

TERAPÊUTICA DA ESPOROTRICOSE: REVISÃO

ROSA, Cristiano Silva da ¹;
MEINERZ, Ana Raquel Mano ²;
OSÓRIO, Luiza da Gama ³;
CLEFF, Marlete Brum ²;
MEIRELES, Mário Carlos Araújo ⁴.

Recebido: 18/06/2017

Aceito: 08/10/2017

¹Professor, Mestre, Departamento de Clínicas Veterinárias/UFPEL; ²Professora, Doutora, Departamento de Clínicas Veterinárias/UFPEL; ³Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Veterinária/UFPEL; ⁴Professor, Doutor, Departamento de Veterinária Preventiva/UFPEL.

RESUMO

A esporotricose é considerada uma micose emergente de importância para a saúde pública, especialmente devido aos frequentes relatos zoonóticos envolvendo o felino doméstico. São crescentes as casuísticas animal e humana da micose, assim como os relatos de casos refratários à terapia convencional, principalmente nos casos de esporotricose felina. Nesse sentido, o trabalho descreve e discute as opções terapêuticas mais utilizadas, além de citar alternativas disponíveis para o tratamento da micose. Os resultados indicam ser o itraconazol o fármaco de primeira escolha, especialmente nos felinos domésticos, tendo o iodeto de potássio, terbinafina e cetoconazol como alternativas de tratamento. O estudo ressalta o uso da anfotericina B nos casos resistentes, assim como descreve as intervenções cirúrgicas e a termoterapia nos casos de falha terapêutica e quando as lesões eram localizadas. Com esses resultados o estudo conclui que dentre as terapias utilizadas para a esporotricose nos animais, o itraconazol mesmo com os crescentes relatos de falhas terapêuticas, permanece sendo o fármaco de primeira escolha, especialmente nos casos da micose em felinos. As demais opções são utilizadas nos casos mais graves da micose ou em situações em que o itraconazol não se mostra efetivo frente ao agente.

Palavras-chave: Micose. Itraconazol. Termoterapia. Iodeto de potássio. Terbinafina.

INTRODUÇÃO

A esporotricose é considerada uma micose cujo agente são espécies do complexo *Sporothrix schenckii* (MARIMON et al., 2007), fungos termodimórficos que tem como habitat o meio ambiente sendo considerado saprófita de vegetação e solo rico em matéria orgânica em decomposição. A micose já foi descrita no homem e em diversas espécies animais como chimpanzés, cães, gatos, cavalos, burros, mulas, bovinos, caprinos, ratos, hamsters, porcos, raposas, tatus, camelos, golfinhos e aves domésticas (SCHUBACH et al., 2015).

Nos humanos a esporotricose foi diagnosticada em vários grupos raciais e em todas as faixas etárias. Classicamente, a doença possuía maior casuística nos indivíduos do sexo masculino, sendo esse fato relacionado diretamente às atividades ocupacionais, em consequência do maior contato com o solo em trabalhos como jardinagem, agricultura e mineração (LACERDA FILHO et al., 1999). Entretanto, estudos no estado do Rio de Janeiro, demonstraram a predominância da afecção em mulheres (BARROS et al., 2004; SILVA et al., 2012). Barros et al. (2004) citam que em relação as atividades ocupacionais houve mais relatos de enfermidade em domésticas (30%), estudantes (18%), médicos veterinários (5%), trabalhadores rurais (2%), e 7% em outras profissões como, por exemplo, vendedores, costureiras e advogados. Os estudos esclarecem que esse fato está diretamente relacionado aos frequentes relatos zoonóticos ocorridos naquele estado. As outras atividades encontradas com maior expressão neste estudo foram médicos veterinários (5%) e trabalhadores rurais (2%) (BARROS et al., 2004).

Ressaltando a característica de transmissão zoonótica da esporotricose, o felino doméstico é considerado o maior disseminador da micose comparado com outras espécies acometidas, por razão da grande quantidade de *Sporothrix* spp. encontrada nas lesões destes animais e, principalmente, nas unhas e na cavidade oral (ANTUNES et al., 2009a; KOVARIK et al., 2008; SOUZA et al., 2006). O gato doméstico também tem sido o protagonista de uma epidemia ocorrida no Rio de Janeiro, Brasil, onde majoritariamente os isolados foram identificados como *S. brasiliensis* (BARROS et al., 2003; FALQUETO et al., 2012; REIS et al., 2009; RODRIGUES et al., 2013). Os gatos são largamente suscetíveis à infecção por *Sporothrix* spp., com evolução da doença de forma mais grave do que nas outras espécies (SCHUBACH et al.,

2015). Os felinos machos não castrados estão mais predispostos que as fêmeas ao desenvolvimento da doença pelos seus hábitos comportamentais inerentes ao gênero da espécie.

A esporotricose é considerada uma importante enfermidade emergente, com isso é necessário realizar ações de saúde pública de forma urgente, visando o controle da doença, especialmente em áreas endêmicas (SILVA et al., 2012). Na medicina humana são crescentes os casos de pacientes com moléstias imunossupressoras associadas à micose. Além disso, está estabelecido que pacientes imunossuprimidos possuem maior predisposição a recidivas e falhas terapêuticas. Contudo, um estudo em gatos com esporotricose detectou uma baixa correlação da coinfeção pelos vírus da leucemia felina e da imunodeficiência felina. São escassos os estudos prospectivos disponíveis quanto ao tratamento da micose em animais, usando-se como opções terapêuticas principais as terapias de maior sucesso em estudos retrospectivos e relatos de casos. Ainda, o crescente número de casos com falhas terapêuticas reafirma a necessidade de rever a conduta clínica dos médicos veterinários, as opções e formas de tratamento disponíveis (PEREIRA et al., 2013; REIS et al., 2016; SCHUBACH et al., 2004; SOUZA et al., 2016).

No sentido de agregar conhecimentos para auxiliar na condução terapêutica do paciente canino e felino com esporotricose, esta revisão descreve as opções disponíveis para tratamento em animais e fármacos usados ainda exclusivamente em humanos, ressaltando suas características.

POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS NA ESPOROTRICOSE

DERIVADOS AZÓLICOS

Os derivados azólicos são agentes sintéticos que possuem ação sobre o 14- α esterol demetilase com amplo espectro de ação antifúngica, atuando através da inibição da biossíntese dos lipídios, especialmente o ergosterol, presentes na membrana fúngica (ADAMS, 2003; ROCHA; SIDRIM, 1999). São considerados fármacos de eleição para o tratamento da esporotricose em animais por tratar-se de uma terapia classicamente considerada como segura e efetiva (ANTUNES et al., 2009a), no entanto vários relatos já

demonstraram o crescente número de casos com falha terapêutica e recidivas quando usados isoladamente (ROCHA, 2014).

Itraconazol

O itraconazol é um derivado triazólico desprovido de efeitos endócrinos, apresentando boa absorção quando administrado pela via oral, com sua biodisponibilidade aumentada em ambiente ácido. Logo, sua absorção é aumentada com a ingestão de alimentos, sendo melhor aproveitado quando utilizado imediatamente após as refeições. Este fármaco tem metabolismo hepático e a via de eliminação predominante é a biliar, apresentando também uma menor excreção pela urina.

O itraconazol é o fármaco preconizado para o tratamento da esporotricose em humanos nas formas cutânea, linfocutânea, pulmonar e osteo-articular, além de ser opção terapêutica para uso em crianças. Nas formas pulmonar, disseminada e nos casos de meningite, indica-se seu uso em associação com a anfotericina B. No entanto, não se recomenda usar em gestantes pelo potencial teratogênico desta classe de drogas (ADAMS, 2003; KAUFFMAN et al., 2007; ROCHA; SIDRIM, 1999).

Em veterinária, o itraconazol é recomendado como primeira opção terapêutica nas dosagens de 5 a 10 mg/kg, administrado pela via oral. Os intervalos recomendados de administração são de 12 ou 24 horas, preferencialmente no momento da alimentação e devem ser usados por pelo menos um mês após a cura clínica (LLORET et al., 2013; SCHUBACH et al., 2015). Schubach et al. (2006) avaliaram o uso do itraconazol em 22 cães infectados naturalmente com esporotricose e observaram que entre dois e cinco meses de tratamento os animais foram curados. Nesse mesmo estudo, apenas dois cães apresentaram sinais colaterais com o uso deste fármaco. Em gatos, é frequente o relato de casos refratários ao tratamento convencional, sendo discutidas opções terapêuticas alternativas, como associação do itraconazol com iodeto de potássio (ROCHA, 2014). Neste sentido, Reis et al. (2016) fizeram um estudo utilizando itraconazol na dose de 100 mg/gato/dia, associado ao iodeto de potássio em doses que variaram de 2,5 a 20 mg/kg/dia, com resultado satisfatório de 96,15% de cura clínica.

Apesar de alguns pacientes não tolerarem bem o uso do itraconazol mesmo nas doses recomendadas, um estudo avaliou o uso do fármaco em cobaias com doses mais elevadas e não foram observadas alterações laboratoriais ou histopatológicas (MEINERZ et al., 2007a). No estudo de Reis et al. (2016), utilizando itraconazol em doses mais elevadas associado ao iodeto de potássio em gatos, foram observados sinais clínicos adversos em cerca de 33% dos pacientes, destacando-se a hiporexia e a perda de peso.

Fluconazol

O fluconazol é um derivado azólico, fungistático, que assim como o itraconazol não possui atividade sobre o sistema endócrino, e apresenta uma excelente penetrabilidade no líquido, o que justifica seu uso em quadros em que há o envolvimento do sistema nervoso central (SNC). Pode ser utilizado por via oral ou intravenosa, tendo excelente absorção no trato digestório independente da acidez gástrica, diferentemente do itraconazol. É distribuído amplamente por todo organismo e atinge excelentes níveis terapêuticos em determinados fluidos orgânicos como líquido e humor aquoso (ROCHA; SIDRIM, 1999). Sua excreção é basicamente renal, indicado para pacientes com cistite fúngica (ADAMS, 2003).

Kauffman et al. (2007) demonstraram que em humanos a taxa de resultado positivo com o uso do fármaco é de 63 a 71% nas formas cutânea e linfocutânea, respectivamente, resposta inferior ao observado com o uso do itraconazol que é de 90 a 100%, deste modo é indicado o uso desse fármaco apenas em casos de intolerância a outras opções terapêuticas.

Em veterinária, é recomendado seu uso na dose de 50 mg/gato ou de 5-10 mg/kg para cães, por via oral, a cada 24 horas, especialmente nos casos de infecção disseminada. Seu uso pode ser associado ao itraconazol (LLORET et al., 2013). Um estudo norte americano revisando casos de esporotricose descreveu a cura de paciente usando fluconazol (CROTHERS et al., 2009).

Cetoconazol

Esse antifúngico foi muito utilizado no tratamento de micoses sistêmicas, mostrando-se igualmente ativo contra os dermatófitos. Após administração do fármaco por via oral, há uma rápida conversão para a forma de hidrocloreto no conteúdo ácido do estômago, sendo em seguida absorvido. Por essa razão, o uso concomitante com fármacos que controlam a acidez gástrica diminui consideravelmente a sua absorção (ROCHA; SIDRIM, 1999).

Na esporotricose, o cetoconazol foi o primeiro azol utilizado, no entanto, não apresentava eficiência frente ao agente, e ainda, os frequentes relatos de efeitos colaterais limitava o uso do fármaco por um tempo mais prolongado. Dessa forma, seu uso foi substituído pelo itraconazol (KAUFFMAN et al., 2007).

Lloret et al. (2013) em seu guia para o manejo terapêutico da esporotricose, afirmam que o uso do cetoconazol é comum em cães como alternativa ao uso do iodeto de potássio, podendo ser uma alternativa para o tratamento de gatos infectados. Todavia, seus efeitos hepáticos são mais comumente observados quando comparados ao itraconazol. Fato também observado por Pereira et al. (2010) em um estudo comparativo realizado no Brasil, em que 773 gatos diagnosticados com esporotricose foram tratados com itraconazol ou cetoconazol. Nesse estudo houve um abandono da terapia preconizada antes de seu término em mais de 50% dos casos, mesmo assim, ainda foi possível concluir que o itraconazol foi mais efetivo e causou menores efeitos colaterais.

IODETO DE POTÁSSIO

A solução saturada de iodeto de potássio sempre foi considerada a primeira escolha para tratamentos em humanos com esporotricose nas formas cutâneas não complicadas, oferecendo um tratamento de baixo custo. Contudo, não era considerada efetiva para formas extracutâneas desta micose (MAHAJAN, 2014). Estudos indicam outros fármacos como primeira opção para as diferentes formas de esporotricose, sendo o iodeto de potássio recomendado como tratamento alternativo tanto para crianças como para adultos nas formas cutânea e linfocutânea (KAUFFMAN et al., 2007).

Seu mecanismo de ação ainda não é conhecido e, apesar de seu baixo custo, efeitos colaterais como gosto metálico, náusea e dor abdominal são relatados. Estudos indicam que a taxa de resposta no tratamento da esporotricose é de 80 a 100% em humanos, contudo, o fármaco é contraindicado para gestantes devido a seu potencial tóxico fetal (KAUFFMAN et al., 2007). Com relação à posologia do fármaco, recomenda-se que sua administração seja pela via oral, em doses crescentes, conforme a tolerância do paciente (LACAZ et al., 2002).

Na clínica veterinária o iodeto pode ser utilizado em caninos em forma de solução saturada, administrado por via oral, na concentração de 20%. Para cães de grande porte recomenda-se a dose de 40 mg/kg a cada 8 ou 12 horas (ANTUNES et al., 2009a). Medleau e Hnilica (2003) consideram o uso do fármaco como de eleição para o tratamento em cães, tendo os azóis, especialmente o cetoconazol e itraconazol como terapias alternativas.

Para gatos, a indicação principal permanece sendo o itraconazol sendo crescente, no entanto, o uso do iodeto de potássio, especialmente em associação aos azólicos. Um estudo realizado por Rocha (2014) avaliou a associação do iodeto de potássio e itraconazol no tratamento da esporotricose refratária em felinos e mostrou resultados efetivos com 63,2% de cura clínica.

Schubach et al. (2015) alertam que o seu uso em gatos deve ser cauteloso, pois estes podem apresentar iodismo, uma intoxicação que cursa com sinais clínicos variados como: epífora, secreção nasal, anorexia, emese, icterícia, hipertermia, depressão, descamação aumentada da pele, pelos secos, tremores e insuficiência cardíaca. Ainda que os relatos de iodismo como efeito colateral pelo uso do fármaco sejam escassos na veterinária, os resultados obtidos por Rocha (2014) demonstraram o seu potencial tóxico, resultando em mais de 75% dos pacientes com sinais clínicos adversos, como: emagrecimento, hiporexia e vômito. No entanto, o autor esclareceu que a sintomatologia apresentada não é específica do iodismo.

ALILAMINAS (TERBINAFINA)

No grupo das alilaminas, destaca-se a terbinafina, que classicamente não é o fármaco de eleição para o tratamento da esporotricose, entretanto, relatos já demonstraram sua eficácia em casos recidivantes após tratamento com itraconazol e iodeto de potássio (HEIDRICH et al., 2011). Em uma revisão sobre a terapêutica da esporotricose em humanos,

os autores concluíram que o fármaco pode ser considerado como tratamento alternativo nas formas cutânea e linfocutânea (KAUFFMAN et al., 2007). A terbinafina age inibindo a esqualeno epoxidase, diminuindo assim, a síntese do ergosterol (ADAMS, 2003).

Seu uso clínico em medicina veterinária ainda é limitado, porém alguns estudos *in vitro* já foram realizados demonstrando a boa atividade contra o *Sporothrix* spp., inclusive com ação superior ao itraconazol (MEINERZ et al., 2007b). Da mesma forma, outro estudo *in vivo* comparando o uso do itraconazol e da terbinafina em ratos com esporotricose experimental sistêmica e cutânea, resultou em menor frequência de achados clínicos característicos da micose, assim como menores achados de necropsia e menor número de retroisolamentos (MEINERZ et al., 2007a). No entanto, Antunes et al. (2009b) utilizando a terbinafina em animais experimentais não obtiveram o mesmo sucesso. Acredita-se que a sua resposta seja influenciada diretamente pela dose e/ou pelo diluente utilizado no tratamento.

Lloret et al. (2013) indicam que seu uso deve ser considerado na terapêutica de felinos quando houver suspeita de resistência, intolerância ou pouca resposta ao uso do itraconazol. Recomenda-se a dose de 30 mg/gato, a cada 24 horas, por via oral. Porém, Kauffman et al. (2007) ressaltam que ainda há pouca experiência clínica com o uso da terbinafina, mesmo em humanos com esporotricose. No entanto, a terbinafina, diferentemente dos azóis, não apresenta efeito teratogênico, indicado para ser usado em gestantes, contudo, seu uso é discutido pelo fato do fármaco passar através do leite materno (KAUFFMAN et al., 2007). Outras vantagens em comparação ao uso do itraconazol é que a terbinafina não sofre influência do pH gástrico, e também apresenta menor interação com outros medicamentos que os azóis (HEIDRICH et al., 2011).

POLIÊNICOS (ANFOTERICINA B)

Um dos principais fármacos de uso clínico desse grupo é a anfotericina B, o primeiro antifúngico eficaz no tratamento das micoses profundas. A ação primária dos antibióticos poliênicos consiste na alteração da permeabilidade celular da membrana fúngica, tendo maior afinidade pelo ergosterol dos fungos do que pelo colesterol dos mamíferos (CATALÁN; MONTEJO, 2006; ROCHA; SIDRIM, 1999). O principal efeito colateral deste fármaco é a

nefrotoxicidade, que resulta justamente da sua ligação ao colesterol, tendo um efeito tóxico relacionado a dose (ADAMS, 2003).

A anfotericina B, produzida pelo actinomiceto *Streptomyces nodosus*, é um antifúngico macrolídeo poliênico (ROCHA; SIDRIM, 1999), podendo comportar-se como fungistático ou fungicida, dependendo da sensibilidade do fungo e da concentração do fármaco alcançada no foco da infecção.

Os efeitos celulares da anfotericina B dependem de vários fatores como a fase de crescimento das células, a dose e a forma de administração do fármaco. Apesar de não ser a primeira escolha no tratamento da esporotricose, se reconhece seu efeito frente algumas espécies sensíveis de *Sporothrix* (CATALAN; MONTEJO, 2006), podendo ser usada por via intravenosa, intra-articular ou intratecal, visto seu baixo poder de penetração em determinados fluidos corporais, como líquido cérebro-espinhal, humor vítreo e líquido sinovial (ROCHA; SIDRIM, 1999).

Em medicina humana a anfotericina B é recomendada como de primeira escolha no tratamento da esporotricose em gestantes e nas formas mais graves da doença em crianças. Recomenda-se, ainda, sua utilização em associação com o itraconazol na forma pulmonar e em meningites por esporotricose (KAUFFMAN et al., 2007).

Na veterinária, o uso da anfotericina B ainda é restrito, mas sugere-se o uso de uma dose total de 4 a 8 mg/kg, em infusão intravenosa lenta (4-6 horas), em dias alternados, não excedendo 0,5 mg/kg/dia. Este protocolo, bem como o uso de uma fluidoterapia (solução de cloreto de sódio a 0,9%) prévia, parece diminuir a probabilidade de nefrotoxicidade nos pacientes (ADAMS, 2003). Estudos descreveram o uso, com sucesso, da anfotericina B intralesional em associação com o itraconazol por via oral, em felinos com esporotricose refratária a monoterapia com o azol (GREMIÃO et al., 2009, 2011).

TERMOTERAPIA

O uso de hipertermia local é conhecido há décadas e produz conhecidamente um efeito benéfico reduzindo o tamanho das lesões de esporotricose cutânea. Sua recomendação é

especialmente destacada nos casos de gestantes e mulheres que estão amamentando, devido à falta de segurança no uso dos fármacos indicados.

Atualmente dispõe-se de aparelhos específicos com raios infravermelhos que aquecem os tecidos a 42-43 °C, temperatura que inviabiliza o crescimento das espécies de fungos não termotolerantes (KAUFFMAN et al., 2007; SCHUBACH et al., 2015).

Devido as dificuldades quanto a aplicação, forma clínica da doença e da cooperação do paciente, a termoterapia ainda não é praticada com frequência na medicina veterinária. Apesar disso, Honse et al. (2010) obtiveram a cura clínica em um gato com esporotricose localizada no tórax, usando exclusivamente a termoterapia com duas aplicações diárias por sete semanas.

INTERVENÇÕES CIRÚRGICAS

A ressecção cirúrgica local, associada à terapia antifúngica convencional, já foi descrita em caso de paciente que apresentava lesões residuais após longo período de tratamento terapêutico (GREMIÃO et al., 2006).

Ainda que o tratamento preconizado seja farmacológico, Pereira et al. (2013) e Souza et al. (2016) relataram o uso da criocirurgia em felinos apresentando esporotricose localizada, e refratárias ao uso de itraconazol.

Da mesma forma que a termoterapia, a intervenção cirúrgica requer que o paciente possua uma lesão localizada e em um local onde a ressecção cirúrgica seja possível.

ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS: FLUCITOSINA, POSACONAZOL E RAVUCONAZOL

A flucitosina (5-FC, 5-fluorocitosina) é uma pirimidina fluorada sintética, geralmente utilizada em associação com a anfotericina B devido à ação sinérgica dos fármacos no tratamento de micoses sistêmicas e meningites causadas por *Cryptococcus neoformans* e espécies de *Candida*. Possui ação fungistática, é bem absorvida por via oral e distribui-se amplamente por todo o organismo (ROCHA; SIDRIM, 1999). No entanto, ainda é pouco utilizado em veterinária, apresentando resultados insatisfatórios até o presente momento (ROCHA, 2014).

Os novos antifúngicos derivados azólicos, posaconazol e ravuconazol, começam a ser usados em humanos com micoses. O posaconazol se mostrou ativo em testes *in vitro* contra isolados de *Sporothrix* spp. (MARIMON et al., 2008; PEREIRA et al., 2010), enquanto o ravuconazol demonstrou uma boa capacidade fungicida frente ao *Cryptococcus neoformans*, além de inibir muitas espécies de *Aspergillus*, *Candida* spp., *Microsporium* spp., entre outros (CATALAN; MONTEJO, 2006). Porém, esses fármacos não foram avaliados em estudos *in vivo* com animais.

PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS

A medicina alternativa tem sido alvo de pesquisas no tratamento das micoses visto que as terapias convencionais antifúngicas trazem dificuldades em seu uso pelo longo tempo de administração dos medicamentos, o alto custo dos mesmos, a toxicidade e seus efeitos colaterais, além da descrição constante de casos de resistência à terapia com medicamentos tradicionalmente recomendados (CHAMI et al., 2004; CLEFF et al., 2010b).

Nesse contexto, extratos vegetais com ação *in vitro* antimicrobiana comprovada, se destacando o óleo essencial do orégano (*Origanum vulgare*), já demonstraram ação antifúngica frente a espécies de *Candida* (CLEFF et al., 2010a) e *Malassezia pachydermatis* (PRESTES et al., 2008). A boa atividade *in vitro* frente a espécies do complexo *Sporothrix schenckii* também foi avaliada em diferentes estudos (CLEFF et al., 2010b; WALLER et al., 2016a; WALLER et al., 2016b; WALLER et al., 2017a; WALLER et al., 2018). Atribui-se aos componentes fenólicos do óleo essencial do orégano seu efeito antimicrobiano, especialmente o carvacrol e o eugenol, os quais já foram testados, quanto a sua ação, em ratos com candidíase oral experimental induzida por *Candida albicans*, demonstrando resultados promissores (CHAMI et al., 2004).

Um estudo *in vitro* utilizando-se extrato aquoso de chá verde (*Camelia sinensis*) demonstrou resultados satisfatórios contra isolados clínicos de *Sporothrix brasiliensis* (WALLER et al., 2015). Da mesma forma, o uso *in vitro* de própolis marrom brasileiro (*Apis mellifera*) contra isolados clínicos de cães e gatos com *Sporothrix brasiliensis* resistente ao uso de itraconazol, tem sido estudado, obtendo-se resultados promissores (WALLER et al., 2017b).

CONCLUSÃO

O itraconazol permanece sendo o fármaco de primeira escolha para o tratamento da esporotricose na clínica veterinária, mesmo sendo crescente os relatos de falhas terapêuticas. Nos casos refratários ao itraconazol, o iodeto de potássio tem sido a alternativa mais frequentemente usada com sucesso.

Os demais fármacos do grupo dos azóis, como o cetoconazol e o fluconazol, assim como o uso da termoterapia, consistem em alternativas terapêuticas viáveis. A terbinafina e a anfotericina B são alguns dos fármacos que necessitam de maiores estudos clínicos, assim como os novos fármacos e as terapias alternativas.

SPOROTRICHOSIS THERAPY: REVIEW

ABSTRACT

Sporotrichosis is considered an emerging mycosis with public health importance, especially due to frequent zoonotic reports involving domestic cats. Animal and human cases of this mycosis are increasing, as well as refractory case reports with resistance to the usual therapy, especially in feline sporotrichosis. This paper describes and discusses the most used therapeutic options, besides mentioning available alternatives for the treatment of this mycosis. The results showed that itraconazole is the first choice drug, especially in domestic cats, with potassium iodide, terbinafine and ketoconazole as alternative treatments. The study highlights the use of amphotericin B in resistant cases, as well as describes surgical interventions and thermotherapy in cases of therapeutic failure and when lesions were localized. Therapeutic alternatives were also discussed. With these results the study concludes that among the therapies used for sporotrichosis in animals, itraconazole, even with the increasing reports of therapeutic failures, remains the drug of first choice, especially in cases of mycosis in felines. The other options are used in most severe cases of mycosis or in situations where itraconazole is not effective against the agent.

Keywords: Mycosis. Itraconazole. Thermotherapy. Potassium iodide. Terbinafine.

TERAPÉUTICA DE LA SPOROTRICOSIS: REVISIÓN

RESUMEN

La esporotricosis es considerada una micosis emergente de importancia para la salud pública, especialmente debido a relatos zoonóticos frecuentes que involucran al felino doméstico. Los casos de micosis animal y humana están aumentando, así como relatos de casos refractarios a la terapia convencional, especialmente en casos de esporotricosis felina. En este sentido, el artículo describe y discute las opciones terapéuticas más utilizadas, además de mencionar las alternativas disponibles para el tratamiento de la micosis. Los resultados indicaron que el itraconazol es la droga de primera elección, especialmente en gatos domésticos, con yoduro de potasio, terbinafina y ketoconazol como alternativas de tratamiento. El estudio destaca el uso de anfotericina B en casos resistentes, así como describe intervenciones quirúrgicas y termoterapia en casos de falla terapéutica y cuando las lesiones fueron localizadas. Las alternativas terapéuticas también se discutieron. Con estos resultados, el estudio concluye que, entre las terapias utilizadas para la esporotricosis en animales, el itraconazol, aunque con los informes crecientes de fallas terapéuticas, sigue siendo la droga de primera elección, especialmente en casos de micosis en felinos. Las otras opciones se utilizan en los casos más graves de micosis o en situaciones en las que el itraconazol no es efectivo contra el agente.

Palabras clave: Micosis. Itraconazol. Termoterapia. Yoduro de potasio. Terbinafina.

REFERÊNCIAS

ADAMS, H. R. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. 1034p.

ANTUNES, T. A.; MEINERZ, A. R. M.; MARTINS, A. A.; MADRID, I. M.; et al. Esporotricose (Micose Gomosa, Micose úlcero-gomosa, Doença das Roseiras). In: Meireles, M. C. A.; Nascente, P. S. (Org.). **Micologia Veterinária**. Pelotas: Ed. Universitária UFPEL, 2009a. Cap. 5, p. 109-123.

ANTUNES, T. A.; NOBRE, M. O.; OSÓRIO, R. F.; et al. Esporotricose cutânea experimental: Avaliação *in vivo* do itraconazol e terbinafina. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42, n. 6, p. 706-710, 2009b.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; GALHARDO, M. C. G.; et al. 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, n. 9, p. 677-681, 2003.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. O.; VALLE, A. C. F.; et al. Cat-Transmitted Sporotrichosis Epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a Series of Cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, p. 529–535, 2004.

CATALÁN, M.; MONTEJO, J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 23, p. 39-49, 2006.

CHAMI, N.; CHAMI, F.; BENNIS, S.; et al. Antifungal treatment with carvacrol and eugenol of oral candidiasis in immunosuppressed rats. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 8, n. 3, p. 217-226, 2004.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; XAVIER, M.; et al. In Vitro Activity of *Origanum vulgare* Essential Oil Against Candida Species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, n. 1, p. 116-123, 2010a.

CLEFF, M. B.; MEINERZ, A. R.; FARIA, R. O.; et al. Atividade inibitória do óleo essencial de orégano em fungos de importância médica e veterinária. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 5, p. 1291-1294, 2010b.

CROTHERS, S. L.; WHITE, S. D.; IHRKE, P. J.; et al. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). **Veterinary Dermatology**, v. 20, n. 4, p. 249–259, 2009.

FALQUETO, A.; MAIFREDE, S. B.; RIBEIRO, M. A.; et al. Unusual clinical presentation of sporotrichosis in three members of one family. **International Journal of Dermatology**, v. 51, n.4, p. 434-438, 2012.

GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; et al. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 221-223, 2006.

GREMIÃO, I. D.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; et al. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 720–723, 2009.

GREMIÃO, I.; SCHUBACH, T.; PEREIRA, S.; et al. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, n. 9, p. 346–351, 2011.

HEIDRICH, D.; STOPIGLIA, C. D. O.; SENTER, L.; et al. Sucesso terapêutico da terbinafina em um caso de esporotricose. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86 (4 Supl 1), p. 182-185, 2011.

HONSE, C. O.; RODRIGUES, A. M.; GREMIÃO, I. D.; et al. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **Veterinary Record**, v. 166, n. 7, p. 208-209, 2010.

KAUFFMAN, C. A.; BUSTAMANTE, B.; CHAPMAN, S. W.; et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Sporotrichosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. **IDSA Guidelines for Management of Sporotrichosis**, v. 45, n. 10, p. 1255-1265, 2007.

KOVARIK, C. L.; NEYRA, E.; BUSTAMANTE, B. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. **Medical Mycology**, v. 46, p. 53-56, 2008.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J. E. C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica Lacaz**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002. 1104p.

LACERDA FILHO, A. M.; BANDEIRA, V.; SIDRIM, J. J. C. Micoses subcutâneas. In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 13, p. 132-151.

LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; et al. Sporotrichosis in Cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619–623, 2013.

MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. **Dermatology Research and Practice**, v. 2014, p. 1-13. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/272376>

MARIMON, R.; CANO, J.; GENÉ, J.; et al. J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45, n. 3, p. 198-206, 2007.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; et al. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, v. 46, n. 6, p. 621–625, 2008.

MEDLEAU, L.; HNILICA, K. A. **Dermatologia de pequenos animais: atlas colorido e guia terapêutico**. São Paulo: Roca, 2003.

MEINERZ, A. R. M.; CLEFF, M. B.; NASCENTE, P. S.; et al. Efeitos de doses elevadas da terbinafina e itraconazol em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 1, p. 105-109, 2007a.

MEINERZ, A. R. M.; NASCENTE, P. S.; SCHUCH, L. F. D.; et al. Suscetibilidade *in vitro* de isolados de *Sporothrix schenckii* frente à terbinafina e itraconazol. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 40, n. 1, p. 60-62, 2007b.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R.; SILVA, J. N.; et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290-294, 2010.

- PEREIRA, A. V.; DAIHA, M. C.; PEREIRA, S. A.; et al. Cryosurgery in a cat with localized sporotrichosis refractory to oral itraconazole. In: INTERNATIONAL MEETING ON *Sporothrix* AND SPOROTRICHOSIS, I, 2013, Rio de Janeiro. **ANAIS**. Rio de Janeiro: UERJ, 2013. P. 80.
- PRESTES, L. S.; FRASCOLLA, R.; SANTIN, R.; et al. Actividad de extractos de orégano y tomillo frente a microorganismos asociados com otitis externa. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 13, n. 4, 2008.
- REIS, E. G.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. D. M.; et al. Molecular characterization of *Sporothrix schenckii* isolates from humans and cats involved in the sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 5, p. 769-774, 2009.
- REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M.; PEREIRA, S. A.; et al. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v. 54, n. 7, p. 684-690, 2016.
- ROCHA, M. F. G.; SIDRIM, J. J. C. Drogas antifúngicas. In: SIDRIM, J. J. C.; MOREIRA, J. L. B. **Fundamentos clínicos e laboratoriais da micologia médica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. Cap. 5, p. 36-44.
- ROCHA, F. R. D. B. **Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral**. Rio de Janeiro: IPEC-FIOCRUZ, 2014. 62p. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas), Fundação Oswaldo Cruz, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, 2014.
- RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S.; et al. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, 2013.
- SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; et al. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623–1629, 2004.
- SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; et al. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Medical Mycology**, v. 44, n. 1, p. 87-92, 2006.
- SCHUBACH, T. M.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Esporotricose. In: Greene, C. E. **Doenças Infeciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. Cap. 61, p. 678-684.
- SILVA, M. B. T.; COSTA, M. M. M.; TORRES, C. C. S.; et al. Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012.

SOUZA, L. L.; NASCENTE, P. S.; NOBRE, M. O.; et al. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 372-374, 2006.

SOUZA, C. P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H. R.; et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 137-143, 2016.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; SERRA, E. F.; et al. *In vitro* susceptibility of the *Sporothrix brasiliensis* to aqueous extracts of the green tea (*Camelia sinensis* L. Kuntze). **Acta Veterinaria Brasilica**, v. 9, n. 4, p. 342-347, 2015.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; CLEFF, M. B.; et al. Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn. from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 68, n. 4, p. 991-999, 2016a.

WALLER, S. B.; MADRID, I. M.; FARIA, R. O.; et al. Anti-*Sporothrix* spp. activity of medical plants. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 221-237, 2016b.

WALLER, S. B.; CLEFF, M. B.; SERRA, E. F.; et al. Plants from Lamiaceae family as source of antifungal molecules in humane and veterinary medicine. **Microbial Pathogenesis**, v. 104, p. 232-237, 2017a.

WALLER, S. B.; PETER, C. M.; HOFFMANN, J. F.; et al. Chemical and cytotoxic analyses of brown Brazilian propolis (*Apis mellifera*) and its *in vitro* activity against itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis*. **Microbial Pathogenesis**, v. 105, p. 117-121, 2017b.

WALLER, S. B.; HOFFMANN, J. F.; MADRID, I. M.; et al. Polar *Origanum vulgare* (Lamiaceae) extracts with antifungal potential against *Sporothrix brasiliensis*. **Medical Mycology**, v. 56, n. 2, p. 225-233, 2018.

Autor para correspondência:

Cristiano Silva da Rosa.

*Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Veterinária, Campus Universitário, Capão do Leão (RS), Brasil.
cristiano.rosa@ufpel.edu.br*