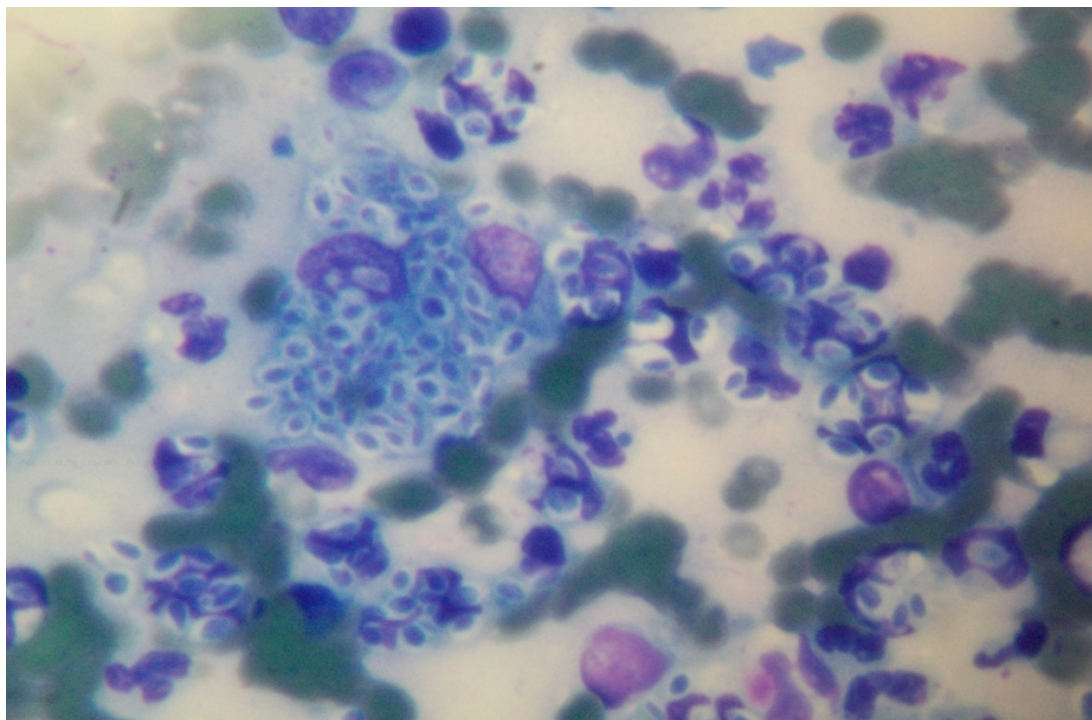


Figura 2: Fotomicroscopia evidenciando células leveduriformes em felino doméstico (Panótico® 100 X).**Fonte:** Arquivo pessoal

2.2.2. Cultura

O sucesso da cultura depende da obtenção de material sem contaminação, da forma de conservação durante o transporte do material ao laboratório (que deve ser rápida), com a intenção de reduzir a morte do microorganismo ou crescimento de contaminantes. No caso da obtenção para o fungo *Sporothrix sp.*, podem ser obtidos exsudatos ou crostas das lesões, através de “swabs” estéreis e secos; ou a biópsia de pele, realizada por meio de “punch” (QUINN *et al*, 2005).

Existem vários tipos de meios de cultura para semeadura do espécime, sendo de grande importância a seleção deste, de forma correta. Apesar da variedade, o Agar Sabouraud, proposto por Raymond Sabouraud, em 1904, é o mais utilizado na micologia. A esse meio podem ser adicionados antibióticos (cloranfenicol, cicloeximidina, penicilina, estreptomina) com o intuito de inibir o crescimento de bactérias e fungos anemófilos, ou nutrientes, como dextrose. O meio Sabouraud é utilizado para o cultivo primário geral dos fungos, também podendo ser utilizados outros meios de cultura (ANTUNES, 2004):

Ágar Batata, usado para realização de microcultivo de fungos filamentosos e estoque de cepas fúngicas(ANTUNES, 2004);

Ágar Fubá, utilizado para microcultivo de leveduras (PAIXÃO *et al* apud SIDRIM, 2004);

Infusão cérebro-coração (BHI – Brain Heart Infusion), usado para fungos que necessitam de meio mais enriquecido para o seu desenvolvimento, como os fungos dimórficos (ANTUNES, 2004).

Por ser um fungo dimórfico, o *S. schenckii* é incubado a temperaturas de 25 a 30 °C (forma miceliana) onde se observa entre quatro a 12 dias o início do crescimento (GREENE, 2006).

Macromorfologia da forma miceliana: Macroscopicamente, o crescimento tem aspecto membranoso, enrugado, inicialmente esbranquiçado e depois os bordos tornam-se acinzentados ou acastanhados, devido à síntese de melanina (CAMPBELL ; ZAITZ, apud SIDRIM, 2004).

Micromorfologia da forma miceliana (Figura 3): A micromorfologia é típica para a identificação, observando-se fungo filamentoso hialino, com hifas septadas finas, ramificadas, presença de conídeos em formato de gota (formato de lágrima ou chama de vela), sendo formados em um conidióforo simples; o aspecto do agrupamento dos conídeos lembra a “formação em margarida”(CAMPBELL ; ZAITZ, 2004).

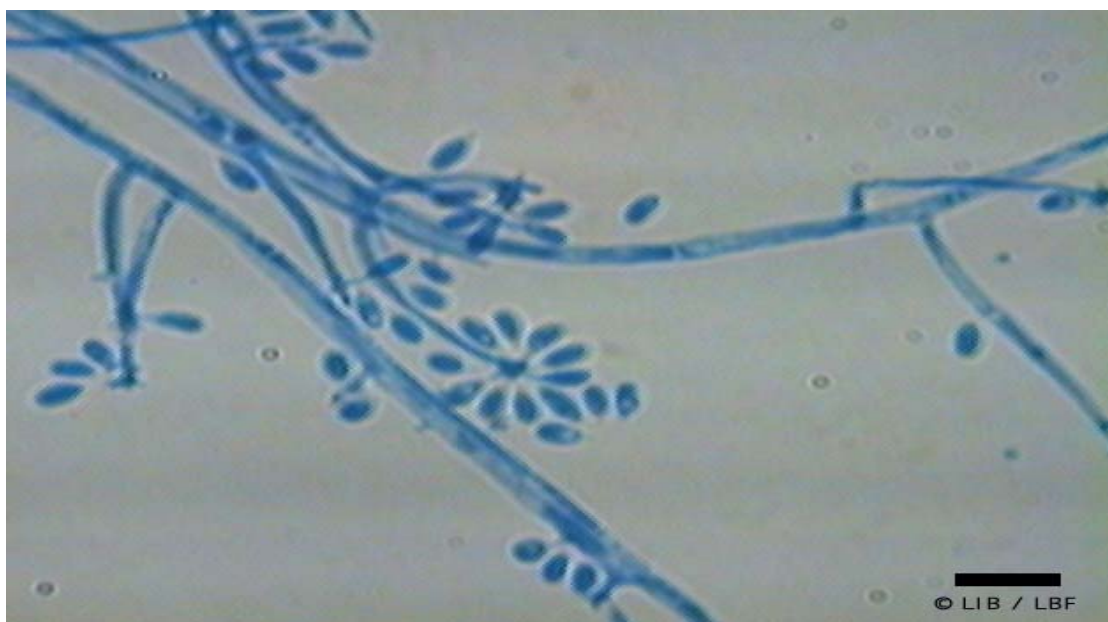


Figura 3: Fotomicroscopia evidenciando conídeos em forma de gota, afilados nas duas extremidades, pequenos e unicelulares, fracamente ligados a hifas, formato de margarida 100 X.

Para a confirmação do diagnóstico se faz necessária conversão posterior em temperatura de 37°C à sua forma de levedura, que será visualizada dentro de dois a 14 dias (GREENE, 2006). A fase leveduriforme é obtida, mas não apresenta características morfológicas úteis na identificação do fungo, sendo a demonstração do dimorfismo, importante (MENDES-GIANNINI, 2001).

Macroscopicamente: As colônias são cremosas, coloração branca, morfometricamente pequenas (LARSSON *et al*, 1989). Microscopicamente: Observam-se células leveduriformes com gemulação única, que variam em forma e tamanho, podendo ser ovais ou redondas, ou em forma de charuto. Essas células com gemulação simples são idênticas, em aparência, àquelas observadas em exsudato e tecidos infectados (LARSSON *et al*, 1989).

O isolamento do patógeno e sua subsequente identificação, associado à confirmação do dimorfismo térmico são suficientes para o diagnóstico confirmatório da esporotricose (SCHUBACH *et al*, 2006).

2.2.3. Histopatologia

A histopatologia é muitas vezes apenas sugestiva, mas ainda sim útil para confirmação do diagnóstico. No caso de felinos, encontra-se um grande número de leveduras no exame histopatológico (GROSS, 1992).

Nos aspectos histopatológicos encontra-se uma combinação de reações inflamatórias de tipo piogênica e granulomatosa, podendo ser acompanhado por tecido de fibrose ou necrose (SCHUBACH *et al*, 2003).

Os exames histopatológicos são realizados a partir de tecidos tegumentares oriundos de biópsias, submetidos às técnicas de coloração de hematoxilina-eosina (H.E.), Gram, Ácido Periódico de Schiff (PAS) e colorações argênticas (SCHUBACH *et al*, 2004).

Assim, técnicas imunológicas não são empregadas como rotina diagnóstica para esta micose, mas alguns estudos revelam que técnicas como imunodifusão, soroaglutinação, imunoeletroforese, entre outras, tiveram bons resultados no estudo desta micose (SCHUBACH *et al*, 2006).

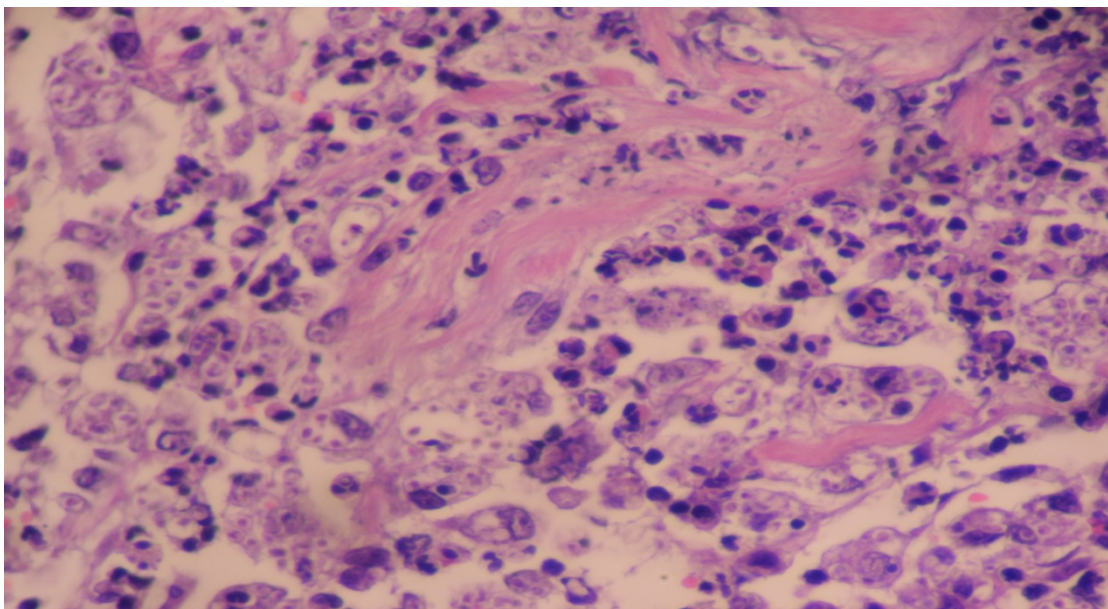


Figura 4: Fotomicroscopia evidenciando estruturas leveduriformes compatíveis com *Sporothrix schenckii*, em meio a infiltrado inflamatório piogranulomatoso com presença de células epitelióides, plasmócitos e neutrófilos. (H.E., 100X).**Fonte:** Arquivo pessoal

2.3. Terapia

As drogas antifúngicas surgiram em 1903, sendo o iodeto de potássio o primeiro composto utilizado. Os antifúngicos foram descobertos mais tarde que os antimicrobianos, em decorrência do fungo serem um agente eucariota, realizando o parasitismo em um organismo eucariótico (homem e animal), podendo acarretar uma série de ações deletérias inespecíficas, sendo este um dos fatores que retardaram o surgimento deste fármaco (ROCHA ; SIDRIM, 2004).

A lista de substâncias com ação antifúngica é bastante extensa; possuem características especiais quanto ao mecanismo de ação, via de administração, ação em micoses superficiais e / ou sistêmicas (NOBRE *et al*, 2002).

Quanto aos antifúngicos para o tratamento de esporotricose felina, existem os derivados azólicos, dentre os quais os imidazólicos (cetoconazol) e os triazólicos (itraconazol). Iodeto de potássio está no grupo dos halogenóforos e derivados (LACAZ, 1996).

Os derivados azólicos formam um grupo de compostos sintéticos, com estruturas químicas semelhantes e com amplo espectro de atividade antifúngica, atuando sobre leveduras e bolores, surgindo destes compostos os derivados imidazólicos e triazólicos, sendo de relevante expressão na micologia (ALVES *et al*, 1999). O mecanismo de ação dos azólicos é a interferência na síntese do ergosterol, que por consequência irá aumentar a permeabilidade da membrana celular dos fungos, prejudicando a absorção dos nutrientes e o crescimento fúngico (RICHARDSON ; WARNOCK, 1993). A metabolização dos azóis é por via hepática, sendo náuseas e vômitos os efeitos colaterais mais comuns (ARENAS, 1993).

2.3.1. Cetoconazol

Os imidazóis, descobertos em 1949, possuem ação fungistática ou fungicida, sendo dependente da concentração da droga. O imidazol de maior destaque é o cetoconazol, também utilizado no tratamento de esporotricose felina (PEREIRA, 2010).

O cetoconazol deve ser administrado junto à alimentação para que haja absorção máxima, pois necessita da acidez gástrica para dissolução e absorção (TABOADA, 2000). É bem distribuído na pele e no tecido subcutâneo, mas não penetra nos líquidos cefalorraquidiano, seminal e ocular. Sofre biotransformação hepática e a excreção ocorre principalmente na bile, sendo eliminado através das fezes, porém, cerca de 13% é excretado por via renal. Apresenta meia vida de duas horas e é eliminado em média, em 10 horas (HIRANO *et al*, 2006).

É contra indicado para animais prenhes por ser teratogênico e embriotóxico (PLUMB, 2006). O uso prolongado, por via oral, pode induzir hepatotoxicidade, ocorrendo disfunções hepatocelulares de origem idiossincrásica, manifestadas por alterações nas provas de função do órgão (aumento de transaminases, bilirrubinas, fosfatase alcalina), recomendando-se o acompanhamento das enzimas hepáticas no uso desta medicação (TABOADA, 2000).

Os efeitos endócrinos do cetoconazol, como diminuição da libido, impotência, oligospermia, resultam do bloqueio da síntese dos esteróides androgênicos dos hospedeiros (atividade antiandrogênica), podendo ocorrer redução dos níveis de testosterona, que tendem a voltar ao normal com a interrupção do tratamento (PEREIRA, 2010).

A dose recomendada para tratamento de micoses sistêmicas em felinos é de 10-15 mg/kg de peso, diariamente. É disponível no Brasil na forma de comprimidos de 200 mg, e

como produto veterinário em solução a 20% (PEREIRA, 2009). O baixo custo deste medicamento é uma vantagem (BARROS, 2004).

2.3.2. Itraconazol

Dentro do grupo dos triazólicos, está presente o itraconazol, utilizado a partir da década de 1980; é a droga de eleição para tratamento da esporotricose felina, por sua segurança e eficácia, apresentando amplo espectro de ação em micoses superficiais e sistêmicas. Possui meia vida de 24 horas (NOBRE *et al*, 2002).

O itraconazol, por via oral, deve ser ingerido junto com alimento, por ser dependente do pH gástrico, aumentando duas a três vezes sua biodisponibilidade (BURKE, 1982). Os níveis em tecidos queratinizados são cinco vezes superiores aos encontrados no plasma, devido à sua afinidade lipofílica e protéica, explicando sua eficácia no tratamento de diferentes micoses. Encontram-se, após administração da droga, altas concentrações empulmão, rim, fígado, osso, músculo, pele e unha, sendo a característica chave para sua eficácia (WILLEM, 2001). Por outro lado, não é bem distribuído em líquido, fluidos oculares e saliva (RICHARDSSON, 1993).

O metabolismo é hepático, transformando-se em grande número de metabólitos, com excreção predominantemente biliar. Cerca de 35% do itraconazol é excretado como metabólitos inativos na urina, e cerca de 54% é excretado com as fezes. A excreção renal do fármaco não metabolizado é menor do que 0,03% da dose ingerida, ao passo que a excreção fecal do fármaco inalterado varia entre três e 18% da dose administrada. Como a redistribuição do itraconazol a partir dos tecidos queratinizados é aparentemente desprezível, a eliminação do itraconazol destes tecidos está relacionada à regeneração epidérmica. Ao contrário do ocorre no plasma, a concentração na pele permanece por duas a quatro semanas após o término de um tratamento de quatro semanas de duração; e na queratina das unhas, onde o itraconazol pode ser detectado já com uma semana de tratamento, pode permanecer por pelo menos seis meses após o final de um tratamento de três meses (RICHARDSSON, 1993).

Efeitos colaterais à terapia com itraconazol não são tão comuns quanto aqueles do cetoconazol, mas podem ocorrer vômitos e diarreia (WILLARD *et al*, 1986).

O itraconazol é bastante ativo contra a maioria dos fungos de importância em veterinária, isto porque a principal rota de distribuição do itraconazol por toda a pele é pela gordura, sendo possível alcançar concentrações altas na pele e unhas por um período prolongado de tempo. Por esse período prolongado nos locais de destino, é possível o uso intermitente com itraconazol no tratamento de micoses superficiais (CAWENBERGH *et al*, 1988).

Em animais de laboratório, o itraconazol em doses elevadas causa toxicidade fetal e teratogênica (BUSTAMANTE, 2004).

A dose recomendada para tratamento de esporotricose felina é de 5-10 mg/kg de peso, a cada 12 ou 24 horas (ROSSER, 2006). O tempo de tratamento é prolongado e deve ser continuado por um mês após a cura clínica (WELSH, 2003 ; Madrid *etal*,2010).

É disponível no Brasil na forma de cápsulas nas concentrações de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg. Nos Estados Unidos existe a forma de administração intravenosa (BENNET, 2006).

O custo é um fator limitante, nos países desenvolvidos (BARROS, 2004).

2.3.3. Iodeto de Potássio (IK)

O IK foi o primeiro composto antifúngico utilizado, em 1903, proposto por Sabouraud, para o tratamento de esporotricose humana (MARTINS *et al*, 1982). É importante destacar que, nos dias atuais, o IK desempenha papel importante em micologia, sendo ainda um potente antifúngico, mas por apresentar o felino sensibilidade à droga, não é tão utilizado (FILHO *et al*, 1993).

O mecanismo de ação do IK ainda é desconhecido, mas sabe-se que inibe o crescimento do fungo na fase filamentosa de *S. Schenckii*. A germinação é inibida em concentrações variando entre 0,63 µg/mL e 5,0 µg/mL, destruindo estruturas internas da levedura somente na maior concentração. Foi comprovado que o iodo provoca rápida destruição das células fúngicas durante o tratamento, e a degeneração das células fúngicas tem sido demonstrada por microscopia eletrônica (HIRUMA, 1987). Hipotetiza-se ativação de macrófagos e da cicatrização pelo iodo, ocorrendo através do reforço imunológico como mecanismo de defesa (MARANI ; VENTURINI, 1986).

O IK é um composto de 76% de iodo halogenado e 23% de metal alcalino, sendo preparado pela reação do iodo com solução de hidróxido de potássio, com posterior redução a iodeto pelo aquecimento da mistura e acrescentando carbono. Por conveniência é usualmente utilizado na forma de uma solução saturada adicionada ao tiosulfato de sódio como conservante, para proteger contra irritação gastrointestinal (HANSON apud STERLING *et al*, 2000).

Após ingestão, IK é absorvido no trato intestinal e distribui-se rapidamente pelo espaço extracelular, na forma livre ou anexo a proteínas do plasma e transportado à glândula tireóide. Pode haver também algum acúmulo em outros tecidos, como músculo e fígado, quando ocorre um consumo excessivo do elemento. 90% da droga é excretada na urina, com pequenas quantidades nas fezes, suor e leite (STERLING *et al*, 2000)

O iodeto se concentra na tireóide, glândulas salivares, mucosa gástrica, plexos coróides, glândulas mamárias e na placenta, não sendo recomendado uso em animais em lactação e prenhes (BORGES *et al*, 2000).

Os felinos são muito sensíveis aos iodetos, podendo apresentar como efeitos colaterais depressão, anorexia, vômito, espasmos musculares, hipotermia, colapso cardiovascular, ptialismo, hiperexcitabilidade, pelagem seca, diarreia, hipertermia e cardiomiopatia (NOBRE *et al*, 2002).

Alguns felinos podem não responder ao tratamento com IK e a doença evoluir com piora do quadro clínico, fazendo-se, nestes casos, a substituição por outros antifúngicos (WELSH, 2003).

As doses do IK variam de 10 a 20 mg/kg de peso, duas vezes ao dia (NOBRE, 2002; SCHUBACH *et al*, 2004; GREENE, 2006). Encontram-se ainda descritas as doses de 20 a 40 mg/kg de peso, duas vezes ao dia (BURKE, 1982; LARSSON, 2002), e ainda, a dose de 20 mg/kg de peso, uma ou duas vezes ao dia (TABOADA, 2000).

Em humanos, a dose do IK é fracionada em três vezes ao dia, com indicação de aumento gradativo da dosagem, até que se chegue à dose indicada (CABEZAS *et al*, 1996).

Antes de IK ser prescrito, é prudente que o veterinário saiba a idade do animal (RICHARDS *et al*, 2005), e sobre qualquer história prévia de doença tiroideana, bem como é essencial saber se o paciente está tomando outros medicamentos que possam afetar a função tireoidiana (PEREIRA *et al*, 2010). Igualmente preocupante é a infinidade de efeitos que IK pode ter sobre a glândula tireóide, que normalmente utiliza o iodo para sintetizar os hormônios L-tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), que são essenciais para manutenção do metabolismo normal em todas as células. Estes hormônios controlam todos os passos

metabólicos da oxidação celular. Os requerimentos de iodo para várias espécies são determinados pelo National Research Council (NRC), observando-se que para os felinos é de 0,35 mg/kg/dia (LIONAKIS *et al*, 2008).

Mecanismos de controle da tireóide são importantes para manutenção de níveis hormonais adequados. Em primeiro lugar, a glândula tireóide participa de um mecanismo de feedback negativo clássico através da secreção hipofisária de hormônio estimulante da tireóide (TSH) em resposta ao hormônio hipotalâmico TRH. O segundo mecanismo de regulamentação reside na própria glândula tireóide e é chamado de auto-regulação, que serve para manter um pool de armazenamento de iodo orgânico dentro da glândula, como defesa inicial contra as flutuações da oferta de iodo. Assim, quando há uma deficiência do elemento, a auto-regulação sustenta a síntese de hormônios (BORGES *et al*, 2000). Quando a deficiência de iodo é prolongada e a regulação não é mais capaz de continuar a defender uma taxa normal de síntese de hormônios, ocorre ativação do eixo hipotálamo-hipófise. Inversamente, quando excesso de iodo existir, a tireóide vai parar de produzir hormônios, o que é chamado efeito Wolff-Chaikoff (EWC) (KURTZ, 1982).

Os sinais clínicos do hipertireoidismo incluem hiperatividade, perda de peso, polifagia, poliúria, polidipsia, diarreia, fraqueza muscular, aumento de volume fecal, padrão respiratório ofegante, vômito, crescimento rápido das unhas, alopecia e flexão ventral de pescoço (BIRCHARD, 2006). Os sinais clínicos são insidiosamente progressivos (MERIC, 1989).

Felizmente, para as dermatoses para as quais IK é indicado atualmente, o efeito terapêutico geralmente ocorre dentro de poucas semanas, o que está dentro do período em que o processo auto-regulador da tireóide irá normalmente permitir a saída do EWC. Se a terapêutica com IK persistir por mais de um mês, um exame de TSH é prudente para garantir que o hipotireoidismo induzido pelo iodeto não se concretize. Se o hipotireoidismo induzido é detectado, é necessário que se interrompa o uso de IK, normalizando-se T4, T3 e TSH no prazo de um mês (LIONAKIS *et al*, 2008, JHONSON *et al*, 1988).

Os sinais clínicos do hipotireoidismo são: letargia, inapetência, obesidade, bradicardia, hipotermia discreta, falha no ciclo estral, distocia, dermatopatias (seborréia seca, alopecia endócrina, alopecia no pavilhão auricular, mixedema da face, pele espessada) (NELSON, 2006 apud Couto, 2006).

2.3.4. Relação custo X benefício (RCB)

A RCB é um indicador que relaciona os benefícios, expressos em termos monetários e seus custos, também expressos em termos monetários. Tanto os benefícios como os custos devem ser expressos em valores atuais.

O custo em farmácia, do cetoconazol 200 mg comprimidos, caixa com 10 comprimidos, é de R\$ 19,20 (Farmácia Drogamix); R\$19,55 (Farmácia M.M Junior) e 12,66 (Farmácia Venâncio), tendo uma média de preço de R\$ 17,13.

O custo em farmácia, do itraconazol 100 mg comprimidos, caixa com 15 comprimidos, é de R\$ 59,51 (Farmácia Drogamix); R\$ 82,60 (Farmácia M.M Junior) e 64,60 (Farmácia Venâncio), tendo como preço médio o valor de R\$ 68,90.

O custo em farmácia, do IK 100 mg/5mL, com 100 mL, é de R\$ 8,10 (Farmácia Drogamix); R\$11,59 (Farmácia M.M Junior) e 8,07 (Farmácia Venâncio), valor médio de R\$ 9,25.

Os dados referentes a preços foram atualizados em abril/2011.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Animais

Foram avaliados os dados clínicos e o histórico de 14 gatos domésticos (*Felis catus domesticus*) de residência fixa, restritas ao Município do Rio de Janeiro, que apresentavam lesões ulceradas com ou sem presença de exsudato. Foram pacientes com históricos de lesões sem cicatrização e clinicamente relacionadas à esporotricose.

Para seleção dos animais que participaram do estudo, inicialmente foram obtidas amostras para cultura, por meio de “swabs” estéreis e secos coletados de lesões dos felinos, sendo tratados somente os animais que apresentaram crescimento de colônias com características de *Sporothrix* e com idades entre dois e seis anos.

Todos os animais escolhidos como participantes do projeto preencheram o requisito de serem de fácil manuseio, permitindo a contenção física adequada, evitando arranhaduras e mordeduras, de modo que não ocorresse a necessidade de sedação.

Diante do critério estabelecido, 14 animais foram classificados portadores da esporotricose e com nenhum histórico de tratamento para esta enfermidade.

A população experimental foi constituída por 11 machos (cinco inteiros e 6 esterilizados) e três fêmeas (todas esterilizadas), com média de idade de 3,7 anos.

Os animais foram divididos de forma aleatória em dois grupos de sete, ambos tratados com iodeto de potássio (IK):

Grupo I: animais que receberam dose de 10 mg de IK/kg de peso;

Grupo II: animais que receberam dose de 20 mg de IK/kg de peso.

Todos os proprietários foram devidamente informados sobre os objetivos do estudo e assinaram um termo de consentimento para utilização de seus animais neste experimento (Anexo A).

O projeto deste estudo foi submetido à Comissão de Ética do Curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, sob o processo nº 013/08, recebendo parecer favorável

3.2. Quarentena e Adaptação dos Animais

Os animais ficaram alojados, durante todo o período do experimento, na Clínica Veterinária VetVida, localizada no Bairro de Campo Grande, na Cidade do Rio de Janeiro; foram abrigados em gatis (de ferro zincado) com dimensões de 60x60x60 cm. As gaiolas-gatis ficaram sob iluminação natural durante o dia e com luz artificial durante a noite (Figura 5).

A alimentação dos animais, colocada *ad libitum*, foi constituída única e exclusivamente de água e ração industrial peletizada seca, própria para felinos adultos.



Figura 5: Foto ilustrando alojamento dos felinos. **Fonte:** Arquivo pessoal

Foi estabelecido, antes do início do experimento, o tempo mínimo de 30 dias para observação e adaptação dos animais às instalações, permanecendo no mesmo local durante o experimento, e mais 30 dias após a cura clínica das lesões.

Todos os animais, recém chegados à clínica foram vermifugados com associação de Pamoato de Pirantel, Praziquantel e Febantel, repetindo-se este tratamento a cada três meses.

Para os ectoparasitas os animais receberam como inseticida e acaricida uma associação de Fipronil e Metopreno a cada seis semanas.

Os dejetos dos animais foram descartados em sacos plásticos com identificação de risco biológico, sendo recolhidos pela empresa prestadora de serviços Clean Ambiental.

3.3. Avaliação dos Animais

Inicialmente os animais foram avaliados clinicamente quanto à higidez, visando a identificação de enfermidades infecciosas, parasitárias, nutricionais ou metabólicas; em seguida foram submetidos a coleta de sangue, para realização de hemograma completo e análises bioquímicas (função hepática e renal). Os animais que apresentarem evidências de enfermidades ou alterações hematológicas também não foram inclusos no experimento.

Os dados de todos os animais foram registrados em fichas individuais, contando com a resenha, histórico e anamnese, visando identificar características da doença e fatores predisponentes. O exame clínico seguiu os métodos semiológicos de rotina. Todos os parâmetros foram observados por um mesmo profissional além da cautelosa observação do comportamento de cada animal.

3.4. Obtenção e processamento de amostras sanguíneas

Todos os animais tiveram amostras de sangue obtidas para análises laboratoriais incluindo T4 total, uréia (UR), creatinina (CR), fosfatase alcalina (FALc), gama-glutamilttransferase (GGT), alanina-aminotransferase (ALT), aspartato-aminotransferase (AST) e hemograma . Alíquotas de três mL de sangue foram obtidas e colocadas em frascos com EDTA e de dois mL em frascos sem anticoagulante, o que foi feito através de venoclise da veia cefálica, da veia femural medial ou da jugular. Para obtenção das amostras, foram utilizados scalpels 23G e seringas de cinco mL, mantendo-se as amostras a 4°C até a chegada ao laboratório. Todos os exames, exceto T4 total, foram realizados no laboratório de Patologia Clínica da Sociedade ... (SUIPA) e foram realizados no prazo máximo de 24 horas. Os exames foram repetidos a cada 15 dias, para avaliação dos animais.

3.4.1. Determinação da tiroxina total (T_{4t})

Foram enviados ao laboratório Laborlife, localizado no Rio de Janeiro, tubos sem anticoagulante contendo dois mL de sangue.

Esta variável foi avaliada através da técnica de radioimunoensaio, válida para uso em gatos (Anexo B).

3.4.2. Determinação do Hemograma, bioquímica renal e hepática

A contagem global de células foi realizada por impedância em aparelho P ABX e a conferência da contagem global de leucócitos, contagem diferencial e avaliação morfológica foi realizada durante observação de esfregaço sanguíneo corado por Panótico® (Anexo C).

Realizado para as bioquímicas renais e hepáticas testes cinéticos Bioclin®, em espectrofotômetro (Anexo D).

3.5. Diagnóstico da Esporotricose

O diagnóstico laboratorial visando a confirmação do diagnóstico clínico, foi realizado no Laboratório de Leveduras Patogênicas e Ambientais do Depto de Microbiologia e Imunologia Veterinária da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, mediante isolamento do agente por semeadura do material coletado em meio Sabouraud dextrose a 4% e em Ágar de cérebro e coração, ambos contidos em placas de Petri. As semeaduras foram efetuadas em duplicata. Para tal, utilizou-se “swabs” estéreis e secos, que foram pressionados nas lesões apresentadas pelos animais, de modo a ficarem impregnados com os exsudatos e crostas das mesmas (Figura 6), sendo transportados sob refrigeração e entregues ao referido laboratório no prazo máximo de duas horas. No presente projeto, somente foram utilizados os animais confirmados como positivos para esporotricose.

A obtenção do material para realização de cultura foi realizada em dois momentos distintos:

- Na triagem dos animais, permanecendo no experimento somente aqueles com cultura positiva;
- Após 30 dias da cura clínica.



Figura 6: Foto meramente ilustrativa da obtenção de material de um felino portador de esporotricose. **Fonte:** Arquivo pessoal

Foi realizado junto à segunda obtenção de material para cultura, a retirada de sangue periférico, em quantidade de dois mL, colocando-se em um tubo sem anticoagulante, para a realização de hemocultivo, sendo enviado sob refrigeração ao Laboratório.

3.6. Lesões

As lesões foram escalonadas de acordo com sua distribuição corporal, estabelecendo-se grupos:

- L₀ – apenas lesão nasal
- L₁ – lesões cutâneas em um sítio
- L₂ – lesões cutâneas em dois sítios
- L₃ – lesões cutâneas em três ou mais sítios.

Utilizou-se uma resenha (Anexo E) para localização de lesões. Através de paquímetro metálico, as lesões foram mensuradas (em seus maiores diâmetros -horizontal e vertical) semanalmente, sendo fotografadas a cada sete dias.

3.7. Iodeto de Potássio (IK)

Os animais foram submetidos à administração oral de IK aviado em farmácia de manipulação (Aquarella), localizada no Rio de Janeiro, na doses de 10 mg/Kg ou 20 mg/Kg, para cada grupo, respectivamente.

As medicações foram fornecidas aos animais, junto com alimentação.

As dosagens foram re-estabelecidas a cada sete dias, de acordo com o ganho ou perda de peso, sendo assim recalculadas e implementadas quando necessário.

3.8. Protocolo Experimental

Todas as recomendações para o profissional da saúde, relacionadas ao manuseio dos animais portadores da zoonose em questão, como o uso de avental, máscara, luvas e óculos, foram executados.

3.8.1. Grupos experimentais

Os animais foram divididos em dois grupos de sete, cada grupo subdividido de acordo com os locais das lesões:

Grupo 1: dose de 10 mg de IK/kg de peso, uma vez ao dia, até 30 dias após a cura clínica.

Grupo 2: dose de 20 mg de IK/Kg de peso, uma vez ao dia, até 30 dias após a cura clínica.

No chamado dia zero, fez-se a obtenção de amostras de sangue para realização de hemogramas, provas bioquímicas e T4 total, bem como as resenhas das lesões, as mensurações das lesões e as pesagens dos animais. As amostras de sangue foram obtidas quinzenalmente, enquanto as resenhas, mensurações e pesagens, semanalmente.

3.8.2. Acompanhamento dos animais

Diariamente os animais foram avaliados clinicamente, observando-se os dejetos, o apetite, o comportamento, a presença ou não de emese, ou quaisquer sinais clínicos tidos como de responsabilidade do iodismo. As observações foram anotadas em um prontuário de observação diária e individual (Anexo F).

3.8.3. Final do tratamento

O tratamento foi interrompido após 30 dias da cura clínica, e ao final deste, foram obtidos novamente materiais por meio de “swabs” para envio ao laboratório para realização de culturas para fungos, bem como coleta de sangue para realização de hemocultura.

3.9. Análise Estatística

Para análise dos resultados a um nível de significância de 95% ($p \leq 0,05$) foi utilizado o testes t de Student para os dados de animais do mesmo grupo, e entre dois grupos (Teste t de Student para grupos não pareados).

Os cálculos foram realizados utilizando-se o programa GraphPad InStat, e os resultados representados como média mais ou menos desvio padrão ($\bar{x} \pm s$) e erro padrão da média (e.m).

4 RESULTADOS

Os 14 (100%) gatos deste experimento foram sem raça definida (SRD), possuíam residências fixas, restritas ao Município do Rio de Janeiro e mantinham contatos com outros felinos, tendo livre acesso à rua.

Sete foi o número de proprietários dos 14 animais neste estudo: quatro (57,14%) não tinham conhecimento desta doença; três (42,85%) tinham ciência e conhecimento da doença.

Dos 14 animais, nenhum fora submetido a qualquer tipo de tratamento, e seus responsáveis relataram como queixa principal, a ferida de longa evolução, sem cicatrização.

Realizada anamnese com os responsáveis, o tempo de evolução da doença variou de sete dias ao máximo de dois meses, e apenas após esse tempo optaram por procurar um médico veterinário (Quadro 1).

Quadro 1: Resumo dos dados referentes a raça, idade, sexo e tempo de evolução da doença.

Número	Raça	Idade(anos)	Sexo ¹	Tempo de evolução da doença (DIAS)
1	SRD	4	FC	20
2	SRD	3	MC	60
3	SRD	5	MC	60
4	SRD	3	M	60
5	SRD	2	FC	30
6	SRD	4	M	30
7	SRD	6	MC	20
8	SRD	3	M	45
9	SRD	4	MC	45
10	SRD	4	MC	7
11	SRD	2	FC	60
12	SRD	3	MC	30
13	SRD	5	M	15
14	SRD	4	M	45

¹FC= fêmea castrada; MC=macho castrado

Os animais foram subdivididos em grupos, por localização das lesões:

- L0: animais com lesões localizadas somente em plano nasal - cinco (35,71%) (Figuras 5 e 6);
- L1: animais com lesões somente em um sítio de localização - quatro (28,57%) (Figura 7);
- L2: animais com lesões em dois sítios de localização - três (21,42%) (Figuras 8 e 9);
- L3: animais com três ou mais sítios de lesões - dois (14,28%) (Figuras 10 e 11).

A localização das lesões foi variada, encontrando-se em orelha (28,57%), membros anteriores (21,42%), membros posteriores (35,71%) e plano nasal (50%).

Não foi possível realizar avaliação estatística da regressão das lesões, por não se encontrar ponto em comum entre elas.

A média em dias para cicatrização das lesões para o Grupo 1 foi de 26,42 dias (\pm 3,97 dias) e para o Grupo 2 foi de 39,85 dias (\pm 5,18 dias). A comparação entre os dois grupos, considerada pela análise estatística, não teve diferença significativa.

A duração do tratamento após a cicatrização foi de 30 dias, onde a média encontrada no Grupo 1 foi de 57 dias (\pm 3,85 dias) e do Grupo 2 foi de 70 dias (\pm 4,99 dias), não sendo encontrada diferença estatisticamente significativa, com valor de $P= 0,0569$ ($P > 0.05$) (Tabela 1).

Tabela 1: Resultados expressos em dias, do tempo de cicatrização e do tempo de tratamento dos Grupos 1 e 2.

Grupo 1		Grupo 2		
Animal	Cicatrização	Tratamento	Cicatrização	Tratamento
1	28	58	35	65
2	45	75	49	79
3	28	58	48	78
4	28	58	14	44
5	14	34	35	65
6	14	34	56	86
7	28	58	42	72

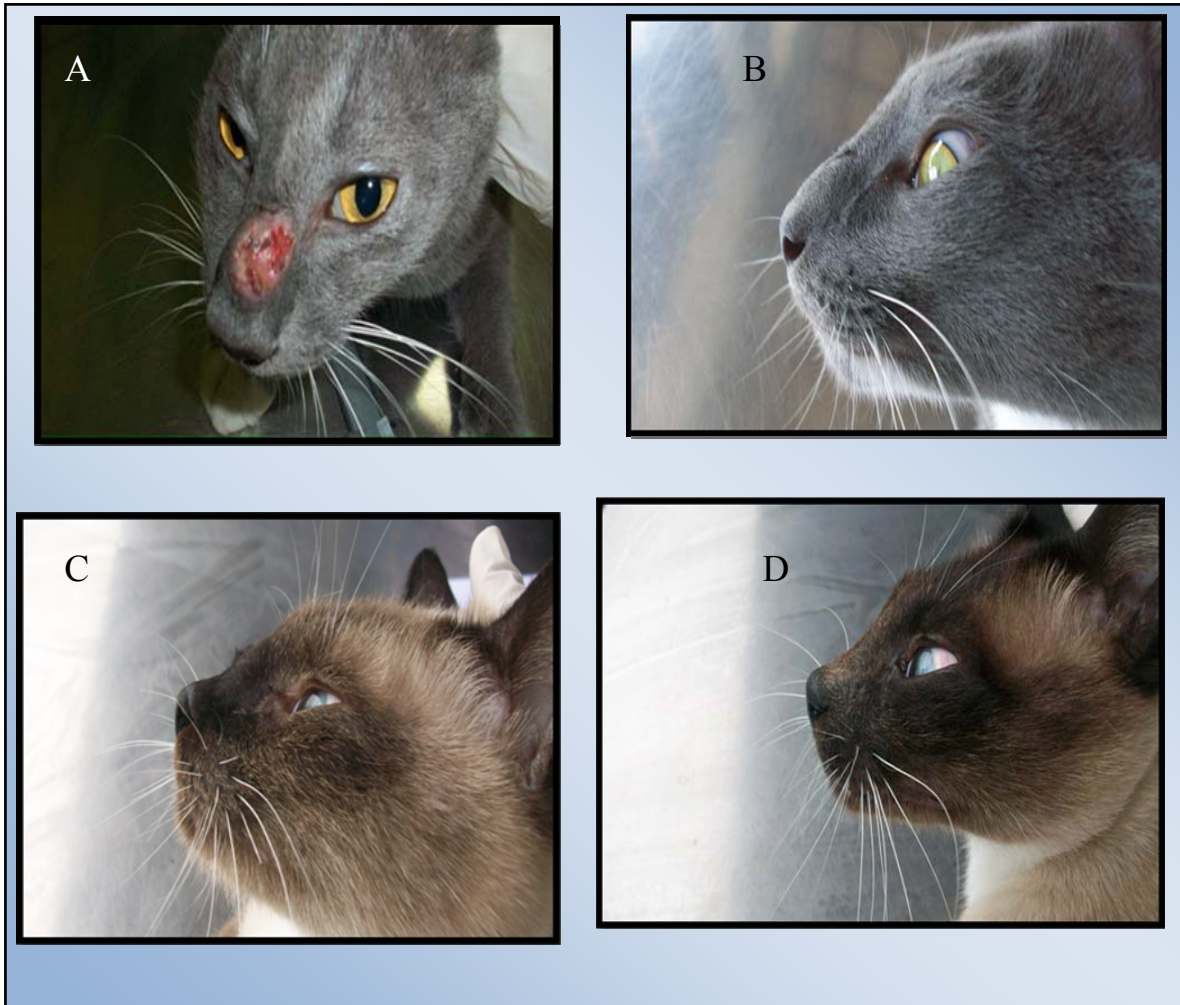


Figura 7: Subgrupo L₀. Animais do Grupo 1. **A** – animal 4 no início do tratamento; **B** – animal 4 ao final do tratamento; **C** – animal 1 (dia zero); **D** – animal 1 após 14 dias de tratamento.

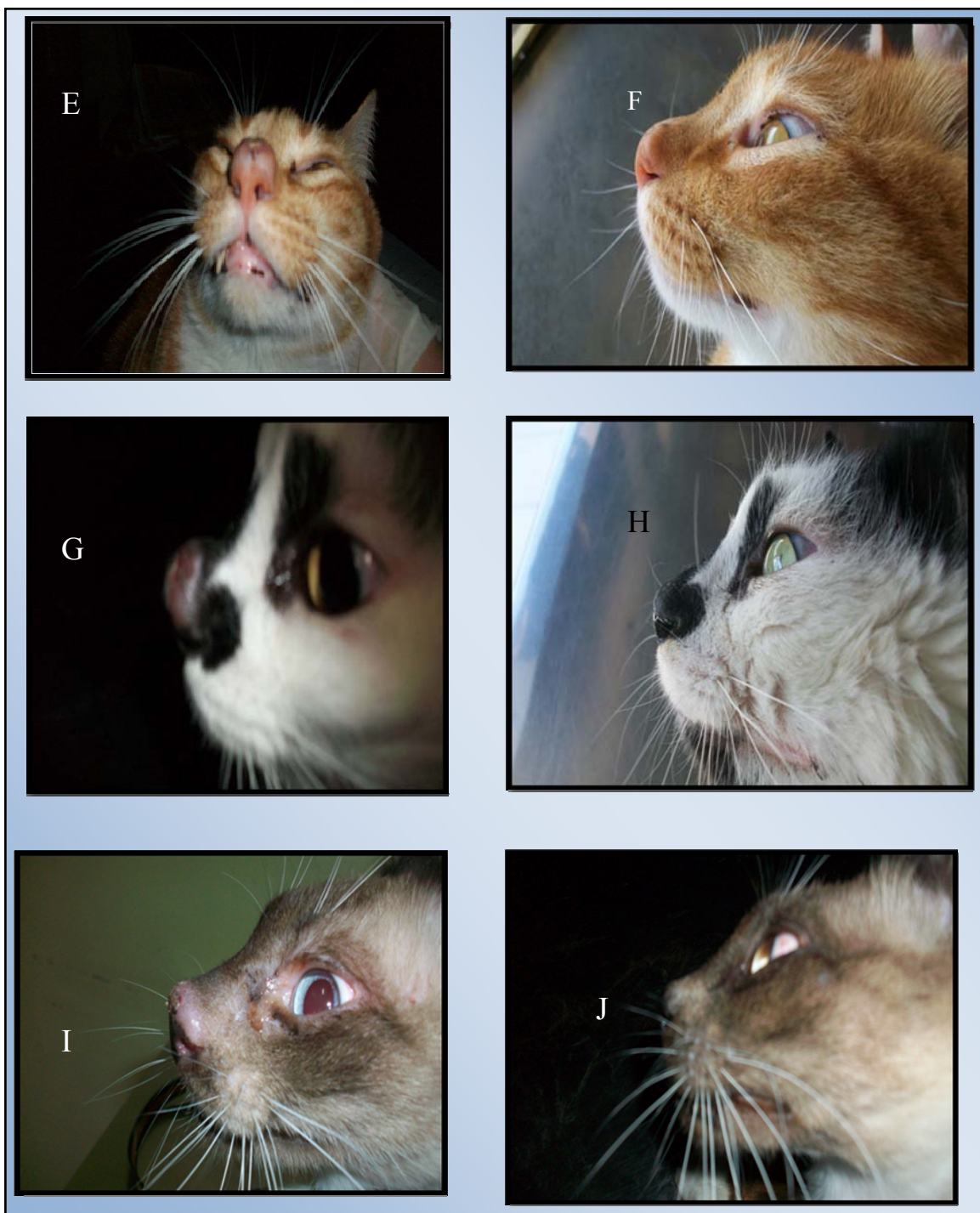


Figura 7: Continuação do subgrupo L₀. Grupo 1: **E**- animal 9 no início do tratamento; **F** – animal 9, após o tratamento; **G** – animal 14 (dia zero); **H** – animal 14, após o tratamento; **I** – animal 8 (dia zero); **J** – animal 8 após o tratamento.

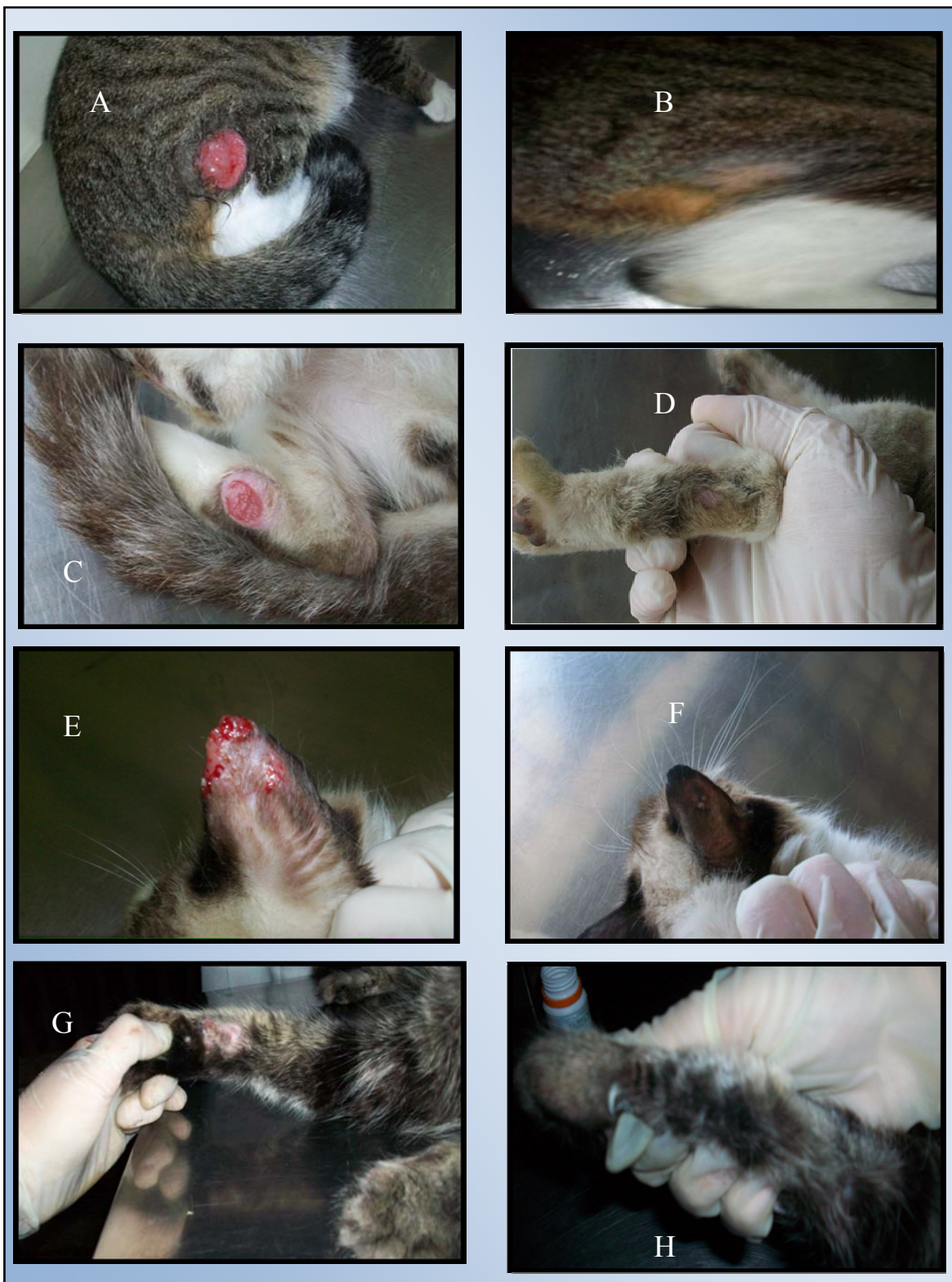


Figura 8: Animais do subgrupo L₁. **A** - animal 5 do Grupo 1 no início do tratamento; **B** – animal 5 ao final do tratamento (44 dias); **C** – animal 7 do Grupo 1 (dia zero); **D** – animal 7 após 58 dias; **E** – animal 11 Grupo 2 (dia zero); **F** – animal 11 com 44 dias de tratamento; **G** – animal 6 do grupo 1; **H** – animal 6 após 58 dias.

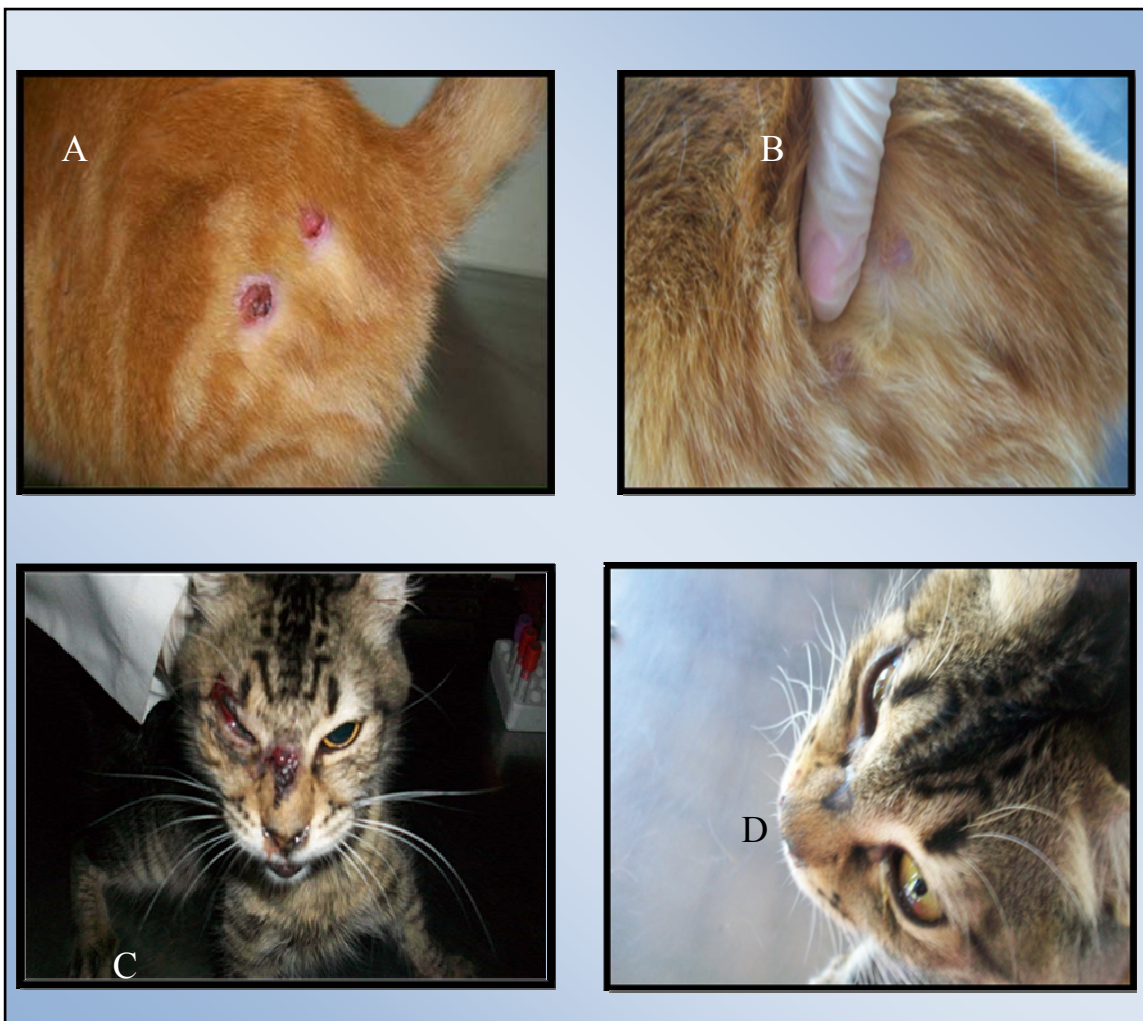


Figura 9: Animais do subgrupo L₂. **A** - animal 10 do Grupo 2 no início do tratamento; **B** – animal 10 após 48 dias de tratamento; **C** – animal 12 do Grupo 2 (dia zero); **D** – animal 12 após 35 dias de tratamento.



Figura 9: Continuação. Animal 2 do subgrupo L₂. **E** - início do tratamento, lesão em ouvido esquerdo; **F** – lesão em plano nasal (dia zero); **G** e **H** – após 45 dias de tratamento.

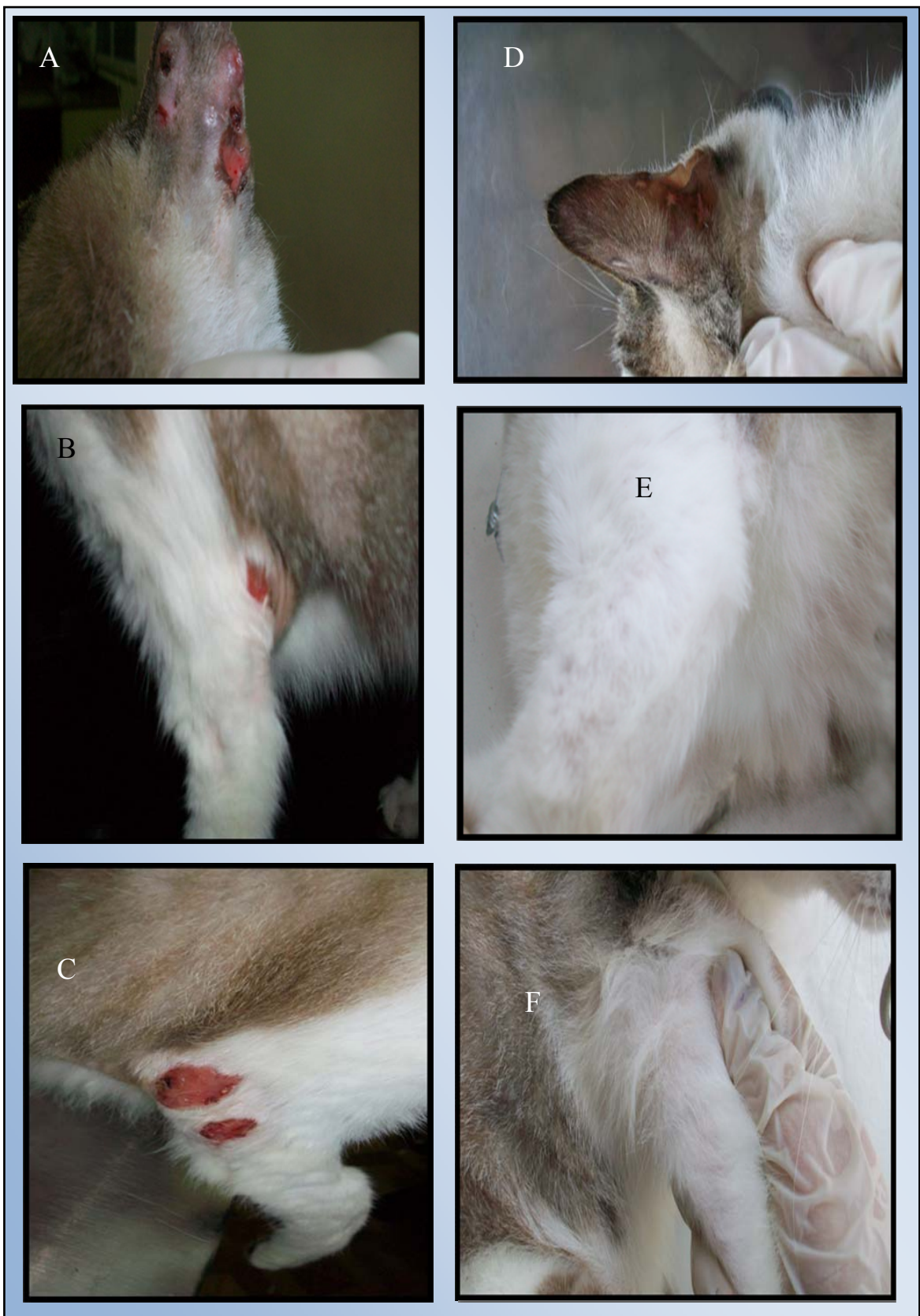


Figura 10: Animal 3 do subgrupo L₃. **A, B e C:** antes do tratamento. **D, E e F:** 58 dias após o tratamento.

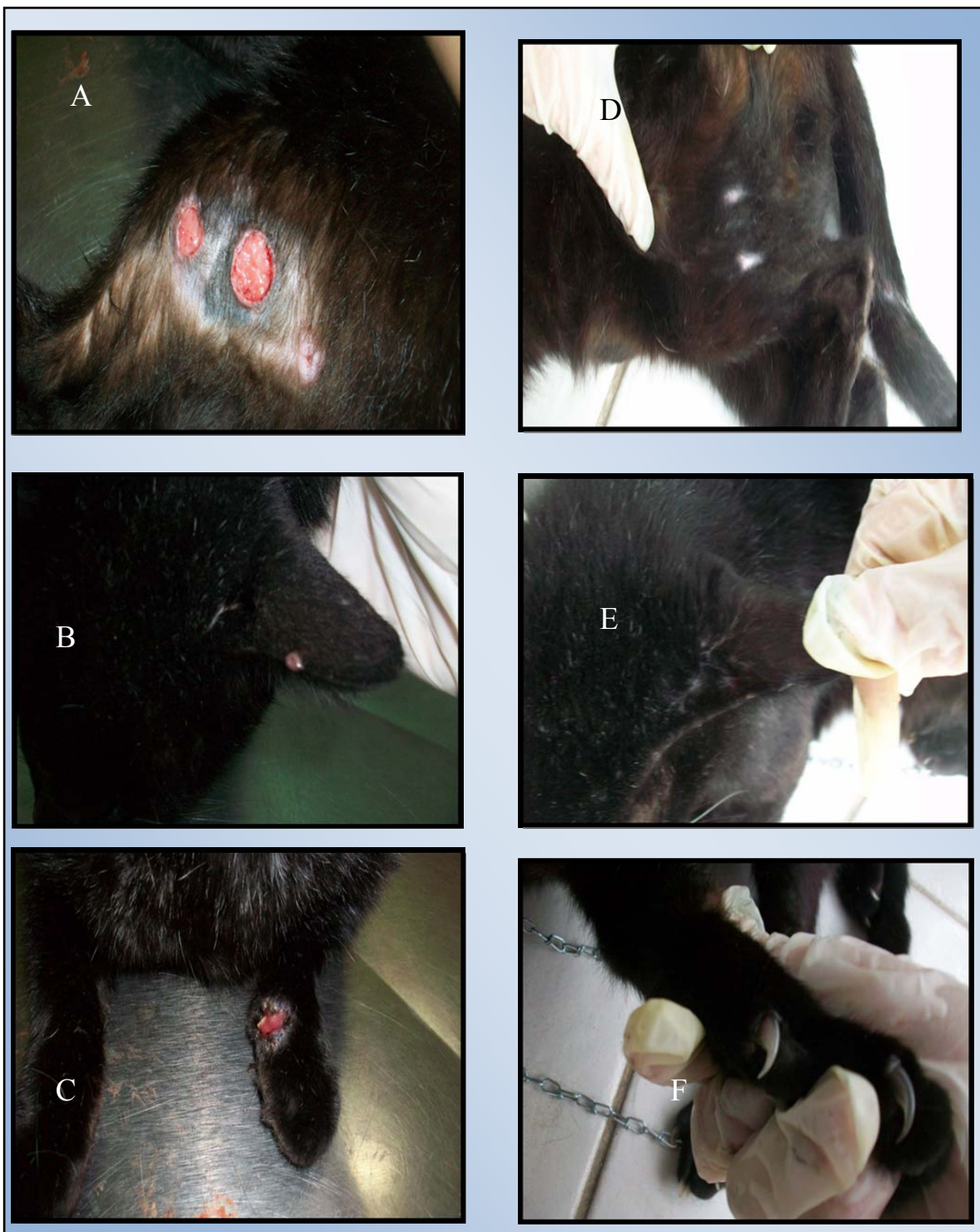


Figura 11: Animal 13 do subgrupo L3 e Grupo 2. **A, B e C** – antes do tratamento; **D, E e F** – ao final do tratamento (56 dias).

O peso mínimo observado no dia zero (do início do tratamento) foi 2,6 kg e o peso máximo foi 5,2 kg. A perda de peso foi registrada em cinco (35,7 %) animais, sendo dois (28,57%) animais do Grupo 1 e três (42,85%) do Grupo 2. O ganho de peso foi observado em sete (64,28%) dos 14 animais (Gráficos 1 e 2).

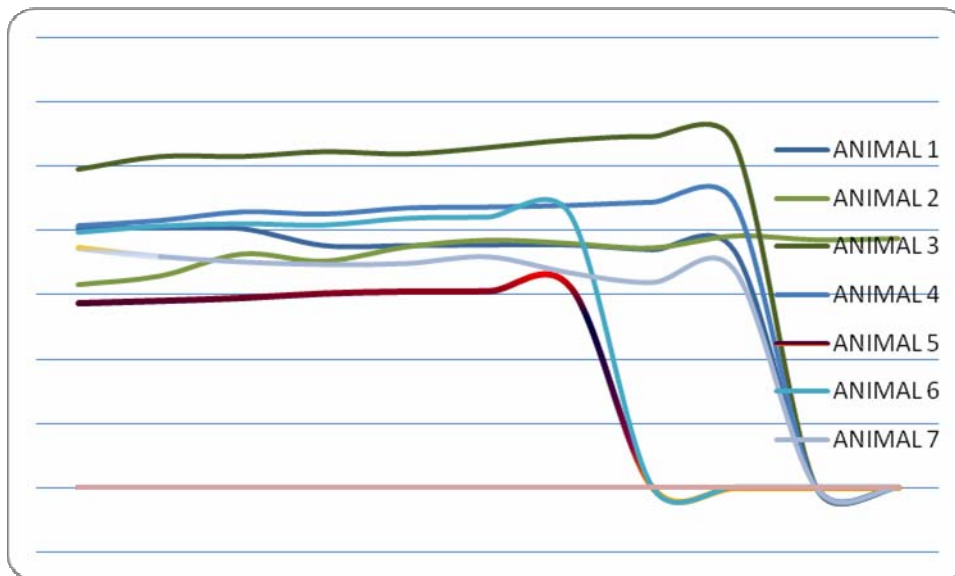


Figura 12 – Controle semanal de peso de animais do Grupo 1.

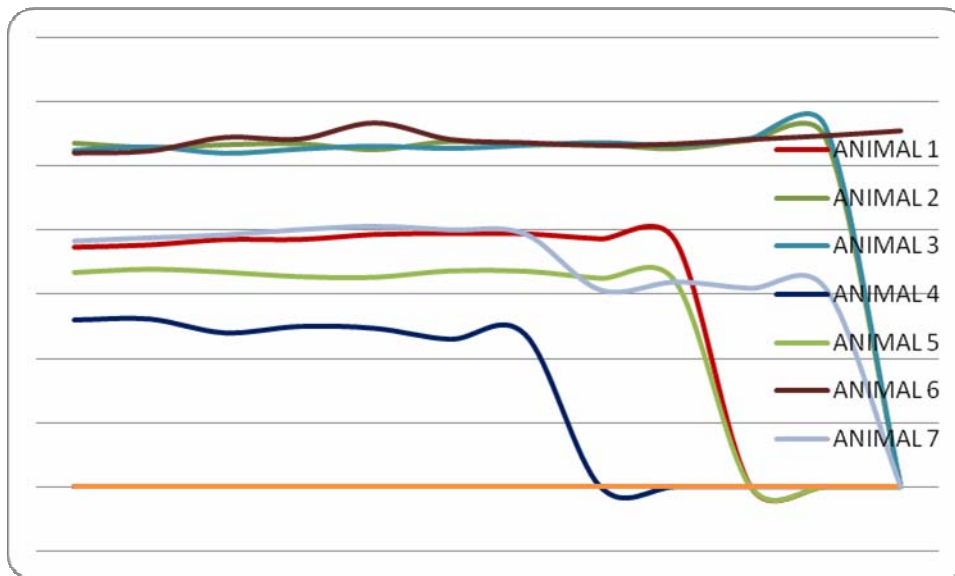


Figura 13 – Controle semanal de peso de animais do Grupo 2.

Na avaliação hematológica não foram observadas alterações estatisticamente significativas, comparando-se os dois Grupos (de 10 e 20 mg de IK/kg de peso), nos dias zero, 15, 30, 45 e 60 (Quadro 2).

Quadro 2: Grupos, média e desvio padrão para resultados de parâmetros do hemograma.

VARIÁVEL	HEMOGRAMA			
		HEMATÓCRITO (%)	PLAQUETAS (X 10 ³ /μl)	LEUCOMETRIA GLOBAL (/μl)
DIA ZERO	GRUPO 1	25,71±5,43	361±118,27	12208,57±1367,8
	GRUPO 2	28,42±2,44	391,71±74,46	12957,14±3239,8
DIA 15	GRUPO 1	25,85±3,93	288,14±113,67	11742,85±3727,3
	GRUPO 2	28,71±3,77	387,28±68,91	17257,14±3958,5
DIA 30	GRUPO 1	27,57±3,2	252,42±77,67	14432,85±14,127
	GRUPO 2	30±6,4	335,85±66,93	15028,57±4271,9
DIA 45	GRUPO 1	28,71±2,36	315,85±122,76	13828,57±8729,8
	GRUPO 2	30,71±3,09	372,71±60,69	14928,57±4081,5
DIA 60	GRUPO 1	28,2±3,49	292,4±140,69	14826±7833,2
	GRUPO 2	30,33±5,04	362,66±64,42	15266,66±2514,5

Também sem alterações significativas foram os exames bioquímicos, quando se comparou os grupos, ou quando realizada a média de cada dia por grupo (Quadro 3).

Quadro 3: Grupos, média e desvio padrão para resultados dos exames da bioquímica sérica.

VARIÁVEL		BIOQUÍMICA SÉRICA					
		UREÍIA	Creatinina	Falc	GGT	ALT	AST
DIA Zero	Grupo 1	50,08±3,4	0,97±0,09	61,1±16,6	2,32±1,18	29,34±7,26	25,55±2,79
	Grupo 2	51,51±5,1	0,95±0,07	66,5±11,6	5,11±5,6	34,38±17,45	27,12±6,05
DIA 15	Grupo 1	54,42±6,17	0,98±0,18	57,2±16,72	4,77±3,96	26,25±3,66	26,77±5,74
	Grupo 2	54,75±12,66	0,94±0,07	54,91±16,5	6,2±3,94	34,91±14,54	27,11±6,70
DIA 30	Grupo 1	55,12±6,06	1,15±0,13	43,5±10,07	1,88±0,59	26,68±3,15	25,71±5,22
	Grupo 2	58,05±10,3	1±0,14	38,84±4,66	4,1±4,62	29,8±11,28	26,65±5,46
DIA 45	Grupo 1	55,98±11,5	1,1±0,12	34,74±4,14	2,07±0,64	31,42±10,02	29,37±10,44
	Grupo 2	59,11±4,39	1,08±0,19	42,41±15,9	3,84±3,17	30,44±11,34	25,87±4,78
DIA 60	Grupo 1	55,34±13,29	1,24±0,16	41,82±8,06	2,36±1,54	26,3±3,39	26,94±5,61
	Grupo 2	55,10±5,20	1,06±0,08	41,33±4,45	4,81±4,73	26,45±4,73	24,6±4,69

Na análise dos resultados do hormônio tireoidiano (T₄ Total), houve alteração dos valores individuais na primeira quinzena, sendo um animal do Grupo 1 e em três animais do Grupo 2.

Observou-se alteração significativa no dia 30 do experimento, quando se comparou os dois grupos, observando-se, neste dia, a média de 1,64 µg/dl (\pm 0,13) no Grupo 1 e 2,29 µg/dl (\pm 0,22) no Grupo 2, sendo os valores de referência 0,8 a 2,0 µg/dl (Quadro 4).

No Grupo 1, cinco (71,42%) animais não tiveram alteração na concentração de T₄ total, enquanto no Grupo 2, apenas um (14,28%) animal não teve alteração no mesmo parâmetro.

No Grupo 1, o animal de número 2 que houve o aumento do valor de T₄ total, voltou ao valor normal até o final do tratamento (Quadro 7).

No Grupo 2, cinco animais obtiveram aumento do valor de T₄. Quatro animais restabeleceram seus valores normais antes o final do tratamento, e um animal permaneceram com aumento de T₄ total até o final do tratamento (Quadro 8).

Quadro 4: Resultados de média (x) e desvio padrão (DP) de T₄ Total, observados nos diferentes momentos, expressos em µg/dl

	Dia zero	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75
Grupo 1	1,40	1,36	1,64	1,54	1,94	1,88
DP	0,40	0,46	0,13	0,41	0,07	0,10
Grupo 2	1,70	1,89	2,29	2,00	2,10	1,94
DP	0,36	0,51	0,22	0,48	0,53	0,7

A elevação do percentual de T₄ total não foi acompanhada, em nenhum dos animais, pelos sinais clínicos de hipertireoidismo.

Não foram observados efeitos colaterais da droga em apenas quatro (28,57%) animais, sendo três (21,42%) no Grupo 1 e um (7,14%) do Grupo 2. As alterações clínicas observadas foram vômitos (6/14 – 42,85%), diarréia (8/14 – 57,14%), prostração (2/14 – 14,28%), pelagem seca (1/14 - 7,14%), hipertermia (2/14 - 14,28%), salivação (3/14 – 24,12%), desidratação (2/14 – 14,28%), anorexia (1/14 – 7,14%).

No Grupo 1 observou-se diarréia (3/7 – 42,85%) e vômitos (2/7 – 28,57%) (Quadro 5).

No Grupo 2 observou-se diarréia (5/7 – 71,42%), vômitos (4/7 – 57,14%), pelagem seca (1/7 – 14,28%), prostração (2/7 – 28,57%), desidratação (2/7 – 28,57%), hipertermia (2/7 – 28,57%), anorexia (1/7 – 14,28%), salivação (3/7 – 42,85%) (Quadro 6) .

Efeitos colaterais do iodismo foram encontrados em dez animais (71,42%) no presente estudo, sendo com menor freqüência nos animais que utilizaram a dose de 10 mg/kg de peso.

Quadro 5 : Animais do Grupo 1 e efeitos colaterais.

Animal 1	Animal 2	Animal 3	Animal 4	Animal 5	Animal 6	Animal 7
sem efeitos colaterais	sem efeitos colaterais	fezes pastosas a diarréia, vômitos	fezes pastosas	fezes pastosas	vômitos	sem efeitos colaterais
sem alteração em T4	com alteração em T4	com alteração em T4	sem alteração em T4	sem alteração em T4	sem alteração em T4	sem alteração em T4

Quadro 6 : Animais do Grupo 2 e efeitos colaterais.

Animal 8	Animal 9	Animal 10	Animal 11	Animal 12	Animal 13	Animal 14
vômitos, diarréia, salivação	fezes pastosas	fezes pastosas, salivação	anorexia, vômitos, prostração, fezes pastosas, hipertermia, desidratação	sem efeitos colaterais	vômitos, diarréia, salivação.	vômitos, prostração, pelagem seca, hipertermia, desidratação
com alteração em T4	com alteração em T4	sem alteração em T4	com alteração em T4	sem alteração em T4	com alteração em T4	com alteração em T4

Quadro 7: Relação dos animais com alterações das concentrações de T₄ total (µg/dl) com os efeitos colaterais do iodeto de potássio - Grupo 1.

	Dia zero	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75
Animal 2 Sem efeitos colaterais	1,41	2,3	2,3	2,18	1,98	1,97
Animal 3 fezes pastosas a diarréia, vômitos	1,98	1,28	1,88	2,07	2	
Animal 4 fezes pastosas	1,48	1,19	1,5	1,53		
Animal 5 fezes pastosas	0,93	1	1,38	1,16		
Animal 6 vômitos	1,39	1,62	1,74	1,39		

Quadro 8: Relação dos animais com alterações das concentrações de T₄ total (µg/dl) com os efeitos colaterais do iodeto de potássio - Grupo 2.

	Dia zero	Dia 15	Dia 30	Dia 45	Dia 60	Dia 75
Animal 8 vômitos, diarréia, salivação	1,43	1,56	2,3	2,34	1,99	
Animal 9 fezes pastosas	2	2,37	3,27	2,68	2,75	2,66
Animal 10 fezes pastosas, salivação	1,98	1,3	1,88	1,9	1,57	1,56
Animal 11 anorexia, vômitos, prostração, fezes pastosas, hipertermia, desidratação	1,84	2,67	2,87	2,32		
Animal 13 vômitos, diarréia, salivação	2,01	2,17	2,27	2	1,8	1,32
Animal 14 vômitos, prostração, pelagem seca, hipertermia, desidratação	1,67	1,46	1,88	1,52	2,15	1,35

5 DISCUSSÃO

O IK é uma droga que passou a ser utilizada a partir do século 19 e continua a ser utilizada até os dias de hoje, com grande eficácia. É um medicamento útil no arsenal dermatológico, sendo utilizado não só para o tratamento de esporotricose, mas também para actinomicose, actinobacilose, aspergilose e pneumonias fúngicas. Por outro lado, pelos efeitos colaterais, não se recomenda o uso em animais com histórico de doença da tireóide e em fêmeas prenhes (STERLING, 2000), mas ainda sim é um eficaz antifúngico para o tratamento de esporotricose felina, sendo necessários estudos para total conhecimento de doses e dosagens em felinos, o que motivou este experimento.

A idade máxima dos animais deste estudo foi seis anos. Importante é a recomendação da Associação Americana de Praticantes da Medicina Felina/Academia de Medicina Felina, de se avaliar a glândula tireóide a partir dos sete anos de idade, quando existe a predisposição ao hipertireoidismo (RICHARDS *et al*, 2005).

A média de idade do presente trabalho foi de 3,7 anos, sendo a idade mínima de dois anos. Estabelecendo este estudo a idade máxima, não foi possível avaliar a relação da idade com a doença, mas Schubach *et al* (2004) e Barros *et al* (2001), relataram média de idade de dois anos, variando de três meses a 18 anos de idade, sendo 87% com idade inferior a quatro anos, ficando o presente estudo de acordo com estes autores.

Uma das maiores dificuldades no tratamento de esporotricose é o tempo de duração, em que se tem a manipulação diária do animal portador de uma doença transmissível. Nesse estudo foi demonstrado o tempo inferior de tratamento com o uso de IK, quando comparado ao itraconazol e ao cetoconazol (BURKE, 1982; SLATERR, 2001; SCHUBACH *et al*, 2004;)

O tempo médio de tratamento com IK na dose de 10 - 20 mg/kg, uma vez ao dia, variou de 44 a 86 dias, respectivamente, sendo a média de tratamento de 63 dias. O grupo em que se utilizou 10 mg/kg teve o tempo médio de cicatrização de 26,42 dias e o de 20 mg/kg, 39,85 dias, não apresentando diferença significativa quando comparados estatisticamente, tendo o valor de $P=0,0624$, tendo significância com o valor de $P<0,05$, quando comparados ao tempo médio de tratamento utilizando cetoconazol na dose de 5 - 10 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas, e itraconazol, na dose de 5-10 mg/kg a cada 24 horas. O estudo foi interessante, por observar um tempo inferior de tratamento, não havendo recidiva em nenhum dos animais 90 dias (abril/2011) após o término do tratamento. Pereira *et al*(2009) utilizaram cetoconazol, na dose de 5-10 mg/kg, a cada 24 horas, em 598 felinos, tendo como média de tratamento 28 semanas (196 dias) e o itraconazol, na dose de 10 mg / kg, uma vez ao dia, em 175 felinos, 26 semanas (182 dias) de média de tratamento. Já um relato descrito por Madrid *et al* (2009) utilizando o itraconazol, na dose de 10 mg/kg, uma vez ao dia, em 12 animais, observaram a cura clínica em 50% no tempo de três meses (90 dias), e os outros 50% dos animais chegando a completar 150 dias de tratamento.

Manifestações oftálmicas são observadas em animais com infecção disseminada, trauma local, ou infecção assintomática pulmonar (IYENGAR *et al*, 2010); o felino deste estudo com lesão em conjuntiva, não apresentava quadro respiratório, e ainda possuía o histórico por inoculação traumática por outro animal com esporotricose disseminada, decorrente de uma briga.

Foi relatado por Silva *et al*(2008) a cicatrização da lesão em conjuntiva em um felino doméstico, com uso de cetoconazol, na dose de 50 mg/kg, a cada 24 horas, após 75 dias de tratamento. No presente estudo, observou-se um felino com lesão em conjuntiva por esporotricose, confirmada por crescimento em cultura, ocorrendo cicatrização após 35 dias,

fazendo-se uso de IK na dose de 20 mg/kg , a cada 24 horas. O acometimento ocular na esporotricose felina não tem sido descrito (HAMPTON *et al*, 2002)

Múltiplas lesões cutâneas no quadro da esporotricose podem ocorrer por auto-inoculação, devido ao hábito de lambedura, utilizado pela espécie para higienização corporal, o ato de se coçar, disseminação por via hematogênica, ou a partir da lesão inicial.

Os animais do presente estudo foram divididos em subgrupos, de acordo com o número e localização das lesões, para que se pudesse avaliar a distribuição das mesmas. Como citado por Welsh (2003), as lesões são encontradas principalmente nos apêndices anteriores e posteriores e no plano nasal, o que está em acordo com este estudo , em que se observou animais com lesões em plano nasal (35,71%), apêndices anteriores (21,42%) e com percentual de 35,71% em apêndices posteriores.

Na análise de 347 felinos feita por Schubach *et al* (2004), a quantidade maior de lesões encontradas foi na cabeça (56,8%), com maior percentual no nariz (27,9%) e ouvidos (21,6%), e do restante, 7,3% localizadas em lugares diversos na cabeça, 13,8 % em apêndices posteriores e 34,9 % acometendo mucosas, incluindo conjuntivas nasal, oral ou genital. Leme *et al* (2006), observaram 43,47% de lesões em plano nasal, tronco 8,69%, apêndices anteriores e posteriores com o mesmo percentual (21,73%), e cabeça com 34,78%, tendo concordância com o presente estudo, já que o maior percentual de lesões foi observado em plano nasal, em 50% dos animais.

A dose do IK varia de 10 a 20 mg/kg de peso, duas vezes ao dia (NOBRE, 2002; SCHUBACH *et al*, 2004; GREENE, 2006); ainda se encontra descrita a dose de 20 a 40 mg/kg de peso, duas vezes ao dia (BURKE, 1982; LARSSON, 2002)), ou a dose de 20 mg/kg, uma ou duas vezes ao dia (TABOADA, 2000). As doses utilizadas no presente trabalho foram as de 10 e 20 mg/kg de peso, uma vez ao dia.

A escolha da dose de uma vez ao dia se fez por motivos semelhantes ao trabalho de Cabezas (1996), em que avaliou o uso da dose de uma vez ao dia, só que fracionada três vezes ao dia, como é indicado na utilização para humanos. O referido autor observou maior ocorrência de efeitos colaterais quando utilizou somente uma dosagem, mas não impedindo a continuação da terapia e não havendo diferença em tempo de cura em ambos os grupos e com o mesmo percentual de cura.

No presente trabalho, a escolha da dosagem uma vez ao dia, foi pela sensibilidade dos felinos ao IK e pela necessidade de manusear o animal portador da doença, o menos possível. A comparação entre doses diferentes, administradas uma vez ao dia, não indicou diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo de cura.

Os felinos são muito sensíveis aos iodetos, e expressa efeitos adversos à utilização desta droga, não sendo assim, utilizada como droga de escolha para o tratamento de esporotricose, mas com a diminuição da dose e intervalo entre as doses, pode-se observar a diminuição dos efeitos colaterais, sendo viável a utilização deste medicamento. Os efeitos colaterais observados nesse experimento foram diarreia, prostração, anorexia, pelagem seca, salivação, vômitos, desidratação, febre; BURKE (1982) relata ainda efeitos adversos como hiperexcitabilidade, colapso cardiovascular, espasmos musculares e cardiomiopatia.

Os sinais clínicos se devem ao aumento do iodeto na circulação, não sendo referentes a um quadro de hipertireoidismo, sendo assim necessária avaliação do perfil da tireóide para obter conclusões efetivas.

Vômitos e diarreia foram as reações mais frequentes encontradas por Schubach *et al* (2004), observando-se nesse estudo, como os principais efeitos colaterais, também o vômito, acometendo seis animais entre os 14, e diarreia, em oito felinos, sendo que dos seis animais que apresentaram vômitos, dois faziam parte do Grupo 1 (dose de 10 mg/kg de peso) e quatro do Grupo 2 (dose de 20 mg/kg de peso). No quadro de diarreia, também se observou menor

gravidade com a dose de 10 mg/kg de peso, onde três animais tiveram diarreia, e cinco animais do Grupo 2, tratados com 20 mg/kg de peso.

O grupo que utilizou 10 mg/kg de peso, teve vantagens em todos os aspectos relativos aos efeitos colaterais, já que o grupo teve apenas diarreia e vômitos. Os animais do Grupo 1 (10 mg/kg de peso), se apresentaram bem dispostos por todo período de utilização do IK, diferentemente dos animais do Grupo 2, as reações foram adversas e intermitentes, houve diarreia, vômitos, prostração, anorexia, desidratação, febre, salivação, pelagem seca.

Em relação aos efeitos colaterais causados pelo cetoconazol, foi descrito por Pereira *et al*(2010), que 42% dos animais tiveram eventos gastrointestinais adversos e 30,9% quando utilizado itraconazol. Comparando com os grupos utilizados nesse estudo, foi observado 42,85% e 85,71% , com 10 e 20 mg/kg de peso, respectivamente, para os mesmos aspectos, não se observando diferenças significativas quando comparados os efeitos do cetoconazol com aqueles da dose de 10 mg de IK/kg de peso.

No mesmo trabalho, se constatou também a eficácia do itraconazol e suas vantagens sobre o cetoconazol, pois o itraconazol apresenta maior afinidade e seletividade com as enzimas citocromos P450, resultando em menos efeitos colaterais quando da utilização da droga por longo período.

Ratos Wistar por apresentarem afinidades filogenéticas, são utilizados como modelos experimentais. Em um estudo realizado com 12 desses animais, inoculados com suspensão fúngica contendo *S. schenckii*, por Meinerz *et al* (2008), observaram-se alterações nos valores de Fosfatase Alcalina, por provável disseminação do agente em parênquima hepático, onde também foram encontradas alterações anatomopatológicas. Os animais do presente estudo não tiveram alterações significativas em perfil hepático, inclusive Falc, antes da utilização de qualquer antifúngico, não se observando alteração hepática por suposta disseminação em parênquima do órgão, pelo agente.

No trabalho de Schubach *et al* (2004), não foram encontradas alterações em perfil hepático ou renal; por outro lado, relataram alterações no hemograma, caracterizadas por anemia e neutrofilia, não sendo observadas nesse estudo, assim como no estudo realizado em 1982, por Burke.

O atual trabalho não relata alterações bioquímicas estatisticamente significativas durante todo experimento. Em trabalhos utilizando o cetoconazol como antifúngico para o tratamento de esporotricose felina, foi observada elevada toxicidade hepática, sendo recomendado o monitoramento das enzimas hepáticas (WILLARD *et al*,1986 ;PLUMB, 2006).

As alterações do hormônio foram observadas já na primeira dosagem, com 15 dias de tratamento com iodeto de potássio. No Grupo 1 o único animal que obteve alteração no exame não foi acompanhado de nenhuma reação adversa. Sabe-se que o excesso ou a deficiência de iodo, podem provocar disfunção da tireóide e interferir nos testes da glândula. No Grupo 2, os animais com aumento de T4, todos apresentaram efeitos colaterais ao uso de iodeto de potássio na dose de 20 mg/kg.O iodismo ocorre normalmente pela administração iatrogênica de substâncias que contenham iodo, Nagataki, em 1974 sugere que esse efeito depende não apenas da quantidade e tempo de exposição ao iodo, mas também do estado funcional da glândula tireóide e do potencial genético individual da espécie. Devendo ser considerado as possíveis influências de eventos fisiológicos, patofisiológicos e farmacológicos.

Em 2008, Dória *et al*, relataram em um equino o uso de iodeto de potássio para tratamento de pitiose cutânea equina, com 13 dias o animal apresentou efeitos colaterais diversos, quando foi realizado o exame de T4 total revelando o hipotireoidismo. Com este resultado, a medicação foi interrompida, e 24 horas após, o animal já demonstrou melhoras. Diferente deste trabalho em felinos em que a medicação não foi interrompida mesmo com os efeitos colaterais, não se observando diminuição dos valores de referência de t4 total, mas

observado que os efeitos colaterais diminuíram com a continuação do tratamento até a cura clínica. O que provavelmente se explica pela auto-regulação da glândula da tireóide contra flutuações de iodo, que irá produzir o hormônio suficiente para manter o animal eutireiódico (JHONSON *et al*, 1988).

O custo do tratamento de esporotricose para um animal, considerando: a média de dias utilizados neste trabalho, a média dos valores dos medicamentos, a média de peso dos animais e a dose mínima de cada medicamento, um tratamento com itraconazol (100 mg, caixa com 15 comprimidos) custaria em torno de R\$ 413,40. Fazendo o uso de cetoconazol (200 mg, caixa com 10 comprimidos), ficaria em torno de 86,65 e com o uso de IK (100 mg/5mL, frasco com 100 mL) R\$11,65.

6 CONCLUSÕES

Após análise dos resultados pode-se concluir que:

- Não houve diferença estatisticamente significativa entre os tempos de cura clínica (confirmada com cultura e hemocultivo), comparando-se as doses de 10 e 20 mg de IK/kg de peso para o tratamento de esporotricose felina;
- A dose de 10 mg de IK/kg de peso é eficaz para a cura do animal, apresentando menor frequência de efeitos colaterais quando comparada à dose de 20 mg de IK/kg de peso;
- Não houve alterações significativas de hemograma, bioquímica renal e hepática com utilização de ambas as doses (10 ou 20 mg de IK/kg de peso);
- As duas doses (10 ou 20 mg de IK/kg de peso) provocam elevação na concentração do hormônio T₄ Total, porém, não resultaram em quadro clínico de hipertireoidismo;
- A dose de 10 mg de IK/kg peso, uma vez ao dia, é mais vantajosa ao uso de 20 mg/kg.
- A utilização do iodeto de potássio para o tratamento de potássio possui menos custo em relação ao itraconazol e iodeto de potássio.

7 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ALVES, S.H.; LOPES, J.O.; CURY, A.E. Teste de suscetibilidade aos antifúngicos: por que, quando e como realizar. Disponível on line na Internet em 05 de abril de 1999. <http://www.newslab.com.br/antifung.htm>

ANTUNES, T. **Efeito do Itraconazol e da Terbinafina no tratamento da esporotricose cutânea experimental.** 2004. 58f Dissertação (mestrado em Veterinária Preventiva) – Universidade Federal de Pelotas, Rio Grande do Sul, 2004.

ARRILLAGA-MONCRIEFF, I.; CAPILLA, J.; MAYAYO, E.; MARIMON, R.; MARINÉ, M.; GENÉ, J.; CANO, J.; GUARRO, J. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 15, n. 7, p. 651-655, 2009.

BARROS, M.B.L.; SCHUBACH, T.M.P.; GALHARDO, M.C.G.; SCHUBACH, A.O.; MONTEIRO, P.C.F.; REIS, R.S.; ZANCOPÉ-OLIVEIRA, R.M.; LAZÉRE, M.S.; CUZZY-MAYA, T.; BLANCO, T.C.M.; MARZOCHI, K.B.F.; WANKE, B.; VALLE, A.C.F. Sporotrichosis: an emergent zoonosis in Rio de Janeiro. **Memória do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 96, n. 6, p. 777-779, 2001.

BARROS, M.B.L.; SCHUBACH, A.O.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C.; SCHUBACH, T.M.P.; REIS, R.S.; CONCEIÇÃO, M.J. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Dermatology**, v. 42, p. 677-681, 2003.

BARROS, M.B.L. **Estudo de uma série de casos de esporotricose atendidos no instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro.** 2004, 138f. Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias)– Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

BIRCHARD, S.J. Thyroidectomy in the cat. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v. 21, n. 1, p. 29-33, 2006.

BORGES, H.E.; MARTINS, A.C.P.; MATHIAS, P.C.F.; ESTEVES, R.Z. Atividade Colinesterásica em Tireóide de Ratos: Resposta a uma Sobrecarga de Iodo. **Arquivo Brasileiro Endocrinologia Metabólica**, v. 44, n. 4, 2000.

BURKE, M.J.; GRAUER, G.F.; MACY, D.W. Successful Treatment of Cutaneolymphatic Sporotrichosis in a cat with Ketocanazole and Sodium Iodide. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 542-547, 1982.

CABEZAS, C.M.D.; BUSTAMANTE, B.P.H.O.; HOLGADO, W.M.D.; BEGUE, R.E. M.D. Treatment of cutaneous sporotrichosis with one daily dose of potassium iodide. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 15, n. 4, p. 352-354, 1996.

CAMPBELL, I.T.; ZAITZ, C. Esporotricose. In: SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G/ **Micologia médica à luz de autores contemporaneos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 17, p. 177-188.

CAWENBERGH, G.; DEGREEF, H.; HEYKANTS, J.; WOESTENBORGH, R.; VAN ROOY, P.; HAEVERANS, K. Pharmacokinetic profile of orally administered itraconazole in human skin. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 18, p. 263-268, 1988.

CONTI-DIAS, I.A. Epidemiology of sporotrichosis in Latin America. **Mycopathologia**, v. 108, p. 113-116, 1989.

CROWELL-DAVIS, S. Aggressive behavior in cats. **Proceedings of the American Animal Hospital Association**, p. 29-33, 2001.

DONADEL, K.W.; REINOSO, Y.D.; OLIVEIRA, J.C.; AZULAY, R.D. Esporotricose: revisão. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 68, n. 1, p. 45-51, 1993.

DÓRIA, R.G.S.; CANOLA, P.A.; RIBEIRO, G.; DI FILIPO, P.A.; DIAS, D.P.M.; VALADÃO, C.A.A. Hipotireoidismo iatrogênico em equino decorrente de excesso de iodo: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 3, p. 521-524, 2008.

DUNSTAN, R.W.; REIMANN, K.A.; LANGHAM, R.F. Feline sporotrichosis. **Journal American Academy of Dermatology**, v. 189, n. 8, 1986.

DUNSTAN, R.W.; LANGHAM, R.F.; REIMANN, K.A.; WAKENELL, P.S. Feline sporotrichosis: A report of five cases with transmission to humans. **Journal American Academy of Dermatology**, v. 15, p. 37-45, 1986.

DE BEURNMANN & RAMONN, Abcés sous-cutánées d' origine mycosique. **Annales de Dermatologie ET de Syphiligraphie**, Août-Septembre, 1903.

FILGUEIRA, K.D. Esporotricose na espécie canina: relato de um caso na cidade de Mossoró, RN. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n.2, p. 673-677, 2009.

FILHO, J.W.A.; JACQUES, C.S.C.; LEVERONE, A.P.; OLIVEIRA, J.C.; MENDONÇA, I.R.S.; AZULAY, R.D. Itraconazol no tratamento da esporotricose. Relato de 3 casos. **Anais Brasileiro de Dermatologia**, v. 68, n. 2, p. 117-119, 1993.

GREENE, C.E. **Infectious diseases of the dog and cat**. 3 ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2006. 608 p.

GROSS, T.L.; IHRKE, P.J.; WALDER, E.J.; AFFOLTER, V.K. **Veterinary Dermatopathology**: Skin disease of the dog and cat – clinical and histopatologic diagnoses. St. Louis: Mosby, 1992.

HAMPTON, D.E.; ADESINA, A.; CHODOSH, J. Conjunctival sporotrichosis in the absence of antecedent trauma. **Cornea**. v. 21, p. 373-380, 2002.

HART, B.L. Agression in cats. **Feline Practice**, v. 7, n. 22, p. 22-28, 1977.

HIRANO, M.; WATANABE, K.; MURAKAMI, M.; KANO, R.; YANAI, T.; YAMAZOE, K.; FUKATA, T.; KUDO, T. A case of feline sporotrichosis. **Journal of veterinary medical Science**, v. 68, p. 72-74, 2006.

HEYMANN, W. Potassium iodide and the Wolff-Chaikoff effect: relevance for the dermatologist. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 42, p. 490-492, 2000.

IYENGAR, S.S.; KHAN, J.A.; BRUSCO, M.; FITZSIMMONS, C. Cutaneous *Sporothrix schenckii* of the Human Eyelid. **Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery**, v. 0, n. 0, 2010.

ISHIZAKI, H.; KAWASAKI, M.; AOKI, T.; MATSUMOTO, A.; PADHYE, M.; MENDOZA, A.; NEGRONI, R. Mitochondrial DNA analysis of *Sporothrix schenckii* in North and South America. **Mycopathologia**, v. 142, p. 115-118, 1998.

ISHIZAKI, H.; KAWASAKI, M.; MOCHIZUKI, M.T.; JIN, X.Z.; KAGAWA, S. Environmental isolates of *Sporothrix schenckii* in China. **Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi**, v. 43, p. 257-260, 2002.

JIN, X.Z.; ZHANG, H.D.; HIRUMA, M.; YAMAMOTO, I. Mother and child cases of sporotrichosis infection. **Mycoses**, v. 33, p. 33-36, 1990.

JOHNSON, T.M.; RAPINI, R.P. The Wolff-Chaikoff Effect: Hypothyroidism due to Potassium Iodide. **Archive Dermatology**, v. 124, p. 1184-1185, 1988.

KURTZ, S.C.; ABER, R.C. Potassium Iodide as a Cause of Prolged Fever. **Archive International of Medicine.**, v. 142, p. 1543-1544, 1982.

KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E. Sporotrichosis. In: Kwon-Chung, K.J. **Medical Mycology**. p. 707-729, 1992

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; HEINS-VACCARI; MELLO, N.T. Guia para identificação: fungos, actinomicetos e algas de interesse médico. **Tratado de Micologia Médica** Sarvier, São Paulo, 1991.

LANDSBERG, G. Feline behavior and welfare. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v. 208, n. 4, p. 502-505, 1996.

LARSSON, C.E.; GONÇALVES, M.A.; ARAUJO, V.C.; DAGLI, M.L.Z.; CORREA, B.; NETO, C.F. Esporotricose felina: aspectos clínicos e zoonóticos. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 31, n. 5, p. 351-358, 1989.

LARSSON, C.E. Micoses Profundas. In: 2º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais, 2002, São Paulo. **Anais do 2º Congresso Paulista de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais**, 2002. V. 1, p. 50-51.

LIONAKIS, M.S.; SAMONIS, G.; KONTOYIANNIS, D.P. Endocrine and Metabolic Manifestations of Invasive Fungal Infections and systemic antifungal treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 83, n. 9, p. 1046-1060, 2008.

LUTZ, A.; & SPLENDORE, A. Sopra una micosi in uomini etopi (mus decumanus). Contribuzione Allá conoscenza delli cosi dette Sporotricosi (1901) apud LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C.; HEINS-VACCARI, E.M. & de MELO, N.T. **Tratado de Micologia Médica**. São Paulo: Sarvier, 2002.

LOPES, J.O.; ALVES, S.H.; MARI, C.R.; BRUM, L.M.; WESTPHALEN, J.B.; ALTERMANN, M.J.; PRATES, F.B. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 32, n. 5, p.541-545, 1999.

MARTINS, J.E.C.; MENDONÇA, P.R.A.; CUCÉ, L.C. Tratamento da esporotricose pelo ketaconazol. **Revista do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo**, n. 37, v. 2, p. 92-94, 1982.

MADRID, M.; MATTEI, A.; MARTINS, A.; NOBRE, M.; MEIRELES, M. Feline Sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande do Sul, Brazil: Clinical, Zoonotic and Therapeutic Aspects. **Zoonoses and public health**, v. 57, p. 151-154, 2010.

MADRID, H.; CANO, J. ; GENÉ, J. ; BONIFAZ, A. ; TORIELLO, C. ; GUARRO, J. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 26, n. 3, p. 218 – 222, 2009.

MARANIL, L.; VENTURINI, S. Iodio e immunita ritardata. **Minerva medica**, v. 77, p. 805-809, 1986.

MARIMON, R.J.; GENÉ, J.; CANO, J.; TRILLES, M.; DOS SANTOS, L.; GUARRO, J. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal Clinical Microbiology**, v. 44, p. 3251-3256, 2006.

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; SUTTON, D.A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, Three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, p. 3198-3206, 2007.

MEINERZ, A.R.M.; ANTUNES, T.A; SILVA, F.V.; XAVIER, M.O.; CLEFF, M.B.; MEIRELES, M.C.A. Esporotricose experimental sistêmica em ratos Wistar: avaliação hematológica e perfil hepático. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 60, n. 4, p. 1026-1028, 2008.

MENDES-GIANNINI, M.J.S. & MELHEM, MS.C. Infecções Fúngicas. In: FERREIRA, A.W. & ÁVILLA, S.L.M. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-imunes**. Rio de Janeiro: GUANABARA KOOGAN S.A., 2001. cap. 33, p. 334-403.

MERIC, S.M. Recognizing the clinical features of feline hyperthyroidism. **Veterinary Medicine**, v. 84, n.10, p. 956-963, 1989.

MESA-ARANGO, A.C.; REYES-MONTES, M.R.; PE´REZ-MEJI´A, A.; NAVARRO-

BARRANCO, H.; SOUZA, V.; ZU'NIGA, G.; TORIELLO, C. Phenotyping and genotyping of *Sporothrix schenckii* isolates according to geographic origin and clinical form of sporotrichosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 40, p. 3004-3011, 2002.

NELSON, R.W. Distúrbios endócrinos. In: COUTO, N./**Medicina Interna de Pequenos Animais**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. Cap. 6, p. 665-694.

NUNES, F.C.; ESCOTEGUY, C. C. Esporotricose humana associada à transmissão por gatos domésticos – relato de caso. **Clínica Veterinária**, n.54, p. 66-68, jan./fev., 2005.

NOBRE, M.O.; NASCENTE, P.S.; MEIRELES, M.C.; FERREIRO, L. Drogas Antifúngicas para Pequenos e Grandes Animais. **Ciência Rural**, v. 32, p. 175-184, 2002.

OLIVEIRA, M.M.E.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M.M.; BARROS, M.B.L.; GALHARDO, M.C.G.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M. Sporotrichosis Caused By *Sporothrix globosa* in Rio de Janeiro, Brazil: Case Report. **Mycophthologia**, n. 169, p. 359-363, 2010.

PAIXÃO, G.C.; SIDRIM, J.J.C.; BRILHANTE, R.S.N. Elaboração de meios de cultura em micologia. In: SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G/ **Micologia médica à luz de autores contemporaneous**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 33, p. 335-348.

PEREIRA, S.A.; SCHUBACH, T.M.P.; GREMIÃO, I.D.F.; SILVA, D.T.; FIGUEIREDO, F.B.; ASSIS, V.N.; PASSOS, S.R.L. Aspectos terapêuticos da esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinarie**, v. 37, n. 4, p. 311-321, 2009.

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

PLUMB, D.C. **Manual de Farmacologia Veterinária**. 5º edição. Inter-Médica, p. 870, 2006.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C. **Microbiologia Veterinária e doenças infecciosas**. Porto Alegre, Artmed, 2005, Cap. 37, p. 219-223.

REED, K.D.; MOORE, M.F.; GEIGER, G.E.; STEMPER, M.E. Zoonotic Transmission of sporotrichosis: case report and review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 16, n. 3, p. 384-387, 1993.

REIS, R.; SCHUBACH, T.; GUIMARÃES, A.; MONTEIRO, P.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. Molecular typing of *Sporothrix schenckii* strains isolated from clinical specimens in Rio de Janeiro, Brazil. In: **ISHASM, 14, Buenos Aires. Abstract 498**, p. 133, 2000.

RESTREPO, A.; ROBLEDO, J.; GÓMEZ, I.; TABARES, A.M.; GUTIÉRREZ, R. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. **Archives of Dermatology**, v. 122, p. 413-417, 1986.

RESENDE, P.P.; FRANCO, A.V. Esporotricose Cutâneo-linfática. **Cadernos Brasileiros de Medicina**, v. 14, n. 1, 2001.

RICHARDS, J.R.; RODAN, I.; BEEKMAN, G.K. et al. American Association of Feline Practitioners/Academy of Feline Medicine – Panel report on Feline Senior Care. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 7, n. 1, p. 3-32, 2005.

RICHARDSSON, M.D.; WARNOCK, D.W. **Fungal Infection – Diagnosis and management**, p. 17-43, 1993.

RIPPON, J. Sporotrichosis. In: RIPPON, J. **Medical Mycology**. The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 325-352, 1988.

ROSA, A.C.M.; SCROFERNEKER, M.L.; VETTORATO, R.; GERVINI, R.L.; VETTORATO, G.; WEBER, A. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. **Journal American Academy of Dermatology**, v. 52, p. 451-459, 2005.

ROSSER, E.; DUNSTAN, R. Sporotrichosis. In: GREENE, C. **Infectious diseases of the dog and cat**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 707-710, 2006.

SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. Drogas antifúngicas utilizadas na terapêutica contemporânea. In: SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. / **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap. 6, p. 50-61.

SINGER, J.I.; MUNCIE, J.E. Sporotrichosis. Etiologic considerations and report of additional cases from New York. **New York State Journal of Medicine**, v. 52, p.2147-2153, 1952.

SCHENK, B.R. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possible related to the Sporotricha. **Bull Johns Hospital**, p. 286-290, 1898.

SCHUBACH, T.M.P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M.B.L.; FIGEUIREDO, F.B.; CUZZI, T.; PEREIRA, S.A.; SANTOS, I.S.; PAES, R.A.; LEME, R.P.; WANKE, B. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Medical Mycology**, n. 44, p. 87-92, 2006.

SCHUBACH, T.M.P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M.B.L.; FIGEUIREDO, 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.; SCHUBACH, A.O.; CUZZY-MAYA, T.; OKAMOTO, T.; REIS, R.S.; MONTEIRO, P.C.F.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C.; WANKE, B. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. **The Veterinary Record**, v. 8, p. 172-175, 2003.

SCHUBACH, A.; SCHUBACH, T.M.P.; BARROS, M.B.; WANKE, B. Cat-transmitted Sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 12, p. 1952-1954, 2005.

SCHUBACH, T.M.P.; SCUBACH, A.O.; REIS, R.S.; CUZZY-MAYA, T.; BLANCO, T.C.M.; MONTEIRO, D.F.; BARROS, M.B.L.; BRUNSTEINS, R.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R.M.; MONTEIRO, P.C.F.; WANKE, B. *Sporotrichosis schenckii* isolated from domestic cats

with and without sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycopathologia**, v. 153, p. 83-86, 2001.

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 Veterinarie**, v.36, n. 2, p. 181-184, 2008.

SLATTER, D. Conjunctiva. In: **Fundamentals of Veterinary Ophthalmology**. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 204-224, 2001)

STERLING, B.; HEYMANN, W.R.; Potassium iodide in dermatology: A 19th century drug for the 21st century_Uses, pharmacology, adverser effects, and contraindications. **Journal American Academy of Dermatology**, v. 43, p. 691-697, 2000.

TABOADA, J. Systemic mycoses. In: ETTINGER FELDMAN, E. **Textbook of veterinary into medicine – Diseases of the dog and cat**. Philadelphia: w. b. Saunders Company. 2000. p.45

TRILLES, L.; FERNANDEZ-TORRES, M.; DOS SANTOS,L.; WANKE,B.; SCHUBACH, A.O.; PAES, R.A.; INZA, I.; GUARRO,J. In vitro antifungal susceptibilities of *Sporothrix schenckii* in two grow phases. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, p. 3952-3954, 2005.

WELSH, R.D. Sporotrichosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, n. 8, 2003.

WILLARD, M.D.; NACHREINER, R.F.; HOWARD, V.C.; FOOSHEE, S.K. Effect of long-term administration of ketoconazole in cats. **American Journal of American Veterinary Research**, v. 47, p. 2510-2513, 1986.

WILLEM, L.; GESST, R.; BEULE, K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: A review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 26, p. 159-169, 2001.