



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE MEDICINA VETERINÁRIA**

EMILLE KAROLINE MARQUES RIBEIRO

**METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E
PERSPECTIVAS DA ESPOROTRICOSE FELINA NO BRASIL -
REVISÃO DE LITERATURA**

BRASÍLIA - DF

2021

EMILLE KAROLINE MARQUES RIBEIRO

**METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS DA
ESPOROTRICOSE FELINA NO BRASIL - REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, para
obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária.

Orientador: Professor MSc. Lucas Edel Donato

**BRASÍLIA - DF
2021**

**METODOLOGIAS DE DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS DA
ESPOROTRICOSE FELINA NO BRASIL - REVISÃO DE LITERATURA**

Revisão de literatura apresentada à
Faculdade de Ciências da Educação e
Saúde para obtenção do grau de bacharel
em Medicina Veterinária.

Brasília, 21 de Junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof. MSc. Lucas Edel Donato

Prof. Dra. Marina Zimmermann Galvão

Dr. Edvar Yuri Schubach

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe Elis, por todo o apoio emocional e financeiro que sempre me deu, por sempre acreditar em mim e nos meus sonhos, me incentivando e dando suporte nos momentos difíceis.

A minha irmã Ellen, pelo apoio e momentos de descontração.

Ao meu padrasto Eduardo.

As amigas que a graduação me deu e que pretendo levar para a vida, Nathalia, Beatriz, Jennifer e Isabella. Obrigada por todo o apoio mútuo durante os estudos para as provas, trabalhos e TCC, sem vocês teria sido mais difícil.

Ao professor e orientador MSc. Lucas Edel, por todo o suporte, compreensão, paciência, incentivo e disposição em orientar. Não poderia ter escolhido um orientador melhor.

A médica veterinária Dra. Tatiana Brasil, pela confiança e oportunidade de estágio. Obrigada pelos ensinamentos, pela paciência em me explicar cada detalhe de qualquer procedimento, e pela inspiração.

Aos meus amigos que mesmo de longe sempre estiveram presentes, por ligação, vídeo chamada, filmes à distância. Obrigada pelos momentos de alívio e risadas.

A minha preciosa gatinha de estimação Duda, que lutou bravamente contra a Felv por 8 anos. Minha maior saudade, privilégio e incentivo para entrar no curso. Obrigada pelo grude durante os estudos, pela companhia, ronronados e sonecas. Ainda bem que nos encontramos. Espero que você esteja descansando lindamente no paraíso dos bichinhos, te amo infinito.

Aos meus gatos Coraline, Olívia, Samuel, Margot e Lylo, por todo carinho e companhia.

Aos animais do biotério e todos os animais que já passaram pela minha vida e ainda irão passar, principalmente aos “invisíveis” e abandonados e que diariamente sofrem violência sem conseguir pedir ajuda. Espero de certa forma poder mudar um pouco essa realidade.

LISTA DE ABREVIações

CFM Concentração Fungicida Mínima

CFMV Conselho Federal de Medicina Veterinária

CIM Concentração Inibitória Mínima

ELISA Ensaio imunoenzimático

ETF Esporotricose de Transmissão Felina

FeLV Vírus da Leucemia Felina

FIV Vírus da Imunodeficiência Felina

GMS Metenamina de prata de Grocott-Gomori

GTM Grupo Técnico de Vigilância e Controle das Micoses Sistêmicas

HE Hematoxilina-Eosina

L3 Lesões em 3 ou mais locais não contíguos

MAPA Ministério da Agricultura e Abastecimento

MMA Ministério do Meio Ambiente

MS Ministério da Saúde

PAAF Punção Aspirativa por Agulha Fina

PAS Periódico de Schiff

PCR Proteína C Reativa

PNAAF Punção Não Aspirativa por Agulha Fina

RV Razão de Verossimilhança

SBMT Sociedade Brasileira de Medicina Tropical

SsCBF Antígeno específico de *Sporothrix schenckii*

VPN Valor Preditivo Negativo

VPP Valor Preditivo Positivo

RESUMO

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, com o objetivo de descrever as metodologias de diagnósticos e os tratamentos utilizados atualmente, perspectivas e desafios da esporotricose felina no Brasil, trazendo alguns estudos recentes sobre o que há de novo. A metodologia foi baseada em buscas em bases de dados como PUBMED, LILACS, EMBASE, SCIELO e COCHRANE. Também foram coletadas algumas informações em jornais eletrônicos e sites. A revisão foi realizada utilizando os descritores "Esporotricose; Diagnóstico; Tratamento; Gatos; Epidemiologia; Brasil". Todos os métodos diagnósticos possuem vantagens e desvantagens, devendo o profissional de saúde avaliar qual trará resultados mais rápidos em situações de surtos, quando não for possível utilizar o diagnóstico considerado padrão ouro, devido ao tempo necessário para obtenção do resultado e a necessidade de iniciar o tratamento o quanto antes. O fármaco de escolha é o itraconazol, podendo ser associado a outros fármacos de acordo com o quadro clínico e situação de cada paciente. A transmissão da esporotricose por gatos tende a crescer, devido a falta de programas e ações que possam controlar a doença à nível nacional.

Palavras-chave: Esporotricose; Diagnóstico; Tratamento; Gatos; Epidemiologia; Brasil.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 METODOLOGIA	6
3 REVISÃO	7
3.1 Esporotricose no mundo.....	7
3.2 Esporotricose no Brasil.....	8
3.3 Diagnósticos.....	10
3.4 Tratamentos	16
3.5 Perspectivas da esporotricose felina no Brasil.....	23
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma doença endêmica no Brasil, e é considerada uma micose subcutânea de evolução subaguda ou crônica, causada por um fungo dimórfico (termorregulável), geofílico e sapróbio, do gênero *Sporothrix*. Possui ampla distribuição no meio ambiente e está presente em todo o mundo, sendo mais comum em zonas temperadas a tropicais (BAZZI et al, 2016). As espécies mais importantes desse complexo são *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. luriei* e *S. pallida*. Entretanto as mais relevantes clinicamente são *S. schenckii*, *S. brasiliensis* e *S. globosa*, sendo a *S. schenckii* a principal espécie associada a doença, e a *S. brasiliensis* a mais virulenta, estando mais relacionada a infecção em gatos, apresentando maior virulência durante epizootias e potencial de transmissão zoonótica (BEZERRA et al, 2018). Em temperatura ambiente (25 - 28°C), o fungo apresenta uma fase saprofítica do micélio, e uma fase patogênica de levedura em uma temperatura de 36 - 37°C (GREMIÃO et al, 2017).

Em 1898, Benjamin Schenk descreveu pela primeira vez o fungo *Sporothrix schenckii* em um homem de 36 anos (SCHENCK, 1898). Já em 1907, no Brasil, pela primeira vez, foi descrita por Lutz e Splendore a infecção natural em ratos (LUTZ & SPLENDORE, 1907). Em 1952 foi reportado o primeiro caso de transmissão zoonótica nos Estados Unidos. Em 1955, o primeiro caso de transmissão zoonótica foi reportado no Brasil. Em 1998 ocorreu o primeiro surto de esporotricose felina no Rio de Janeiro. Em 2007, a *Sporothrix brasiliensis* foi descrita. Em 2013, foi identificada uma alta prevalência de *S. brasiliensis* durante os surtos de esporotricose felina no Brasil. A partir de 2015, os surtos começaram a ocorrer no Sul e Sudeste brasileiro, já em 2019 passou a avançar para o Nordeste brasileiro (RODRIGUES et al, 2020).

A *Sporothrix schenckii* possui virulência moderada em animais, já a *S. brasiliensis* é mais virulenta, sendo associada a formas clínicas graves da doença. (BEZERRA et al, 2018).

No passado a esporotricose era conhecida como “micose do jardineiro ou da roseira”, por apresentar alto risco aos trabalhadores que manipulam solo, plantas ou matéria orgânica (BAZZI, 2016; OROFINO et al, 2017).

Humanos adquirem essa micose através da implantação subcutânea do fungo por meio de inoculação traumática na pele (CHAKRABARTI et al, 2014), por manipulação de plantas, solo, matéria orgânica em decomposição, espinhos de

plantas, musgos (BAZZI et al, 2016), madeira, cascas de árvores, grama, folhas secas, mordedura e arranhadura de gatos com a presença do fungo (SCHUBACH et al, 2006), e com menor frequência por inalação (GREMIÃO et al, 2016). Já em gatos a infecção ocorre por inoculação traumática e por vias inalatórias (SCHUBACH, 2006).

A transmissão de humano para humano, por *S. brasiliensis*, nunca foi documentada, sendo raro por *S. brasiliensis*. Porém, mesmo que infrequente, é possível quando ocorrem interações diárias envolvendo o contato direto com lesões, sugerindo que os humanos não tem papel importante na história natural da *Sporothrix spp.*, sendo essa feita exclusivamente por rotas zoonóticas e ambientais (ROSSOW et al, 2020).

Várias espécies animais podem ser acometidas, entre elas caninos, felinos, bovinos, equinos, camelos, suínos, primatas, humanos (ALMEIDA et al 2018), tatus, hamsters, chimpanzés, pássaros e papagaios (BAZZI et al, 2016; CHAKRABARTI et al, 2014), além desses animais o fungo também já foi isolado em peixes e golfinhos (HADDAD et al, 2002; MIGAKI et al, 1978). A transmissão zoonótica é realizada por meio de mordidas ou arranhões desses animais, principalmente gatos, sendo essa a espécie mais afetada e importante na epidemiologia da doença, já que podem carrear uma grande quantidade de levedura nas lesões, e o agente etiológico nas unhas e cavidade oral (BAZZI, 2016; REIS et al, 2012).

As lesões mais comuns em gatos são nódulos firmes subcutâneos, principalmente localizados na região da cabeça e região nasal (GREMIÃO et al, 2021). Outros sinais clínicos extracutâneos e respiratórios são espirros, secreção nasal, dispneia, linfadenomegalia, e outros sinais clínicos gerais como anorexia, vômito, tosse, desidratação, febre e emagrecimento. O período de incubação é de 14 dias, podendo se estender por meses (GREENE et al, 2015).

Os principais métodos para diagnosticar a esporotricose em gatos são: cultura fúngica, citopatológico, histopatológico e imunohistoquímico (mais utilizado em pesquisas) (NAKASU et al, 2021). Já existem estudos mostrando que o PCR também é um método útil (GONSALES et al, 2020).

O diagnóstico tem como padrão ouro a cultura fúngica, que permite o isolamento do *Sporothrix*. Esse método é realizado após coleta de amostras de lesões da pele, swab de secreções e biópsia de lesões (GONSALES et al, 2019). Entretanto, o resultado é demorado (NAKASU et al, 2021).

O citopatológico é útil na triagem de pacientes e na rotina clínica, apresentando alta sensibilidade (SILVA, Jéssica, 2011). É um método barato, rápido, e de grande utilidade quando a realização da cultura fúngica não é possível (PEREIRA et al, 2011).

A histopatologia é utilizada para identificar o infiltrado inflamatório, por meio da coloração hematoxilina e eosina (HE), e identificação das estruturas fúngicas, pelas técnicas utilizando ácido periódico de Schiff (PAS) ou metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS). Possui alta sensibilidade (LARSSON et al, 2011).

A Imunohistoquímica não é tão comum na rotina clínica, sendo mais usada dentro das pesquisas. Porém, é uma técnica útil, que melhora a sensibilidade do histopatológico quando associados, além de agregar nos casos em que a carga fúngica é baixa, ao detectar e avaliar antígenos e sua interação no tecido. Há poucos relatos do uso em gatos, mas em 2018 foi publicado um estudo que avaliou sua sensibilidade (SILVA, JN, 2018).

O PCR direto de lesões sugestivas de esporotricose em gatos se mostrou um bom método para identificar e confirmar as espécies de *Sporothrix* envolvidas. Apresentando bons resultados quando comparado com a cultura fúngica. (GONSALES et al, 2020).

O teste ELISA(ensaio imunoenzimático) para detecção de anticorpos específicos de *S. schenckii* se mostrou uma boa ferramenta de triagem para esporotricose felina. Possui vantagens como: baixo custo, rapidez para realização e fácil interpretação (FERNANDES et al, 2011)

Os derivados azólicos são mais usados para tratar a esporotricose (ROSA et al, 2017). Entretanto, a terapia nesses animais continua um desafio, devido a pouca quantidade de antifúngicos disponíveis no mercado, além dos casos refratários a esses antifúngicos (NAKASU et al, 2021). Existem alguns fatores limitantes no tratamento, como: tempo longo de tratamento, o que requer alto custo, dificuldade em manter esses animais dentro de casa, receio de algum membro da família contrair a doença e abandonos (REIS, 2011).

O itraconazol é o antifúngico de escolha para o tratamento, é utilizado para remissão de lesões cutâneas. O fármaco deve ser administrado por pelo menos 2 meses, e mesmo após a cicatrização das feridas, o tratamento deve permanecer por até 1 mês (ROSA et al, 2017).

O cetoconazol é usado quando somente o itraconazol não é suficiente em alguns casos (ROSA et al, 2012). O fármaco apresenta alta toxicidade para o fígado, sendo necessário monitorá-lo durante o tratamento (REIS, 2011).

O fluconazol é usado quando há comprometimento do sistema nervoso central, por possuir ótima penetrabilidade no líquido (ROSA, et al, 2017).

Para os pacientes que não respondem bem ao itraconazol, o iodeto de potássio via oral é uma alternativa, podendo ser associado a outros fármacos. O medicamento possui boa eficácia, e baixo custo comparado ao itraconazol (REIS, 2011).

A Anfotericina B é recomendada em formas disseminadas da doença (LITTLE, 2016). A Anfotericina B intralesional associada com antifúngico oral se mostrou mais eficaz do que administrar um antifúngico isoladamente, reduzindo tempo de tratamento e quantidade cumulativa (GREMIÃO et al, 2011).

A eficácia e segurança da miltefosina já foi avaliada no tratamento de gatos com esporotricose refratária ao itraconazol, porém os animais tratados não obtiveram melhora nos sinais clínicos (SILVA, Francine et al, 2018).

A termoterapia pela hipotermia é eficaz ao reduzir as lesões cutâneas. Porém, a aplicação é difícil, levando em conta a cooperação dos pacientes, não sendo utilizada com frequência na medicina veterinária (SOUZA et al, 2015).

A cirurgia como tratamento, também é uma opção quando há falência do tratamento tradicional. Entretanto, só é viável se a lesão estiver em um local acessivelmente operável (GREMIÃO et al, 2006).

A eficácia da timomodulina (leucogen) quando associada ao itraconazol e iodeto de potássio, foi avaliada. Os autores responsáveis pelo estudo e avaliação concluíram que a administração do imunomodulador melhora o prognóstico dos pacientes felinos (FORLANI et al, 2021).

O extrato da casca de jabuticaba foi avaliado pela primeira vez como uma fruta brasileira promissora contra espécies sensíveis e resistentes de *S. brasiliensis* ao itraconazol, podendo ser uma futura alternativa (WALLER et al, 2020).

Os derivados de acilhidrazonas tem baixa toxicidade quando comparados aos fármacos atualmente usados, podendo ser uma alternativa a ser explorada contra a doença em felinos (BONILLA et al, 2021).

O clotrimazol, sozinho ou associado ao itraconazol, se mostrou mais eficiente que o itraconazol em isolados felinos, apresentando alta atividade contra isolados de *S. brasiliensis*, podendo ser também uma potencial alternativa (GAGINI et al, 2017).

De acordo com infectologistas, pode ocorrer um aumento no número de gatos com esporotricose, trazendo o risco de um surto de Esporotricose de Transmissão Felina (ETF). Já existe um estudo publicado a respeito da produção de uma possível vacina (TÉLLEZ-MARTINEZ et al, 2019).

Neste sentido, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão sobre a esporotricose felina no Brasil, trazendo informações sobre o que já se sabe a respeito da doença até o momento, e o que há de novo. Além disso, apontar os desafios enfrentados e as perspectivas da doença no Brasil.

2 METODOLOGIA

Por meio de artigos científicos foi realizada uma revisão narrativa sobre os métodos já utilizados e o que há de novo no diagnóstico e tratamento para a esporotricose felina. Além disso, foram relatados surtos recentes e as perspectivas sobre a doença no Brasil.

A pesquisa foi feita utilizando palavras chaves como “Esporotricose; Diagnóstico; Tratamento; Gatos; Epidemiologia; Brasil” em bases de dados como PUBMED, LILACS, EMBASE, SCIELO E COCHRANE. Também foram coletadas algumas informações a partir de jornais eletrônicos e sites.

Foram selecionadas publicações nacionais e internacionais que abordam a doença, avaliam e comparam a sensibilidade dos principais diagnósticos, como cultura fúngica, citopatológico, histopatológico, imunohistoquímico e outros possíveis novos métodos diagnósticos. Também foram selecionadas publicações que descrevem tratamentos e estudos retrospectivos e prospectivos em felinos com esporotricose.

3 REVISÃO

3.1 Esporotricose no mundo

A esporotricose é uma micose subcutânea altamente prevalente na América Latina (OROFINO, 2017). A distribuição geográfica de *Sporothrix* varia de acordo com a espécie. A *Sporothrix globosa* já foi relatada na Europa, América do Sul e Ásia, mais especificamente no Reino Unido, Espanha, Itália, Estados Unidos, México, Guatemala, Colômbia, Índia, China e Japão. Já a *Sporothrix brasiliensis* é mais presente no Brasil, sendo altamente patogênica para humanos e animais. A *Sporothrix luriei* já foi descrita na África, Itália e Índia. A *Sporothrix mexicana* já foi isolada do meio ambiente na Austrália, México e Portugal. A prevalência exata da esporotricose não é conhecida, tendo em vista que não é uma doença relatável. Atualmente a doença é pouco relatada na Europa, já no Brasil o número de casos vem aumentando (CHAKRABARTI et al, 2014).

Na África do Sul, na década de 40, quase 3.000 garimpeiros foram infectados após o contato com vigas de sustentação de madeira com a presença do fungo, essa foi considerada a maior epidemia do século XX. Na década de 80 um surto envolvendo 84 trabalhadores de reflorestamento aconteceu nos Estados Unidos, em 15 estados, possivelmente após manipulação de musgos usados para embalar mudas de pinheiro (CHAKRABARTI et al, 2014). Já nos anos 90 outro surto ocorreu envolvendo pessoas que tiveram contato com feno guardado em uma casa abandonada. Entre 2007 e 2009, em uma província na China, 475 casos foram relatados (OROFINO et al, 2017).

Na Austrália, Espanha, Japão e Alemanha há relatos de esporotricose felina, entretanto não há relatos de transmissão zoonótica. Nos Estados Unidos, entre 1952 e 2011, foram relatados casos isolados e pequenos surtos. Em 2008, no México foi descrito um caso de transmissão zoonótica por arranhadura de um gato infectado (GREMIÃO et al, 2017).

Na China foi observado que a incidência é maior em estações frias, tendo em vista que em baixas temperaturas os agricultores passam a estocar e usar madeira para cozinhar e aquecer (SONG et al, 2013) entrando em contato com possíveis fontes, como os talos de milho, galhos e juncos, além disso a cepa *S. Globosa* é a mais prevalente na China e na Índia. Na América Latina a doença é considerada

endêmica e a incidência varia entre os países, há áreas endêmicas no Brasil, Colômbia, El Salvador, México, Uruguai e Venezuela. Estima-se que a taxa de prevalência é de 0,1% a 0,5% no Brasil, Colômbia, El Salvador, México, Uruguai e Venezuela, já na Argentina, Equador e Panamá varia de 0,01% a 0,02%. No Chile a doença é incomum (CHAKRABARTI et al, 2014).

Na Argentina a transmissão zoonótica por *S. brasiliensis*, considerada a cepa mais virulenta, indica uma potencial expansão pelas fronteiras. Entre 2011 e 2014 foram identificados quatro casos de esporotricose em Buenos Aires, na Argentina, sendo esse o primeiro caso de transmissão zoonótica no país (GREMIÃO et al, 2017). Devido a proximidade com o Sul do Brasil, o tipo de transmissão sugere que *S. brasiliensis* pode ser a espécie envolvida na transmissão. Mesmo com as regras de transporte de animais de estimação, o controle inadequado do transporte rodoviário pode se tornar um risco na propagação pelo Brasil e outras regiões da América Latina (GREMIÃO et al, 2020).

3.2 Esporotricose no Brasil

No mundo, o Brasil é o país com mais casos de esporotricose felina, sendo uma doença negligenciada já registrada há 21 anos no Sudeste e Sul, e há 5 anos no Nordeste. De acordo com o Ministério da Saúde, a esporotricose não é uma doença de notificação compulsória (FIOCRUZ, 2020), no entanto há compulsoriedade do registro em humanos no Rio de Janeiro, Pernambuco, e em alguns municípios específicos como Guarulhos/SP, Conselheiro Lafaiete e Belo Horizonte/MG, Salvador e Camaçari/BA, Natal/RN e João Pessoa/PB (GREMIÃO, 2021). A notificação compulsória da doença não é realizada para os animais, entretanto, em 2020 passou a ser na cidade de São Paulo (CRMVSP, 2020). Em Curitiba a doença é de notificação obrigatória para humanos e animais, a notificação é feita em centros de vigilância de zoonoses e ao serviço de vigilância epidemiológica do município (SBMT - Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020). No Rio de Janeiro a notificação de esporotricose em animais também é compulsória, de acordo com a Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro (BRASIL, 2011). Ao ser identificado um caso de esporotricose animal, é recomendado que veterinários façam a notificação ao departamento de saúde local (CFMV, 2020).

O primeiro caso de esporotricose humana no Rio de Janeiro foi descrito em 1912. Em 1998, foi relatado o primeiro caso de esporotricose felina (CHAVES et al, 2011), desde então muitos casos de *S. brasiliensis* transmitidos de gatos para humanos vem sendo reportados no Brasil, principalmente no Rio de Janeiro, onde entre 1998 até 2015 foram registrados aproximadamente 5.000 casos da doença em humanos, já entre 1998 e 2018 o número registrado em gatos foi de 5.113. A taxa de incidência provavelmente é maior, tendo em vista que esses casos foram diagnosticados apenas pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) do Rio de Janeiro (GREMIÃO et al, 2020). Muitos dos pacientes relataram contato, mordidas e arranhões de gatos com esporotricose. Mulheres com idade média de 39 anos foram as mais acometidas. Atividades domésticas, estudantes e veterinários, foram as ocupações mais envolvidas (SCHUBACH et al, 2008).

A região sudeste foi a que mais registrou ocorrências em humanos, principalmente no Rio de Janeiro, onde a doença é endêmica (BARROS et al, 2004). Entretanto, atualmente outras regiões registraram surtos e relatos de transmissão zoonótica envolvendo gatos e humanos, como Alagoas, Distrito Federal, Espírito Santo, Minas Gerais, Rio Grande do Sul e São Paulo. A literatura também já reportou casos em felinos no Mato Grosso, Paraná, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Santa Catarina. No Acre, Bahia, Mato Grosso do Sul, Pará e Paraíba há relatos de transmissão zoonótica por felinos e por outras fontes. Amapá, Ceará, Goiás, Maranhão, Piauí, Rondônia, Roraima, Sergipe e Tocantins não reportaram casos humanos e felinos até o momento (GREMIÃO et al, 2020). Em dezembro de 2020 foram registrados 14 novos casos de esporotricose em gatos e cães em Manaus/AM, outros 4 casos já haviam sido registrados no mesmo ano (PORTAL G1, 2020).

Como dito anteriormente, a esporotricose não é uma doença de notificação compulsória em todo o Brasil, portanto esses dados podem ser diferentes, como mostra um estudo publicado em 2019, que relata 69 hospitalizações por esporotricose humana no Goiás entre 1992 e 2015. Também foram registradas hospitalizações em Tocantins (2002 - 2004) e Amapá (2011) (FALCÃO et al, 2019).

Na região Norte a *Sporothrix schenckii* é a mais prevalente; no Nordeste é mais comum a *S. schenckii*, seguida pela *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana*; no Sul a *S. brasiliensis* é a mais prevalente, seguida pela *S. schenckii*; no Centro Oeste a mais prevalente é a *S. schenckii*, seguida pela *S. brasiliensis* e *S. globosa*; e no

Sudeste a *S. brasiliensis* é a mais prevalente, seguida por *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. mexicana* (RODRIGUES et al, 2014).

Durante o primeiro pico no número de casos no Rio de Janeiro, os envolvidos normalmente eram moradores de áreas desfavorecidas socioeconomicamente, com sistema de saúde precário, sem controle da esporotricose felina, e constante proximidade com gatos, que eram semi domiciliados ou soltos, e conseqüentemente se envolviam em brigas nas ruas e mantinham contato com plantas e solos, o que contribuiu para a disseminação da doença. Até então não se sabe o motivo da esporotricose possuir alta proporção de zoonose emergente no Rio de Janeiro. (SCHUBACH et al, 2008; SILVA, Margarete et al, 2012).

3.3 Diagnósticos

As lesões causadas pela esporotricose são semelhantes às lesões causadas por outras doenças com características de lesões cutâneas, como as doenças infecciosas e parasitárias: criptococose, leishmaniose tegumentar, piodermite bacteriana, micobacteriose, nocardiose, actinomicose, criptococose e histoplasmose. Outras doenças também apresentam lesões semelhantes, como o complexo granuloma eosinofílico, carcinoma de células escamosas e outras neoplasias, doenças imunomediadas, alergias, e erupções farmacogênicas (GREENE et al, 2015), mostrando a importância dos diagnósticos laboratoriais, que já são bem estabelecidos (SALES et al, 2018).

A cultura fúngica é considerada o padrão ouro para isolamento de *Sporothrix* e diagnóstico da doença, apresentando alta sensibilidade (95,2%) (SALES-MACÊDO et al, 2018) A cultura é realizada por meio da coleta de amostras de lesões da pele, secreções da mucosa, assim como biópsia das lesões. Durante a necropsia podem ser coletados fragmentos dos órgãos (GONSALES et al, 2019). As amostras podem ser cultivadas em ágar Sabouraud-dextrose com clorafenicol e ágar Mycosel, a incubação do meio de cultura é realizada a 27°C por até 14 dias, e a 35°C por 7 dias, para confirmação do dimorfismo (NAKASU et al, 2021). Algumas limitações tornam a cultura fúngica desvantajosa, como a incapacidade de processar o material no local de atendimento ambulatorial, custo elevado (SALES et al, 2018) e a demora para a liberação do diagnóstico final, tendo em vista que pode demorar até 30 dias para o resultado. O tratamento só é possível após o diagnóstico, dessa forma, a demora pode

dificultar uma ação rápida contra a disseminação da esporotricose em animais e humanos, sendo necessário um meio alternativo e rápido para auxiliar os profissionais de saúde (GONSALES et al, 2019).

Por meio do material coletado na biópsia, é possível fazer a histopatologia, que auxiliará no diagnóstico, sendo importante quando o isolamento pela cultura fúngica não for possível ser realizado (SILVA, Jéssica, 2016). Para identificar infiltrado inflamatório, utiliza-se principalmente os corantes hematoxilina e eosina (HE), enquanto o ácido periódico de Schiff (PAS) ou metenamina de prata de Grocott-Gomori (GMS) são mais eficazes na identificação de estruturas fúngicas. Pode ser observada inflamação, com agentes etiológicos pleomórficos, arredondados (formato de “charuto”) ou ovalóides, extra ou intracelular em macrófagos. Focos de necrose acompanhados por neutrófilos e macrófagos disseminados também são observados (LARSSON et al, 2011). De acordo com SILVA, JN (2018) a sensibilidade do histológico, utilizando a técnica prata de Grocott, é de 91,3%. Após a coleta do material, é necessário mantê-lo armazenado em frascos contendo formalina tamponada a 10% (SILVA, Jéssica, 2016).

O citopatológico é muito usado na rotina como método de triagem para diagnosticar a esporotricose. Nesse exame, é analisada a morfologia das células do tecido. Sendo comumente usado para diagnóstico e diferenciação de doenças infecciosas, inflamatórias, proliferativas e neoplásicas (SILVA, Jéssica, 2011). Esse método detecta aproximadamente 78 a 85% dos casos em gatos. O citopatológico é rápido e barato, sendo útil nos casos de áreas endêmicas, que exigem um diagnóstico rápido e início rápido do tratamento (SILVA, JN et al, 2018).

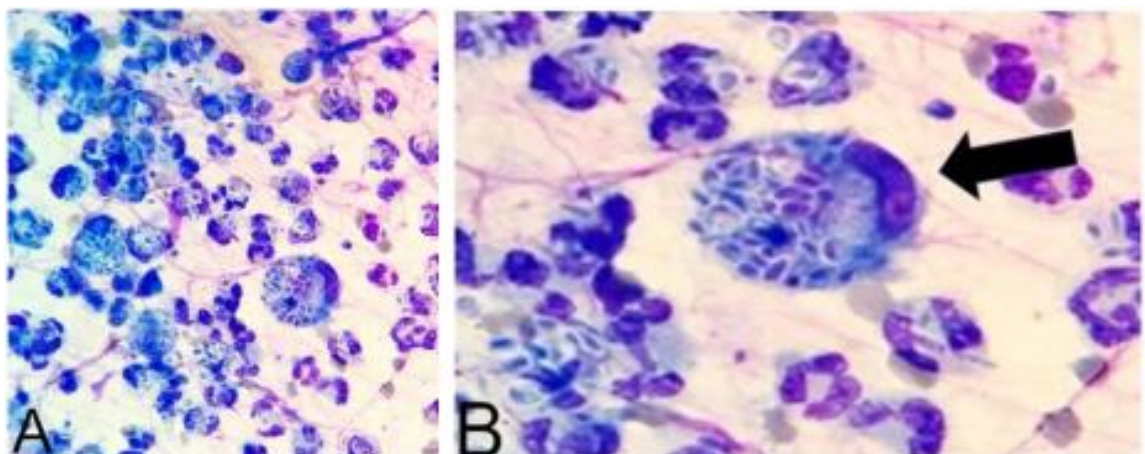
Um estudo publicado em 2011, avaliou a sensibilidade do exame citopatológico no diagnóstico da esporotricose felina, 806 gatos foram incluídos no estudo, sendo que as leveduras foram observadas em 636 pacientes. A sensibilidade encontrada foi de 78,9% (PEREIRA et al, 2011). Outro estudo, publicado em 2015, avaliou a precisão e confiabilidade do exame citopatológico no diagnóstico da esporotricose felina. Nesse estudo, foram incluídos 244 gatos da região metropolitana do Rio de Janeiro. As lâminas foram observadas às cegas pelo microscópio, e a sensibilidade encontrada foi de 84,9%. (SILVA, Jéssica et al, 2015). Em 2018 foi publicado um novo estudo, onde a sensibilidade foi avaliada em 87% (SILVA, JN, 2018). Os valores de VPP (Valor Preditivo Positivo), VPN (Valor Preditivo Negativo), RV positivo (Razão de Verossimilhança), RV negativo e acurácia, foram 86,0%, 24,4%, 2,02%, 0,26% e

82,8% respectivamente. Concluindo que esse é um método prático, rápido e sensível para o diagnóstico em surtos de esporotricose felina (SILVA, Jéssica, 2012). Entretanto, a sensibilidade pode ser reduzida em animais que já iniciaram o tratamento com itraconazol, sendo necessário avaliar o uso como ferramenta única para confirmação diagnóstica (SALES-MACÊDO et al, 2018).

A citologia tem como função buscar o agente, normalmente encontrado dentro do citoplasma de células inflamatórias (Diagnósticos TECSA, 2015). Quando o citopatológico é positivo, é possível observar leveduras em brotamento, em forma de charuto, ovais ou arredondadas, de 3 a 5 μm por 5 a 9 μm , com citoplasma azul e um único núcleo rosa. Os microrganismos são vistos principalmente em macrófagos, neutrófilos e meios extracelular. As técnicas mais utilizadas no citológico são: "imprinting" das lesões em lâminas de vidro limpas e secas, pressionadas na lesão do paciente e corada com Panótico Rápido. Outras opções são: punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e punção não aspirativa com agulha fina (PNAAF) de nódulos e exsudatos (GREENE et al, 2015).

A grande quantidade de leveduras vistas no citopatológico (Fig. 1) é uma vantagem para o diagnóstico presuntivo da doença. A coloração *Romanowsky* é utilizada para visualizar o agente etiológico (SILVA, Jéssica, 2011). Em cães, devido a baixa carga fúngica, é difícil observar os fungos em esfregaços de lesões (HNILICA et al, 2018).

Figura 1 Presença abundante de leveduras arredondadas, ovoides ou em forma de "charuto" (A). Destaque para leveduras no interior dos macrófagos (B).



Fonte: FORLANI, 2018.

O citopatológico possui algumas desvantagens, como sensibilidade menor do que da cultura fúngica, possibilidade de confundir o agente da esporotricose com o da criptococose e histoplasmose, e baixa sensibilidade em pacientes previamente tratados com itraconazol com dose maior ou igual a 100 mg/dia, independente da duração do tratamento, reduzindo a confiabilidade da citopatologia negativa (SALES-MACÊDO et al, 2018). As vantagens desse método são: coleta, processamento, análise do material e resultado no mesmo dia. A praticidade e o baixo custo também são vantajosos, sendo muito importantes em situações em que não é possível realizar a cultura fúngica, devido ao custo e/ou falta de laboratórios de microbiologia, ou em regiões com alta incidência de casos felinos (PEREIRA et al, 2011).

O imunohistoquímico é mais comum em pesquisas, sendo pouco utilizado na rotina clínica (GREMIÃO et al, 2021). Entretanto, já se mostrou útil por melhorar a sensibilidade do diagnóstico histológico. Se usado em conjunto com técnicas moleculares, o teste imunohistoquímico pode diminuir o tempo de diagnóstico, podendo ser utilizado no acompanhamento do tratamento (BEZERRA et al, 2017). Essa técnica se apresenta como um método sensível para diagnóstico em cães e humanos, mas há poucos relatos em gatos. Dessa forma, em 2018 foi publicado um estudo com o objetivo de analisar sua aplicação nesses animais, concluindo que a sensibilidade é de 88,6%. Nos casos em que a carga fúngica é baixa, métodos mais precisos como o imunohistoquímico agregam na detecção e avaliação de antígenos no tecido e interação de anticorpos (SILVA, JN et al, 2018), a positividade desse método se dá pela ligação do antígeno ao anticorpo, por meio da formação de cor no tecido, somente visível no microscópio óptico (MIRANDA, 2009).

Para visualização da ligação do antígeno com o anticorpo é necessário utilizar um sistema de detecção, que utiliza enzimas que ao entrarem em contato com o respectivo substrato, produzem cor no local onde acontece a ligação antígeno-anticorpo (MIRANDA, 2009).

Foi publicado, em 2011, um estudo para avaliar a detecção de anticorpos de *S. schenckii* por meio de um teste ELISA. O teste mostrou boa sensibilidade e especificidade, acima de 90%. (LLORET et al, 2013). Esse estudo propôs um teste ELISA para diagnosticar a esporotricose felina, capaz de detectar anticorpos específicos de *S. schenckii* em soros felinos. Foram utilizados dois tipos diferentes de antígenos: "SsCBF", molécula específica do *S. schenckii*, derivada de um componente peptido-rhamnomanana, presente na parede celular do fungo, e uma preparação de

exoantígeno bruto de *S. schenckii* (FERNANDES et al, 2011). O peptidomannano pode causar depressão na resposta imune, atuando como um fator de virulência (SILVA, Maria, 2017).

A partir do soro de 30 gatos com esporotricose confirmada por isolamento na cultura fúngica, foi possível desenvolver o ELISA, otimizá-lo e avaliá-lo. Para o grupo negativo de controle, foram usados soros de 22 gatos saudáveis. O estudo mostrou uma sensibilidade de 90%, e especificidade de 96% utilizando o antígeno SsCBF, e 96% de sensibilidade e 98% de especificidade utilizando o exoantígeno bruto. Ambos obtiveram bons resultados, mas o antígeno SsCBF permitiu uma padronização melhor do que o uso de exoantígeno bruto. Com o antígeno SsCBF purificado, há apenas um epítipo como alvo para reconhecer os anticorpos, já com os exoantígenos brutos, várias moléculas e epítipos estão envolvidas na detecção do anticorpo. Porém a escolha vai depender da facilidade para cada laboratório. O estudo concluiu que o ELISA para detecção de anticorpos de *S. schenckii* demonstrou ser uma ótima ferramenta de triagem, por detectar anticorpos de *S. schenckii* em felinos com a doença, podendo ser usado com métodos de diagnóstico tradicionais. O método possui vantagens como baixo custo, rapidez para realizar, e fácil interpretação para o diagnóstico. Entretanto, mesmo os antígenos brutos de *S. schenckii* apresentando bom desempenho, há uma grande variabilidade de antígenos entre os isolados de diferentes regiões brasileiras, podendo afetar o resultado do ELISA (FERNANDES et al, 2011). Seu uso na rotina clínica ainda não foi estabelecido (ROCHA, 2014).

Em 2020 foi publicado um estudo com o objetivo de detecção e identificação das espécies de *Sporothrix* por PCR direto, em gatos com lesões características de esporotricose, que residiam em área endêmica no município de Guarulhos/SP. Foi realizada a comparação com a cultura fúngica, considerada o método de referência. As variáveis consideradas nesse estudo foram: tipo de lesão (úmida ou seca), e se o animal já havia iniciado o tratamento ou não no momento de amostragem. O estudo contou com as amostras de 70 gatos. Desses 70 gatos, 9 apresentavam lesões secas, e 61 apresentavam lesões úmidas, 16 gatos já haviam iniciado o tratamento com itraconazol, sendo que um dos gatos havia iniciado o tratamento há 1 semana, e os demais iniciaram o tratamento há 2 ou 9 meses. A análise direta por PCR ainda não havia sido descrita até então (GONSALES et al, 2020).

Foram utilizados swabs estéreis para coleta de lesões para cultura e PCR, as amostras para cultura foram armazenadas em meio Stuart, já as amostras para o PCR

foram armazenadas em tubos secos sem meio. Para o PCR, a amostra foi desnaturada por 5 minutos a 95°C, em seguida foram realizados 35 ciclos de 1 minuto a 95°C. O anelamento por temperatura foi feito em 20 ciclos, sendo que a cada 2 ciclos a temperatura foi reduzida em 1°C. Posteriormente foram realizados mais 15 ciclos, em um anelamento de temperatura de 60°C. Por fim, o produto de amplificação com um marcador de peso molecular foi submetido a eletroforese em gel de agarose a 1%, com 1 µg de brometo de etídio, sendo visualizado por um sistema de captura de imagem ultravioleta. Concluiu-se que o PCR direito de lesões sugestivas de esporotricose em gatos é um bom método para confirmação e identificação de espécies de *Sporothrix*, podendo ser realizado um diagnóstico rápido por meio dessa técnica, apresentando um bom resultado quando comparado a cultura fúngica. Além disso, o estudo mostrou que tanto a lesão úmida ou seca não interferiram na detecção do agente, assim como o animal ter iniciado o tratamento ou não, já que o método tem a capacidade de detectar baixas quantidades do agente etiológico, o que torna esse método uma alternativa para o diagnóstico de gatos com a doença (GONSALES et al, 2020). Para realização dessa técnica, é necessário espaço adequado e profissionais com experiência, limitando a implantação em alguns laboratórios (SANTOS, Marcelle et al, 2015).

3.4 Tratamentos

Os derivados azólicos são os mais utilizados no tratamento da esporotricose felina, por possuírem amplo espectro de ação antifúngica. São os principais fármacos usados no tratamento da esporotricose. Mesmo sendo considerados seguros e efetivos na terapia, quando usados separadamente podem ocorrer falhas e recidivas no tratamento (ROSA et al, 2017).

A terapia em gatos continua sendo um desafio, devido à limitada quantidade de antifúngicos orais disponíveis no mercado, além dos muitos casos refratários a esses antifúngicos. A escolha do fármaco, doses terapêuticas, suscetibilidade antifúngica, abandono da terapia pelos tutores por motivos financeiros e dificuldade de administração por via oral nos gatos, são fatores importantes e interferentes na cura clínica (NAKASU et al, 2021). O longo tempo de tratamento, efeitos adversos, alto custo, adesão dos proprietários ao tratamento (REIS, 2011), dificuldade em manter esses animais domiciliados, e receio de algum membro da família contrair a doença, também são fatores limitantes na cura clínica, gerando problemas de abandono, disseminação da zoonose e mortes (GREMIÃO, 2010).

O itraconazol é o antifúngico de escolha para o tratamento da esporotricose em gatos. A cura clínica pode ocorrer em semanas ou meses, entretanto, a terapia com antifúngicos não impede que o fungo se multiplique na região nasal, o que torna difícil a cicatrização de lesões nessa região. A dose clássica indicada para a remissão das lesões cutâneas é de 5-10 mg/kg a cada 12 a 24 horas, podendo ocorrer a remissão em 3 a 5 meses. Porém em casos de difícil cura clínica as doses altas (27,7 mg/kg a 100 mg/gato) são mais recomendadas. O fármaco deve ser administrado por pelo menos 2 meses, de preferência após a alimentação, já que sua biodisponibilidade é aumentada em ambiente ácido. Mesmo após a cicatrização das feridas o tratamento deve continuar por pelo menos 1 mês (NAKASU, 2021). A taxa de cura em animais é bastante variável, podendo ser de 40% a 50% (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2017). Relatos de casos refratários em gatos são frequentes, sendo necessário ter outras opções terapêuticas alternativas, como o iodeto de potássio associado ao itraconazol (ROSA et al, 2017).

Um estudo realizado entre 2016 e 2017, relatou que casos recentes de esporotricose felina por *S. brasiliensis* são menos suscetíveis ao itraconazol do que

os casos mais antigos, o que pode estar relacionado a resistência do patógeno e a dificuldade de controle da espécie em áreas endêmicas. Ainda não está bem compreendido o mecanismo de resistência do *Sporothrix spp.*, porém acredita-se que é devido a presença de possíveis mutações, o que pode explicar o aparecimento de *S. brasiliensis* com alta taxa de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em determinadas regiões. (NAKASU, 2021). O itraconazol possui maior potência (5-100x mais) do que o cetoconazol, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, entretanto o mecanismo de ação é semelhante. Os efeitos adversos do itraconazol dependem da dose, os mais comuns são: anorexia, hepatotoxicidade e náuseas (REIS, 2011).

O cetoconazol também é comumente usado, tendo em vista que o itraconazol pode ser insuficiente em alguns casos, como em pacientes com sinais respiratórios e lesões nasais (REIS et al, 2012). A dose do cetoconazol varia de 2,5 mg/kg a 40 mg/kg a cada 12 ou 24 horas. O fármaco apresenta uma alta toxicidade para o fígado e efeitos adversos. Dessa forma, ao iniciar o tratamento com o cetoconazol ou outros antifúngicos, é necessário realizar o monitoramento das enzimas hepáticas (REIS, 2011).

O fluconazol é fungistático, não atua sobre o sistema endócrino. É uma ótima alternativa para casos em que o sistema nervoso central é acometido, já que possui ótima penetrabilidade no líquido. É bem absorvido no trato digestivo independente da acidez gástrica, diferente do itraconazol. A dose recomendada para gatos é de 50mg/gato via oral, a cada 24 horas, principalmente em infecções disseminadas. Pode ser associado ao itraconazol ou utilizado sozinho quando o itraconazol não for tolerado (ROSA et al, 2017).

Já o iodeto de potássio também é uma alternativa para pacientes que não respondem bem ao itraconazol (REIS, 2011). Esse medicamento administrado via oral é muito utilizado para tratar a esporotricose em humanos. Esse fármaco possui uma boa eficácia, e quando comparado ao itraconazol, o iodeto de potássio possui baixo custo. A farmacodinâmica do iodeto ainda é pouco compreendida, mas acredita-se que o mediador do efeito terapêutico é a modulação da resposta inflamatória, aumento do mecanismo de defesa imune ou os danos nas células de levedura por meio da transformação do iodeto de potássio em iodo (REIS, 2011). Os gatos se mostram mais sensíveis às preparações de iodetos, podendo ser observado iodismo com sinais clínicos de anorexia, hipotermia, depressão, vômitos, diarreia, colapso cardiovascular, entre outros. Em alguns casos o tratamento não é responsivo nesses animais,

podendo apresentar piora e óbito, sendo necessário fazer associação com outros fármacos (GREMIÃO, 2010). A dose do iodeto de potássio varia de 20 mg/kg a 40 mg/kg, a cada 12 ou 24 horas (REIS, 2011). Essa associação possui uma taxa de cura clínica de 63,2% (ROSA, 2017).

Em 2018, um estudo relatou a eficácia e segurança do iodeto de potássio, combinado com itraconazol. O estudo observacional, incluiu 38 gatos que não obtiveram resposta clínica por pelo menos 8 semanas utilizando itraconazol na dose de 100 mg/dia, apresentando lesões persistentes em pele e mucosa. Para o estudo descrito, as doses administradas foram de 100 mg de itraconazol e 5 mg de iodeto de potássio (formulado), pelos proprietários, 1x ao dia, junto a alimentos. A dose foi sendo aumentada (para 10 mg/kg, 1x ao dia) ao longo de 4 semanas, caso não fosse observada resposta clínica, já a dose de itraconazol continuou a mesma. Os pacientes receberam acompanhamento mensal, até 3 meses após a cura clínica. Os sinais clínicos apresentados foram: lesões nasais, secreções, espirros e dispneia. Sendo que lesões na região nasal (Fig. 2) costumam ser frequentemente refratárias (ROCHA et al, 2018).

Figura 2. Úlcera na ponte do nariz.



Fonte: Pereira et al, 2011.

7 gatos (18,4%) necessitaram de aumento na dose de iodeto de potássio, 24 gatos (63,2%) obtiveram a cura em uma média de 20 semanas, 5 gatos (13,1%) tiveram falha terapêutica e 3 (7,9%) gatos vieram a óbito. A morte de 1 gato não foi associada a esporotricose, 2 gatos apresentaram piora nos sinais clínicos, e 6 gatos (15,8%) foram perdidos durante o tratamento. Após 3 meses de cura clínica, foi

observada recorrência em 2 gatos. Os autores concluíram que o iodeto de potássio, quando associado ao itraconazol é uma opção eficaz no tratamento de gatos com esporotricose refratária, principalmente quando esses pacientes possuem lesões na mucosa nasal e sinais respiratórios (ROCHA et al, 2018).

A anfotericina B consiste em um antibiótico macrolídeo poliênico, mais recomendado na forma disseminada da esporotricose, sendo essa normalmente fatal em gatos (REIS, 2011). Dependendo da sensibilidade do microorganismo, e da concentração do fármaco, a anfotericina pode atuar como fungistática ou fungicida (ROSA et al, 2017). O medicamento desencadeia a morte celular após se ligar ao ergosterol, esteróide presente unicamente na parede celular de fungos, formados por meio das membranas lipídicas, modificando a estabilidade da célula fúngica. Por ser nefrotóxico, o uso não é recomendado em pacientes renais e a dose total precisa ser limitada a cada paciente. As fórmulas mais novas são consideradas mais seguras, entretanto, são mais caras. As doses recomendadas são 0,5 mg/kg (fórmula original), 3 vezes por semana, via intravenosa. A dose da formulação original não pode ultrapassar de 4 a 6 mg/kg. Já a dose recomendada para a mistura lipídica é de 1 mg/kg, via intravenosa por 2 horas, 3 vezes por semana. Não podendo ultrapassar de 12 mg/kg. O tempo de uso é por até 1 mês após a resolução clínica, sendo difícil definir uma duração de tratamento (LITTLE, 2016).

A anfotericina B intralesional já foi relatada como uma opção em casos de pacientes refratários ao itraconazol, que apresentam lesões residuais localizadas. Entretanto, a necessidade de sedar o animal para realizar as aplicações é um empecilho para os tutores (SOUZA et al, 2015). Estudos relatam que a combinação de anfotericina B intralesional com o antifúngico oral é mais eficaz do que administrar um antifúngico isoladamente, reduzindo o tempo de tratamento e a quantidade cumulativa de anfotericina B necessária para a cura (GREMIÃO et al, 2011).

Um estudo realizado em 2018, avaliou a eficácia e segurança da miltefosina em gatos com esporotricose. O estudo foi realizado com 10 gatos apresentando lesões cutâneas da doença, todos tratados anteriormente com itraconazol, na dose de 100 mg/kg/dia, sendo considerados refratários ao fármaco. A dosagem prescrita foi de 2 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas. O tratamento durou de 3 a 45 dias. Entretanto, os gatos tratados com miltefosina não obtiveram melhora nos sinais cutâneos e clínicos gerais. 1 gato não apresentou resposta e 9 gatos apresentaram piora. Não foi relatada dificuldade na administração pelos proprietários. Perda de peso, hiporexia,

sialorréia e vômito foram os efeitos adversos mais observados, sendo cessados após a interrupção do tratamento (SILVA, Francine et al, 2018).

A termoterapia por meio da hipotermia no local das lesões tem efeito benéfico ao reduzir as lesões de esporotricose cutânea, entretanto, devido às dificuldades de aplicação e cooperação do paciente, a termoterapia não é utilizada com frequência na medicina veterinária. Ainda assim, em 2010 foi relatada a cura clínica em um paciente com esporotricose e lesões no tórax, utilizando somente da termoterapia duas vezes ao dia por sete semanas (ROSA et al, 2017). A criocirurgia é realizada por meio da utilização do frio para fins terapêuticos, com a finalidade de destruir os tecidos danificados pelo congelamento. Normalmente é aplicado um spray de nitrogênio líquido nas lesões do tecido alvo, até que um halo congelado seja observado ao redor da lesão. A criocirurgia pode ser combinada com fármacos antifúngicos padrões, com o objetivo de otimização do tratamento, reduzindo o tempo de cura clínica e os custos (SOUZA et al, 2015).

O tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica também é uma opção em casos de falência do tratamento com medicamentos. Entretanto a opção cirúrgica só é viável se a lesão for em um local fisiologicamente e anatomicamente operável, como relatado em um gato que apresentou lesão ulcerada na bolsa escrotal, sendo realizada a remoção completa da bolsa escrotal e orquiectomia bilateral, associada ao tratamento antifúngico (GREMIÃO et al, 2006).

Em 2021, foi publicado um estudo clínico prospectivo, realizado entre 2016 e 2018, com o objetivo de avaliação da eficácia da timomodulina (Leucogen), considerado imunoestimulante e imunomoduladora. Foi associada aos antifúngicos itraconazol e iodeto de potássio, durante o tratamento de 31 gatos infectados com esporotricose cutânea disseminada. Os critérios para inclusão dos animais nesse estudo foram: animais com 1 ou mais anos de idade, no momento de diagnóstico, animais com lesões classificadas em L3 (esporotricose cutânea disseminada), animais que não possuíam alterações bioquímicas, e animais sem sinais clínicos de outras doenças concomitantes, como neoplasias, gengivoestomatite, supressão da medula óssea e sinais neurológicos, associados a FIV e/ou FeLV (FORLANI et al, 2021).

Os animais foram divididos em 2 grupos, sendo que os 16 gatos do grupo 1 receberam a timomodulina associada ao itraconazol e iodeto de potássio, e os 15 gatos do grupo 2 receberam somente os antifúngicos (100 mg/animal de itraconazol,

e 5 mg/kg de iodeto de potássio). Para comparar a eficácia do tratamento, as variáveis qualitativas avaliadas foram: sobrevida ou óbito do paciente, melhora ou piora da condição corporal, e presença ou ausência de sinais extracutâneos. Após 13-15 semanas de terapia no grupo 1 (tratamento associado à timomodulina) 13/16 pacientes chegaram a cura clínica, 2/16 tiveram melhora, porém sem cura clínica, e 1/16 paciente veio a óbito. Já no grupo 2 (animais tratados somente com antifúngicos), 6/15 gatos chegaram à cura clínica, 2/15 animais melhoraram clinicamente, mas sem cura, e 7/15 gatos vieram a óbito (FORLANI et al, 2021).

Nos animais que receberam a dose de 4 mg/kg de timomodulina associada a 100 mg/gato de itraconazol e 5 mg/kg de iodeto de potássio, foi observada sobrevida maior quando comparados aos animais que não receberam doses da timomodulina. Demonstrando que o uso do imunomodulador melhora o prognóstico de felinos com esporotricose cutânea disseminada, e se mostrando de bastante utilidade em pacientes com sinais extracutâneos, tornando sua associação uma alternativa ao tratamento da doença. O sucesso do estudo mencionado foi associado à modulação de linfócitos T e B e ao adequado funcionamento das células de defesa contra infecções fúngicas, inclusive neutrófilos e macrófagos convergindo com o mecanismo imunomodulador proporcionado pela timomodulina (FORLANI et al, 2021).

A Jabuticaba [*Plinia peruviana* (Poir.) govaerts] foi estudada como uma fruta brasileira promissora contra as espécies sensíveis e resistentes de *Sporothrix brasiliensis* ao itraconazol. Esse estudo avaliou pela primeira vez a atividade antifúngica do extrato de jabuticaba contra *S. brasiliensis*. Já se sabe que o dimorfismo é um fator de virulência na esporotricose, dessa forma foi analisado que os isolados humanos, caninos e felinos foram suscetíveis. Os isolados em fase micelial foram inibidos em uma CIM de 1,56 a 6,25 mg/mL, e mortos em Concentração Fungicida Mínima (CFM) de 1,56 a 12,5 mg/mL. A fase de levedura patogênica também foi inibida nos isolados, em CIM = 1,56 a 6,25 mg/mL e morta em CFM = 1,56 a 50 mg/mL (WALLER et al, 2020).

O uso de compostos antioxidantes é útil ao preservar a resposta imunológica do hospedeiro, tendo em vista que durante a patogênese fúngica, ocorre um desequilíbrio intensivo, o que gera estresse para as células imunológicas do hospedeiro. Sendo assim, esse estudo identificou que o extrato da casca de jabuticaba, foi eficiente ao eliminar radicais, principalmente devido a quercetina e miricetina, encontradas no extrato etanólico da fruta. As células de levedura foram

alteradas para formas mais curtas após sua exposição ao extrato da casca, o brotamento fúngico também foi prejudicado. A fase micelial teve o número de conídios diminuídos, e as hifas sofreram danos estruturais. Ambas as fases dimórficas do *S. brasiliensis* foram possivelmente afetadas, e quando afetadas ocorrem danos no transporte de nutrientes e íons, levando o fungo à morte (WALLER et al, 2020)

Concluiu-se que a fruta possui potencial ao evitar o estresse oxidativo, e que o extrato da casca de jabuticaba pode atuar no controle da esporotricose no hospedeiro. Houve suscetibilidade em ambas as fases dimórficas, o que torna o extrato da casca de jabuticaba promissor como desinfetante e antifúngico. Entretanto, a ação antifúngica no extrato da fruta não foi investigada nesse estudo (WALLER et al, 2020).

As Acilhidrazonas, apresentaram uma potente atividade antifúngica contra diversas espécies de fungos, com baixa toxicidade comparadas aos fármacos atuais. Recentemente, esses derivados foram testados *in vitro* contra *S. schenckii* e *S. brasiliensis*, em CIM de 0,12 µg/ mL foram observadas para as duas espécies, apresentando efeito aditivo quando associado ao itraconazol. Por microscópio eletrônico foi possível observar que quando expostos aos derivados, foram rompidas as leveduras de *S. brasiliensis*, liberando componentes intracelulares. Além disso, quando expostos aos derivados de acilhidrazona, as células tratadas apresentaram espessamento da parede celular, descontinuidade da membrana celular e intensa degeneração citoplasmática. Em um modelo murino de esporotricose, os derivados de acilhidrazona foram mais eficientes que o itraconazol. Indicando que podem ser seguros, com potencial para serem explorados como uma nova opção terapêutica contra a doença em felinos (BONILLA et al, 2021).

Em 2018, um estudo investigou o uso de clotrimazol, sozinho ou associado ao itraconazol, contra a forma patogênica (levedura) de *S. brasiliensis*, em isolados felinos e humanos, *in vitro*. Os valores de Concentração Inibitória Mínima e Concentração Fúngica Mínima, mostraram que o clotrimazol foi mais eficiente do que o itraconazol contra os isolados felinos. Os autores concluíram que o clotrimazol apresentou forte atividade contra isolados de *S. brasiliensis* em felinos, podendo ser uma potencial alternativa para o tratamento da doença em gatos, de forma isolada ou associado ao itraconazol (GAGINI et al, 2017).

3.5 Perspectivas da esporotricose felina no Brasil

A carga e o impacto médico das doenças fúngicas ainda são bastante desconhecidos e muitas vezes subestimados, principalmente no que diz respeito às infecções fúngicas endêmicas (QUEIROZ-TELLES et al, 2017). O crescimento da transmissão da esporotricose por gatos, tem como causas a falta de um programa e/ou ações para controlar a doença à nível nacional, dificuldade em realizar diagnósticos nos municípios mais atingidos, falta de conhecimento da população sobre medidas de controle e a ausência de controle populacional de felinos doméstico. Outros fatores contribuem para esse rápido crescimento, como a subnotificação do número de casos, e o diagnóstico incorreto da doença, devido ao desconhecimento que ainda existe sobre essa zoonose entre médicos e médicos veterinários, além do abandono de animais doentes e o descarte incorretos de animais que vieram à óbito, muitas vezes descartados em locais inapropriados, favorecendo a permanência do agente etiológico no meio ambiente (SBMT - Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2020).

De acordo com infectologistas, é de se esperar um aumento no número de casos, e que há o risco de um surto de Esporotricose de Transmissão Felina (ETF) no Brasil. O controle da transmissão entre gatos é complexo, sendo necessário uma abordagem “One Health” da doença, realizando a vigilância, notificando, diagnosticando e tratando corretamente os casos humanos e felinos, por meio de esforços colaborativos interdisciplinares, com foco nas inter-relações entre humanos, animais, plantas e meio ambiente. A abordagem de saúde única aperfeiçoa a compreensão da epidemiologia de *S. brasiliensis*, ajudando a combater a propagação (ROSSOW et al, 2020).

O itraconazol, principal medicamento utilizado no tratamento da doença, não é fornecido pelos órgãos governamentais, dificultando e/ou impossibilitando o tratamento de gatos que vivem nas ruas. Poucos estados e municípios realizam a notificação de casos humanos e felinos, além disso, de acordo com que as administrações políticas de estados e municípios brasileiros, são alternadas, a notificação deixa de ser mantida ou é descontinuada (SBMT, 2020).

A responsabilidade sobre a distribuição de itraconazol já foi discutida em reuniões coordenadas pelo Grupo Técnico de Vigilância e Controle das Micoses Sistêmicas (GTM), em 2017. Foi informado pelo Ministério da Saúde (MS) que não

havia recursos para o tratamento de animais, já que o itraconazol é bastante demandado para tratar outras micoses. O Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) informou que seu foco são os animais de interesse econômico. O Ministério do Meio Ambiente (MMA) optou pelo não envolvimento com a esporotricose de transmissão felina (SBMT, 2020).

Como dito, a epidemiologia da esporotricose vem mudando de forma drástica e significativa, inclusive vem sendo considerada, principalmente no Brasil, uma zoonose com altas taxas de morbidade, e uma infecção oportunista em pacientes imunocomprometidos. Tendo em vista que as opções antifúngicas para o tratamento da esporotricose são limitadas, além do surgimento de microorganismos resistentes aos fármacos, urge a necessidade e o interesse pelo desenvolvimento de uma vacina contra *Sporothrix* (TÉLLEZ-MARTINEZ et al, 2019).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (2020), há um estudo para a produção de uma vacina, que ainda deve demorar para ser produzida, já que fungos são organismos mais complexos para esse tipo de produção. Para os estudos e produção da vacina, é necessário compreender a população alvo, já que essa orientará o desenho e a avaliação pré-clínica de uma vacina. A decisão do tipo de vacina, se profilática ou terapêutica, deverá levar em conta a espécie (vacina veterinária ou humana), idade, estado imunológico do hospedeiro, características sociais e econômicas da população alvo, dose, frequência e método de administração. Os estudos experimentais garantirão a eficácia e segurança da vacina (TÉLLEZ-MARTINEZ et al, 2019)

Diferente de outras doenças contagiosas que ocorrem no mundo, e que necessitam de vacinação em massa da população, a esporotricose vem se expandindo principalmente em áreas consideradas endêmicas na América do Sul e na Ásia. A vacina profilática teria como objetivo a prevenção da doença em pessoas saudáveis, perto de áreas de alto risco, dessa forma, fora a eficácia, essas vacinas devem entregar uma garantia de alto nível de segurança. Levando em consideração a dificuldade em conseguir um registro sanitário de vacinas profiláticas para humanos, uma vacina veterinária seria de grande utilidade no controle da transmissão zoonótica (gato-humano). Já a vacina terapêutica, elaborada com anticorpos específicos ou agonistas de PRR (Receptor de reconhecimento padrão) seria útil no tratamento de pacientes que já possuem a doença disseminada e que não respondem bem aos antifúngicos convencionais. A imunoterapia associada aos antifúngicos aumentariam

a eficiência, reduzindo o tempo de tratamento e a toxicidade desses fármacos. Porém não há estudos o suficiente que avaliem a utilidade dessa alternativa (TÉLLEZ-MARTINEZ et al, 2019).

Vacinas anti-infecciosas podem ser produzidas a partir de células inteiras atenuadas, inativadas, ou produzidas por tecnologias recombinantes e sintéticas. Entretanto, vacinas antifúngicas com fungos atenuados, mesmo sendo imunogênicos, não devem ser usadas em pacientes imunocomprometidos, sendo mais seguras as vacinas de subunidade, porém são menos imunogênicas, e para melhorar a imunogenicidade e eficácia necessitam de formulação com adjuvantes. O desenvolvimento de uma vacina antifúngica apresenta problemas, já que ambos os alvos da vacina, homens e gatos, são eucariontes. Conseqüentemente, os potenciais antígenos antifúngicos que poderiam ser usados nos candidatos da vacina, podem apresentar mimetismo de moléculas dentro do hospedeiro vacinado, impedindo que uma resposta imune seja desenvolvida, e desencadeando uma resposta autoimune (TÉLLEZ-MARTINEZ et al, 2019).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os métodos diagnósticos e terapêuticos possuem vantagens e desvantagens. A cultura fúngica é o padrão ouro para o diagnóstico da esporotricose felina, entretanto é um método demorado, e em casos de surtos e/ou animais com quadro avançado, poderia atrasar o início do tratamento. Dessa forma, o histopatológico e citopatológico são ótimas alternativas.

Os métodos ELISA e PCR vem sendo estudados para o diagnóstico da esporotricose felina, entretanto, ainda são necessários mais estudos para seu uso na clínica. O imunohistoquímico não é tão utilizado na rotina clínica em casos de esporotricose, mais comumente usado em pesquisas.

Atualmente, o fármaco de escolha para o tratamento é o itraconazol, todavia já existem muitos casos refratários a esse medicamento, sendo necessária associação com alternativas.

Em alguns casos, animais que vieram a óbito são descartados de forma incorreta, em terrenos baldios e lixos não apropriados, o que favorece a permanência do agente etiológico no ambiente. Portanto é necessário educar a população a respeito do descarte correto, seja por meio da cremação, ou autoclavação. Sendo necessário que o governo ofereça essas alternativas, visando os tutores que não possuem condições financeiras, para que sejam realizadas de forma correta e segura.

É importante que médicos veterinários participem da educação dos tutores, informando sobre as dificuldades no tratamento, necessidade de um longo prazo para a utilização do antifúngico, risco de efeitos colaterais, necessidade de manter os animais domiciliados, prevenindo que o fungo se espalhe nesse período de tratamento. O risco de exposição zoonótica, manejo adequado, não abandono, e identificação de possíveis sinais clínicos em animais e sintomas em humanos.

Ainda não existem vacinas humanas ou animais, mas o desenvolvimento seria fundamental para o controle da doença. A eutanásia também deve ser levada em consideração, com cautela e avaliação minuciosa por médicos veterinários, em situações em que não há possibilidade de tratamento, prevenindo a disseminação para a população e meio ambiente.

Utilizar máscaras, luvas, e proteção para os olhos é essencial ao manipular animais doentes, evitando a transmissão por inoculação traumática e inalação dos esporos fúngicos.

A criação de um grupo técnico de vigilância e controle da esporotricose, seria de extrema importância no combate a essa zoonose, assim como tornar a notificação obrigatória em todo o país.

REFERÊNCIAS

- Adriana J. Almeida; Nathália F. Reis; Camila S. Lourenço; Nina Q. Costa; Maria L.A. Bernardino; Olney Vieira-da-Motta. Esporotricose em felinos domésticos (*Felis catus domesticus*) em Campos dos Goytacazes, RJ. **Pesq. Vet. Bras.** 38(7):1438-1443, julho 2018
- Barros MB, Schubach Ade O, do Valle AC, Gutierrez Galhardo MC, Conceição-Silva F, Schubach TM, Reis RS, Wanke B, Marzochi KB, Conceição MJ. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of cases. **Clin Infect Dis.** 2004 Feb 15;38(4):529-35.
- BAZZI, Talissa et al . Características clínico-epidemiológicas, histomorfológicas e histoquímicas da esporotricose felina. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 303-311, 2016.
- Bezerra LM, Mora-Montes HM, Zhang Y, Nino-Vega G, Rodrigues AM, de Camargo ZP, de Hoog S. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Med Mycol.** 2018. 126-143.
- BONILLA, Jhon; HONORATO, Leandro; HARANAHALLI, Krupanandan; GREMIÃO, Isabella; PEREIRA, Sandro; Guimarães, Allan; BAPTISTA, Andrea; TAVARES, Patricia; RODRIGUES, Marcio; MIRANDA Kildare; OJIMA, Iwao; POETA, Maurizio; NIMRICHTER, Leonardo. Antifungal activity of Acylhydrazone derivatives against *Sporothrix* spp. **Antimicrob Agents Chemother.** 2021.
- BRASIL. Secretaria de Saúde do Rio de Janeiro. “**NOTA TÉCNICA Nº 3/2011 - GDTVZ/DTI/CVE/SVEA/SVS-SES RJ e IPEC/FIOCRUZ**”. 2011. Disponível em: <<http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=uVcFcF2BDV4%3D>> Acesso em: 08 mai. 2021.
- Chakrabarti, A., Bonifaz, A., Gutierrez-Galhardo, M. C., Mochizuki, T., & Li, S. (2014). *Global epidemiology of sporotrichosis*. **Medical Mycology**, 53(1), 3–14.
- CHAVES, Adriana. Evolução clínica dos casos de esporotricose felina diagnosticados no Instituto de Pesquisa Evandro Chagas (IPEC)/Fiocruz no período de 1998 a 2005. Tese (Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas). **Fundação Oswaldo Cruz**. Rio de Janeiro. 2011.
- Conselho de Medicina Veterinária de São Paulo (CRMVSP). “**Esporotricose passa a ser de notificação compulsória na capital paulista**”. Disponível em: <https://www.crmvsp.gov.br/site/noticia_ver.php?id_noticia=7382> Acesso em: 08 mai. 2021.
- Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV). “**Por que a esporotricose é questão de saúde pública?**”. 2020. Disponível em: <<https://www.cfmv.gov.br/por-que-a-esporotricose-e-questao-de-saude-publica/comunicacao/noticias/2020/07/30/>> Acesso em: 27 abr. 2021.

E., LITTLE, S. O Gato - Medicina Interna. **Grupo GEN**, 2016.

FALCAO, Eduardo Mastrangelo Marinho et al . Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 4. 2019 .

Fernandes GF, Lopes-Bezerra LM, Bernardes-Engemann AR, Schubach TM, Dias MA, Pereira SA, de Camargo ZP. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. **Vet Microbiol**. 2011

FORLANI, Gustavo. Avaliação do uso da timomodulina em gatos naturalmente infectados com esporotricose cutânea disseminada. **Universidade Federal de Pelotas**. Tese (Doutorado em Sanidade Animal). Pelotas, 2018.

FORLANI, Gustavo; BRITO, Risciela; SALAME, Jéssica; GOMES, Angelita; BRUHN, Fábio; MADRID, Isabel; NOBRE, Márcia. Thymomodulin in association with antifungal drugs in the therapy of cats with disseminated cutaneous sporotrichosis: a prospective study. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.5:6. 2021.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz), Ministério da Saúde, Brasil. **“Pesquisadores da Fiocruz Amazônia alertam sobre a necessidade de prevenção à esporotricose”**. Disponível em: <https://amazonia.fiocruz.br/?p=33126> Acesso em: 25 abr. 2021.

Gagini T, Borba-Santos LP, Messias Rodrigues A, Pires de Camargo Z, Rozental S. Clotrimazole is highly effective in vitro against feline *Sporothrix brasiliensis* isolates. **J Med Microbiol**. 2017.

Gonsales FF, Fernandes NCCA, Mansho W, Montenegro H, Guerra JM, de Araújo LJT, da Silva SMP, Benites NR. Feline *Sporothrix* spp. detection using cell blocks from brushings and fine-needle aspirates: Performance and comparisons with culture and histopathology. **Vet Clin Pathol**. Mar;48(1):143-147. 2019.

GONSALES, F.F; FERNANDES, N.C.C.A; MANSO, W.; MONTENEGRO, H.; BENITES, N.R. Direct PCR of lesions suggestive of sporotrichosis in felines. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.72, n.5, p.2001-2006, 2020.

GREENE. **Doenças Infecciosas em Cães e Gatos**. São Paulo: Grupo GEN, 2015.

Gremião IDF, Martins da Silva da Rocha E, Montenegro H, Carneiro AJB, Xavier MO, de Farias MR, Monti F, Mansho W, de Macedo Assunção Pereira RH, Pereira SA, Lopes-Bezerra LM. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Braz J Microbiol**. 2021 Mar;52(1):107-124. 2020.

Gremião IDF, Miranda LHM, Reis EG, Rodrigues AM, Pereira SA. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathog** 13(1). 2017.

Gremião, I., Oliveira, M., Monteiro de Miranda, L., Saraiva Freitas, D., & Pereira, S. Geographic Expansion of Sporotrichosis, **Brazil. Emerging Infectious Diseases**, 26(3), 621-624. 2020.

Gremião, I., Schubach, T., Pereira, S., Rodrigues, A., Honse, C., & Barros, M. Treatment of refractory feline sporotrichosis with a combination of intralesional amphotericin B and oral itraconazole. 2011. **Australian Veterinary Journal**, 89(9), 346–351.

GREMIÃO, Isabella. **Tratamento da esporotricose felina com a associação de anfotericina B intralesional e itraconazol oral**. Tese (Doutorado em pesquisa clínica em doenças infecciosas). FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2010.

GREMIÃO, Isabella; PEREIRA, Sandro; RODRIGUES, Aline; FIGUEIREDO, Fabiano; JÚNIOR, Amary; SANTOS, Isabele; SCHUBACH, Tânia. Tratamento cirúrgico associado à terapia antifúngica convencional na esporotricose felina. **Acta Scientiae Veterinariae**. 34(2):221 - 223, 2006.

Haddad VJ, Miot HA, Bartoli LD, Cardoso Ade C, de Camargo Hlinica, K. A. **Dermatologia De Pequenos Animais**. São Paulo: Grupo GEN, 2018.

LLORET, Albert; HARTMANN, Katrin; PENNISI, Maria Grazia; FERRER, Lluís; ADDIE, Diane; BELÁK, Sándor; BOUCRAUT-BARALON, Corine; EGBERINK, Herman; FRYMUS, Tadeusz; GRUFFYDD-JONES, Tim; HOSE, Margaret; LUTZ, Hans; MARSILIO, Fulvio. MOSTI, Karin; RADFORD, Alan; THIRY, Etienne; TRUYEN, Uwe; HORZINEK, Marian. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal Of Feline Medicine And Surgery**, [S.L.], v. 15, n. 7, p. 619-623. 2013.

“Manaus registra 14 novos casos de esporotricose animal.” G1. 29 dez. 2020. Disponível em:
<<https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2020/12/29/manuel-registra-14-novos-casos-de-esporotricose-animale.html>> Acesso em: 26 abr. 2021.

Migaki G, Font RL, Kaplan W, Asper ED. Sporotrichosis in a Pacific white-sided dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). **Am J Vet Res** 1978; 39: 1916–1919

MIRANDA, Luísa. **Padronização da reação de imuno-histoquímica, utilizando soro policlonal de coelho anti-Sporothrix schenckii, para o diagnóstico da esporotricose canina**. Dissertação (Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas). FIOCRUZ. Rio de Janeiro, 2009.

Nakasu CCT, Waller SB, Ripoll MK, Ferreira MRA, Conceição FR, Gomes ADR, Osório LDG, de Faria RO, Cleff MB. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Braz J Microbiol.** Mar;52(1):163-171. 2021.

Orofino-Costa R, Macedo PM, Rodrigues AM, Bernardes-Engemann AR. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **An Bras Dermatol.** Sep-Oct;92(5):606-620. 2017.

PEREIRA, Sandro; MENEZES, Rodrigo; GREMIÃO, Isabella; SILVA, Jéssica; HONSE, Carla; FIGUEIREDO, Fabiano; SILVA, Denise; KITADA, Amanda; REIS, Érica; SCHUBACH, Tânia. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 13, 220-223. 2011.

Queiroz-Telles F, Fahal AH, Falci DR, Caceres DH, Chiller T, Pasqualotto AC. Neglected endemic mycoses. **Lancet Infect Dis.** Nov;17(11):e367-e377. 2017.

Reis EG, Gremião ID, Kitada AA, Rocha RF, Castro VS, Barros MB, Menezes RC, Pereira SA, Schubach TM. Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **J Feline Med Surg.** Jun;14(6):399-404. 2012.

REIS, Érica. **Avaliação da resposta terapêutica ao iodeto de potássio na esporotricose felina.** Dissertação (Mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas. Área de concentração: doenças infecciosas.) FIOCRUZ, Rio de Janeiro. 2011.

Rocha RFDB, Schubach TMP, Pereira SA, Dos Reis ÉG, Carvalho BW, Gremião IDF. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **J Small Anim Pract.** 2018.

ROCHA, Raphael. **Tratamento da esporotricose felina refratária com a associação de iodeto de potássio e itraconazol oral.** Dissertação (Pós-graduação em doenças infecciosas) Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas. 2014, Rio de Janeiro.

Rodrigues AM, de Hoog G, Zhang Y, de Camargo ZP. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. **Emerg Microbes Infect.** May;3(5):e32. 2014.

Rodrigues AM, Della Terra PP, Gremião ID, Pereira SA, Orofino-Costa R, de Camargo ZP. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. **Mycopathologia.** 2020.

ROSA, Cristiano; MEINERZ, Ana; OSÓRIO, Luiza et al. Terapêutica da esporotricose: revisão. **Science and animal health.** V.5. N. 3 set/dez 2017 p. 212 - 228.

ROSSOW, John; QUEIROZ-TELLES, Flávio; CACERES, Diego; BEER, Karlyn; JACKSON, Brendan; PEREIRA, José; GREMIÃO, Isabella; PEREIRA, Sandro. A One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. **Journal of Fungi**. 6, 247. 2020.

SALES-MACÊDO, Pâmella; SOUTO, Simone; DESTEFANI, Carolina; LUCENA, Ricardo; ROCHA, Elisabeth; BAPTISTA, Andréa. “Diagnóstico laboratorial da esporotricose felina em amostras coletadas no estado do Rio de Janeiro, Brasil: limitações da citopatologia por imprint”. UFF. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**. 9(2):13-19. 2018.

SANTOS, Marcelle; FONSECA, Márjorie. **Estudo comparativo das técnicas de PCR e captura híbrida para o diagnóstico do HPV: Revisão de Literatura**. Salvador, 2015.

SBMT (Sociedade Brasileira de Medicina Tropical). “**Esporotricose: número de casos deve aumentar e há risco de surto no País, alerta infectologista**” Publicado em 7 fev. 2020. Disponível em: <<https://bitly.com/B4MGP>> Acesso em: 03 jun. 2021.

Schenck BR. Refractory subcutaneous abscess caused by a fungus possibly related to the Sporotricha. **Bull Johns Hopkins Hosp** 9:286-290. 1898.

Schubach A, Barros MB, Wanke B. Epidemic sporotrichosis. **Curr Opin Infect Dis**. Apr;21(2):129-33. 2008.

Schubach T.M., Schubach A., Okamoto T., Barros M.B., Figueiredo F.B., Cuzzi T., Pereira S.A., Santos I.B., Paes R.A., Leme L.R.P. & Wanke B. Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998-2003). **Med Mycol**. 44(1):87-92. 2006.

Silva JN, Miranda LHM, Menezes RC, Gremião IDF, Oliveira RVC, Vieira SMM, Conceição-Silva F, Ferreira L, Pereira SA. Comparison of the Sensitivity of Three Methods for the Early Diagnosis of Sporotrichosis in Cats. **J Comp Pathol**. Apr;160:72-78. 2018.

SILVA, Francine; CUNHA, Simone; BAPTISTA, Andrea; BAPTISTA, Vivian; SILVA, Kássia; COELHO, Thais; FERREIRA, Ana Maria. Miltefosine Administration in Cats with Refractory Sporotrichosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, 46(1). 2018.

SILVA, Jéssica. **Avaliação da acurácia do exame citopatológico no diagnóstico da esporotricose felina**. Dissertação (Pós-graduação *Stricto-sensu* em microbiologia e parasitologia aplicadas). Universidade Federal Fluminense, 2011.

SILVA, Jéssica. **Avaliação da sensibilidade de métodos diagnósticos e da carga fúngica durante o tratamento com itraconazol na esporotricose felina**. Tese (Doutorado em ciências veterinárias) Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2016.

SILVA, Jessica; PASSOS, Sonia; MENEZES, Rodrigo; GREMIÃO, Isabella; SCHUBACH, Tânia; OLIVEIRA, Jeferson; FIGUEIREDO, Anna; PEREIRA, Sandro. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Medical mycology**. 2015.

SILVA, Margarete Bernardo Tavares da et al. **Esporotricose urbana: epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil**. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, Oct. 2012.

SILVA, Maria. **Efeito inibitório, *in vitro*, do iodeto de potássio e da miltefosina frente a cepas do complexo *Sporothrix schenckii* em biofilme nas formas filamentosa e leveduriforme**. Dissertação (Pós-graduação em Microbiologia médica). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2017.

Sociedade Brasileira de Dermatologia Regional Rio de Janeiro. **Cartilha sobre esporotricose**. 2017.

Song Y, Li SS, Zhong SX et al. Report of 457 sporotrichosis cases from Jilin province, northeast China, a serious endemic region. **J Eur Acad Dermatol Venereol**; 27: 313–318. 2013.

SOUZA, Clarissa; LUCAS, Ronaldo; RAMADINHA, Regina; PIRES, Tiffany. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis, **Journal of Feline Medicine and Surgery**, 18(2), pp. 137–143. 2015.

SPLENDRE, A. & LUTZ, A. - Sobre uma micose observada em homens e ratos. (Contribuição para o conhecimento das assim chamadas esporotricoses). **Rev. med. S. Paulo**, 10: 433-450, 1907.

TECSA Diagnósticos pet (Jornada do conhecimento). **“Esporotricose Felina”**, 2015. Disponível em:
<<http://www.tecsa.com.br/assets/pdfs/Esporotricose%20Felina.pdf>> Acesso em: 8 mai. 2021.

TÉLLEZ-MARTÍNEZ, Damiana; BATISTA-DUHARTE, Alexander; PORTUONDO, Deivys Leandro; CARLOS, Iracilda Zeppone. Prophylactic and therapeutic vaccines against sporotrichosis. Feasibility and prospects. **Microbes And Infection**, [S.L.], v. 21, n. 10, p. 432-440, dez. Elsevier BV. 2019.

WALLER, Stefanie Bressan; PETER, Cristina Mendes; HOFFMANN, Jéssica Fernanda; CLEFF, Marlete Brum; DE, Renata Osório Faria; ZANI, João Luiz. Jabuticaba [*Plinia peruviana* (Poir.) Govaerts]: a brazilian fruit with a promising application against itraconazole-susceptible and -resistant *sporothrix brasiliensis*. **Natural Product Research**, p. 1-5, 25 ago. 2020.