

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS
ANIMAIS**

RINITE CRÔNICA FÚNGICA EM UMA CADELA

DANIELA DA SILVA MARIA

PORTO ALEGRE – RS

2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE VETERINÁRIA
RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL CLÍNICA MÉDICA DE PEQUENOS
ANIMAIS

RINITE CRÔNICA FÚNGICA EM UMA CADELA

Autora: Daniela da Silva Maria

Orientadora: Anelise Bonilla Trindade- Gerardi

Trabalho de conclusão de residência apresentada à Faculdade de Veterinária como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Clínica de Pequenos Animais

Porto Alegre – RS

2021

CIP - Catalogação na Publicação

Maria, Daniela da Silva
Rinite Crônica Fúngica em uma cadela / Daniela da
Silva Maria. -- 2021.
37 f.
Orientador: Anelise Bonilla Trindade Gerardi.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Veterinária, Residência em Área Profissional da
Saúde Animal e Coletiva - Clínica Médica de Pequenos
Animais, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. rinite fúngica. 2. inflamação nasal. 3.
rinoscopia. 4. cão. I. Gerardi, Anelise Bonilla
Trindade, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os animais que cruzaram meu caminho ao longo destes dois anos de residência, me proporcionando aprendizado e crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por sempre estar presente em minha vida, me guiando e auxiliando.

À minha mãe Ana Maria e ao meu pai Ricardo, por nunca medirem esforços para que eu e minhas irmãs pudéssemos nos dedicar a realizar nossos sonhos.

Aos animais que fazem parte da minha vida: Antônia, Caio, Camilo, Davi, Domingos, Mano e Pretinha. E aos que não se encontram mais neste plano, mas em minhas lembranças: Fofinha, Bolinha, Nina, Chico e o bebê Manchinha. E à grande surpresa do final da residência: Violeta com seus cinco bebês milagrosos. Vocês mostram que, muitas vezes, palavras não são necessárias. E que devemos aproveitar o presente.

Aos grandes amigos que fiz ao longo destes dois anos. Agradeço por terem cruzado meu caminho, compartilhado tantos momentos, risadas, choros, angústias e alegrias. A residência não teria sido a mesma sem vocês por perto.

À professora Anelise por ter aceito me orientar neste trabalho, e por toda ajuda, sempre com dedicação, todas as vezes que precisei. É sempre bom conviver com pessoas gentis.

À Luciane, por aceitar ser parte da banca e, principalmente, por ser minha amiga e ter me auxiliado em tantos momentos nos últimos seis anos. É muito bom te ter por perto.

À Marcele, por aceitar ser parte da banca e, ser um exemplo pra mim de pessoa e profissional. Sempre que a vejo penso em como alguém pode ser tão maravilhosa.

Ao HCV-UFRGS, por tudo que me proporcionou ao longo de oito anos, desde o primeiro estágio da graduação até o final da minha tão desejada residência. Muito do que sou hoje devo a este local e todos os animais e pessoas que cruzaram meu caminho. Estará sempre guardado em meu coração.

E a todos os animais, que são o motivo que me trouxeram até aqui. Obrigada por me proporcionarem tantos aprendizados, tanto profissionais, como pessoais. Espero ser cada vez melhor por vocês.

RESUMO

A rinite fúngica é uma importante afecção na espécie canina que cursa com secreção nasal, episódios intermitentes de epistaxe, espirros, algia, ulceração e despigmentação de narinas, hiporexia e depressão. O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre rinite fúngica e relatar um caso desta enfermidade em uma cadela descrevendo os sinais clínicos, método diagnóstico e tratamento. Paciente canina, SRD, 10 anos de idade, atendida com queixa de secreção nasal mucopurulenta bilateral há aproximadamente dois meses, prostração, dificuldade respiratória, hiporexia, emagrecimento, sensibilidade nasal e despigmentação da narina direita. A radiografia de face demonstrou aumento de radiopacidade em fossa nasal e seio frontal direito. O animal foi encaminhado para rinoscopia para coleta de fragmentos da mucosa nasal (análise histopatológica, cultura bacteriana e fúngica). A histologia evidenciou o diagnóstico de rinite fúngica; a cultura bacteriana a presença de *Klebsiella spp.*; e a cultura fúngica *Microsporum canis*. Instituiu-se antibioticoterapia a base de tetraciclina em associação com droga antifúngica com melhora no quadro clínico geral. Após duas semanas o animal retornou com suspeita de intoxicação por hipoclorito de sódio com sialorreia, prostração, anorexia e tremores generalizados. Havia aumento de volume em região temporofrontal e palato mole, além de quemose bilateral. Foi realizada punção do palato mole para nova cultura bacteriana e fúngica, as quais resultaram em infecção bacteriana por *Proteus spp.* e *Escherichia coli*. multirresistente e o fungo *Penicillium spp.* Houve piora do quadro geral que evoluiu para o óbito devido à uma peritonite por ruptura gástrica. A cavidade nasal e seio frontal à avaliação histopatológica *post mortem* demonstraram grande quantidade de estruturas fúngicas compatíveis morfológicamente com *Pseudallescheria boydii*. A rinite deve fazer parte do diagnóstico diferencial de pacientes caninos com secreção nasal persistente. A rinoscopia para coleta de amostras e subsequente estudo microscópico é essencial para o diagnóstico definitivo da patologia. O antibiograma e a cultura bacteriana são importantes para escolher o tratamento correto.

Palavras-chave: inflamação nasal, rinite fúngica, rinoscopia, cão.

ABSTRACT

Fungal rhinitis is a relevant disease in the canine species that leads to nasal discharge, intermittent episodes of epistaxis, sneezing, pain, ulceration and depigmentation of the nostrils, hyporexia, and depression. The aim of this paper is to present a bibliographic review on fungal rhinitis and, later on, to report a case of the disease in a dog, describing the clinical signs, the diagnostic method, and the treatment used. Our subject was a 10 years old mixed breed female dog treated after presenting, bilateral mucopurulent nasal discharge for approximately two months, prostration, difficulty in breathing, hyporexia, weight loss, nasal sensitivity and depigmentation of the right nostril. Facial radiography showed an increase in radiopacity in the nasal cavity and the right frontal sinus. The animal was sent for rhinoscopy to collect fragments of the nasal mucosa (histopathological analysis, bacterial, and fungal culture). Histology concluded the diagnosis of fungal rhinitis; bacterial culture, the presence of *Klebsiella* spp., and the fungal culture, the presence of *Microsporium canis*. Antibiotic therapy based on tetracycline, in association with antifungal drug, provided an improvement in the general clinical picture. However, after two weeks, the animal returned with suspected sodium hypochlorite intoxication, presenting sialorrhea, prostration, anorexia and generalized tremors. There was an increase in volume in the temporofrontal region and soft palate, in addition to bilateral chemosis. The soft palate was punctured for a new bacterial, and fungal culture, showing bacterial infection by *Proteus* spp. and *Escherichia coli*. multiresistant, and the presence of the fungus *Penicillium* spp. The clinical picture got worse and the dog died due to peritonitis, as a result of a gastric rupture. The nasal cavity and frontal sinus at *post-mortem* histopathological evaluation demonstrated a large number of fungal structures, morphologically compatible with *Pseudallescheria boydii*. Rhinitis should be a part of a differential diagnosis of canine patients with persistent nasal discharge. Rhinoscopy, for sample collection and subsequent microscopic study, is essential for the definitive diagnosis of the pathology. Antibioqram and bacterial culture are important to choose the right treatment.

Keywords: nasal inflammation, fungal rhinitis, rhinoscopy, dog.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Radiografia de face de uma cadela, SRD, com 10 anos de idade, onde foi visualizado aumento de radiopacidade em fossa nasal direita e seio frontal direito (setas). A fossa nasal esquerda estava preservada e o septo nasal íntegro. A. Projeção laterolateral direita. B. Projeção dorsoventral.....20
- Figura 2 - Cadela, SRD, 10 anos de idade apresentando secreção nasal bilateral, mucopurulenta e despigmentação da narina direita.....21
- Figura 3 - Imagens macroscópicas da rinoscopia em uma cadela, SRD, 10 anos de idade com secreção nasal crônica mucopurulenta. A) Percebe-se alteração da mucosa, ruptura de septo nasal e destruição óssea. B) Presença área de coloração prateada na região médio-caudal nasal, sugestiva de alteração fúngica.....22
- Figura 4 - Rinite fúngica crônica em um canino. Aspectos histológicos evidenciando inúmeras hifas fúngicas sem septação evidente (A) e estruturas leveduriformes acastanhadas (B). HE, Obj 40x.....23
- Figura 5 - Canino, com rinite fúngica. A. Dia anterior a realização da rinoscopia. B. Após 21 dias de antibioticoterapia. C. Após 12 dias do tratamento antifúngico.....23
- Figura 6 - Canino com rinite fúngica apresentando edema de conjuntiva ocular esquerda e direita.....24
- Figura 7 - Radiografia de face de canino com rinite fúngica, realizada 50 dias após início do tratamento. A. Projeção laterolateral direita: moderada a acentuada opacificação de seios frontais laterais e mediais (seta). B. Projeção dorsoventral: moderada opacificação da cavidade nasal (setas). Septo nasal, articulações temporomandibulares e bulas timpânicas preservadas.....25
- Figura 8 - Cavidade abdominal durante procedimento de necrópsia de canino, 10 anos, com rinite fúngica. É possível visualizar, de maneira difusa e acentuada, que a serosa de vísceras e o omento encontravam-se avermelhados (hiperemia).....27

Figura 9 - Estômago de um canino, 10 anos, com rinite fúngica. A. ulceração e perfuração medindo cerca de 7 cm de diâmetro em porção média, na curvatura maior, apresentando os bordos acentuadamente elevados, irregulares e esbranquiçados. B. abertura do estômago. Seta branca: imagem da perfuração. Seta amarela: área elevada e circular, medindo cerca de 6cm de diâmetro e associada à ulceração, próxima à região cárdia. Setas pretas: duas áreas de lesão tumoriforme esclerosante, semelhantes às áreas ulceradas, medindo cerca de 3 e 2cm de diâmetro em mucosa estomacal próximo ao piloro.....28

Figura 10 - Imagem de necropsia de secção longitudinal da cabeça de um canino, 10 anos, com rinite fúngica. Seta preta: acentuada destruição do septo nasal e cornetos. Seta branca: moderada quantidade de secreção pastosa esverdeada e restos irregulares e friáveis de tecido recobrimdo os ossos da cavidade nasal e seios frontais.....28

LISTA DE ABREVIATURAS

bpm	batimentos por minuto
cm	centímetros
g/L	gramas por litro
IV	intravenoso
kg	quilograma
mg	miligramas
mg/dL	miligramas por decilitro
ml	mililitros
mm	milímetros
mpm	movimentos por minuto
NaCl	cloreto de sódio
RM	ressonância magnética
SC	subcutâneo
Sid	<i>semel in die</i>
SNC	sistema nervoso central
SRD	sem raça definida
TC	tomografia computadorizada
Tid	<i>ter in die</i>
U/L	unidade por litro
UI	unidade internacional
UI/L	unidade internacional por litro
VO	via oral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1	Rinite Fúngica.....	12
2.2	Sinais clínicos.....	13
2.3	Diagnóstico.....	13
2.4	Tratamento.....	16
3	RELATO DE CASO.....	20
4	DISCUSSÃO.....	29
5	CONCLUSÃO.....	32
	REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A doença nasal é uma enfermidade que acomete comumente a espécie canina, em especial, cães dolicocefálicos e mesaticefálicos (COHN, 2020). Não possui predileção racial, e machos são mais acometidos que fêmeas (LEFEBVRE; KUEHN; WORTINGER, 2005; AULER, *et al.*, 2015; TASKER, 1999; SAUNDERS, *et al.*, 2004). Cursa geralmente com edema e inflamação da mucosa nasal associada à infecção bacteriana secundária, e têm como manifestação clínica mais comum a secreção nasal, podendo causar espirros, estertores inspiratórios, deformidade facial, assim como manifestações sistêmicas da doença e, raramente, comprometimento do sistema nervoso central (NELSON; COUTO, 2015).

As causas mais comuns de secreção nasal em cães são neoplasia, agentes infecciosos, corpo estranho, doença da cavidade oral e infecções fúngicas. A secreção nasal pode ser serosa, mucosa, mucopurulenta ou hemorrágica. A secreção nasal normalmente está associada à doença localizada na cavidade nasal e seios frontais, porém pode ocorrer em alguns distúrbios do trato respiratório inferior e em algumas doenças sistêmicas (NELSON; COUTO, 2015; COHN, 2020).

A infecção bacteriana primária é rara, na grande maioria dos casos é considerada uma complicação secundária. As bactérias habituais da cavidade nasal proliferam quando há rompimento das defesas da mucosa, portanto, a avaliação deve incluir a busca de algum processo patológico subjacente. A infecção fúngica pode se desenvolver secundariamente em cães com neoplasia, traumas, corpo estranho, ou baixa imunidade, porém, geralmente, não há doença subjacente. Os principais agentes fúngicos encontrados em cães são *Aspergillus sp.* e *Penicillium sp.* (NELSON; COUTO, 2015; WINDSOR; JOHNSON, 2006).

Para estabelecer o diagnóstico da causa da doença nasal geralmente são necessários exames de imagem, culturas fúngicas e bacterianas e biópsia. A combinação destas técnicas tem uma taxa de sucesso diagnóstico de cerca de 80% em cães (NELSON; COUTO, 2015).

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre rinite fúngica e, posteriormente, relatar um caso sobre rinite crônica fúngica em uma cadela, descrevendo os sinais clínicos, método diagnóstico e o tratamento, bem como as lesões macroscópicas e microscópicas de necropsia.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Rinite Fúngica

A rinite fúngica é uma importante causa de secreção nasal crônica na espécie canina correspondendo a 34% das doenças nasais crônicas, tendo como principal diagnóstico diferencial a neoplasia nasal (NELSON; COUTO, 2015; MELER; DUNN; LECUYER, 2008; SAUNDERS *et al.*, 2004; SHARP; HARVEY; SULLIVAN, 1991; JOHNSON *et al.*, 2006). Pode ocorrer em cães de qualquer idade, mas ocorre, normalmente, em cães adultos jovens a cães de meia idade (NELSON; COUTO, 2015; SHARMAN, 2012). A maioria dos cães apresenta doença imunossupressora de base, porém pode ocorrer como causa conjunta ou secundária, a tumores, corpo estranho, e menos frequente, traumatismo (JOHNSON *et al.*, 2006; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015).

É comumente relatada sendo causada pelo fungo *Aspergillus fumigatus*, visto que este agente é um habitante natural da cavidade nasal de muitos cães (NELSON; COUTO, 2015; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015), embora *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* e *Aspergillus flavus* sejam espécies ocasionalmente envolvidas. *Penicillium spp*, *Cryptococcus neoformans*, *Alternaria* ou *Rhinosporidium* também podem causar a doença (ŻMUDZKA; LECHOWSKI, 2008). As espécies de *Penicillium* não foram bem caracterizadas, porém o *Penicillium spp.* é considerado uma causa rara de rinite/sinusite canina (GREENE, 2015; SHARP N; HARVEY; SULLIVAN, 1991; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015).

As espécies do gênero *Aspergillus* são saprófitas, que têm como seu habitat natural o solo e se alimentam de matéria orgânica (LATGÉ; CHAMILOS, 2020; GREENE, 2015). Já as espécies do gênero *Penicillium* estão presentes em vários habitats, como o solo, a vegetação, os ambientes internos e os alimentos. Têm como função principal na natureza a decomposição de materiais orgânicos (VISAGIE *et al.* 2014). Os dois microrganismos são indistinguíveis, exceto pela aparência microscópica dos conidióforos, ou por caracterização molecular (GREENE, 2015).

Existem alguns relatos de rinite fúngica causada por fungos do complexo *Scedosporium / Pseudallescheria* em espécies veterinárias, entretanto infecções causadas por este complexo são consideradas raras em cães, porém podem ser confundidas com *Aspergillus spp*, devido aos sinais clínicos e características morfológicas na histopatologia. *Pseudallescheria boydii* é relatado, por alguns autores, como um patógeno emergente em

humanos imunossuprimidos e apresenta comportamento e suscetibilidade antifúngica diferentes dependendo da espécie (BRUSKIEWICZ; CRAWFORD-JAKUBIAK, 2011; ELAD, 2011). Tem distribuição mundial e tem sido associado ao solo, ambientes aquáticos poluídos, água salgada e esterco de gado e aves (RAINER J. *et al.*, 2000).

2.2 Sinais clínicos

Na rinite fúngica os sinais clínicos mais importantes são secreção nasal crônica mucoide, mucopurulenta com ou sem hemorragia, ou purulenta hemorrágica, episódios intermitentes de epistaxe, espirros, dor nasal, ulceração e narinas despigmentadas. Pode-se observar também depressão e diminuição do apetite. (NELSON; COUTO, 2015; ZONDERLAND *et al.*, 2002). Essa perda de pigmentação das narinas sugere aspergilose e, acredita-se que seja pela liberação de toxinas fúngicas na secreção nasal, enquanto as ulcerações nasais podem ser de origem fúngica ou neoplásicas (SHARMAN *et al.*, 2012; SHARP; SULLIVAN; HARVEY, 1992; GREENE, 2015).

A secreção nasal de origem fúngica, geralmente, inicia com apresentação unilateral, progredindo para envolvimento bilateral, causado pela destruição do septo nasal na linha média (NELSON; COUTO, 2015; COHN, 2020; GREENE, 2015; SHARP; HARVEY; SULLIVAN, 1991).

Ao longo do tempo, a extensão paranasal pode resultar em deformidade e edema facial e há possibilidade de a obstrução ou destruição dos ductos nasolacrimais resultar em epífora. Pode haver secreção oculonasal, exoftalmia, desconforto para abrir a boca, lesão da córnea ou estrabismo quando há invasão orbital. E, em raras ocasiões, o animal pode apresentar convulsões ou embotamento, causados pela extensão da infecção dos seios nasais ou seios frontais para o prosencéfalo (GREENE, 2015).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico para rinite fúngica deve ser baseado em uma avaliação abrangente, desde os sinais clínicos, passando por exames não invasivos, até métodos invasivos. O principal diagnóstico diferencial de doença nasal fúngica é a neoplasia (NELSON; COUTO, 2015; SHARP; HARVEY; SULLIVAN, 1991; MELER; DUNN; LECUYER, 2008; JOHNSON *et al.*, 2006; GREENE, 2015).

A rinoscopia é considerada a principal ferramenta diagnóstica, tendo em vista que com este método é possível a coleta de amostras para análise citológica, histopatológica, ou cultura, além de possibilitar a visualização de placas fúngicas, e realização de debridamento guiado por endoscopia (GREENE, 2015; SAUNDERS *et al.*, 2004; ZONDERLAND *et al.*, 2002; COHN, 2020).

A rinoscopia é realizada sob anestesia geral, podendo ser realizada tanto com um endoscópio flexível quanto com um rígido para explorar ambas as cavidades nasais. O acesso de subáreas do seio frontal, desbridamento terapêutico e infusão de líquido é realizado apenas com o endoscópio flexível. Na rinoscopia podem ser visualizadas anormalidades como destruição das conchas nasais, secreções intranasais, placas fúngicas e se há destruição do septo nasal. As placas fúngicas aparecem como placas felpudas esbranquiçadas, ou esverdeadas, aderidas à mucosa (GREENE, 2015; SAUNDERS *et al.*, 2004; ZONDERLAND *et al.*, 2007).

A avaliação radiográfica da face, sob anestesia geral, deve preceder a rinoscopia, visto que esta causa hemorragia podendo alterar o resultado das imagens. Em projeções dorsoventrais pode haver radiotransparência rostral quando há lise das conchas nasais, ou um padrão misto de radiotransparência e opacidade caudais. Em projeções rostrocaudais tipicamente a radiopacidade está aumentada e há espessamento do osso frontal. Pode-se observar também, espessamento inespecífico da mucosa da face interna dos ossos dos seios frontais. As alterações podem ser assimétricas, visto que a doença pode, inicialmente, acometer uma das cavidades nasais e disseminar-se para o lado oposto (GREENE, 2015; COHN, 2020; PEETERS; CLERCX, 2007).

A tomografia computadorizada (TC) está se tornando mais disponível na medicina veterinária, embora seu custo ainda seja um fator limitante. Esse exame fornece informações significativas e vantagens em comparação à radiografia simples, aumentando a sensibilidade diagnóstica. O corte transversal elimina a sobreposição de estruturas, ajusta a escala de contraste, o que otimiza a densidade óptica e discrimina estruturas finas de cornetos e reconstruções multiplanares, o que melhora a avaliação da placa cribiforme, como presença de lise desta estrutura, define melhor a extensão da doença nasal e diferencia a rinite infecciosa da neoplásica (SAUNDERS; VAN BREE, 2003; BURK, 1992; CODNER *et al.*, 1993; MATHEWS *et al.*, 1996; GREENE, 2015; COHN, 2020).

A ressonância magnética (RM) também é superior à radiografia simples, porém não há vantagem definida em realizar RM ao invés da TC, visto que a TC demonstra melhor as

alterações ósseas, particularmente as alterações corticais (GREENE, 2015; SAUNDERS *et al.*, 2004).

A lavagem nasal, ou também chamada, hidropulsão pode ser utilizada como ferramenta diagnóstica, e pode ser realizada juntamente com a rinoscopia. É útil quando usada para desalojar tecido tumoral para exame histopatológico ou quando usado para desalojar material estranho. A avaliação citológica ou cultura da solução de lavagem pode, eventualmente, possibilitar a identificação de hifas fúngicas ou células neoplásicas (COHN, 2020).

Durante a rinoscopia pode-se realizar a biópsia nasal com avaliação histopatológica, que geralmente é necessária para um diagnóstico definitivo, pois pode fornecer evidências diretas de hifas fúngicas. Embora a especificidade desse teste seja próximo de 100%, a sensibilidade depende do tipo e da qualidade da amostra obtida (PEETERS; DAY; CLERCX, 2005).

Cultura fúngica pode ser realizada com amostras coletadas na rinoscopia para identificação do agente. É referido que o *Aspergillus* se adapta à temperatura fisiológica do tecido do hospedeiro, sendo incapaz de crescer quando transferido para um meio de cultura artificial mantido em temperatura ambiente (TARRAND *et al.*, 2005). A sensibilidade é alta quando as placas fúngicas são amostradas diretamente, mas quando a mucosa nasal adjacente é amostrada, os elementos fúngicos são raramente observados (JOHNSON *et al.*, 2006; PEETERS; DAY; CLERCX, 2005).

Cultura bacteriana também pode ser realizada, porém há autores que referem pouca utilidade deste exame já que a cavidade nasal de animais saudáveis não é estéril e a rinite bacteriana primária é rara (COHN, 2020).

O exame histopatológico pode fornecer evidências diretas de hifas fúngicas e um diagnóstico definitivo. Embora a especificidade desse teste diagnóstico se aproxime de 100%, a sensibilidade depende do tipo de amostra de biópsia obtida. Isso pode ser reflexo da falta de invasão da mucosa pelo fungo (PEETERS; CLERCX, 2007; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015).

O exame citológico pode ser útil para confirmar o diagnóstico, mas a sensibilidade depende do tipo de amostra coletada. Assim, a sensibilidade da citologia no diagnóstico é alta se a amostra for coletada diretamente de placas fúngicas, mas o valor diagnóstico da citologia é pobre quando as placas fúngicas não são visualizadas e amostradas (PEETERS; DAY; CLERCX, 2005; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015).

Há estudos que recomendam trefinação e sinusopia dos seios paranasais para fins diagnósticos apenas se for confirmado por TC ou RM o envolvimento do seio frontal, pois a rinoscopia rostral, citologia ou exame histopatológico não confirmam o diagnóstico (PEETERS; CLERCX, 2007).

2.4 Tratamento

O tratamento para rinite fúngica pode incluir terapia antifúngica sistêmica, tópica e procedimentos cirúrgicos invasivos (NELSON; COUTO, 2015; COHN, 2020).

A terapia oral sistêmica requer uso prolongado da medicação devido sua eficácia ser baixa a moderada, o que tem sido atribuída à pouca penetração delas nas colônias fúngicas e nos tecidos necrosados, podendo causar efeitos colaterais como anorexia, vômito e hepatotoxicidade (ZONDERLAND *et al*, 2002; COUTINHO, 2007; PEETERS; CLERCX, 2007; SANCHES; COUTINHO, 2007). Os medicamentos usados por via oral incluem tiabendazol, cetoconazol, itraconazol, e fluconazol (SHARP; HARVEY; OBRIEN, 1991).

Os azólicos são quimioterápicos antifúngicos caracterizados por um anel pentagonal na estrutura molecular, o qual contém três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos), que compreende o miconazol e o cetoconazol, ou dois átomos de carbono e três de nitrogênio (triazólicos), que compreende o fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol e ravuconazol (MARTINEZ, 2006).

Dentro da medicina humana, os imidazóis tornaram-se amplamente reservados para uso tópico, enquanto que os triazóis se tornaram a terapia recomendada para doenças sistêmicas (PIMENTEL *et al*, 2017).

Os azólicos atuam sobre enzimas do citocromo P450 dos fungos, bloqueando a demetilação do lanosterol, a síntese de ergosterol e à acumulação de esteróis aberrantes e potencialmente tóxicos na membrana celular, alterando a permeabilidade da membrana e a viabilidade fúngica. O ergosterol é o maior componente da membrana celular fúngica e é essencial na biorregulação da fluidez, assimetria e integridade da membrana. Também modificam a síntese de lipídeos e inativam enzimas do processo oxidativo dos fungos. Exercem ação fungistática. Todos os azólicos têm meia-vida sérica suficientemente longa para possibilitar a terapia com uma ou duas doses por dia (MARTINEZ, 2006; FOY; TREPANIER, 2010; MOREIRA, 2010).

O fluconazol tem excelente biodisponibilidade, alcançando boas concentrações em diferentes fluídos orgânicos, inclusive no líquido cefalorraquiano e sistema urinário, sendo a medicação de escolha para infecções fúngicas nestes sistemas (MARTINEZ, 2006).

O cetoconazol e o itraconazol apresentam menor biodisponibilidade, pois dependem de pH gástrico inferior a 3 para sua solubilização e absorção. São metabolizados no fígado e excretados por via biliar, não alcançando níveis importantes no líquido cefalorraquiano e na urina. O itraconazol atinge maior concentração nos pulmões, rins, fígado, glândulas adrenais, pâncreas, pele e ossos. Os principais efeitos adversos dessa classe de medicação são gastrintestinal, hepatotoxicidade, hipersensibilidade, e não devem ser utilizadas em gestantes, por serem drogas teratogênicas (BOCARDO *et al*, 2008 *apud* PIMENTEL *et al.*, 2017).

Várias classes de drogas interagem com os azólicos, como a rifampicina, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, que reduzem os níveis séricos do antifúngico, e ciclosporina, digoxina, terfenadina, warfarina, benzodiazepínicos que aumentam os níveis de outros fármacos (TAVARES, 2001).

O itraconazol é o principal recurso na terapia antifúngica de pacientes com micoses sistêmicas endêmicas, além de atuar contra *Aspergillus fumigatus* e diversas outras espécies desse gênero, sendo uma alternativa à anfotericina no tratamento de pacientes com aspergilose. Infecções pulmonares por fungos filamentosos ou dimórficos, em pacientes não graves, são geralmente tratadas com itraconazol quando o agente etiológico for sensível a esta droga (MARTINEZ, 2006).

O itraconazol foi o primeiro azol de largo espectro, desenvolvido entre o final da década de 80 e início dos anos 90. É um triazol de primeira geração que foi liberado depois do fluconazol, tornando-se a droga de escolha para o tratamento de micoses sistêmicas em cães e gatos. Embora o itraconazol não penetre eficazmente nas barreiras sangue-cérebro ou ocular, pode atingir níveis adequados para tratar o SNC ou infecção ocular quando há inflamação associada e comprometimento das barreiras. O itraconazol é administrado via oral, e possui maior espectro de ação e maior efetividade em doses menores, tendo menos efeitos colaterais quando comparado com o cetoconazol. É altamente lipofílico, se liga às proteínas plasmáticas, e tem sua absorção diminuída na presença de antiácidos, portanto, deve ser administrado com alimentos e deve-se evitar o uso de antiácidos concomitante ao tratamento antifúngico (CHEN; SOBEL, 2005; FOY; TREPANIER, 2010).

O itraconazol é utilizado no tratamento de cães com rinite micótica, e micoses sistêmicas como blastomicose na dose de 5mg/kg/dia. Em cães é relatado que o uso desse medicamento pode levar a erupções cutâneas, e em dosagens mais elevadas, pode causar

anorexia e aumento das concentrações plasmáticas das enzimas fosfatase alcalina e aminotransferase (NOBRE *et al.*, 2002). Existem poucos estudos sobre os efeitos adversos desse medicamento em animais, porém, em humanos é bastante esclarecido (PIMENTEL *et al.*, 2017).

O cetoconazol também é utilizado em micoses sistêmicas endêmicas, mas está limitado a casos não graves. O voriconazol, o posaconazol e o ravuconazol são triazólicos de segunda geração, resultantes de modificações na estrutura química de fluconazol e itraconazol, respectivamente, tendo espectro de ação ampliado (DIAKEMA *et al.*, 2003). Por serem medicações dispendiosas, o voriconazol e a caspofungina são normalmente reservados para o tratamento de infecções graves ou não responsivas a outros antifúngicos (MARTINEZ, 2006).

Atualmente, as técnicas não invasivas utilizando o tratamento tópico com enilconazol ou clotrimazol têm boa resposta após o desbridamento das placas fúngicas (NELSON; COUTO, 2015; PEETERS; CLERCX, 2007; JOHNSON; KAUFFMAN, 2003; DENNING *et al.*, 2002). Esse método elimina a necessidade de trepanação cirúrgica e está associado a menos complicações (ZONDERLAND *et al.*, 2002; MATHEWS *et al.*, 1996). A administração tópica é mais efetiva que seu uso por via oral, entretanto, somente a terapia tópica não é suficiente quando o agente atingiu os tecidos moles, extra cavidade nasal, sendo necessária terapia sistêmica conjunta (MARTINEZ, 2006). A infusão do medicamento pode ser feita de forma invasiva, ou não invasiva. Originalmente realizava-se a forma invasiva, onde o animal é anestesiado e são colocados, cirurgicamente, tubos na cavidade nasal e seios frontais. Esses tubos são fixados ao animal e a medicação é aplicada a cada 12 horas durante 7 a 10 dias. Apesar dessa técnica apresentar resultados satisfatórios, há a ocorrência de complicações como deslocamento dos tubos, enfisema subcutâneo no pós operatório e inapetência. Posteriormente foi descoberta a forma não invasiva da aplicação tópica do antifúngico, que trata-se da infusão de clotrimazol através de cateteres colocados nas narinas até o preenchimento destas e dos seios nasais. Esta técnica resulta em melhor distribuição do medicamento na cavidade nasal e em seios frontais do que a técnica invasiva, além da possibilidade de ser infundida maior quantidade de medicamento, com menos risco de aspiração (SANCHES; COUTINHO, 2007; NELSON; COUTO, 2015).

No método não invasivo o animal, sob anestesia geral, intubado através de um tubo endotraqueal com cuff, é posicionado em decúbito dorsal com o nariz paralelo à mesa, com esponjas absorventes na orofaringe e nasofaringe, para diminuir o risco de aspiração. A droga utilizada é uma solução de clotrimazol a 1%, infundida através de cateteres de polipropileno,

com aplicação por um período de uma hora. São aplicados aproximadamente 30 ml da solução em cada narina em um animal de porte médio, e durante a hora seguinte a aplicação continua em taxa lenta, sendo infundido aproximadamente de 100 a 120 ml em um animal do porte descrito. A cabeça do animal é girada a cada 15 minutos em decúbito dorsal, decúbito lateral esquerdo e decúbito lateral direito para garantir o contato do medicamento com todas as superfícies nasais. No final da infusão intranasal, o animal é virado para o decúbito esternal com a cabeça inclinada para baixo em um ângulo de 30°. Os cateteres são removidos das narinas e as secreções resultantes ficam drenando de 15 a 20 minutos. São retiradas as esponjas absorventes na orofaringe e nasofaringe antes do animal se recuperar da anestesia (SANCHES; COUTINHO, 2007; NELSON; COUTO, 2015; PEETERS; CLERCX, 2007; ZONDERLAND *et al*, 2002; COUTINHO, 2007).

Um estudo feito com crânios de cadáveres de cães normais demonstrou que uma técnica não invasiva para infusão intranasal resulta em melhor distribuição de infusão na cavidade nasal e seios frontais do que técnicas invasivas (MATHEWS *et al*, 1996).

Complicações do tratamento incluem pneumonia aspirativa e meningoencefalite, que ocorre quando há lesão na placa cribiforme (NELSON; COUTO, 2015), o que pode contraindicar a infusão de clotrimazol em cães com evidência em tomografia computadorizada de danos à placa cribiforme, embora tenha sido realizada em alguns cães sem apresentar complicações e tendo sucesso terapêutico (ZONDERLAND *et al*, 2002).

Há ainda relatos de complicações como espirros durante a infusão, edema de faringe, vômitos e aspiração acidental da solução (MATHEWS *et al*, 1998; SHARP; HARVEY; SULLIVAN, 1991). E como complicações raras pode haver oclusão parcial da(s) narina(s) ou na entrada do seio frontal, como resultado da formação de tecido cicatricial de ulceração e inflamação graves. E pode ocorrer, como seqüela do tratamento antifúngico, sinusite obstrutiva crônica (PEETERS; CLERCX, 2007).

Um estudo demonstrou que a administração tópica de clotrimazol resultou na cura clínica em 65% dos cães após um tratamento e em 87% dos cães após dois ou mais tratamentos (MATHEWS, *et al*, 1998).

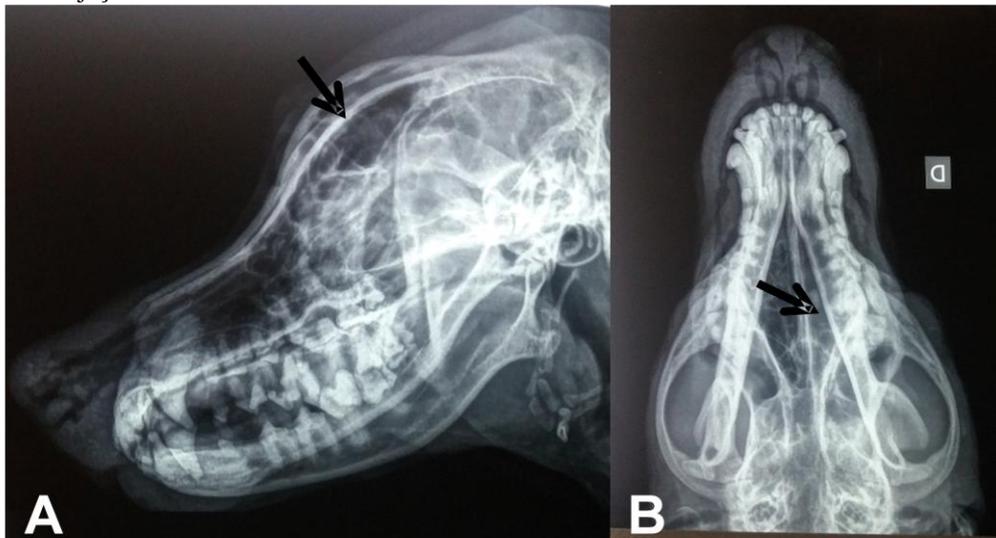
Estudo mostra que o desbridamento rinoscópico extenso antes da infusão é um elemento importante para o sucesso terapêutico e que em todos os cães, os principais efeitos adversos observados durante o período pós-tratamento imediato foram secreção nasal abundante e espirros, melhorando em 24 horas. Em todos os cães do estudo a rinoscopia final de acompanhamento revelou ausência de placas fúngicas e a presença de bolhas na mucosa decorrentes do procedimento de tratamento (ZONDERLAND *et al*, 2002).

3 RELATO DE CASO

Foi atendida, no Hospital de Clínicas Veterinárias - UFRGS, uma cadela, SRD, com 10 anos de idade e 29 kg de massa corporal, não castrada, com queixa de secreção nasal bilateral, há aproximadamente dois meses. O animal já havia sido tratado com amoxicilina associado ao clavulanato de potássio, porém o tutor não recordava a duração e dose utilizadas no tratamento. Sem melhora clínica. Ainda, já haviam sido realizados teste de ELISA para leishmaniose e teste rápido imunocromatográfico para cinomose, ambos com resultados negativos, bem como exames radiográficos de face e tórax, onde foi visualizado aumento de radiopacidade em fossa nasal direita e seio frontal direito. A fossa nasal esquerda estava preservada e o septo nasal íntegro (Figura 1). Não foram evidenciadas alterações nas projeções torácicas.

O responsável referia que a cadela estava mais prostrada, com dificuldade respiratória, hipoxemia e emagrecimento. Não apresentava aumento de volume na face, demonstrava sensibilidade nasal, e despigmentação da narina direita. Relatou que a mesma convivia com outros três cães, aparentemente saudáveis.

Figura 1 - Radiografia de face de uma cadela, SRD, com 10 anos de idade, onde foi visualizado o aumento de radiopacidade em fossa nasal direita e seio frontal direito (setas). A fossa nasal esquerda estava preservada e o septo nasal íntegro. A. Projeção laterolateral direita. B. Projeção dorsoventral.



Fonte: Fábio Brandão.

No exame físico o animal apresentava escore de condição corporal 4/9, estado mental deprimido, presença de secreção nasal mucopurulenta bilateral e despigmentação nasal

(Figura 2). Sem alteração nas ausculta cardíaca e pulmonar, e linfonodos poplíteos levemente aumentados. Demais parâmetros dentro da normalidade para a espécie.

Figura 2 – Cadela, SRD, 10 anos de idade apresentando secreção nasal bilateral, mucopurulenta e despigmentação da narina direita.



Fonte: Daniela da Silva Maria.

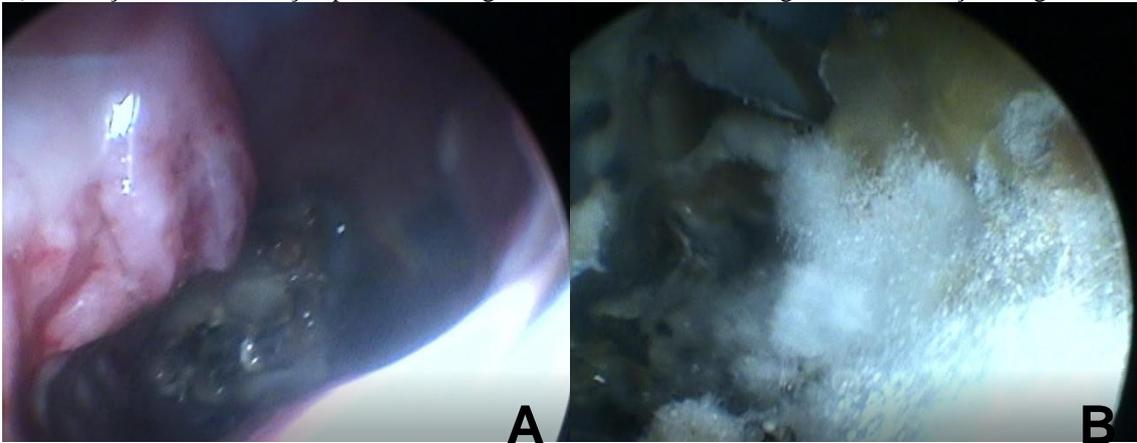
A paciente foi encaminhada para tratamento domiciliar com cloridrato de tramadol (3,5 mg/kg, Tid, 7 dias); acetilcisteína (10 mg/kg, Tid, 7 dias); meloxicam (0,07 mg/kg, Sid, 4 dias); dexpanthenol nas lesões nasais e lavagem de ambas narinas com solução NaCl 0.9% (Bid, 7 dias). Foram solicitados hemograma, o qual resultou dentro dos valores de referência para a espécie, e bioquímicos como albumina (23 g/L), fosfatase alcalina (101 U.I./L), alanina aminotransferase (13 U/L), creatinina (0,9 mg/dL), ureia (8 mg/dL), tempo de protrombina (7,6 segundos) e tempo de tromboplastina parcial ativada (17 segundos), além de ecocardiograma, o qual resultou dentro da normalidade para a espécie. Desta maneira, o animal foi encaminhado para procedimento de rinoscopia.

Sob anestesia geral, a cadela foi posicionada em decúbito esternal. Na inspeção macroscópica, observaram-se despigmentação, ulceração e estenose do meato nasal direito. Um endoscópio rígido de 4 mm de diâmetro (Storz®) e 20 cm de comprimento foi inserido inicialmente na narina esquerda observando-se ruptura do septo nasal comunicando a narina direita; a mucosa apresentava-se difusamente hiperêmica e presença de estrutura óssea, necrótica, de coloração esverdeada e, área de coloração prateada na região médio-caudal nasal associada a secreção purulenta, destruição óssea e ulceração (Figura 3). Na cavidade oral, foi realizada a avaliação do palato onde observou-se irregularidade do palato duro, sem alteração

da mucosa oral e palato mole preservado. Foram coletadas amostras para exame histopatológico, culturas fúngica e bacteriana.

Após o procedimento, foi prescrito para administração domiciliar doxiciclina (10 mg/kg, Sid, 28 dias), associada a lavagens nasais com solução de NaCl 0,9%. Foi observada melhora clínica com o tratamento prescrito, diminuindo a secreção nasal, juntamente com a sensibilidade do local e voltando ao comportamento normal e normofagia.

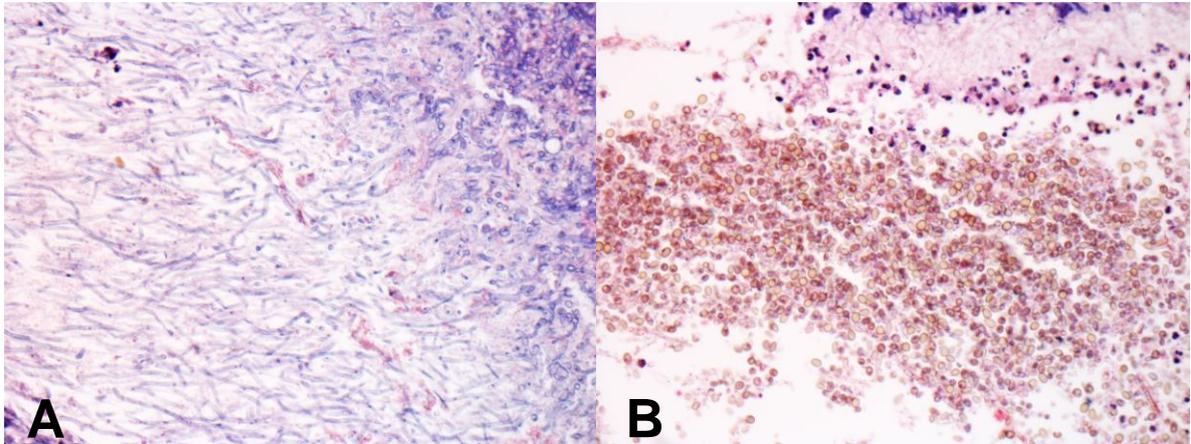
Figura 3- Imagens macroscópicas da rinoscopia em uma cadela, SRD, 10 anos de idade com secreção nasal crônica mucopurulenta. A) Percebe-se alteração da mucosa, ruptura de septo nasal e destruição óssea. B) Presença área de coloração prateada na região médio-caudal nasal, sugestiva de alteração fúngica.



Fonte: Anelise Bonilla Trindade- Gerardi.

O exame histopatológico revelou acentuado infiltrado inflamatório composto por neutrófilos íntegros e degenerados, linfócitos e plasmócitos, por vezes associado a hemorragia distribuídos de maneira difusa em submucosa. Em alguns fragmentos em meio a intensa deposição de fibrina, observou-se miríade de estruturas fúngicas em forma de hifas formando uma borda em paliçada junto ao infiltrado inflamatório. Em área central havia ainda, miríade de estruturas fúngicas compatíveis com conídios decoloração marrom, além de hifas longas e com septação pouco evidente a ausente (Figura 4). O aspecto histológico dos agentes fúngicos encontrados na lesão sugeriu haver mais de um agente micótico envolvido, tendo como diagnóstico final rinite fúngica. No exame de cultura bacteriana houve crescimento da bactéria *Klebsiella spp.*, com resultados de antibiograma multirresistente. No exame de cultura fúngica houve crescimento para fungos de *Microsporum canis*.

Figura 4 - Rinite fúngica crônica em um canino. Aspectos histológicos evidenciando inúmeras hifas fúngicas sem septação evidente (A) e estruturas leveduriformes acastanhadas (B). HE, Obj 40x..

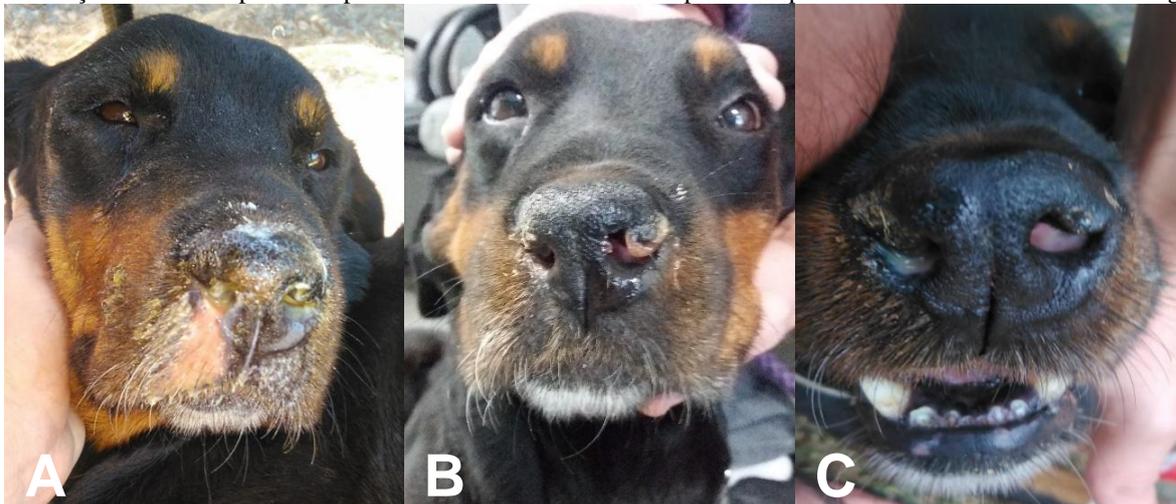


Fonte: Setor de Patologia Veterinária UFRGS.

Após a realização da antibioticoterapia foi instituído o tratamento com o antifúngico itraconazol (7 mg/kg, Sid, 15 dias).

Observou-se redução da secreção nasal, bem como melhora do quadro clínico geral do animal (Figura 5).

Figura 5 - Canino, SRD, com secreção nasal mucopurulenta bilateral e despigmentação nasal. A. Dia anterior a realização da rinoscopia. B. Após 21 dias de antibioticoterapia. C. Após 12 dias do tratamento antifúngico.



Fonte: Daniela da Silva Maria.

Após duas semanas de tratamento com o itraconazol, a paciente passou por atendimento com suspeita de intoxicação por hipoclorito de sódio. Ela e outra canina da mesma residência começaram a apresentar, no dia anterior, intensa sialorreia e prostração, além de anorexia e tremores.

No exame clínico observou-se estado mental deprimido, quemose bilateral (Figura 6), além de aumento de volume em região temporofrontal e palato mole esquerdos, todos de consistência macia.

Foram realizados exames de ultrassonografia abdominal, a qual revelou alteração em região de estômago e alças intestinais, que estavam repletos por conteúdo gasoso, e em regiões passíveis de avaliação observou-se paredes espessadas (medindo 0,55 cm no estômago, 0,47 cm no duodeno, 0,43 cm no jejuno e 0,21 cm no cólon descendente), estratificação parietal preservada e peristaltismo evolutivo, sugestivo de processo inflamatório.

Na radiografia da face, na projeção laterolateral direita e dorsoventral foi visualizada moderada a acentuada opacificação de seios frontais laterais e mediais; moderada opacificação da cavidade nasal; septo nasal, articulações temporomandibulares e bulas timpânicas estavam preservadas (Figura 7).

A cadela foi internada e foi iniciado tratamento de suporte com antibioticoterapia (metronidazol 7,5 mg/kg, Bid, IV), enrofloxacina (10 mg/kg, Sid, SC), ampicilina (22 mg/kg, Tid, IV), analgesia (metadona 0,3 mg/kg a cada 4 horas, SC), omeprazol (1mg/kg, Bid, IV) e, sucralfato (1 grama/animal, Bid, VO), além de manejo nutricional, com administração facilitada de ração pastosa hipercalórica (Recovery®).

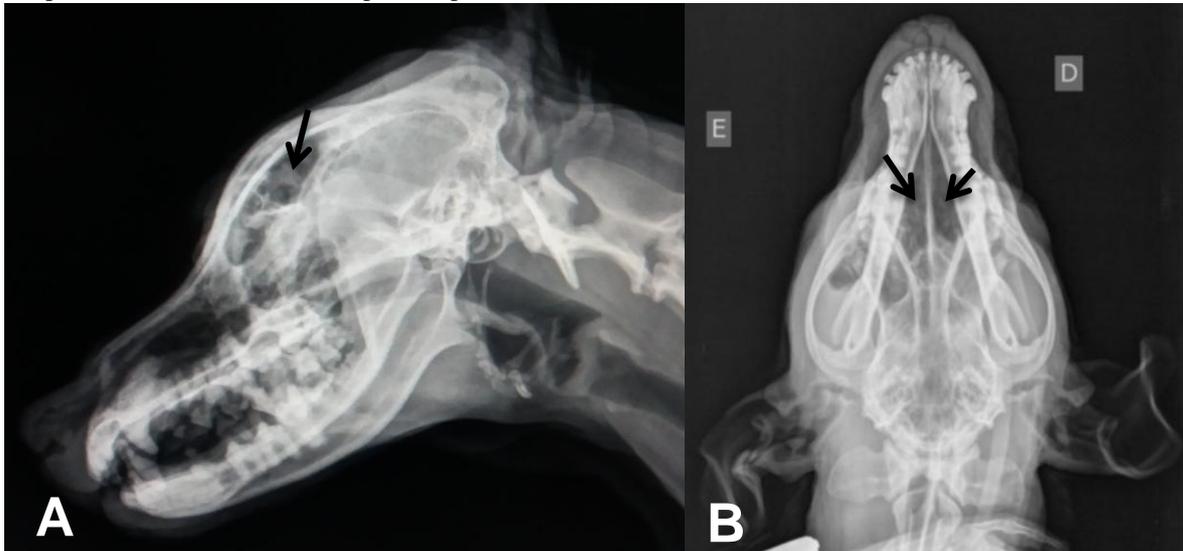
Figura 6 – Cadela, SRD, 10 anos com rinite fúngica apresentando quemose.



Fonte: Daniela da Silva Maria.

Figura 7 - Radiografia de face de canino com rinite fúngica, realizada 50 dias após início do tratamento.

A. Projeção laterolateral direita: moderada a acentuada opacificação de seios frontais laterais e mediais (seta).
 B. Projeção dorsoventral: moderada opacificação da cavidade nasal (setas). Septo nasal, articulações temporomandibulares e bulas timpânicas preservadas.



Fonte: Serviço de diagnóstico por imagem HCV-UFRGS.

Sob sedação, foi colocada sonda esofágica. Também foi realizada coleta de secreção mucopurulenta por meio da punção do aumento de volume localizado em região de palato mole. Este material foi enviado para culturas fúngica e bacteriana e análise citológica. Além disso foram coletadas amostras de linfonodo submandibular esquerdo, que apresentava-se aumentado, através de biópsia aspirativa por agulha fina para análise citológica.

Na análise citológica da secreção havia adequada celularidade composta por acentuada quantidade de neutrófilos íntegros e degenerados, fibrina e células necróticas. Observou-se, frequentemente, intra e extracitoplasmaticamente, acentuada quantidade de bactérias cocoides e ocasionais bastonetes. Em fundo de lâmina havia acentuada quantidade de debris celulares, evidenciando uma inflamação fibrinossupurativa bacteriana. A análise do linfonodo submandibular esquerdo apresentou adequada celularidade composta por população heterogênea de linfócitos (pequenos, médios e grandes), com predomínio de pequenos (85%), além de acentuada quantidade de neutrófilos íntegros e degenerados, e moderada de macrófagos e plasmócitos. Em fundo de lâmina havia acentuada quantidade de corpúsculos linfoglandulares e conteúdo plasmático, tendo como diagnóstico uma linfadenite neutrofílica e hiperplasia reacional. A análise da cultura bacteriana mostrou crescimento de bactérias dos gêneros *Proteus spp.* e *Escherichia coli*. com resultado de antibiograma multirresistente. E na cultura fúngica crescimento de *Penicillium spp.*

Dois dias após a internação a paciente apresentou líquido livre em cavidade abdominal e foi necessária realização de celiotomia exploratória. Durante o procedimento evidenciou-se

rompimento do estômago e foi realizada coleta e análise do líquido presente na cavidade. O resultado da análise do líquido abdominal foi consistente com exsudato séptico, com raras bactérias em forma de cocos agrupadas extracelular e raras estruturas ovais leveduriformes sugestivas de origem fúngica.

A paciente sofreu uma parada cardiorrespiratória durante o procedimento cirúrgico e foi a óbito. Na necropsia, macroscopicamente, em cavidade abdominal, havia hiperemia difusa e acentuada do peritônio parietal e visceral e do omento (Figura 8). No estômago, notou-se uma área focalmente extensa de ulceração e perfuração completa da parede gástrica, medindo cerca de 7cm de diâmetro e apresentando bordos acentuadamente elevados, irregulares e esbranquiçadas (Figura 9 A). Na abertura do estômago, próxima à região do cárdia, uma área elevada e circular, medindo cerca de 6cm de diâmetro contígua à ulceração/perfuração. Essa área era esbranquiçada, macia e apresentava áreas friáveis. Duas áreas semelhantes, não ulceradas, medindo cerca de 3 e 2cm de diâmetro foram observadas em mucosa estomacal próximo ao piloro (Figura 9 B).

Na secção longitudinal da cabeça, notou-se acentuada destruição do septo nasal e cornetos. Havia, ainda moderada quantidade de secreção pastosa esverdeada e restos irregulares e friáveis de tecido recobrimdo os ossos da cavidade nasal (Figura 10). Secreção semelhante era observada de maneira acentuada nos seios frontais e invadindo à órbita ocular esquerda circundando o globo.

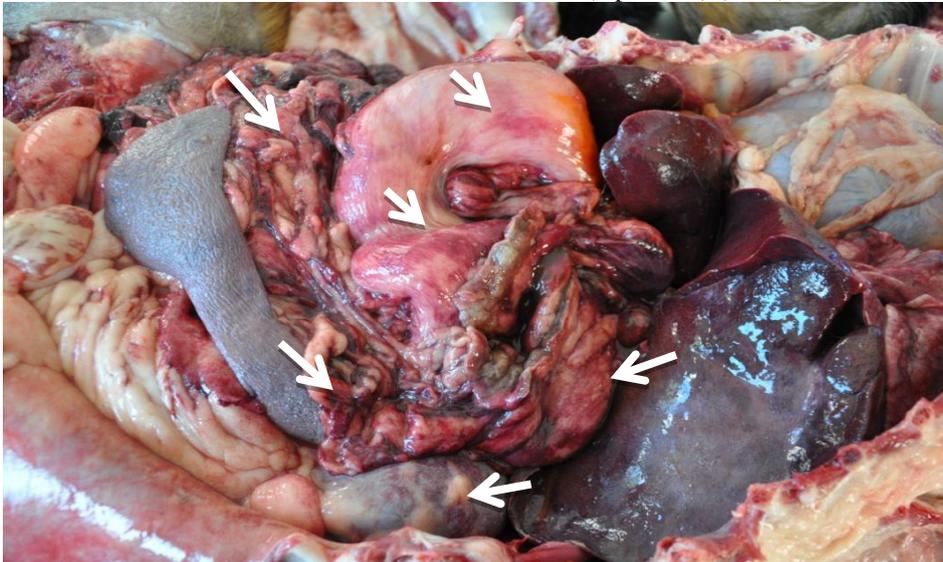
Na avaliação histológica do estômago havia áreas multifocais de acentuada necrose e ulceração da mucosa, associadas à deposição de fibrina, infiltrado inflamatório de neutrófilos e em menor número de linfócitos e macrófagos. Nas camadas submucosa, muscular e serosa, observou-se acentuada proliferação de tecido conjuntivo fibrovascular e colágeno bem diferenciado. Ainda, havia área focal nodular, obliterando a arquitetura tecidual, de infiltrado inflamatório de linfócitos e menor número de plasmócitos em camada mucosa, estendendo-se a submucosa.

Na cavidade nasal e seio frontal havia, de maneira multifocal acentuada, áreas de necrose, deposição de fibrina, hemorragia e infiltrado inflamatório majoritariamente de neutrófilos e menor número de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, se estendendo da mucosa à submucosa e entremeando o tecido ósseo adjacente. Os restos irregulares e friáveis de tecido encontrados recobrimdo os ossos caracterizavam-se por acentuada necrose associada à numerosas figuras negativas compatíveis com hifas fúngicas. A avaliação morfológica da maioria das estruturas fúngicas foi comprometida por sobreposição e necrose do tecido adjacente. Em regiões onde as hifas estavam dispostas de maneira esparsa, estas apresentavam

ramificação dicotômica e paredes paralelas, sem septos visíveis e algumas dilatações terminais. Em meio à necrose, haviam numerosos agregados bacterianos cocoides basofílicos e moderado infiltrado inflamatório neutrofílico. No olho esquerdo notou-se, circundando os anexos oftálmicos e a musculatura do globo ocular áreas multifocais de acentuada necrose, deposição de fibrina, infiltrado inflamatório predominantemente de neutrófilos e discreta trombose.

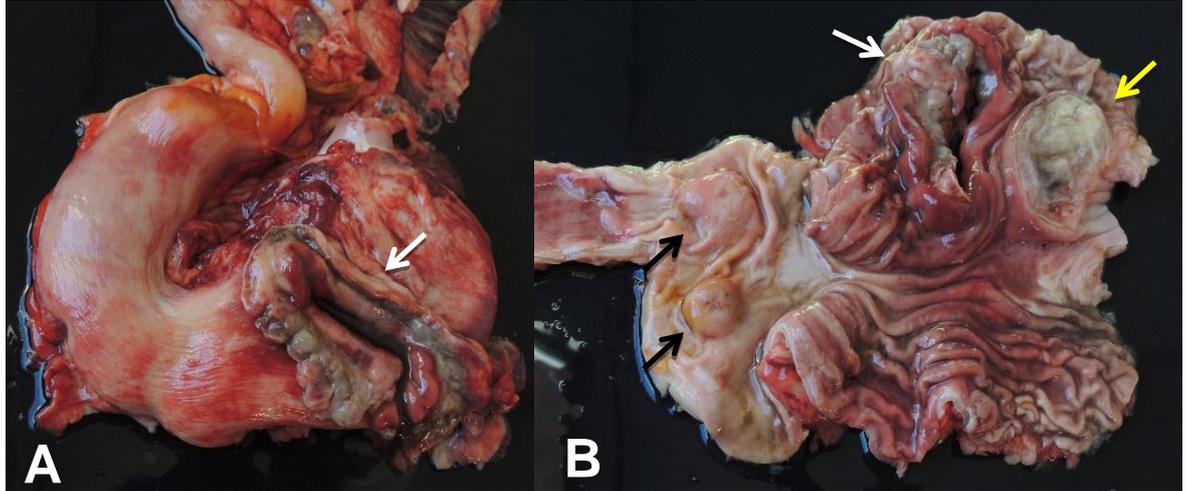
Adicionalmente a técnica histoquímica de metenamina de prata de Grocott foi empregada nas amostras da cavidade nasal e seio frontal e do estômago, demonstrando grande quantidade de estruturas fúngicas do trato respiratório superior e negativa do trato digestivo. O aspecto morfológico das hifas aliadas a coloração acastanhada dos conídios favorecem o diagnóstico de rinite fúngica por *Pseudallescheria boydii*. Todavia, o cultivo e isolamento do agente necessários para comprovar tal possibilidade não foram realizados. O diagnóstico final da *causa mortis* foi peritonite secundária à ulcera gástrica perfurada e rinite fúngica e bacteriana.

Figura 8 - Cavidade abdominal durante procedimento de necrópsia de canino, 10 anos, com rinite fúngica. É possível visualizar, de maneira difusa e acentuada, que a serosa de vísceras e o omento encontravam-se avermelhados (hiperemia) (setas).



Fonte: Setor de Patologia Veterinária UFRGS.

Figura 9 - Estômago de um canino, 10 anos, com rinite fúngica. A. ulceração e perfuração medindo cerca de 7 cm de diâmetro em porção média, na curvatura maior, apresentando os bordos acentuadamente elevados, irregulares e esbranquiçados (seta). B. Abertura do estômago. Seta branca: imagem da perfuração. Seta amarela: área elevada e circular, medindo cerca de 6 cm de diâmetro e associada à ulceração, próxima à região cárdia. Setas pretas: duas áreas de lesão tumoral esclerosante, semelhantes às áreas ulceradas, medindo cerca de 3 e 2 cm de diâmetro em mucosa estomacal próximo ao piloro.



Fonte: Setor de Patologia Veterinária UFRGS.

Figura 10 - Imagem de necropsia de secção longitudinal da cabeça de um canino, 10 anos, com rinite fúngica e bacteriana secundária. Acentuada destruição do septo nasal e cornetos (seta preta). Moderada quantidade de secreção pastosa esverdeada e restos irregulares e frágeis de tecido recobrimo os ossos da cavidade nasal e preenchendo os seios frontais (seta branca).



Fonte: Setor de Patologia Veterinária UFRGS.

4 DISCUSSÃO

O presente relato trata de um caso de rinite fúngica crônica em uma cadela. A idade em que o animal se encontrava no momento da manifestação da doença e as lesões encontradas condizem com dados da literatura. Segundo NELSON; COUTO (2015); ZONDERLAND *et al.* (2002) os animais acometidos, são, geralmente, cães adultos jovens a cães de meia idade, apresentando secreção crônica na forma mucoide, mucopurulenta com ou sem hemorragia, ou purulenta hemorrágica, dor nasal, ulceração e narinas despigmentadas, com a secreção iniciando, geralmente, com apresentação unilateral e progredindo para envolvimento bilateral, além de poder apresentar também depressão e diminuição do apetite. Segundo SHARMAN *et al.*(2012); SHARP; SULLIVAN; HARVEY (1992); DAY; PEETERS; CLERCX (2015), essa perda de pigmentação das narinas ocorre frequentemente em casos de aspergilose, em decorrência da liberação de toxinas fúngicas na secreção nasal. Portanto, apesar dos fungos encontrados na secreção nasal da cadela do presente relato não confirmar o *Aspergillus* sp., acredita-se que as toxinas liberadas pelos fungos envolvidos possam ter sido as responsáveis pela despigmentação nasal. Ainda, a cadela apesar de SRD era mesaticefálica, corroborando a literatura a qual cita uma prevalência maior nestes animais (COHN, 2020).

Exames complementares foram realizados para o estadiamento da doença, e através da rinoscopia, que é considerada a principal ferramenta diagnóstica, foi possível a coleta de amostras para histopatologia e culturas fúngica e bacteriana, juntamente com a possibilidade da visualização de placas fúngicas, e a confirmação diagnóstica foi realizada através da histopatologia, conforme a literatura (ZONDERLAND *et al.*, 2002; SAUNDERS *et al.*, 2004; GREENE, 2015; COHN, 2020).

A realização das radiografias precedeu a rinoscopia, como indicado por PEETERS; CLERCX, 2007; GREENE, 2015; COHN, 2020, visto que esta causa hemorragia, que pode alterar o resultado das imagens. Ela se mostrou um exame satisfatório e elucidativo com valor diagnóstico importante quando aliado as demais técnicas empregadas na condução desse caso.

A cultura bacteriana apresentou crescimento da bactéria *Klebsiella spp.*, com antibiograma multirresistente. Segundo Souza *et al.*, 2019, esta é uma bactéria gram-negativa comensal do trato respiratório superior e tem a habilidade de desenvolver mecanismos de resistência enzimáticos, sendo responsável por infecções resistentes. Na cultura fúngica houve crescimento de *Microsporum canis*, que é o dermatófito zoofílico mais isolado de cães e gatos, devido ao fato de ser adaptado ao tecido do animal, sendo queratofílico (RHODES;

WERNER, 2014). Não há descrito na literatura casos de rinite fúngica causada por este agente fúngico em cães.

O tratamento preconizado foi doxiciclina para o tratamento da infecção secundária, devido este antibiótico ser uma das recomendações para infecções do trato respiratório superior (LAPPIN *et al.*, 2017) e, após este período, o itraconazol. O itraconazol faz parte do grupo de triazólicos e é indicado como terapia oral de infecções fúngicas (MARTINEZ, 2006; PIMENTEL *et al.*, 2017). As técnicas não invasivas utilizando o tratamento tópico com enilconazol ou clotrimazol, relatadas na literatura, (DENNING *et al.*, 2002; JOHNSON; KAUFFMAN, 2003; PEETERS; CLERCX, 2007; NELSON; COUTO, 2015) têm boa resposta após o desbridamento das placas fúngicas, porém não foi possível sua utilização, no presente relato, devido a dificuldade de compra dessas medicações.

Após duas semanas do início do tratamento antifúngico a paciente foi atendida com suspeita de intoxicação por hipoclorito de sódio. Devido a piora do quadro da rinite foram coletadas novamente amostras para culturas bacteriana e fúngica. Houve crescimento de bactérias dos gêneros *Proteus spp.* e *Escherichia coli* com resultado de antibiograma multirresistente. Estas bactérias são aeróbias gram-negativas comensais do trato respiratório superior (SOUSA *et al.*, 2019). Na cultura fúngica houve crescimento de *Penicillium spp.* O gênero *Penicillium spp.* é descrito como causa de rinite fúngica, porém é considerado de ocorrência rara causando essa enfermidade em cães, que pode ser justificado pelo fato do *Penicillium* e o *Aspergillus* serem indistinguíveis, a não ser pela aparência microscópica dos conidióforos, ou pela sua caracterização molecular (SHARP N; HARVEY; SULLIVAN, 1991; OSTRZESZEWICZ; SAPIERZYŃSKI, 2015; GREENE, 2015) a qual, esta última não foi realizada.

O uso de itraconazol tem como principais efeitos adversos alterações gastrintestinal, hepatotoxicidade com aumento das concentrações plasmáticas das enzimas fosfatase alcalina e aminotransferase, hipersensibilidade e anorexia (NOBRE *et al.*, 2002; BOCARDO *et al.*, 2008 *apud* PIMENTEL *et al.*, 2017). Esses efeitos adversos, juntamente com o efeito corrosivo do hipoclorito de sódio podem ter corroborado a formação e ruptura da úlcera gástrica, causando o óbito do animal.

Na análise *post-mortem* foi realizado exame histoquímico de metenamina de prata de Grocott com amostras da cavidade nasal e seio frontal, que mostraram grande quantidade de estruturas fúngicas com aspecto morfológico das hifas fúngicas compatíveis com o agente fúngico *Pseudallescheria boydii*. O complexo de espécies *Pseudallescheria boydii* raramente é relatado como causa de doença nasal em cães, mas pode ser facilmente confundido com

Aspergillus spp. devido à apresentação clínica e características morfológicas semelhantes na histopatologia (BRUSKIEWICZ; CRAWFORD-JAKUBIAK, 2011).

5 CONCLUSÃO

A rinite fúngica é uma importante causa de rinorreia crônica e é responsável por até 1/3 das afecções da cavidade nasal de cães e deve sempre ser incluída como diagnóstico diferencial nas doenças crônicas de via respiratória superior. A rinoscopia para coleta de amostras e subsequente estudo microscópico é essencial para o diagnóstico definitivo da patologia. Além disso, múltiplos fungos foram incriminados como agentes etiológicos deste relato, tanto a partir de isolamento (*Microsporum canis*, *Penicillium*), quanto dos aspectos morfológicos (*Pseudallescheria boydii*). Isso demonstra a importância da correlação do isolamento e da identificação do agente por diferentes técnicas (como moleculares, por exemplo) e as características morfológicas observadas nos casos de rinite fúngica.

REFERÊNCIAS

- AULER, F. A. B. *et al.* Auxílio da tomografia computadorizada e da rinoscopia no diagnóstico das afecções nasais de cães: revisão. **Rev. Acad., Ciênc. Agrár. Ambient.**, Curitiba, v. 9, n. 3, p. 239-245, 2011.
- AULER, F. A. B. *et al.* Tomography, radiography, and rhinoscopy in diagnosis of benign and malignant lesions affecting the nasal cavity and paranasal sinuses in dogs: comparative study. **Top Companion Anim Med.**, v.30, p. 39-42, 2015.
- BOCARD, M. *et al.* Antifungicos na oftalmologia em equinos. **Revista Científica eletrônica de Medicina veterinária**. n.11, 2008 *apud* PIMENTEL, S. P. *et al.* Complicações do uso do Itraconazol – Revisão. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 5, n. 2, p. 191-193, 2017.
- BURK, R. L. Computed tomographic imaging of nasal disease in 100 dogs. **Vet Radiol Ultrasound**, v. 33, p. 177–180, 1992.
- BRUSKIEWICZ, K.; CRAWFORD-JAKUBIAK, M. *Pseudallescheria boydii* Species Complex Fungal Rhinitis and Sinusitis in a Dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 47, p. 365-369, 2011.
- CHEN, A.; SOBEL, J. D. Emerging azole antifungals. **Expert Opin. Emerg. Drugs**. v.10, p.21-33, 2005.
- CODNER, E. C. *et al.* Comparison of computed tomography with radiography as a noninvasive diagnostic technique for chronic nasal disease in dogs. **J Am Vet Med Assoc**, v. 202, p. 1106–1110, 1993.
- COHN, L. A. Canine nasal disease - an update. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 50, p. 359-374, USA, 2020.
- DAY, M. J.; PEETERS, D. ; CLERCX, C. Aspergilose-Penicilose sinonasal canina. In: GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

DENNING D. W. *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. **Clin Infect Dis.**, v 34. 563-571, 2002.

DIAKEMA, D. J. *et al.* Activities of caspofungin, itraconazole, posaconazole, ravuconazole, voriconazole, and amphotericin B against 448 recent clinical isolates of filamentous fungi. **J Clin Microbiol.**, v. 41, p. 3623-3626, 2003.

ELAD, D. Infections caused by fungi of the *Scedosporium/Pseudallescheria* complex in veterinary species. **The Veterinary Journal**, v. 187, p. 33-41, 2011.

FOY, D.S.; TREPANIER, L.A. Antifungal Treatment of Small Animal Veterinary Patients. **Vet Clin Small Anim**, Elsevier, v.40, p. 1171-1188, 2010.

JOHNSON L. R. *et al.* Results of rhinoscopy alone or in conjunction with sinuscopy in dogs with aspergillosis:46 cases (2001-2004). **J Am Vet Med Assoc**, v. 228, p. 738-742, 2006.

JOHNSON L. B., KAUFFMAN C.A.. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. **Clin Infect Dis.**, v. 36, p. 630-637, 2003.

LAPPIN, M. R. *et al.* Antimicrobial use Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 31, p. 279-294, 2017.

LATGÉ J. P.; CHAMILOS G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, p. 75, 2020.

LEFEBVRE, J; KUEHN, N. F.; WORTINGER, A. Computed tomography as an aid in the diagnosis of chronic nasal disease in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v.46, p.380-385, 2005.

MATHEWS, K. G. *et al.* Comparison of topical administration of clotrimazole through surgically placed versus non surgically placed catheters for treatment of nasal aspergillosis in dogs: 60 cases (1990–1996). **J Am Vet Med Assoc**, v. 213, p. 501–506, 1998.

MATHEWS, K. G. *et al.* Computed tomographic assessment of non-invasive intranasal infusions in dogs with fungal rhinitis. **Vet Surg**, v. 25, p. 309-319, 1996.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **J Bras Pneumol.**, v. 32, p. 449-460, 2006.

MELER, E.; DUNN, M.; LECUYER, M. A retrospective study of canine persistent nasal disease: 80 cases (1998-2003). **The Canadian Veterinary Journal**, v. 49, p. 71-76, 2008.

MOREIRA, M.I.M.C.G. Azóis: Farmacologia e interações medicamentosas, 2010. 65p. TCC (trabalho de conclusão de curso) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2010.

NELSON, R. W.; COUTO, G. C. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

NOBRE, M. O. N. *et al.* Drogas antifúngicas para pequenos e grandes animais. **Ciência rural, Santa Maria**, v.32, n.1, p.175-184, 2002.

OSTRZESZEWICZ, M.; SAPIERZYŃSKI R. Fungal rhinitis in dogs. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 18, n. 4, p. 683–688, 2015.

PEETERS, D.; DAY, M. J.; CLERCX, C. An immunohistochemical study of canine nasal aspergillosis. **J Comp Pathol**, v. 132, p. 283-288, 2005.

PEETERS, D.; CLERCX, C. Update on canine sinonasal Aspergillosis. **Veterinary clinics Small Animal Practice**, v. 37, p. 901-916, 2007.

PIMENTEL, S. P. *et al.* Complicações do uso do Itraconazol – Revisão. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 5, n. 2, p. 191-193, 2017.

RAINER J. *et al.* Molecular variability of *Pseudallescheria boydii*, a neurotropic opportunist. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, p. 3267-3273, 2000.

RHODES, K. H.; WERNER, A. H. **Dermatologia em pequenos animais**. 2. ed. São Paulo: ROCA, 2014.

SANCHES, P. P.; COUTINHO, S. D. Aspergilose em cães - revisão. **Rev Inst Ciênc Saúde**, v. 25, p. 391-397, 2007.

SAUNDERS, J. H., VAN BREE, H.. Comparison of radiography and computed tomography for the diagnosis of canine nasal aspergillosis. **Vet Radiol Ultrasound**, v, 44, p. 414-419, 2003.

SAUNDERS, J. H. *et al.* Radiographic, magnetic resonance imaging, computed tomographic, and rhinoscopic features of nasal aspergillosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, n. 11, p. 1703-1712, 2004.

SHARMAN, M. *et al.* Clotrimazole and enilconazole distribution within the frontal sinuses and nasal cavity of nine dogs with sinonasal aspergillosis. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, p. 161-167, 2012.

SHARP N. J. H.; HARVEY C. E.; SULLIVAN M. Canine nasal aspergillosis and penicilliosis. **Compend Cont Educ Pract Vet**, v. 13, p. 41-49, 1991.

SHARP, N. J. H., HARVEY, C. E., OBRIEN, J. A. Treatment of canine nasal aspergillosis penicilliosis with fluconazole. **J Small Anim Pract**, v. 32, p. 513-516, 1991.

SHARP N. J. H.; SULLIVAN M.; HARVEY C. E. Treatment of canine nasal aspergillosis. **In Pract**, v. 14, p. 27-31, 1992.

SOUSA, A. T. H. I. *et al.* Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.71, n.2, p.584-593, 2019.

TARRAND, J. J. *et al.* *Aspergillus* hyphae in infected tissue: evidence of physiologic adaptation and effect on culture recovery. **J Clin Microbiol**, v. 43, p. 382–386, 2005.

TASKER, S. *et al.* Aetiology and diagnosis of persistent nasal disease in the dog: a retrospective study of 42 cases. **Journal of Small Animal Practice**, v.40, p. 473-478, 1999.

TAVARES, W.. Azóis antifúngicos. **Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos**. São Paulo: Atheneu, p. 869-86, 2001.

TULESKI, G. L. R. Rinoscopia como técnica diagnóstica e terapêutica da aspergilose nasal canina. **Veterinária em Foco**, v.9, n.1, 2011.

VISAGIE, J. *et al.* Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. **Studies in Mycology**, v. 78, p. 343-371, 2014.

WINDSOR, R. C.; JOHNSON, L. R. Canine Chronic Inflammatory Rhinitis. **Small Animal Practice**, v. 21, p. 76-81, 2006.

YOSHITOSHI F. N. **Contribuição ao estudo da rinoscopia na avaliação de afecções nasais no cão**. 2003. 136 f. Tese (Mestrado em Cirurgia Médica Veterinária) - Universidade de São Paulo - USP, São Paulo, 2003.

ŽMUDZKA M.; LECHOWSKI R. Nasal cavities aspergillosis. **Mikologia Lek**, v. 15, p. 236-238, 2008.

ZONDERLAND, J. L. *et al.* Intranasal infusion of enilconazole for treatment of sinonasal aspergillosis in dogs. **J Am Vet Assoc**, v. 221, p. 1421-1425, 2002.