

## AVALIAÇÃO CLÍNICA DA TERAPIA COM FORMULAÇÃO TÓPICA E IMUNOMODULADOR ASSOCIADO AO ITRACONAZOL NA ESPOROTRICOSE FELINA

MARTHA BRAVO CRUZ PIÑEIRO<sup>1</sup>; SABRINA DE OLIVEIRA CAPELLA<sup>2</sup>; ISABEL MARTINS MADRID<sup>3</sup>; ANTÔNIO GONÇALVES DE ANDRADE JÚNIOR<sup>4</sup>; RENATO VIANNA<sup>5</sup>; MÁRCIA DE OLIVEIRA NOBRE<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – martha.pineiro@hotmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – capellas.oliveira@gmail.com

<sup>3</sup>Prefeitura Municipal de Pelotas – imadrid.rs@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – antonio\_3@icloud.com

<sup>5</sup>Universidade Católica de Pelotas - renatoviannafarm@hotmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas – 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* encontra-se em um panorama clínico-epidemiológico crítico devido a transmissão zoonótica, alta suscetibilidade dos gatos a esse patógeno e o contato cada vez mais próximo entre os gatos e os tutores (GREMIÃO et al., 2020). O *S. brasiliensis* é considerada a mais virulenta dentro do gênero (DELLA TERRA et al., 2017; SOUZA et al.; 2018), assim, constituindo uma enfermidade de grande importância de saúde pública.

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). As condições imunológicas que são pertinentes à espécie felina fazem essa espécie desenvolver apresentações clínicas graves e dificulta a cura durante uma infecção mesmo com tratamento antifúngico adequado (MIRANDA et al., 2016; MIRANDA et al., 2018).

Além disso, o tratamento da esporotricose em felinos é um desafio, devido a um número limitado de antifúngicos. A esporotricose tem como tratamento padrão os antifúngicos, e para cães e gatos o itraconazol é recomendado como primeira opção (GREMIÃO et al., 2020). Entretanto, muitos casos se mostraram refratários, demonstrando baixa resposta aos antifúngicos convencionais (ROCHA et al., 2018). Assim é crescente o número de casos com falhas terapêuticas, reafirmando a necessidade de rever as opções e formas de tratamento (GREMIÃO et al., 2011; PEREIRA et al., 2010).

Considerando o problema de saúde pública da esporotricose felina, além, da dificuldade na terapêutica de felinos, é evidente a necessidade de avaliar tratamentos que possam melhorar a resposta imunológica como adjuvantes. Dessa forma, esse estudo teve como objetivo avaliar o potencial terapêutico de uma formulação tópica e de um imunomodulador como terapia adjuvante ao tratamento convencional de esporotricose felina.

### 2. METODOLOGIA

Este estudo foi aprovado pela Comissão de ética e experimentação animal – UFPel sob o registro nº 30742-2018 Para tal, foram estudados gatos domésticos

com esporotricose adquirida naturalmente, a qual foi confirmada por cultura fúngica de amostras cutâneas. Foram excluídos do trabalho animais cujo diagnóstico tenha sido de outras dermatopatias, que não a esporotricose.

Primeiramente foi preenchida uma planilha de identificação de cada animal, contendo dados como sexo, castração, animais contactantes, entre outras características epidemiológicas que podiam ser relevantes para a pesquisa. Ainda, essa planilha continha um espaço para a descrição da presença, da localização e do aspecto de lesões de pele. Os animais foram examinados clinicamente e classificados conforme a apresentação clínica das lesões e o estado geral, segundo Schubach et al. (2004) e Miranda (2013). Para inclusão no estudo foram descartados animais com estado geral crítico, com sinais extracutâneos intensos. Foram considerados como sinais extracutâneos conjuntivite, desidratação, dispneia, emagrecimento, palidez de mucosas, prostração, entre outros.

Foram coletadas amostras de sangue periférico por punção venosa para o diagnóstico da Imunodeficiência Viral Felina (FIV) e da Leucemia Viral Felina (FeLV). Os gatos foram testados quanto à presença de anticorpos e antígenos FIV e FeLV por imunoensaio enzimático usando o teste rápido.

Os gatos foram divididos aleatoriamente de acordo com a ordem de atendimento em dois grupos. Os grupos foram animais tratados com itraconazol, timomodulina 4 mg/kg e formulação tópica (GITF) e com itraconazol (GI). A formulação do composto foi mantida sob sigilo, em função de registro de patente. Após inclusão do animal no estudo e estadiamento prévio o tratamento, foi iniciado o protocolo terapêutico que ocorreu de acordo com Gremião et al. (2020), em que todos os felinos receberam o tratamento oral com itraconazol, gatos com  $\geq 3$ kg receberam a dose de 100mg/24h, gatos  $\geq 1$ kg e  $< 3$ kg receberam a dose de 50mg/24h, gatos  $< 1$ kg receberam dose de 25mg/24h. Todos os animais tratados tiveram as feridas limpas diariamente com solução salina 0,9%, com a posterior aplicação dos tratamentos tópicos propostos a cada grupo, utilizando aplicador específico com espátula descartável para melhor administração dos produtos.

Os gatos foram avaliados no dia “0” (antes do tratamento) e depois semanalmente (1 vez por semana) durante o período de 60 dias. No final dos 60 dias os animais foram avaliados e classificados clinicamente, conforme adaptado de Souza et al. (2018), como cura clínica, progressão do tratamento ou falha do tratamento. Os gatos com cura clínica foram aqueles com remissão completa das lesões cutâneas e sinais extracutâneos de esporotricose durante o período de acompanhamento. Aqueles considerados em progressão do tratamento foram gatos que apresentaram melhora das lesões cutâneas e sinais extracutâneos durante o período de acompanhamento. A falha do tratamento referiu-se aqueles gatos que apresentaram estagnação ou agravamento das lesões cutâneas e sinais extracutâneos. Assim, os gatos que após 60 dias de acompanhamento ainda não tiveram cura clínica seguiram o tratamento sem o acompanhamento do projeto.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram diagnosticados e tratados 8 gatos, todos eram sem raça definida (SRD). A maioria dos gatos eram macho (6/8; 75,0%), jovem adulto (6/8; 75,0%), não castrados (7/8; 87,5%). Em relação a distribuição das lesões, dois (25%) gatos foram classificados como L1, um (12,5%) como L2 e cinco (62,5%) como L3. Os gatos variaram o número de lesões de apenas uma lesão a 11 lesões por gato. A apresentação clínica das lesões foram similares entre os animais, apresentando nódulos, úlceras com exsudato serosanguinolento ou purosanguinolento e crostas

Cinco animais (62,5%) apresentaram teste sorológico positivo para retrovírus, sendo três positivos para FIV e dois positivos para FeLV. Demonstrando que apesar das retrovírus em gatos resultarem em imunodeficiência, não tem relação com o desenvolvimento da esporotricose em gatos (GREMIÃO et al., 2015), a imunossupressão não é necessária para infecção ou manifestação clínica da doença (LLORET et al., 2013). Entretanto, o perfil de gatos com esporotricose e gatos com retrovírus é o mesmo, que é composto de jovens, machos, não castrados e com livre acesso às ruas (FORLANI et al., 2021), em especial a transmissão da FIV que acontece através, principalmente, de feridas de mordidas que introduzem saliva contendo vírus (LITTLE et al., 2020). Não foi observada relação da cura a co-infecção com retrovírus nos gatos estudados, assim como descrito por Miranda et al. (2018).

Em relação ao estado geral dos gatos, seis (75,0%) animais foram classificados como S1, um gato (12,5%) como S2 e um (12,5%) gato como S3. Já a ocorrência de sinais respiratórios foi observada em apenas um gato (12,5%). Não foi observado interferência do estado clínico geral do gato, a ocorrência de sinais respiratórios, bem como o número, extensão e localização das lesões. Apesar da literatura relatar que esses fatores que podem influenciar o prognóstico (GREMIÃO et al., 2020).

Em relação ao período experimental a maioria dos animais adquiriu cura clínica (7/8; 87,5%), um gato (12,5%) apresentou progressão do tratamento e nenhum gato apresentou falha do tratamento. Correlacionando com o grupo de tratamento estipulado, o grupo GITF todos os animais apresentaram cura clínica; o grupo GI três (75%) animais apresentaram cura clínica e um (25%) apresentou progressão. Assim, pelos resultados até o momento foi possível reparar que todos os animais que receberam o itraconazol com terapia adjuvante de imunomodulador associado a formulação tópica LCFT2002 apresentaram remissão completa das lesões durante o período experimental diferindo do outro grupo. Além disso, apresentaram além da aceleração da cicatrização, uma cicatrização de maior qualidade e com menos exsudato purulento visivelmente. Acredita-se que isso ocorra pelo aumento da resposta inflamatória que o imunomodulador provoque para limpeza local no tecido e, conseqüentemente morte fúngica e evolução da cicatrização como demonstrado em outro estudo ação sistêmica (PIÑEIRO, 2020) associado a atividade tópica da formulação que é exacerbação da inflamação e da angiogênese, permitindo maior perfusão do infiltrado inflamatória e a intensificação deste, agindo de forma expressiva, refletindo um efeito pró- inflamatório (CAPELLA et al., 2020).

#### 4. CONCLUSÕES

A formulação tópica e a timomodulina facilitam a cicatrização das lesões de esporotricose em felinos e, conseqüentemente, auxilia o itraconazol na sua atividade fungicida.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CAPELLA, S. O. et al. Potencial terapêutico de Fármacos com ativos de Bixa orellana L. e Triticum aestivum no tratamento de lesões térmicas. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 3, p. 29, 2020

- DELLA TERRA, P.P. et al. Exploring virulence and immunogenicity in the emerging pathogen *Sporothrix brasiliensis*. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v.11, n. 8, p. e0005903, 2017.
- FORLANI, G. S. et al. Thymomodulin in association with antifungal drugs in the therapy of cats with disseminated cutaneous sporotrichosis: a prospective study. **Ciência Rural**, v. 51, 2021.
- GREMIÃO, I.D.F. 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.
- GREMIÃO, I. D. F. et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n.1, p.107-124, 2020.
- LITTLE, S. et al. 2020 AAEP feline retrovirus testing and management guidelines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 1, p. 5-30, 2020.
- LLORET, A. 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.
- MIRANDA, L. H. M. et al. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. e0207644, 2018.
- MIRANDA, L. H.M. 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. et al. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8 low cells and a decrease in CD4+ cells. **Medical Mycology**, v. 54, n. 1, p. 29-39, 2016.
- ROCHA, R. F. D. B. et al. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **Journal of Small Animal Practice**. 2018.
- PEREIRA, S. A. et al. Response to azolic antifungal agents for treating feline-sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, n. 10, p. 290-294, 2010.
- PIÑEIRO, M. B. C. **Avaliação da ação da imunomodulação por timomodulina no tratamento da esporotricose cutânea experimental por *Sporothrix brasiliensis***. 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Curso de Pós Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.
- 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
- SCHUBACH, Tânia MP 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.
- SOUZA, Elaine Waite et al. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 1-10, 2018.