

## ESPOROTRICOSE FELINA REFRACTÁRIA AO TRATAMENTO CONVENCIONAL: RELATO DE CASO

ANTÔNIO GONÇALVES DE ANDRADE JUNIOR<sup>1</sup>; MARTHA BRAVO CRUZ  
PIÑEIRO<sup>2</sup>; ISABEL MARTINS MADRID<sup>3</sup>; LÍVIA SILVEIRA MUNHOZ<sup>4</sup>; MELISSA  
ORZECOWSKI XAVIER<sup>5</sup>; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [antonio\\_3@icloud.com](mailto:antonio_3@icloud.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [martha.pineiro@hotmail.com](mailto:martha.pineiro@hotmail.com)

<sup>3</sup>Prefeitura Municipal de Pelotas – [imadrid.rs@gmail.com](mailto:imadrid.rs@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal do Rio Grande – [liviasmunhoz@gmail.com](mailto:liviasmunhoz@gmail.com)

<sup>5</sup>Universidade Federal do Rio Grande – [melissaxavierfurg@gmail.com](mailto:melissaxavierfurg@gmail.com)

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – [marciaonobre@gmail.com](mailto:marciaonobre@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma importante micose em expansão mundial, causada por espécies do fungo do gênero *Sporothrix*. No Brasil, a infecção por *S. brasiliensis* se encontra em um panorama clínico-epidemiológico crítico devido a transmissão zoonótica e a alta suscetibilidade dos gatos a este patógeno (GREMIÃO et al., 2021). Na esporotricose felina, clinicamente são mais comuns quadros com múltiplas lesões cutâneas, com ulceração e liberação de sangue e exsudato purulento e, muitas vezes, com envolvimento de mucosas, principalmente do sistema respiratório (SANTOS et al., 2018).

Além disso, o tratamento da esporotricose em felinos é um desafio, devido a um número limitado de antifúngicos (GREMIÃO et al., 2021). As drogas antifúngicas como o itraconazol, iodeto de potássio e anfotericina B estão entre as opções terapêuticas, porém, muitos casos se mostraram refratários, demonstrando baixa resposta aos antifúngicos convencionais (GREMIÃO et al., 2011; ROCHA et al., 2018). Apesar de ser comum formas difíceis de tratar de esporotricose em gatos, pouco se sabe sobre os preditores de resposta ao tratamento em animais com esporotricose causada por *S. brasiliensis* (SOUZA et al., 2018). Além disso, esta espécie de fungo é considerada a mais virulenta dentro do gênero *Sporothrix* (DELLA TERRA et al., 2017). Assim, as infecções nos felinos são conhecidas por terem falhas terapêuticas e recidivas (GREMIÃO et al., 2021). Dessa forma, este estudo teve como objetivo relatar a história terapêutica de um caso refratário de esporotricose felina por *S. brasiliensis* em uma região endêmica do Sul do Brasil.

### 2. METODOLOGIA

Foi atendido, no Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas (HCV-UFPEL) em associação ao projeto “Avaliação de formulação tópica e imunomodulador em felinos acometidos por esporotricose”, aprovado pela comissão de ética e experimentação animal – UFPEL sob o registro nº 30742-2018, e parceria com o Centro de Controle de Zoonoses da Prefeitura Municipal de Pelotas, um felino macho, adulto, pesando 5 kg, não castrado e semi-domiciliado. O animal apresentava lesões em quatro locais não contíguos (cabeça, dorso, escapula e peitoral) com aspecto de nódulos ulcerados, úlceras e com presença de exsudato serosanguinolento. Para o diagnóstico da esporotricose foi coletado amostras das secreções provenientes das feridas com auxílio de swab estéril para análise citológica e cultura fúngica. Após o diagnóstico laboratorial confirmado de esporotricose, foram coletadas amostras de sangue para hemograma, perfil

bioquímico e para detectar presença de antígeno para Leucemia Viral Felina (FeLV) e anticorpos para Imunodeficiência Viral Felina (FIV) por imunoensaio enzimático usando o SNAP Combo FeLV/FIV teste (Alere) de acordo com instruções do fabricante. Foi então iniciado o protocolo terapêutico com o tratamento oral com itraconazol, na dose de 100mg/ a cada 24 horas conforme Gremião et al. (2021). O paciente foi avaliado semanalmente com exame clínico geral e a avaliação das lesões cutâneas. Além disso, foram realizados registros fotográficos e citologia das lesões para monitoramento do tratamento. Para fim de investigação da falha terapêutica, foi realizada nova cultura fúngica e antifungigrama por teste de microdiluição em caldo, de acordo com protocolo M38-A2 do CLSI, dos isolados provenientes da cultura inicial e da cultura subsequente.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o diagnóstico de esporotricose baseado na citologia e cultura fúngica, os exames de sangue não demonstraram nenhuma alteração digna de nota a não ser infecção pelo FeLV. Durante o tratamento o paciente se apresentava ativo, sem complicações clínicas e responsivo a terapia antifúngica (itraconazol 100mg SID) com redução e melhora das lesões, atingindo a remissão das lesões aos 56 dias de tratamento. O tratamento foi mantido como recomenda Gremião et al. (2021). Entretanto, aos 63 dias o paciente apresentou recidiva, aparecendo lesões em novos sítios e aos 77 dias de tratamento começou a apresentar piora clínica com hiporexia, perda de peso, recorrência das lesões que já estavam em processo de cicatrização, as quais progrediram para a fase de nodulações e ulceração, e a progressão no aparecimento de novas lesões. Assim, associou-se ao tratamento iodeto de potássio na dose de 2,5 mg/kg a cada 24 horas, no entanto o paciente continuou com piora clínica e foi realizado o aumento da dose do iodeto de potássio para 5 mg/kg/24h.

Esse caso clínico demonstrou que apesar do itraconazol ser recomendado como primeira opção terapêutica (GREMIÃO et al., 2015), o gato apresentou refratário ao tratamento após período de cura e melhora clínica, logo apresentou recidiva das lesões. O itraconazol é a droga mais comumente usada para tratar a esporotricose felina e sua eficácia como uma monoterapia já foi relatada, a recomendação atual de dose para o itraconazol é de que felinos acima de 3 kg devem receber 100mg/24h e o tempo de tratamento varia, mas é consenso que o tratamento deve ser continuado por pelo menos até um mês após a cura clínica (GREMIÃO et al., 2021) para evitar recorrência das lesões. É importante notar que o tratamento da esporotricose felina permanece um desafio em muitos casos, falhas terapêutica e recorrência são comuns, mesmo quando protocolos terapêuticos estabelecidos são usados (GREMIÃO et al., 2021).

O antifungigrama demonstrou sensibilidade dos isolados de diferentes momentos ao itraconazol utilizado (MIC 0,5 µg / mL). Estudo com casos de esporotricose humana refratários demonstrou sensibilidade *in vitro* das cepas ao itraconazol, apesar de resistência *in vivo* (ALMEIDA-PAES et al., 2017). Além disso, já existe a descrição previa de resistência ao itraconazol na esporotricose felina na mesma região, portanto, a pesquisa por resistência deve ser considerada já que infecções causadas por patógenos com resistência antimicrobiana são conhecidos por serem difíceis de controlar (NAKASU et al., 2021).

O paciente apresentava infecção por FeLV concomitante a esporotricose, apesar de não apresentar alterações clínicas e hematológicas. Um gato infectado por FeLV pode ser classificado como infecção abortiva, progressiva ou regressiva

dependendo da situação clínica e progressão do vírus (LITTLE et al., 2020). Gatos com infecção regressiva estão em baixo risco de desenvolver doenças associadas a FeLV (LITTLE et al., 2020), assim acredita-se que o paciente se encontrava inicialmente na fase de infecção regressiva por não apresentar alterações clínicas compatíveis com o comprometimento pela FeLV e na recidiva já poderia estar apresentando infecção progressiva, que é a fase imunossupressora da infecção e que apresenta doenças associadas a FELV (LITTLE et al., 2020). Além disso, as lesões em gatos predispõem a formação de granulomas incapazes de conter a disseminação da doença (MIRANDA et al., 2013), salientando o aumento dos linfócitos T CD8+ e falhas na resposta imune celular do gato (MIRANDA, et al., 2016) ou altos níveis de IL-10 durante FIV e/ou coinfeções por FeLV, e baixos níveis de IL-4 (FeLV positivo) e IL-12 (FIV- positivo) (MIRANDA et al., 2018), o que sugere desenvolver apresentações clínicas graves nos felinos. Essas condições imunológicas que são pertinentes à espécie felina parecem dificultar a cura durante uma infecção por *S. brasiliensis*, mesmo com tratamento antifúngico adequado.

Apesar de controverso e não ter uma relação com a gravidade e prognóstico devido a co-infecção com retrovíruses como FIV e FeLV, alguns autores observaram mudanças histológicas como número significativamente menor de neutrófilos, bem como um número menor de macrófagos, maior carga fúngica e ausência de granulomas bem formados em amostras de lesões cutâneas de gatos co-infectados, dessa forma, sugerindo uma resposta imune menos eficiente quando comparada com gatos não co-infectados, com conseqüente menor capacidade de eliminação do fungo (SOUZA et al., 2018). O FeLV por exemplo, pode reduzir a função fagocítica e quimiotática dos neutrófilos e pode causar cicatrização deficiente de lesões cutâneas (HARTMANN, 2012). Neutrófilos e macrófagos ativados desempenham um papel importante na fagocitose e na eliminação de *Sporothrix* spp. devido atividade fungicida que é fundamental para o sucesso do itraconazol, que é principalmente fungistático. Em adição, estas células são importantes para a cicatrização de feridas, removendo células mortas e bactérias por meio de fagocitose (SOUZA et al., 2018).

Assim, a falta de resposta ao tratamento, pode ocorrer por outras razões que não envolvem apenas a sensibilidade *in vitro* da cepa fúngica, mas também fatores do hospedeiro (ALMEIDA-PAES et al., 2017). O relato de caso sugere a necessidade de mais estudos para esclarecer os mecanismos que acarretam à falha terapêutica na esporotricose felina, a necessidade do acompanhamento do quadro clínico dos pacientes durante o período do tratamento e manter avaliações periódicas daqueles que estão em remissão das lesões.

#### 4. CONCLUSÕES

Conclui-se que pode ocorrer casos refratários de esporotricose felina, apesar do uso de tratamento preconizado ter se demonstrado inicialmente eficaz, havendo dificuldade na resposta terapêutica. A sensibilidade *in vitro* nem sempre representa a eficácia do medicamento e o resultado clínico.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA-PAES, R.; OLIVEIRA, M. M. E.; FREITAS, D. F. S. et al. Refractory sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in humans appears to be unrelated to *in vivo* resistance. **Medical mycology**, v. 55, n. 5, p. 507-517, 2017.

DELLA TERRA, P. P., RODRIGUES, A. M., FERNANDES, G. F. et al. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 8, 2017.

GREMIÃO, I.D.F.; MARTINS, E.S.R., MONTENEGRO, H. et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Braz J Microbiol**, v.52, n.1, p.107-124, 2021.

GREMIÃO, I.D.F.; MENEZES, R.C.; SCHUBACH, T.M.P.; et al. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Med Mycol**, v.53, n.1, p.15–21, 2015.

GREMIÃO, I.D.F.; SCHUBACH, T. PEREIRA, S. et al. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. **Aust Vet J**, v.89, p.346–351, 2011.

HARTMANN, K. Clinical aspects of feline retroviruses: a review. **Viruses**, v.4, p.2684–2710, 2012.

LITTLE, S.; LEVY, J.; HARTMANN, K. et al. 2020 AAFP feline retrovirus testing and management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 1, p. 5-30, 2020.

MIRANDA, L.H.M.; SILVA, J.N.; GREMIÃO, I.D.F. et al. Monitoring fungal burden and viability of *Sporothrix* spp. in skin lesions of cats for predicting antifungal treatment response. **Journal of Fungi**, v.4, n.92, p.1-11, 2018.

MIRANDA, L. H. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; QUINTELLA, L. P. et al. Feline sporotrichosis: Histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p.425-432, 2013.

MIRANDA, L. H. M.; SANTIAGO, M. D. A.; SCHUBACH, T. M. et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8low cells and a decrease in CD4+ cells. **Medical Mycology**, v. 54, n. 1, p.29–39, 2016.

NAKASU, C.C.T., WALLER, S.B., RIPOLL, M.K. et al. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Braz J Microbiol**, v.52, p.163–171, 2021.

ROCHA, R.F.D.B.; SCHUBACH, T.M.P.; PEREIRA, S.A. et al. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **J Small Anim Pract**, v.59, p.720–721, 2018.

SANTOS, A.F.; ROCHA, B.D.; BASTOS, C.V. et al. Guia prático para enfrentamento da esporotricose felina em Minas Gerais. **Revista Veterinária & Zootecnia em Minas**, v.137, n.38, p.16-27, 2018.

SOUZA, E.W., BORBA, C.D.M., PEREIRA, S.A. et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Sci Rep**, 8, 9074, 2018.