



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

**Estudo clínico-epidemiológico e terapêutico da esporotricose felina  
na região metropolitana do Recife**

**FRANCINE MARIA DE FRANÇA SILVA**

**RECIFE**

**2024**

**FRANCINE MARIA DE FRANÇA SILVA**

**Estudo clínico-epidemiológico e terapêutico da esporotricose felina  
na região metropolitana do Recife**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco como pré-requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Rinaldo Aparecido Mota

**RECIFE**

**2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Sistema Integrado de Bibliotecas da UFRPE  
Biblioteca Central, Recife-PE, Brasil

S586e Silva, Francine Maria de França.  
Estudo clínico-epidemiológico e terapêutico da esporotricose felina na região metropolitana do Recife / Francine Maria de França Silva. – Recife, 2024.  
125 f.: il.

Orientador(a): Rinaldo Aparecido Mota.  
Tese (Doutorado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Biociência Animal, Recife, BR-PE, 2024.  
Inclui referências e apêndice(s).

1. *Sporothrix brasiliensis* 2. Georreferenciamento 3. Tratamento 4. Refratariedade 5. Resistência I. Mota, Rinaldo Aparecido, orient.  
II. Título

CDD 574

**Estudo clínico-epidemiológico e terapêutico da esporotricose felina na região metropolitana do Recife**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco como pré-requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Biociência Animal.

Elaborada e defendida por

**FRANCINE MARIA DE FRANÇA SILVA**

Aprovada em 26 de fevereiro de 2024

BANCA EXAMINADORA

PRESIDENTE

---

Prof. Dr. José Wilton Pinheiro Júnior  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

Dra. Bruna Rodrigues de Sousa  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Dr. Carlos Adriano de Santana Leal  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

Profa. Dra. Edna Michelly de Sá Santos  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

Prof. Dr. Leonildo Bento Galiza da Silva  
Universidade Federal Rural da Amazônia

## AGRADECIMENTOS

A prática da gratidão constrói vínculos e relações, valoriza os detalhes dos mais singelos momentos e traz reflexões sobre a humildade, a partilha e o amor.

Minha eterna gratidão a Deus que me deu a vida e a fé. Agradeço por me guiar nas minhas escolhas, a me dar a força necessária em cada etapa percorrida e o foco pra concluir mais uma importante página na minha caminhada profissional.

Aos meus pais, Luiz de França (*in memoriam*) e Josilda Freitas, pelo amor e dedicação incondicionais. Obrigada por acreditarem em mim e por sonharem comigo os meus sonhos. Jamais chegaria até aqui sem o apoio e a confiança de vocês. O meu eterno e mais fraterno amor.

Ao meu filho Mateus e ao meu esposo e companheiro Gleison Lima que completam e dão sentido a minha vida. Obrigada por sorrir os meus sorrisos e enxugar minhas lágrimas. Pelos abraços tão importantes de consolo e de amor. Obrigada pela compreensão, pela espera e pelas renúncias. Essa conquista tem um pedacinho que cada um de vocês foi me ajudando a construir.

À minha querida tia Jadércia, sempre presente com incentivo, amor e acolhimento.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rinaldo Mota, por acreditar em mim e pela oportunidade de partilhar sabedoria e conhecimento ao longo dessa jornada.

Ao Laboratório de Pesquisa e Diagnóstico em Doenças Tropicais (LPDDT) da Universidade Federal de Pernambuco, em especial à Biomédica, Dra. Bruna Sousa e ao Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves, pela troca de ensinamentos e parceria que foram essenciais para a conclusão da pesquisa.

Ao Laboratório de Patologia Clínica Veterinária, em especial à profa. Dra. Miriam Teixeira e a Médica Veterinária Janaína Barbosa, pela parceria na realização dos exames de sangue dos animais.

Ao setor de anestesia do Hospital Veterinário da UFRPE, em especial aos colegas Médicos Veterinários Maria Raquel Almeida, Rômulo Nunes e aos Médicos Veterinários residentes Lorenn Costa, Iana Farias, Alan Nelo e Maynara Kalya pela ajuda nos procedimentos anestésicos realizados nos pacientes.

Agradeço às professoras Edna Michely, Lilian Andrade e Roseana Diniz pela troca de experiências e incentivo nas discussões e atendimentos clínicos dos animais.

Agradeço às minhas parceiras de choros e sorrisos, Maria Eduarda Uchoa e Pollyane Rayssa. Obrigada pela mão companheira em todas as etapas do projeto. O apoio de vocês foi fundamental.

Aos técnicos do Laboratório de Doenças Infectocontagiosas (LDIC), Gabriela Silva, André Santos e Carlos Adriano Leal, minha eterna gratidão pela parceria e colaboração. Dividir essa jornada com vocês foi muito especial.

Aos demais colegas do LDIC, Denny Barreto, Taizi Rodrigues, Amanda Silva, Lucilene Matias, Emmylly Lima, Taoana Sarmiento, Marcella Tine e aos professores Erika Samiko e Wilton Junior, gratidão pela cooperação, aprendizados e momentos de descontração e alegrias.

Gratidão às queridas amigas e companheiras de trabalho da Clínica Médica de Pequenos Animais, Paula Cardoso e Roana Ribeiro, pela cooperação e parceria em todos os momentos e às colegas veterinárias residentes, Amanda Pina, Luana Pontes, Isabela Lins, Rafaela Marques, Íris Marques, Grayce Océa e Julyane Nunes pela ajuda e compartilhamento dos casos de esporotricose.

Aos enfermeiros Fausto Silva, Eugênio Rodrigues, Claudécio Lopes, Walter Brito e Roberto Ferreira, pelo apoio no manejo e coleta de sangue dos felinos da pesquisa.

Agradeço às grandes amigas e irmãs de coração que a veterinária me deu, Adriana Neves, Priscilla Araújo, Mariana França e Hévila Sandes.

Agradeço à diretora do Departamento de Medicina Veterinária, profa. Dra. Ana Paula Tenório, ao Coordenador do Hospital Veterinário, Acácio Teófilo, bem como, à Universidade Federal Rural de Pernambuco pela concessão do afastamento das atividades inerentes ao cargo de Médica Veterinária desta instituição para dedicação exclusiva à pesquisa.

A minha eterna gratidão a todos os tutores dos felinos que participaram e autorizaram a participação dos seus animais na pesquisa.

Aos meus pacientes felinos, o meu sentimento de gratidão se entrelaça com a alegria pelos animais que se curaram e o questionamento por aqueles que não conseguiram concluir com sucesso a luta para vencer a esporotricose. O primeiro passo foi dado e juntos novos desafios virão, com a certeza de que não tentar ou desistir, não são alternativas.

*Fé, Força e Foco!*  
*Tudo posso naquele que me fortalece!*

## RESUMO

A expansão da esporotricose felina no Brasil destaca o potencial de transmissão zoonótica e epizootica do fungo *Sporothrix brasiliensis* para regiões ainda pouco estudadas, como o Nordeste. Este trabalho descreve as características clínicas, epidemiológicas e terapêuticas da esporotricose felina e a suscetibilidade *in vitro* dos isolados de *Sporothrix brasiliensis* em felinos da região metropolitana do Recife (RMR). Foi realizado o diagnóstico dos felinos com suspeita de esporotricose por meio do isolamento fúngico em cultura, com a identificação das espécies de *Sporothrix* spp. pela técnica da PCR. As variáveis clínicas, epidemiológicas, terapêuticas e os endereços dos tutores para o georreferenciamento foram obtidos por meio de questionários. Os felinos que atenderam aos critérios de inclusão foram submetidos a cinco diferentes protocolos de tratamento. Foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) do itraconazol (ITZ), anfotericina B (AnB), terbinafina (TBF) e iodeto de potássio (KI) frente aos isolados. Dentre os casos diagnosticados, a confirmação de *S. brasiliensis* foi realizada em 100% das amostras testadas. O perfil epidemiológico destacou a maior frequência de felinos adultos (85,5%), machos (61,8%), semidomiciliados (82,7%), que tinham contato com terra (92,7%) e que moravam em casa (81,8%). A cidade de Recife (63,6%) apresentou o maior registro de casos. A úlcera (89%), a crosta (77,3%) e o espirro (61%) foram os sinais clínicos mais frequentes. A forma clínica cutânea disseminada + mucocutânea (32,7%) foi predominante, principalmente nas orelhas (50%), na região nasal (45,5%) e nos membros pélvicos (45,5%). Os animais do grupo ITZ (65,2%) apresentaram a maior frequência de cura. Já os animais tratados com ITZ + KI apresentaram a maior frequência de óbito (56,2%). Foram identificados três isolados não selvagens para o ITZ e seis isolados não selvagens para TBF. Conclui-se que este estudo permitiu avaliar o comportamento da esporotricose felina em uma região ainda pouco estudada do Nordeste do Brasil. Além disso, o padrão de suscetibilidade *in vitro* foi compatível com a boa resposta terapêutica dos felinos tratados com ITZ.

**Palavras-chave:** *Sporothrix brasiliensis*; Georreferenciamento; Tratamento; Refratariedade; Resistência.

## ABSTRACT

Sporotrichosis expansion in Brazil highlights the potential zoonotic and epizootic transmission of fungal species *Sporothrix brasiliensis* to poorly investigated regions, such as Northeastern Brazil. The aim of the current study is to describe clinical, epidemiological and therapeutic features of feline sporotrichosis and *Sporothrix brasiliensis* isolates' susceptibility *in vitro* in cats from Recife Metropolitan Region (RMR). The diagnosis of cats with suspected sporotrichosis was achieved through fungal isolation in culture and *Sporothrix* spp. species identification was performed based on the PCR technique. Information on clinical, epidemiological and therapeutic variables, as well as guardians' addresses for georeferencing purposes, were collected through questionnaire application. Cats meeting the inclusion criteria were subjected to five different treatment protocols. Itraconazole (ITZ), amphotericin B (AnB), terbinafine (TBF) and potassium iodide (KI) minimum inhibitory concentration (MIC) against the investigated isolates was determined. *S. brasiliensis* was confirmed in 100% of tested samples. The epidemiological profile highlighted higher frequency of adult (85.5%), male (61.8%), semi-domesticated (82.7%) cats who had contact with soil (92.7%) and lived in houses (81.8%). Recife City (63.6%) presented the largest number of recorded cases. Ulcer (89%), crust (77.3%) and sneezing (61%) were the most frequent clinical signs of feline sporotrichosis. The disseminated cutaneous + mucocutaneous clinical form of it (32.7%) was the prevalent one, mainly in animals' ears (50%), nasal region (45.5%) and pelvic limbs (45.5%). Animals in the ITZ group (65.2%) recorded the highest healing frequency. On the other hand, animals treated with ITZ + KI presented the highest death frequency (56.2%). Three non-wild isolates were identified in the ITZ group, whereas six non-wild isolates were identified in the TBF group. The current study enabled assessing feline sporotrichosis behavior in a given region in Northeastern Brazil that remains poorly investigated. Moreover, the herein observed susceptibility pattern *in vitro* was consistent with the good therapeutic response presented by cats treated with ITZ.

**Keywords:** *Sporothrix brasiliensis*; Georeferencing; Treatment; Refractoriness; Resistance.

## LISTA DE TABELAS

Capítulo 1		Página
Tabela 1	Variáveis epidemiológicas de felinos diagnosticados com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro 2022.....	76
Tabela 2	Variáveis clínicas de felinos diagnosticados com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro de 2022.....	79
<b>Capítulo 2</b>		
Tabela 1	Variáveis terapêuticas e clínicas de acordo com a resolução do tratamento de felinos com esporotricose atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a novembro 2023.....	102
Tabela 2	Variáveis terapêuticas de acordo com os diferentes protocolos em 69 felinos com esporotricose tratados no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a novembro de 2023.....	104
Tabela 3	Exames bioquímicos de 40 felinos com esporotricose submetidos a diferentes protocolos terapêuticos e atendidos no HOVET/UFRPE entre agosto de 2021 a novembro 2023.....	107
Tabela 4	Variáveis terapêuticas e a resolução clínica de 69 felinos com esporotricose submetidos a diferentes protocolos e atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto 2021 a novembro 2023.....	108
Tabela 5	Teste de susceptibilidade <i>in vitro</i> de 69 isolados de <i>Sporothrix brasiliensis</i> obtidos de felinos com esporotricose e atendidos no HOVET/UFRPE entre agosto 2021 a dezembro 2022.....	109
Tabela 6	Avaliação das variáveis terapêuticas e clínicas de 69 felinos com esporotricose de acordo com os resultados da concentração inibitória mínima de isolados de <i>Sporothrix brasiliensis</i> .....	110

## LISTA DE FIGURAS

<b>Capítulo 1</b>		<b>Página</b>
Figura 1	Distribuição espacial de 110 casos de esporotricose felina na região metropolitana do Recife atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro 2022 .....	78
Figura 2	Felinos com esporotricose atendidos no HOVET da UFRPE. A): Felino apresentando a forma Mucocutânea com severa tumefação nasal e úlcera. B): Forma Extracutânea evidenciando a tumefação na região da ponte nasal. C): Nódulos em pavilhão auricular interno. D): Extensa ulceração em terço distal e dígito do membro pélvico, associada também a áreas de alopecia e crostas na cauda. E): Forma Cutânea Disseminada + Mucocutânea com úlceras nas regiões frontal, periocular, nasal e orelha. F): Felino apresentando escore corporal magro, extensas úlceras, crostas em face, em membros torácicos e pélvicos.....	80
Figura 3	Frequência de distribuição das lesões de 110 felinos com esporotricose atendidos no Hospital da UFRPE entre agosto 2021 a dezembro 2022. A orelha 50%, o nariz 45,5% e o membro pélvico 45,5% foram os locais mais acometidos.....	81
<b>Capítulo 2</b>		
Figura 1	Animais com esporotricose. A: Lesão nasal ulcerada. B: Cicatrização completa 30 dias após a 4 <sup>o</sup> aplicação de AnB intralesional. C: Paciente do grupo ITZ com lesões ulceradas e crostosas D: Cura clínica e crescimento dos pelos após dois meses de tratamento. E: Felino tratado com ITZ apresentando tumefação em ponte nasal. F: Cura clínica após 30 dias de tratamento.....	106
Figura 2	Felinos que vieram a óbito com esporotricose refratária. A: Paciente com isolado não selvagem apresentando lesão ulcerada em ponte nasal e na borda da orelha esquerda. B: Piora clínica após 80 dias de tratamento com ITZ + AnB. C: Lesões ulceradas disseminadas em face e orelha. D: Lesões extensas em face e emagrecimento após 11 meses tratamento com ITZ + KI.....	110

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AnB:** Anfotericina B

**CIM:** Concentração inibitória mínima

**ECV:** Cure; Refractoriness; Resistance; Epidemiological Cutoff Value

**C:** Cutânea

**CD:** Cutânea Disseminada

**CLSI:** *Clinical and Laboratory Standards Institute*

**CLZ:** Clotrimazol

**DS:** Distrito Sanitário

**EC:** Extracutânea

**FIOCRUZ:** Fundação Oswaldo Cruz

**HOVET:** Hospital Veterinário

**IL:** Intralesional

**ITZ:** Itraconazol

**KI:** Iodeto de Potássio

**MC:** Mucocutânea

**MOPS:** Morfolinopropanosulfônico

**PAAF:** Punção aspirativa com agulha fina

**PCR:** Reação em cadeia pela polimerase

**RMR:** Região metropolitana do Recife

**RPMI:** *Roswell Park Memorial Institute*

**SC:** Subcutânea

**TBF:** Terbinafina

**TCC:** Tempo cura clínica

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre Esclarecido

**TTT:** Tempo total de tratamento

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>16</b>
2.1 O Complexo <i>Sporothrix schenckii</i> .....	16
2.2 Histórico da esporotricose .....	18
2.3. Epidemiologia da esporotricose.....	19
2.3.1 Distribuição geográfica .....	19
2.3.2 Transmissão .....	20
2.3.3 Esporotricose felina.....	21
2.4 Imunopatogenia da esporotricose .....	24
2.5 Fatores de virulência de <i>Sporothrix</i> spp.....	26
2.6 Aspectos clínicos da esporotricose felina .....	27
2.7 Diagnóstico.....	29
2.7.1 Cultura fúngica.....	30
2.7.2 Citopatologia .....	30
2.7.3 Histopatologia.....	31
2.7.4 Técnicas moleculares .....	32
2.7.5 Sorologia.....	33
2.8 Tratamento.....	33
2.8.1 Itraconazol .....	34
2.8.2 Iodeto de potássio .....	36
2.8.4 Terbinafina.....	37
2.8.5 Clotrimazol.....	38
2.8.6 Tratamentos adjuvantes.....	38
2.9 Testes de sensibilidade antifúngica <i>in vitro</i> .....	39
2.10 Ponto de corte epidemiológico.....	40
2.11 Mecanismos de resistência de <i>Sporothrix</i> spp.....	42
2.12 Prevenção da esporotricose e a Saúde única.....	42
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>44</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>65</b>
3.1 Objetivo Geral .....	65
3.2 Objetivos Específicos.....	65

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>66</b>
<b>Caracterização clínica e epidemiológica da esporotricose felina na região metropolitana do Recife.....</b>	<b>66</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>67</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>68</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>69</b>
<b>2. Material e Métodos .....</b>	<b>72</b>
2.1 Aprovação ética.....	72
2.2 Animais.....	72
2.3 Exame citológico e Cultura fúngica .....	72
2.4 Variáveis epidemiológicas .....	73
2.5 Georreferenciamento.....	73
2.6 Análise molecular e identificação das espécies de <i>Sporothrix</i> spp. ....	74
2.7 Variáveis clínicas e distribuição das lesões dermatológicas .....	75
<b>3. Resultados .....</b>	<b>75</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>82</b>
<b>5. Conclusão .....</b>	<b>86</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>86</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>92</b>
<b>Aspectos terapêuticos da esporotricose felina e o perfil de sensibilidade antifúngica de <i>Sporothrix brasiliensis</i> .....</b>	<b>92</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>93</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>94</b>
<b>1. Introdução.....</b>	<b>95</b>
<b>2. Material e Métodos .....</b>	<b>97</b>
2.1 Aprovação ética.....	97
2.2 Cultura fúngica e Análise molecular.....	97
2.3 Animais e Variáveis terapêuticas .....	98
2.4 Teste sensibilidade antifúngica .....	99
2.5 Protocolos de tratamento .....	100
2.6 Análise estatística.....	101
<b>3. Resultados .....</b>	<b>102</b>
<b>4. Discussão .....</b>	<b>111</b>
<b>5. Conclusão.....</b>	<b>116</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>117</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>123</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma zoonose cosmopolita, considerada a doença micótica mais prevalente na América Latina (Queiroz-Telles *et al.*, 2017) e apesar do número crescente de casos, ainda é considerada uma doença negligenciada (Gusmão, 2017; Silva *et al.*, 2012b).

Os felinos ganharam destaque na epidemiologia da doença a partir do final da década de 90. Desde então, o Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) vem acompanhando a epidemia desta micose na região metropolitana do Rio de Janeiro, onde já foram registrados mais de 5 mil casos acometendo humanos e gatos (Gremião *et al.*, 2017; 2020). Nos últimos anos a expansão desta micose continua ocorrendo para outros estados como, São Paulo (Montenegro *et al.*, 2014) e outras regiões do Brasil como o Sul, o Norte e o Nordeste (Gremião *et al.*, 2017; Gremião *et al.*, 2020).

O fungo dimórfico e saprofítico *Sporothrix brasiliensis* pertence ao complexo *Sporothrix schenckii*, sendo a espécie fúngica mais prevalente no Brasil associada à doença clínica em animais e nos humanos (Rodrigues *et al.*, 2013a; De Carvalho *et al.*, 2021). Além dos felinos, outros mamíferos são relatados como portadores de *Sporothrix* spp. tais como, tatus, morcegos, cães, esquilos e invertebrados como mosquitos, formigas e aranhas (Zhang *et al.*, 2015). A longa permanência do fungo no solo possibilita que os gatos se infectem a partir do contato direto com o solo ou por meio do contato direto entre animais nas brigas e arranhões (Gremião *et al.*, 2017; 2021).

A doença clínica nos felinos normalmente envolve animais jovens, machos, não castrados, semi-domiciliados e apresentam como principais sinais clínicos a presença de nódulos e feridas ulceradas, crostas e exsudação, principalmente em face, nariz, membros e cauda. O tratamento desses felinos consiste na utilização de fármacos antifúngicos, tais como, o itraconazol. Esta droga ainda pode ser associada ao iodeto de potássio, bem como a outros antifúngicos, como a anfotericina B e a terbinafina (Gremião *et al.*, 2021).

Ainda que o tratamento dos felinos seja viável como uma estratégia para o controle da doença, existem limitações que dificultam ou retardam a obtenção de resultados clínicos satisfatórios (Gremião *et al.*, 2015). Características terapêuticas

que variam desde o manejo do animal, o adequado tratamento com drogas antifúngicas, tratamentos complementares de suporte com antibióticos, protetores hepáticos, imunomoduladores e tratamentos tópicos, envolvem limitações financeiras e questões sociais para aquisição e execução dos variados protocolos terapêuticos. Esses aspectos são reforçados por estudos epidemiológicos realizados no Rio de Janeiro, os quais apontaram que a doença em humanos está associada à população com maior vulnerabilidade social, deficiência no abastecimento de água tratada e baixa renda per capita (Alzuguir *et al.*, 2020).

Uma das consequências positivas a uma boa resposta terapêutica ao tratamento dos felinos com esporotricose é a redução da transmissão e do risco de disseminação do fungo para os humanos e para outras espécies animais. Por isso, destaca-se a importância da realização de mais estudos sobre as características epidemiológicas, eficácia terapêutica e o perfil de sensibilidade aos agentes antifúngicos. Podendo dessa forma, obter uma melhor compreensão acerca do comportamento da doença em regiões ainda pouco estudadas como o estado de Pernambuco e que podem auxiliar na redução das recidivas, da refratariedade ou da resistência aos agentes antifúngicos.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 O Complexo *Sporothrix schenckii*

Taxonomicamente, os fungos causadores da esporotricose pertencem ao Reino Fungi, Divisão Ascomycota, Classe Pyrenomycetes, Ordem Ophiostomatales, Família Ophiostomataceae e gênero *Sporothrix* (Freitas, 2014). Este gênero compreende cerca de 53 espécies com distribuição mundial, as quais são divididas em clado clínico e ambiental (Marimon *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2020; De Carvalho *et al.*, 2022).

A grande maioria das espécies deste gênero é saprófita e não patogênica, tendo como habitat natural o solo, troncos de árvores, plantas e matéria orgânica vegetal em decomposição (Marimon *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2011; Rodrigues *et al.*, 2013a). Essa característica por locais que apresentam umidade, pouca luz e calor, favorecem o crescimento e a reprodução do fungo (Gusmão, 2017).

Durante muitos anos a espécie *Sporothrix schenckii* foi considerada a principal responsável pela esporotricose humana e animal. Porém após análise fenotípica e filogenética da região da calmodulina, observou-se uma variabilidade genética entre os isolados, sendo então propostas outras espécies que passaram a incluir o Complexo *Sporothrix schenckii* (Marimon *et al.*, 2007; Marimon *et al.*, 2008). As espécies patogênicas deste complexo, que se destacam pelo desenvolvimento da doença nos mamíferos e que compõem o clado clínico são: *Sporothrix schenckii sensu stricto* (*s. str.*), *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. luriei* (Marimon *et al.*, 2007; Rodrigues *et al.*, 2020).

As espécies do clado ambiental normalmente são associadas às plantas, solo e insetos e oferecem poucos riscos de doença clínica aos animais e humanos. Como exemplo, citam-se, o complexo *Sporothrix pallida* que compreende as espécies *S. chilensis*, *S. gemella*, *S. humicola*, *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. palmiculminata*, *S. protea-sedis* e *S. stylites* (Rodrigues *et al.*, 2016).

Por se tratar de um fungo termodimórfico, este pode ser encontrado em sua forma micelial (infectante) na natureza ou *in vitro* quando cultivado há 25-28°C. Macroscopicamente, na forma filamentosa, as colônias apresentam aspecto rugoso, podem apresentar micélio aéreo e variar de coloração esbranquiçada ou creme no início do crescimento, evoluindo para uma cor mais escura, de tom marrom a negro,

embora algumas colônias possam apresentar a cor escura desde o início do crescimento (Cruz, 2013; Freitas, 2014; Abreu, 2017). Essa cor enegrecida está associada à produção de melanina, que é uma importante característica desta espécie de fungo e está associado à virulência. Na avaliação microscópica, *Sporothrix* spp. na forma micelial, apresenta hifas hialinas, delgadas, ramificadas, com pequenos conídios hialinos ou demáceos, variando de globosos a ovóides, formando arranjos semelhantes a cachos que mimetizam flores de margaridas ou ainda diretamente ligados a hifas, denominados conídios sésseis (Lopes-Bezerra *et al.*, 2006; Rodrigues, 2010; Freitas, 2014).

A levedura representa a forma patogênica do fungo e suas colônias em cultivo crescem a 37°C e apresentam aspecto úmido e cremoso de cor esbranquiçada (Rodrigues, 2010; Cruz, 2013). Na microscopia, as leveduras se apresentam como células fusiformes a arredondadas, medindo de 2,5 a 5 µm (Abreu, 2017).

Estes fungos podem aumentar a produção de melanina diante da presença de glicose nos meios de cultura, mesmo não possuindo a capacidade de fermentação (Marimon *et al.*, 2007), o que conseqüentemente torna as colônias enegrecidas durante o seu crescimento, sendo este um dos mecanismos de virulência desta espécie fúngica (Almeida-Paes *et al.*, 2012). Também apresentam assimilação variável de açúcares como sacarose, ribitol, rafinose e arabinose, a depender da espécie do complexo *Sporothrix* envolvida, conforme cita Abreu (2017), mesmo não possuindo capacidade fermentativa (Marimon *et al.*, 2007).

Análises filogenéticas identificaram que existem dois genótipos do *Sporothrix* spp. circulantes no Brasil, já que os isolados fúngicos encontrados nos estados de São Paulo, Minas Gerais e Paraná se assemelham aos isolados do Rio de Janeiro, mas diferem geneticamente dos isolados do estado do Rio Grande do Sul (Rodrigues *et al.*, 2013a).

No estado de Pernambuco já foi descrita a caracterização genômica e análise filogenética do *S. brasiliensis* em amostras obtidas de humanos e felinos, confirmando também a prevalência dessa espécie fúngica nessa região. Esse estudo da epidemiologia molecular da esporotricose felina no estado, caracterizou os isolados com genótipo clonal em relação aos isolados dessa espécie originários

de outros estados brasileiros, demonstrando a baixa diversidade genética do *S. brasiliensis* no Brasil, uma vez que assemelha-se filogeneticamente aos isolados de outros estados do país (Valeriano, 2021).

## 2.2 Histórico da esporotricose

O primeiro relato de esporotricose remonta do ano de 1898 nos Estados Unidos, quando Benjamin Robinson Schenck descreveu um caso de abscesso no dedo de um humano com disseminação via linfática para o braço (Schenck, 1898), sendo posteriormente descrito pelo micologista Erwin Smith como pertencente ao gênero *Sporotrichum* (Mount *et al.*, 1932). No ano de 1900, foi descrito outro caso de abscesso em humano com características semelhantes, com mudança da nomenclatura do fungo para homenagear o pioneiro pela descoberta, passando então a ser denominado de *Sporothrix schenckii* (Hektoen; Perkins 1900).

Um dos maiores surtos em humanos foi descrito na África do Sul no período de 1941 a 1944, acometendo cerca de 3.000 mineradores nativos que foram infectados pela via saprófita, a partir de farpas de madeiras nas minas de ouro de Witwatersrand (Helm; Bermann, 1947). Surtos semelhantes foram registrados nos Estados Unidos (Dooley *et al.*, 1997) e na região do Sudoeste da Austrália (Feeney *et al.*, 2007).

No Brasil, Lutz e Splendore (1907), descreveram o primeiro caso de infecção natural em ratos e cinco casos da doença em humanos, assim como o seu tratamento com iodeto de potássio. O primeiro caso humano descrito no Rio de Janeiro foi em 1912, entretanto, novos casos foram registrados em outros estados brasileiros em um período de quatro anos (Donadel *et al.*, 1993).

Singer e Muncie (1952) em Nova York, Estados Unidos, relataram o primeiro caso de transmissão zoonótica do fungo, provavelmente após contato com um gato com esporotricose. No Brasil, o primeiro relato de esporotricose felina foi feito em 1956, no estado de São Paulo por Freitas *et al.* (1956), e no Rio de Janeiro, o primeiro relato em felino foi descrito em 1998 (Baroni *et al.*, 1998). Ainda, destacam-se outros relatos em São Paulo e no Rio Grande do Sul (Lopes *et al.*, 1999; Silva *et al.*, 2012b).

A partir dos primeiros casos nos felinos, uma série de casos e surtos foram relatados ao longo dos anos no Brasil, principalmente a partir da segunda metade da década de 90, tendo como destaque o estado do Rio de Janeiro (Barros *et al.*, 2004; Schubach *et al.*, 2004; Barros *et al.*, 2010), que é considerado o epicentro da epidemia no país (Gremião *et al.*, 2015; Rodrigues *et al.*, 2015). O aumento exponencial no número de casos da doença a partir do Sudeste, continuou em expansão para outras regiões, como o Sul (Rosa *et al.*, 2005; Madrid *et al.*, 2012) e mais recentemente para o nordeste do Brasil (Nunes *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2018a; Bento *et al.*, 2021).

## **2.3. Epidemiologia da esporotricose**

### **2.3.1 Distribuição geográfica**

A esporotricose é uma doença de distribuição mundial e apresenta variações espaciais a depender da espécie e da via de transmissão do fungo (Barros *et al.*, 2011). Essas variações na epidemiologia global resultam nas notificações da doença por meio de relatos de surtos e série de casos. Além disso, a notificação dos casos não é obrigatória em todos os países, assim como no Brasil, cujas notificações variam de acordo com os estados ou municípios (Barros *et al.*, 2011), o que dificulta a real construção de um perfil epidemiológico mundial (Rodrigues *et al.*, 2022).

Os fungos do gênero *Sporothrix* se desenvolvem bem em regiões de clima tropical e subtropical, havendo relatos em países do continente Africano, como África do Sul (Govender *et al.*, 2015) e Madagascar (Rasamoelina *et al.*, 2019), onde a infecção sapronótica pelo *Sporothrix schenckii* é mais prevalente. Na Ásia existem relatos no Japão (Mochizuki *et al.*, 2022), na Índia (Rudramurthy *et al.*, 2021), na China (Yao *et al.*, 2020) e na Malásia (Han *et al.*, 2017), sendo *S. globosa*, a principal espécie envolvida. Na Europa, os casos são escassos porque foram reduzidos ao longo dos anos (Marimon *et al.*, 2007; Criseo *et al.*, 2008; Madri *et al.*, 2009), além de relatos na Austrália (Chakrabarti *et al.*, 2015).

Na América Latina, embora o Brasil se destaque com o maior número de casos em humanos e animais, existem relatos de esporotricose na Colômbia (Florez-Munoz *et al.*, 2019), Peru (Pappas *et al.*, 2000), Venezuela (Camacho *et al.*, 2015), Paraguai e Argentina (Roosow *et al.*, 2020). A prevalência varia de acordo com as

espécies fúngicas a depender da região. De modo geral, na maioria dos países, as espécies saprófitas são as mais prevalentes, como *S. globosa* e *S. schenckii*, e no Brasil predomina a espécie *S. brasiliensis* (Gremião *et al.*, 2017; Rodrigues *et al.*, 2022). Contudo, já houve relato em Buenos Aires e uma suspeita de surto em El Calafate, província de Santa Cruz (Lima Barros *et al.*, 2010; Córdoba *et al.*, 2018; Etchecopaz *et al.*, 2020), reforçando que o Brasil e a Argentina formam uma região endêmica de *S. brasiliensis* na América do Sul (Roosow *et al.*, 2020). No Paraguai, o registro dos casos em humanos por *S. brasiliensis* surgiu a partir de um gato infectado proveniente do Brasil, destacando o potencial de disseminação do agente para regiões não endêmicas por meio do transporte dos felinos (Duarte *et al.*, 2017).

No Brasil, é difícil estimar a real magnitude da epidemia, pois se trata de uma zoonose negligenciada com subnotificação dos casos humanos e animais, no entanto, casos de esporotricose humana já foram relatados em 25 dos 26 estados brasileiros (Rodrigues *et al.*, 2020).

### **2.3.2 Transmissão**

Por se tratar de um fungo dimórfico presente no ambiente ou parasitando os animais, a transmissão para os humanos e animais pode ocorrer pela via clássica ou saprófita, ou ainda pela via alternativa ou animal (Bonifaz; Vázquez-González, 2013; Lopes-Bezerra *et al.*, 2018; Rodrigues *et al.*, 2018).

Classicamente, a esporotricose humana durante muitos anos foi uma doença cujos grupos de risco eram agricultores, jardineiros, floristas, extrativistas e profissionais com atuação no campo, cuja transmissão do fungo ocorria por meio do contato com a terra, o solo e a matéria orgânica em decomposição (Rodrigues *et al.*, 2016; Lopes-Bezerra *et al.*, 2018). Com o passar dos anos, a mudança no perfil epidemiológico de transmissão fez surgir uma via alternativa, a partir do gato como a principal fonte de infecção e de transmissão, onde *S. brasiliensis* é a principal espécie envolvida no Brasil (Rodrigues *et al.*, 2016).

A transmissão entre os animais ou dos gatos para os humanos (forma zoonótica), ocorre principalmente por meio de mordidas e aranhões com a inoculação traumática do fungo na pele. Os humanos ainda podem adquirir a forma leveduriforme do fungo por meio do contato direto com o exsudato das feridas

ulcerativas dos animais acometidos (Gremião *et al.*, 2017; Almeida-Paes *et al.*, 2014). Com a mudança no perfil de transmissão, criaram-se grupos de indivíduos mais vulneráveis à infecção por *S. brasiliensis*, sendo eles: Médicos Veterinários, sanitaristas, protetores da causa animal, profissionais de Pet shop e pesquisadores ou profissionais de laboratórios que manipulam amostras clínicas e culturas fúngicas (Barros *et al.*, 2010; Cruz, 2013).

O isolamento de *S. brasiliensis* em fontes ambientais não é comum, embora já tenha sido relatado no solo de uma caverna de tatu-galinha (*Dasypus novemcinctus*) na Argentina (Cordoba *et al.*, 2018). No Brasil, *S. brasiliensis* já foi isolado a partir de amostras de solo em áreas endêmicas, onde pode permanecer por anos a depender das condições climáticas e da diversidade ambiental e do solo da região (Almeida-Silva *et al.*, 2022; Rabello *et al.*, 2022). Desta forma, é importante considerar a hipótese de disseminação do fungo no solo em inundações e enchentes que de forma crescente e frequente vem acometendo algumas regiões no Brasil, agravadas pelas intensas mudanças climáticas (Rodrigues *et al.*, 2022).

### **2.3.3 Esporotricose felina**

Assim como nos humanos, o surto de esporotricose felina vem se expandindo no território brasileiro com o envolvimento de *Sporothrix brasiliensis* que é transmitido gato-gato ou gato-humano (Rodrigues *et al.*, 2013a; Boechat *et al.*, 2018; Macedo-Sales *et al.*, 2018).

O primeiro caso relatado de esporotricose felina foi feito por Singer e Muncie (1952). Contudo, somente na década de 1990, o número de casos registrados começou a aumentar expressivamente no Brasil (Nobre *et al.*, 2001; 2002a). A primeira e mais importante epidemia no país teve como ponto de partida o estado do Rio de Janeiro, com cerca de 5.113 casos registrados entre os anos de 1998 a 2017 pelo Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fiocruz (Gremião *et al.*, 2017; 2020).

A esporotricose felina já foi relatada em quase todos os estados e regiões brasileiras. A disseminação da infecção se deu a partir das regiões que fazem fronteira com o Rio de Janeiro, como São Paulo, Espírito Santo e Minas Gerais (Rodrigues *et al.*, 2013a; Montenegro *et al.*, 2014; Araújo *et al.*, 2015; Boechat *et al.*,

2018; Lecca *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2022). Posteriormente foi avançando para a região Sul, sendo relatados casos no Paraná, Santa Catarina e no Rio Grande do Sul (Colodel *et al.*, 2009; Madrid *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*; 2013a; Spanamberg *et al.*, 2020).

Nesse processo de expansão, mais recentemente os registros sinalizam o isolamento do fungo na região Nordeste, nos estados do Rio Grande do Norte, Paraíba, Alagoas, Bahia e Pernambuco (Nunes *et al.*, 2011; Marques-melo *et al.*, 2014; Araújo; Leal., 2016; Silva *et al.*, 2018a; Bento *et al.*, 2021; Gremião *et al.*, 2021).

O movimento de expansão do agente fúngico para os estados do Nordeste pode ser explicado pela teoria do efeito fundador. Nessa teoria, os felinos infectados com pouca diferenciação genética, migram para uma área que ainda não tenha o agente, se tornando a população fundadora e lá com o passar do tempo, dá origem a uma população genética e fenotipicamente semelhante à população fundadora. Ou seja, a subpopulação gerada, apresenta pouca diversidade genética nos primeiros anos da adaptação do fungo nos hospedeiros daquela região (De Carvalho *et al.*, 2021). Essa população fundadora de gatos infectados, normalmente é levada pelos seus próprios tutores e a falta de monitoramento e controle da barreira sanitária entre cidades, estados e países é a principal explicação para o surgimento da esporotricose com genótipo semelhante à população parenteral do Rio de Janeiro, chegando a regiões muito distantes, como o estado de Pernambuco, que dista mais de 2000 km (Rodrigues *et al.*, 2022).

O aumento na detecção de casos de esporotricose em felinos, colocou a Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco (SES/PE) em alerta, com a necessidade de implantação da vigilância do agravo em felinos na região metropolitana do Recife (RMR) (França *et al.*, 2016). Em 2016, a SES/PE incluiu a esporotricose humana na lista de agravos de notificação compulsória na portaria Nº 390 de 14 de setembro de 2016 (Pernambuco, 2016). Segundo o último boletim da esporotricose publicado, entre 2016 a 2023 já foram registrados 2.180 casos suspeitos em humanos e 2.839 casos suspeitos de esporotricose em animais (SES/PE, 2023).

Seguindo esta hipótese, Silva *et al.* (2018a) relataram o primeiro surto de esporotricose felina no estado de Pernambuco, onde foram diagnosticados 59 animais positivos por meio de citologia ou cultura fúngica. Acredita-se que a espécie fúngica predominante associada aos casos de esporotricose animal na região Nordeste seja *S. brasiliensis* (Gremião *et al.*, 2021). Como demonstrado em Pernambuco, Barbosa (2020), utilizou primers espécie-específicos e analisou geneticamente 50 isolados fúngicos, sendo 40 isolados humanos e dez felinos e todos foram identificados como *S. brasiliensis*. Além disso, dois desses 40 isolados humanos também foram submetidos à análise filogenética para confirmação da espécie *S. brasiliensis*. Ainda em Pernambuco, Valeriano (2021) também fez a identificação de *S. brasiliensis* por meio das análises genotípicas e filogenéticas em 16 isolados de felinos, destacando a baixa diversidade dos isolados deste estado com os isolados de outros estados e regiões do Brasil.

Os felinos para desenvolver os seus hábitos comportamentais e inerentes a essa espécie, possuem uma aproximação com o ambiente e o solo para afiar unhas e desenvolver os hábitos de animal caçador (Gremião *et al.*, 2020). Esse contato possibilita a inoculação traumática do fungo no tecido subcutâneo por meio de espinhos e farpas e de modo menos frequente pela via inalatória, onde *S. schenkii* é a espécie mais frequentemente envolvida (Almeida-Paes *et al.*, 2014; Gremião *et al.*, 2017). Existem hipóteses quanto à via inalatória poder ser uma via de transmissão de *Sporothrix* spp. em gatos, o que justificaria a alta frequência do isolamento desse fungo e dos sinais clínicos acometendo a cavidade e a mucosa nasal nesses animais, conforme cita Schubach *et al.* (2004), além dos pulmões (Schubach *et al.*, 2003a) e aqueles obtidos por meio de lavado broncoalveolar (Leme *et al.*, 2007).

Mesmo sabendo que gatos assintomáticos não apresentam um papel epidemiológico tão importante na transmissão do fungo, é importante destacar que ele pode ser isolado da cavidade oral e das unhas de gatos que tenham contato com animais doentes (Schubach *et al.*, 2004; Rodrigues *et al.*, 2020), assim como destacado por Souza *et al.* (2006) que isolaram o fungo nas patas de sete animais saudáveis de um total de 24 animais avaliados.

O perfil de gatos com maior prevalência de esporotricose são os machos, jovens, não castrados, semidomiciliados com acesso livre à rua e que apresentam outros gatos contactantes diretos no mesmo domicílio. Esse perfil de felinos mantém

contato com o solo e plantas com maior frequência, bem como uma maior exposição às brigas com outros animais (Pereira *et al.*, 2014; Gremião *et al.*, 2015).

Após o isolamento de *S. brasiliensis* no conteúdo intestinal de dois gatos durante uma necropsia e em fezes de gatos no estado de São Paulo (Montenegro *et al.*, 2014), é importante destacar a possibilidade de transmissão saprófita de *S. brasiliensis*, mesmo não havendo estudos que confirmem esta via de transmissão. Nesse caso, o solo atuaria como um reservatório ambiental de *S. brasiliensis*, o que poderia tornar possível a transmissão do fungo (Montenegro *et al.*, 2014; Rossow *et al.*, 2020). Além disso, o descarte incorreto das carcaças dos animais que morrem em decorrência da esporotricose, em terrenos baldios ou no quintal dos tutores, pode aumentar a contaminação ambiental pelo fungo (Rodrigues *et al.*, 2013a; Montenegro *et al.*, 2014). Como já descrito, além da pele e mucosas, *Sporothrix* spp. já foi isolado em exames *post-mortem* em órgãos como pulmão, fígado, baço, linfonodos, coração e rins em pacientes com a forma disseminada, o que pode aumentar a carga fúngica no solo (Schubach *et al.*, 2012).

## 2.4 Imunopatogenia da esporotricose

A infecção com a forma micelial de *Sporothrix* spp. inicia-se com a inoculação do fungo, que penetra traumáticamente no tecido cutâneo até as camadas mais profundas e neste local ocorre a transição para a forma leveduriforme. As leveduras então podem permanecer na derme e no tecido subcutâneo (local da inoculação), a depender da resposta imune do hospedeiro (Larsson, 2011). Também pode precocemente, no curso inicial da infecção, serem disseminadas através de drenagem linfática ou ainda sistemicamente pelos vasos sanguíneos, independente de os animais apresentarem lesão dermatológica única ou múltipla (Schubach *et al.*, 2003b; Schubach *et al.*, 2012).

A interação entre a imunidade inata e a adaptativa, possibilita ao hospedeiro desenvolver uma resposta imune mais sólida para atuar diante da infecção pelos agentes infecciosos, como *Sporothrix* spp. (Nascimento; Almeida, 2005). Na esporotricose, a resposta imune celular tem destaque em relação à imunidade humoral, sendo essencial na definição quanto à gravidade clínica (Shiraishi *et al.*, 1992) e no desenvolvimento de formas clínicas localizadas em indivíduos

imunocompetentes ou disseminadas naqueles com deficiente resposta imune (Gonçalves *et al.*, 2017).

Após a passagem do agente pela barreira cutânea ou mucosa, a resposta imune do hospedeiro é desencadeada pela interação com a parede celular do fungo, promovendo uma resposta imune celular mista do tipo Th1/Th17, capaz de conferir resistência através da secreção de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17A, que ativam macrófagos e neutrófilos para eliminação de fungos. A resposta Th1 pode produzir a citocina IFN- $\beta$  que ao ativar macrófagos, promove a morte fúngica. As células Th17 se destacam também na imunidade celular, controlando as células *natural killer* (NK) (Kajiwara *et al.*, 2004; Uenotsuchi *et al.*, 2006).

A imunidade celular nas infecções por *Sporothrix* spp. tem papel crucial na esporotricose felina (Miranda *et al.*, 2016), onde a resposta Th1 pode ocorrer em gatos com granulomas únicos bem formados, baixa carga fúngica e associado ao aumento de linfócitos TCD4+. Em animais com escore corporal baixo e lesões disseminadas com alta carga fúngica, observa-se o aumento de linfócitos TCD8+ (Kienzle *et al.*, 2005).

Embora a literatura defenda que não há relação entre felinos portadores de doenças retrovirais, como FIV e/ou FELV, estarem mais predispostos à infecção pelo fungo (Schubach *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2010), estudos demonstram que gatos portadores de retrovírus, tendem a desenvolver um quadro clínico mais severo quando coinfectados pelo fungo, e isto se dá pela característica oportunista desses agentes virais em organismos imunossuprimidos (Schubach *et al.*, 2008; Larsson, 2011). Miranda *et al.* (2018b), observaram que os gatos que apresentavam esporotricose associada às retroviroses, além de estarem com formas graves da doença ou estado clínico geral de saúde comprometido, também apresentavam diferenças significativas nos níveis de transcrição de citocinas. Altos níveis de IL-10 na FIV e/ou coinfeccção com FeLV e baixos níveis de IL-4 em gatos FeLV positivos e IL-12 em FIV positivo, quando comparados a outros gatos com esporotricose e sem coinfeccção retroviral.

Também é importante destacar o papel das infecções helmínticas na resposta imune do hospedeiro coinfectado por *Sporothrix* spp. Um estudo murino evidenciou que as alterações imunológicas secundárias à infecção helmíntica,

alteraram a capacidade do hospedeiro em responder adequadamente à infecção fúngica, alertando sobre a importância de investigar esse tipo de coinfeção que pode influenciar na resposta terapêutica à esporotricose (Zhang *et al.*, 2012).

## **2.5 Fatores de virulência de *Sporothrix* spp.**

Alguns autores defendem que a gravidade da doença depende da resposta imunológica do hospedeiro (Maia *et al.*, 2006; Carlos *et al.*, 2009). Contudo, outra linha de pesquisadores associa a progressão das lesões a fatores intrínsecos do fungo associados à sua virulência (Brito *et al.*, 2007; Teixeira *et al.*, 2009).

Embora os mecanismos associados à virulência das diferentes espécies de *Sporothrix* ainda não sejam amplamente conhecidos, alguns desses fatores já foram estudados, como a presença de adesinas e proteínas, a produção de ergosterol, a produção de melanina, o dimorfismo, a termotolerância (Mora-Montes *et al.*, 2015) e a formação de biofilme (Brilhante *et al.*, 2018b).

As adesinas presentes na parede celular de *Sporothrix* spp. favorecem a interação fungo-hospedeiro e promovem a ligação às células endoteliais e epiteliais do hospedeiro, promovendo sua disseminação. A expressão de adesinas de fibronectina, por exemplo, está associada à maior virulência do patógeno (Teixeira *et al.*, 2009).

O ergosterol é outra molécula presente na parede celular do fungo. A partir da interação do ergosterol com o peróxido de hidrogênio, produzido pelos macrófagos, ocorre a formação do superóxido de ergosterol, que por sua vez, promove a evasão do fungo do sistema imune do hospedeiro (Carlos *et al.*, 2009).

Um importante fator de virulência da parede celular fúngica, está associado à melanina, encontrada em conídios de *S. schenckii* e células de levedura produzidas *in vitro* ou *in vivo* durante a infecção (Morris-Jones *et al.*, 2003). Esse fungo é capaz de produzir três tipos de melanina: DHN-melanina, L-DOPA melanina e a pilomelanina (Almeida-Paes *et al.*, 2012) e embora esses mecanismos de biossíntese ainda não estejam bem definidos, a produção deste pigmento é maior e mais rápida na espécie *S. brasiliensis* (Waller *et al.*, 2021a). A síntese de DHN e L-DOPA podem proteger os fungos contra a resposta antifúngica e imune, inibindo a

fagocitose e a morte induzida pelos macrófagos (Romero-Martinez *et al.*, 2000). Ensaio em camundongos destacou que os isolados fúngicos produtores de melanina com coloração enegrecida, se destacam devido a maior capacidade invasiva do que os isolados claros albinos (Madrid *et al.*, 2009).

O biofilme pode ser formado em superfícies sólidas, líquidas, em tecidos vivos como dentes e articulações e se destaca como um importante fator de virulência porque possibilita a sobrevivência dos agentes, mesmo em ambientes hostis (Mitchell *et al.*, 2016; Boltz *et al.*, 2017), dando continuidade à infecção e podendo promover resistência aos fármacos antimicrobianos e ao sistema imunológico (Martinez; Fries, 2010; Phillips; Schultz, 2012). Brilhante *et al.* (2018a), demonstraram a formação de biofilme em isolados de *Sporothrix* spp. e destacaram o aumento do perfil de resistência a antifúngicos, como o itraconazol e a anfotericina B, quando comparado às mesmas cepas na forma planctônica.

Dos Santos *et al.* (2022) apresentaram um estudo sobre a formação do biofilme na forma leveduriforme do fungo *Sporothrix* spp. Os isolados fúngicos foram obtidos de felinos e destacaram a sensibilidade *in vitro* da miltefosina como alternativa terapêutica ao itraconazol. Nesse estudo, evidenciou-se que as unhas de felinos com sinais clínicos de esporotricose podem abrigar biofilme. Para isso, foi utilizada a microscopia eletrônica de varredura, em amostras de dez felinos, sendo possível confirmar a formação do biofilme em sete amostras. Nesse mesmo estudo, a formação de biofilme também foi observada em modelo *ex vivo* onde o biofilme foi formado a partir do cultivo de isolados de *Sporothrix* spp. sobre as garras de gatos saudáveis previamente autoclavadas.

## **2.6 Aspectos clínicos da esporotricose felina**

Rodrigues *et al.* (2013a) evidenciaram por análises de genotipagem que a espécie *S. brasiliensis* isolada no estado do Rio de Janeiro é idêntica para humanos e animais, contudo, a apresentação clínica nos felinos é bastante variada, mais agressiva e muitas vezes fatal, em comparação com a esporotricose humana, sugerindo que comorbidades como retrovíroses (Miranda *et al.*, 2018b) e déficit na resposta imunológica possam estar envolvidos nesta variação (Nakasu *et al.*, 2021).

A classificação das formas clínicas utilizadas em humanos, tais como, cutânea localizada ou disseminada, cutâneo-linfática e extracutânea ou sistêmica (Lacaz, 2002; Ginn *et al.*, 2007; Téllez *et al.*, 2014) é difícil de ser aplicada nos gatos, pois eles frequentemente têm mais de uma forma simultaneamente. Ainda assim, Lloret *et al.* (2013) descreveram clinicamente nos gatos as formas, cutânea, cutaneolinfática e disseminada.

Quanto à distribuição das lesões, os animais podem ser alocados em três grupos: L1, quando apresentam lesão cutânea em apenas um local. No grupo L2, os animais apresentam lesões cutâneas em dois locais não contíguos e no grupo L3, as lesões em pele estão distribuídas em três ou mais locais não contíguos (Schubach *et al.*, 2004).

O período médio de incubação é em torno de 15 dias, mas pode se estender durante meses, até o surgimento dos primeiros sinais clínicos (Pereira *et al.*, 2015). O quadro clínico mais comum em gatos com esporotricose é a presença de lesões cutâneas disseminadas com envolvimento da mucosa nasal. Porém, as mucosas genital, oral e ocular também podem estar comprometidas (Schubach *et al.*, 2004; Gremião *et al.*, 2015).

A cabeça, os membros e a região da base da cauda são áreas frequentemente lesionadas por mordidas e arranhões durante as brigas dos gatos (Lloret *et al.*, 2013). Isso justifica a alta frequência de feridas cutâneas nessas regiões, incluindo também o nariz e as orelhas (Madrid *et al.*, 2012; Schubach *et al.*, 2004).

Os principais sinais clínicos caracterizam-se por lesões cutâneas únicas ou múltiplas, geralmente ulceradas e crostosas. Inicialmente ocorre a formação de nódulos subcutâneos firmes, que lentamente tornam-se macios ou maleáveis. À medida que isso ocorre, passam a drenar conteúdo seroso ou purulento e progridem para a formação de úlceras marcadamente exsudativas, com bordas ligeiramente definidas (Schubach *et al.*, 2004). Algumas áreas lesionadas podem necrosar, levando a exposição óssea e muscular com presença de miíases (Pereira *et al.*, 2015; Rosser; Dunstan, 2006).

O hábito dos felinos de afiar suas unhas em troncos de árvores e madeiras, favorece a infecção fúngica e pode levar a quadros de onicomiose que quando

grave, podem levar à claudicação e impotência funcional dos membros acometidos. A presença de lesões em membros distais favorece a lambedura e o autotraumatismo, o que pode levar a autoinfecção, fazendo surgir assim, novas feridas em regiões do corpo antes híginas (Schubach *et al.*, 2004; Larsson, 2011).

Os sinais clínicos extracutâneos mais frequentes estão associados à mucosa nasal, como espirros, secreção nasal e dispneia que muitas vezes surgem primariamente às feridas cutâneas (Schubach *et al.*, 2004; Gremião *et al.*, 2015) ou podem ocorrer de modo localizado na cavidade nasal. Essas lesões nasais nos gatos são mais difíceis de serem curadas, talvez devido à irrigação sanguínea deficiente nessa região, o que reduz a concentração local do antifúngico, levando à falha terapêutica e ao óbito (Gremião *et al.*, 2015). A lesão extracutânea ocular mais frequente, é a conjuntivite granulomatosa (Schubach *et al.*, 2004; Spinelli *et al.*, 2021). Além disso, pode estar presente também epífora, hiperemia conjuntival e a formação de uma massa (pseudo-tumor). E embora os relatos sejam raros, a esporotricose ocular deve ser considerada como diagnóstico diferencial da conjuntivite ocular felina, mesmo em áreas não endêmicas (Spinelli *et al.*, 2021).

A esporotricose felina é caracteristicamente marcada por quadro clínico dermatológico, contudo *S. brasiliensis* pode se disseminar via linfática ou sanguínea e causar sinais inespecíficos e sistêmicos, como emagrecimento, letargia, anorexia e febre (Rosser; Dunstan, 2006). Desse modo, o fungo pode colonizar outros órgãos, como pulmão, baço e fígado a partir de material coletado em necropsias (Schubach *et al.*, 2004; 2008).

Felinos com doença disseminada e lesões múltiplas podem apresentar alterações laboratoriais associadas ao comprometimento sistêmico da doença, tais como, anemia, hiperglobulinemia, hipoalbuminemia e leucocitose com neutrofilia (Schubach *et al.*, 2004). Nesses pacientes, a evolução da doença é geralmente grave e há risco de óbito (Schubach *et al.* 2012).

## **2.7 Diagnóstico**

O diagnóstico da esporotricose felina é baseado na análise conjunta dos dados obtidos no histórico epidemiológico, pela avaliação dos fatores de risco, além

das informações clínicas e resultados dos exames laboratoriais (Rodrigues *et al*, 2022).

### **2.7.1 Cultura fúngica**

A cultura fúngica é considerada o teste padrão ouro porque permite o isolamento do fungo em meios de cultivo (Rippon 1988; Larsson *et al.*, 2011; Lloret *et al.*, 2013 Gremião *et al.*, 2015). As amostras são coletadas com *swabs* estéreis a partir dos exsudatos de lesões ulceradas, por punção aspirativa dos nódulos, biopsia das tumefações nasais ou fragmentos de tecidos coletados durante a necropsia (Schubach *et al.*, 2012). Essas amostras são semeadas em placas ou tubos de cultivo em meio ágar Sabouraud, adicionado de cloranfenicol e ciclo-heximida ou ainda placas com ágar Mycosel (Lopez-Bezerra *et al.*, 2018). Para o crescimento da forma micelial, as placas são cultivadas a 25-28°C durante 5-7 dias. Já a conversão para a forma leveduriforme, é realizado o cultivo dos isolados em ágar BHI a 37°C por 3-5 dias (Barros *et al.*, 2011; Lopes-Bezerra *et al.*, 2018). Contudo, os resultados falso-negativos podem ocorrer mediante falha na coleta, armazenamento ou processamento do material, contaminações bacterianas ou por outros fungos ambientais (Moore; Ackerman, 1946; Schwarz, 1992).

Embora a cultura seja a técnica de referência para o diagnóstico da esporotricose, o longo tempo para a conclusão do resultado, intensifica a busca por outros testes laboratoriais. Por isso, a utilização da citopatologia, da histopatologia ou imuno-histoquímica, são citados como métodos alternativos que possibilitam a visualização das estruturas leveduriformes nos tecidos, de forma mais precoce do que a cultura fúngica. Além disso, a utilização desses três métodos juntos apresenta maior sensibilidade e aumenta a possibilidade de obter um diagnóstico positivo (Silva *et al.*, 2018b).

### **2.7.2 Citopatologia**

A citopatologia é um método de diagnóstico rápido, prático, com baixo custo e que apresenta sensibilidade variando de 80-87% (Pereira *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2018b). Quando bem aplicada por profissionais experientes, ela

pode auxiliar no diagnóstico diferencial de outras enfermidades que podem acometer os gatos, como as neoplasias, afecções bacterianas, afecções fúngicas causadas por *Cryptococcus* spp. e *Histoplasma* spp. bem como, as doenças causadas por protozoários, como *Leishmania* spp. (Miranda *et al.*, 2013, Silva *et al.*, 2015; Orofino-Costa *et al.*, 2017).

As amostras devem ser coletadas por *swabs* das lesões cutâneas, regiões de mucosa nasal ou ocular ou por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) das tumefações e lesões nodulares. As lâminas obtidas podem ser coradas pelo método panótico de coloração rápida e a identificação das estruturas leveduriformes é feita com microscópio óptico (Pereira *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2015). A forma leveduriforme de *Sporothrix* spp. pode se apresentar em formato redondo, oval ou alongado, em forma de charuto. As leveduras são circundadas por um halo claro e podem estar localizadas dentro de macrófagos, neutrófilos ou livres no meio extracelular (Welsh, 2003). Uma característica vantajosa da citopatologia é a rapidez no diagnóstico, o que a torna importante para as regiões que não possuam centros de diagnóstico capazes de realizar o isolamento fúngico, fornecendo um diagnóstico presuntivo da esporotricose felina (Pereira *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2015).

A citopatologia também auxilia no prognóstico de felinos porque a monitoração da carga fúngica ao longo do tratamento auxilia na escolha ou orienta quanto à necessidade de possíveis mudanças dos protocolos terapêuticos, a depender da resposta clínica de cada animal (Miranda *et al.*, 2018a).

### **2.7.3 Histopatologia**

Outro método de diagnóstico para a esporotricose é a histopatologia, que possibilita avaliar a distribuição, a morfologia e a dimensão das estruturas leveduriformes no tecido, mesmo em situações com baixa carga fúngica. Essas características tornam a histopatologia uma boa opção diagnóstica, frente a resultados negativos ou inconclusivos de citologia e cultura fúngica (Silva *et al.*, 2018b). As amostras podem ser coletadas por biópsia da borda da lesão em pele (Silva *et al.*, 2018b), nariz, mucosa nasal (Cavalcanti *et al.*, 2010) e conjuntiva ocular (Freitas *et al.*, 2022). Bem como, podem ser coletadas amostras de órgãos internos como, pulmão, fígado, rins, baço e linfonodos no *post mortem* (Schubach *et al.*,

2004; Madrid *et al.*, 2012). A coloração clássica usada no exame histopatológico é a Hematoxilina e Eosina que nem sempre possibilitam uma boa visibilização das leveduras, principalmente nos casos de baixa carga fúngica. Nesses casos podem ser usadas colorações específicas para fungos, como é o caso do ácido periódico de Schiff (PAS) e a impregnação pela prata de Grocott (Miranda *et al.*, 2013), além do Azul Alciano (Bazzi *et al.*, 2016).

A análise histopatológica possibilita avaliar o infiltrado inflamatório das lesões, onde predomina um infiltrado piogranulomatoso, associado à rinite e dermatite piogranulomatosa, composto ainda por células mononucleares e polimorfonucleares, predominantemente macrófagos e neutrófilos. A presença dos granulomas também é um aspecto importante na histopatologia da esporotricose, estando associada à alta carga fúngica por *Sporothrix* spp. e extensão das lesões para a mucosa, cartilagem e osso nasal. Essas características reforçam que as lesões nasais dos gatos são graves, extensas, de difícil resposta medicamentosa e cicatrização (Schubach *et al.*, 2004; Gremião *et al.*, 2015).

#### **2.7.4 Técnicas moleculares**

As técnicas moleculares mais avançadas, como a técnica da reação em cadeia pela polimerase (PCR) têm sido cada vez mais utilizadas, não apenas em pesquisas científicas, mas também na identificação e diferenciação das espécies do complexo *Sporothrix schenckii* ou como complemento ao diagnóstico micológico, pela vantagem de possibilitar um resultado rápido e preciso (Rodrigues *et al.*, 2015; De Carvalho *et al.*, 2022). Além disso, apresenta maior sensibilidade e especificidade em comparação com os testes fenotípicos (Rodrigues *et al.*, 2013a; Oliveira *et al.*, 2011).

Os métodos de referência para a identificação das espécies do gênero *Sporothrix*, são baseadas nas sequências de DNA abrigadas em locus genômicos, que codificam proteínas, como a calmodulina (Marimon *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2015), beta-tubulina (Marimon *et al.*, 2006; Meyer *et al.*, 2008; Rodrigues *et al.*, 2015) e fator de alongamento de translação (Rodrigues *et al.*, 2013a; Zhang *et al.*, 2015). O locus CAL da calmodulina (exons 3-5) é um bom marcador para diferenciar as espécies de *Sporothrix*, contudo os dados obtidos não são suficientes para

descrever a diversidade genética intraespecífica para *S. brasiliensis* (De Carvalho *et al.*, 2020). Adicionalmente, com o avanço das técnicas moleculares é possível detectar o DNA do *Sporothrix* spp. diretamente de amostras clínicas em ensaios qPCR multiplex (Zhang *et al.*, 2019; Della Terra *et al.*, 2022).

Outra vantagem da genotipagem é que esta técnica permite avaliar a variabilidade genética das espécies nas diversas regiões no mundo. Assim, ela fornece informações e subsídios importantes que auxiliam na compreensão da história natural da doença e na dinâmica dos surtos, atuando como uma ferramenta integrada aos estudos epidemiológicos e fornecendo informações aos gestores públicos na tomada de decisões, bem como na elaboração de estratégias para atuar no controle da esporotricose (De Carvalho *et al.*, 2022).

### **2.7.5 Sorologia**

Os ensaios imunoenzimáticos para detecção de anticorpos, também têm sido usados no diagnóstico da esporotricose felina, podendo apresentar alta sensibilidade e especificidade (Fernandes *et al.*, 2011). Este teste sorológico com o antígeno SsCBF purificado da parede celular de *S. schenckii*. foi inicialmente descrito para humanos, tendo sua utilização inicial nos casos atípicos, reinfecções e recidivas (Bernardes-Engemann *et al.*, 2015). A aplicação desta técnica na esporotricose felina apresentou alta sensibilidade e especificidade (Fernandes *et al.*, 2015). Essa ferramenta sorológica detecta anticorpos IgG, sendo útil no primeiro diagnóstico e ao longo do acompanhamento clínico dos felinos, além de possibilitar a monitoração da resposta terapêutica em pacientes apresentando formas leves a graves (Baptista *et al.*, 2021).

### **2.8 Tratamento**

Segundo Pereira *et al.* (2010), o tratamento da esporotricose felina é longo e desafiador para os veterinários, uma vez que o alto custo e a resistência dos tutores em seguir adequadamente as orientações e os cuidados com o animal, levam em muitos casos ao abandono e interrupção do tratamento (Chaves *et al.*, 2013). Por isso, a escolha do tratamento da esporotricose depende também de fatores associados ao paciente, como o estado imunológico, a condição clínica, e a

quantidade e localização das lesões (Orofino-Costa *et al.*, 2017; Gremião *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2020). O tempo médio de tratamento varia de quatro a nove meses, sendo recomendado o prolongamento por mais um mês após a cura clínica. Nos pacientes com lesões em mucosa ou com sinais respiratórios, recomenda-se o prolongamento do tratamento por mais 60 dias após a cura clínica, para evitar recidivas (Gremião *et al.*, 2021).

A pequena variedade de antifúngicos orais e os efeitos adversos secundários, tornam o tratamento bastante difícil (Schubach *et al.*, 2012; Gremião *et al.*, 2015) e o não sucesso está relacionado a uma série de outros fatores, como a escolha do medicamento e as doses utilizadas (Kinnison *et al.*, 2015), suscetibilidade e resistência medicamentosa (Nakasu *et al.*, 2021), refratariedade (Gremião *et al.*, 2011; Rocha *et al.*, 2018;), falha na resposta imunológica do paciente (Miranda *et al.*, 2018b) e às recidivas que podem ser secundárias ao abandono e interrupção precoce do tratamento pelos tutores (Schubach *et al.*, 2004; Chaves *et al.*, 2013).

Alguns fármacos são descritos no tratamento da esporotricose felina, tais como, o itraconazol, a anfotericina B, a terbinafina, o iodeto de potássio e o clotrimazol a 1% (Gremião *et al.*, 2021).

### **2.8.1 Itraconazol**

O itraconazol (ITZ) é um derivado triazólico sintético que apresenta um largo espectro de ação nas micoses superficiais e sistêmicas (Nobre, 2002b). É o principal agente farmacológico para o tratamento da esporotricose felina, devido a sua efetividade e segurança, conforme cita Pereira *et al.* (2010) e Gremião *et al.* (2015), sendo recomendado a formulação original ou a genérica (Gremião *et al.*, 2021). O ITZ atua inibindo a enzima 14 $\alpha$ -demetilase, presente no citocromo P-450 da célula fúngica, o que conseqüentemente impede a demetilação do precursor lanosterol e a síntese do ergosteol pela parede celular do fungo (Glujoy *et al.*, 2014; Borba-Santos *et al.*, 2016; Orofino-Costa *et al.*, 2017). Ele é um fármaco fungistático, mas apresenta potencial fungicida em doses elevadas. As recidivas podem ocorrer quando o tratamento é realizado nas doses fungistáticas por um período inferior ao recomendado (Catalán; Montejo, 2006).

Segundo Gremião *et al.* (2021), recomenda-se realizar o tratamento com ITZ em cápsulas a cada 24 horas. Para os animais com peso a partir de 3 kg, é recomendada a dose de 100mg/animal. Já para os felinos com peso entre 1-3kg, recomenda-se reduzir a dose pela metade, sendo administrado 50mg/animal. E para os gatos com peso abaixo de 1 kg, a dose recomenda é de 25 mg/animal.

Este fármaco é metabolizado no fígado e excretado na urina e fezes. É queratinofílico, lipofílico e insolúvel em água, atingindo melhor biodisponibilidade quando administrado com alimentação gordurosa. Devido a essa alta afinidade pela queratina, o ITZ pode apresentar maior concentração na pele do que no plasma, permanecendo detectável entre duas e quatro semanas após a interrupção do tratamento (Jaham *et al.*, 2000).

O tratamento é contraindicado nos casos de hipersensibilidade à droga, na gestação e em associação a outros fármacos metabolizados pelas proteínas do citocromo P-450, tais como, fenobarbital, digoxina, midazolam, antagonistas H<sub>2</sub> e sinvastatina. O ITZ age inibindo esse sistema enzimático, o que pode levar a quadros de toxicidade graves quando essas drogas são associadas ao ITZ (Mahajan *et al.*, 2014).

Como possíveis efeitos colaterais do tratamento com o ITZ, destacam-se os gastrointestinais como, a anorexia, vômitos, perda de peso e aumento de enzimas hepáticas (Pereira *et al.*, 2010; Schubach *et al.*, 2012).

Mesmo sendo o medicamento de primeira escolha para a esporotricose felina, alguns pacientes podem não responder clinicamente, por aspectos inerentes ao animal, como exemplo, gatos com alta carga fúngica e lesões disseminadas que normalmente não respondem bem ao tratamento único com ITZ (Gremião *et al.*, 2021) ou ainda, características relacionadas ao tutor e ao manejo terapêutico desses animais (Pereira *et al.*, 2010; Gremião *et al.*, 2011). Nesses casos de refratariedade, os pacientes felinos podem ser tratados em associação com iodeto de potássio e anfotericina B (Gremião *et al.*, 2011).

### 2.8.2 Iodeto de potássio

O iodeto de potássio (KI) é um sal composto por 76% de iodo e 23% de potássio, que se apresenta como cristais hexaédricos transparentes ou opacos de cor branca (Sterling; Heymann, 2000; Sweetman *et al.*, 2009).

Embora o KI não seja classificado como antifúngico, ele já vem sendo utilizado na esporotricose felina há alguns anos, como monoterapia ou associado a outros fármacos (Reis *et al.*, 2012; Gremião *et al.*, 2021). É uma alternativa efetiva e de baixo custo (Sterling; Heymann, 2000), principalmente em áreas endêmicas que são economicamente desfavorecidas (Bustamante; Campos, 2004).

O mecanismo de ação do KI permanece pouco compreendido, mas parece que seu efeito terapêutico é mediado pela modulação da resposta inflamatória ou aumento do mecanismo de defesa imunológico. Estudos *in vitro* sugeriram danos às células de levedura por meio da conversão de KI em iodo. Este caminho de conversão para algumas concentrações desconhecidas e apropriadas poderiam danificar a forma da célula leveduriforme *in vivo* (Reis *et al.*, 2012).

Alguns mecanismos ajudam a explicar a indicação desse fármaco no tratamento de doenças infecciosas, como a inibição da quimiotaxia de neutrófilos após a ingestão oral de 15 mg/kg (Honma *et al.*, 1990); ação anti-inflamatória pela supressão na produção de intermediários tóxicos do oxigênio pelos leucócitos polimorfonucleares (Miyachi; Niwa, 1982) e por fim, acredita-se que o iodo atue nas reações de halogenação das mieloperoxidases que são fundamentais na ação das células fagocitárias (Torres-Mendonza *et al.*, 1997).

Os efeitos adversos relatados ao tratamento com KI são: depressão, anorexia, vômito, diarreia e elevação das enzimas hepáticas (Nobre *et al.*, 2002a; Reis *et al.*, 2012) Em caso de intolerância, o fármaco pode ser suspenso temporariamente e reintroduzido em doses mais baixas (Muniz; Passos, 2009).

A dose pode variar de 2,5 mg/kg a 20mg/kg a cada 24 horas (Gram, 2003; Gremião *et al.*, 2021). A eficácia do KI na dose de 15 mg/kg/ a cada 24 horas foi avaliada por Reis *et al.* (2012), obtendo taxa de cura de 47,9% e efeitos adversos clínicos em 52,1% dos casos, sendo portanto, uma alternativa eficaz e de baixo custo para o tratamento da esporotricose felina.

### 2.8.3 Anfotericina B

A anfotericina B (AnB) é um antibiótico macrolídeo poliênico obtido do actinomiceto *Streptomyces nodosus*. É dose-dependente, assim quando utilizada em doses baixas têm ação fungicida e em doses elevadas ação fungistática (Pereira *et al.*, 2009). É metabolizada localmente nos tecidos e parcialmente no fígado. A excreção é principalmente biliar, mas também ocorre via renal, podendo ser detectada na urina por até sete semanas após a suspensão da terapia (Catalán; Montejo, 2006; Greene, 2012).

A anfotericina B é um fármaco que pode ser utilizado por via endovenosa, contudo essa via de administração pode levar a graves efeitos adversos, sendo indicada como alternativa, as vias subcutânea e intralesional. Alguns trabalhos não relataram sucesso terapêutico com a via subcutânea, que demonstrou baixa taxa de cura, alto índice de recorrência, falha terapêutica e presença de efeitos adversos (Pereira *et al.*, 2010; Gremião *et al.*, 2015). Quando avaliada pela via intralesional, um estudo apontou que a anfotericina B apresentou uma taxa de cura em torno de 72,5%, associada à administração oral de ITZ. Efeitos adversos locais podem ocorrer tanto pela via subcutânea quanto pela via intralesional, como por exemplo, a formação de abscesso estéril, edema, dor durante a aplicação e ocorrência de hepatotoxicidade (Pereira *et al.*, 2010; Gremião *et al.*, 2011; 2015).

### 2.8.4 Terbinafina

A terbinafina (TBF) é um antifúngico pertencente a classe das alilaminas. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da enzima esqualeno epoxidase, diminuindo a síntese do ergosterol, e assim levando ao rompimento da membrana celular, o que resulta na morte da célula fúngica (Bustamante; Campos, 2011).

Em cães e gatos, sua eficácia é relatada no tratamento das dermatofitoses e micoses superficiais causadas por leveduras (Greene *et al.*, 2012), enquanto na esporotricose felina existem poucos estudos sobre sua eficácia *in vivo* (Llorete *et al.*, 2013).

O uso da terbinafina associado ao ITZ na dose 5 a 10 mg/kg a cada 24 horas, apresentou um efetividade de 5,9% e 7,4%, respectivamente (Schubach *et al.*, 2004). Enquanto Lloret *et al.* (2013), relataram o uso da terbinafina nos casos de resistência, intolerância ou baixa resposta ao uso do ITZ, na dose de 30 mg/gato, a cada 24 horas (Schubach *et al.*, 2012).

Em relação aos efeitos adversos, podem ocorrer de modo temporário, sendo relatado vômito, prurido facial seguido por reação de hipersensibilidade cutânea (Foust *et al.*, 2007), além de anorexia e náuseas (Fernandes *et al.*, 1998).

### **2.8.5 Clotrimazol**

O clotrimazol (CLZ) é um antifúngico imidazólico sintético (Kadavakollu *et al.*, 2014). Ele atua inibindo a atividade da esterol 14 alfa-desmetilase, que por sua vez bloqueia a biossíntese do ergosterol do fungo (Huy *et al.*, 2004). Classicamente o clotrimazol é utilizado por via tópica em humanos para tratamento de candidíase vulvovaginal e orofaríngea (Crowley; Gallagher, 2014).

Um estudo sobre a sensibilidade do clotrimazol frente a isolados de *S. brasiliensis*, demonstrou uma forte atividade *in vitro* quando avaliado como fármaco isolado ou quando associado ao ITZ em felinos, apresentando maior sensibilidade nos felinos quando comparados aos isolados humanos. Esses resultados destacam o clotrimazol como uma nova opção para o tratamento da esporotricose (Ganini *et al.*, 2017).

Nesse sentido, Santi *et al.* (2022), descreveram uma série de casos em sete felinos sobre o uso do spray intranasal de clotrimazol a 1% associado ao ITZ oral. Esse protocolo foi eficiente em todos os pacientes relatados, sendo considerada uma opção terapêutica alternativa aos tratamentos antifúngicos tradicionais, além de ser mais barato e de não ser um tratamento invasivo.

### **2.8.6 Tratamentos adjuvantes**

A criocirurgia utiliza o congelamento para promover a morte celular através da aplicação de agentes criogênicos diretamente no tecido, como o nitrogênio líquido (Zouboulis, 1999; Zimmerman; Crawford, 2012; Yuan *et al.*, 2017). Essa

técnica pode ser segura e eficaz no tratamento complementar da esporotricose felina, reduzindo o tempo de tratamento sistêmico com drogas convencionais orais como o ITZ, principalmente nos pacientes com a forma cutânea localizada ou naquelas de menor tamanho (Rosa *et al.*, 2005; Pereira *et al.*, 2009; Souza *et al.*, 2016).

A termoterapia utiliza altas temperaturas, em torno de 45°C para inibir o crescimento do fungo (Hiruma; Kagawa, 1986). A fonte de calor é aplicada no sítio da lesão e em humanos é indicada para grupos específicos como mulheres grávidas e pacientes com intolerância aos medicamentos orais (Bustamante; Campos, 2004). Em felinos, podem ser utilizadas bolsas térmicas com temperatura entre 40-42°C e apresenta algumas restrições, como o local e o tamanho da lesão, precisão na aplicação da temperatura ideal, temperamento do paciente e o tempo total de tratamento necessário para considerar que houve a cura clínica (Honse *et al.*, 2010).

A utilização do laser é outro método que pode ser associado ao tratamento oral, a fim de acelerar o processo de cicatrização e reduzir o tempo total de tratamento. As indicações são avaliadas individualmente, sendo recomendada a monitoração quanto a possibilidade de recidivas no pós-tratamento (Gremião *et al.*, 2021). Uma série de casos utilizando a laserterapia foi descrita em felinos. Eles apresentaram quadros clínicos variados, como a forma cutânea fixa e cutânea disseminada, além de lesões em mucosa nasal sem ulceração. Esses pacientes apresentaram uma boa resposta clínica, tanto quando a laserterapia foi utilizada isoladamente, como quando em associação ao ITZ oral (Ribeiro *et al.*, 2023).

Por fim, os procedimentos cirúrgicos também se configuram como uma possibilidade complementar ao tratamento habitual. É possível realizar a excisão cirúrgica de lesões persistentes como descrito por Gremião *et al.* (2006), que relataram a cura clínica após o procedimento de orquiectomia em felino com ferida persistente em bolsa escrotal. Ou ainda lesões residuais após falha do tratamento farmacológico.

## **2.9 Testes de sensibilidade antifúngica *in vitro***

A sensibilidade e a resistência aos antifúngicos são avaliadas por testes de atividade *in vitro* que ajudam na escolha da melhor droga para cada paciente, a

dependem da espécie fúngica envolvida, contudo, a resposta clínica é individual e nem sempre condiz com o resultado laboratorial (Almeida-Paes *et al.*, 2017).

Os protocolos estabelecidos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), visam facilitar e uniformizar a interpretação dos dados, mesmo ainda existindo discordâncias epidemiológicas geográficas (Hadrich; Ayadi, 2018). Os testes de suscetibilidade antifúngica seguem os protocolos M27-A3 para a forma leveduriforme e o M38-A2 para a forma micelial (CLSI 2008a; 2008b). As soluções dos fármacos são preparadas por dissolução do pó dos antifúngicos ITZ, TBF e AnB em DMSO e o fluconazol, em água deionizada. Em seguida os fármacos são diluídos de forma dupla, utilizando o meio de cultura padrão RPMI (*Roswell Park Memorial Institute*) 1640, pH 7,0, tamponado com ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS) a 0,165M. A concentração das soluções das drogas e a densidade dos inóculos e suspensões conidiais são ajustadas com base nos valores recomendados pelo CLSI que também traz as recomendações quanto ao tempo e temperatura de incubação, bem como orienta quanto a leitura visual após a incubação (CLSI 2008a; 2008b).

A concentração inibitória mínima (CIM) para AnB e ITZ, é definida como a concentração mínima que inibe 100% do crescimento fúngico. Já a CIM da terbinafina, é a concentração mínima que inibe 80% do crescimento quando comparados aos controles livres de droga (CLSI 2008a; 2008b; Stopiglia *et al.*, 2014; Almeida-Paes *et al.*, 2017).

## **2.10 Ponto de corte epidemiológico**

Ponto de corte é definido como o valor de CIM que caracteriza um isolado como suscetível, suscetível dose dependente, intermediário ou resistente (CLSI, 2016). São os indicadores mais precisos quanto à resposta à terapia porque caracterizam os isolados como sensíveis e, portanto, tratáveis terapeuticamente ou como resistentes e não tratáveis (Turnidge; Paterson, 2007; Dalhoff *et al.*, 2009).

Contudo, nem todas as espécies de fungos apresentam pontos de corte já estabelecidos, como por exemplo, as espécies de *Sporothrix*. Nesses casos, o CLSI fornece a possibilidade de utilizar o valor do ponto de corte epidemiológico, do

inglês, *epidemiologic cutoff value* (ECV), que propõe uma classificação diferente da classificação anterior entre sensível ou resistente. Sendo assim, baseado em características fenotípicas, os valores de ECVs classificam os isolados fúngicos em selvagem e não selvagem. O não selvagem apresenta suscetibilidade reduzida aos agentes antifúngicos, devido às mutações adquiridas ou a outros mecanismos de resistência. Normalmente apresentam altos valores de CIM e CEM (concentração efetiva mínima), que adicionalmente também estão acima do valor de ECV para a espécie fúngica ou antifúngico avaliados. Já o tipo selvagem, apresenta valores baixos de CIM, caracterizando uma cepa com pouca variabilidade e com boa possibilidade de responder positivamente ao tratamento (CLSI 2016; Espinel-Ingroff; Turnidge, 2016).

O ECV é uma ferramenta de auxílio para clínicos e profissionais de laboratórios quanto à escolha do antifúngico mais adequado, de acordo com os testes de suscetibilidade. Embora ele não possa prever o sucesso clínico da terapia, o ECV pode identificar os isolados com menor probabilidade de responder aos agentes específicos. Também atua como um indicador sensível do surgimento de cepas com suscetibilidade reduzida a um determinado agente antifúngico (CLSI, 2016; Espinel-Ingroff; Turnidge, 2016).

Espinel-Ingroff *et al.* (2017), realizaram um amplo estudo para estabelecer o ECV de quatro espécies de *Sporothrix* (*S. brasiliensis*, *S. schencki*, *S. globosa*, *S. mexicana*). Esse estudo envolveu 17 laboratórios de vários países, como Austrália, Índia, África do Sul, assim como países da Europa, América do Norte e América do Sul, como o Brasil. Dessa forma, os seguintes ECVs para *S. brasiliensis* foram propostos: Anfotericina B 4 µg/ml; Itraconazol 2 µg/ml; cetoconazol 2 µg/ml; terbinafina 0,12 µg/ml; posaconazol 2 µg/ml e voriconazol 32 µg/ml.

No Sul do país, Nakasu *et al.* (2021) destacaram uma série de casos de felinos que não obtiveram cura clínica e apresentavam isolados de *S. brasiliensis* resistentes ao ITZ com valores de CIM  $\geq 4$  µg/mL de acordo com o ECV proposto por Espinel-Ingroff *et al.* (2017), sendo considerados como resistentes para o ITZ.

Amostras de felinos com esporotricose da cidade de São José do Rio Preto, no interior de São Paulo, foram submetidas ao teste de suscetibilidade antifúngica e considerando os valores do ECV neste estudo, foram identificados isolados não

selvagens, para TBF, AnB e ITZ, demonstrando a resistência farmacológica dessas drogas a *S. brasiliensis* e a importância da realização constante de monitoramento *in vitro* destes agentes farmacológicos (Maschio-Lima *et al.*, 2021).

### **2.11 Mecanismos de resistência de *Sporothrix* spp.**

Estudos têm destacado a ocorrência de isolados de *S. brasiliensis* com altos valores de CIM e resistentes ao ITZ em humanos e felinos, caracterizando um quadro de emergência, assim como, têm-se observado isolados da região sul do Brasil resistentes ao ITZ manipulado por laboratórios farmacêuticos e os originais de marca, destacando a emergência de isolados resistentes (Waller *et al.*, 2021a).

A seleção de isolados resistentes de *S. brasiliensis* pode ocorrer ao longo do tempo, como destacado por Borba-Santos *et al.* (2015), que avaliaram isolados do fungo no estado do Rio de Janeiro em dois períodos diferentes e obtiveram maior resistência ao ITZ e a TBF nos isolados de 2011 a 2012 quando comparados aos isolados coletados nos anos de 1998 a 2004.

Estudos tem buscado uma melhor compreensão sobre os mecanismos moleculares que regem o fenótipo da resistência aos azóis, através da análise da correlação entre a resistência antifúngica e os mecanismos que levam a alterações na arquitetura genética e na quantidade das cópias de cromossomos. Alguns mecanismos de resistência aos agentes azólicos também podem ocorrer mediante ao longo período de tratamento, que muitas vezes é realizado de forma indiscriminada. Outra justificativa pode estar relacionada às modificações genéticas na enzima alvo, fazendo com que não ocorra a ligação ao fármaco azólico ou pela alteração no metabolismo e superexpressão do ergosterol (Rodrigues *et al.*, 2014).

### **2.12 Prevenção da esporotricose e a Saúde única**

A esporotricose se tornou uma questão de saúde pública cuja abordagem envolve discussões que conectam a saúde humana, animal e ambiental na busca de soluções baseadas em saúde única. As pesquisas científicas interdisciplinares se tornaram uma ferramenta com a participação conjunta da gestão pública nacional e

internacional e com os profissionais de diferentes áreas (Rossow *et al.*, 2020; Rodrigues *et al.*, 2022). Dessa forma, se tornam válidas e importantes as discussões acerca da participação dos animais de companhia como sentinelas ou reservatórios de agentes com potencial risco de transmissão para os humanos (Schmidt, 2009).

As áreas endêmicas de esporotricose no Brasil são caracterizadas por saneamento e habitação precários e pouco ou nenhum acesso aos serviços de saúde, o que é um desafio para o controle e erradicação da doença (Rodrigues *et al.*, 2003a). Isso mostra que a esporotricose pode ser agravada em cenários de maior vulnerabilidade social (Silva *et al.*, 2012b; Alzuguir *et al.*, 2020).

A prevenção da transmissão zoonótica do fungo aos humanos pode ocorrer por meio da educação em saúde. Nesse sentido, as informações e orientações são repassadas aos tutores e aos profissionais de saúde, como veterinários e auxiliares técnicos, sobre os cuidados necessários ao se manusear os felinos para evitar aranhões e mordidas. Além disso, destaca-se a importância quanto à utilização do uso de luvas, máscaras e óculos de proteção para evitar a transmissão via inalatória pela mucosa nasal ou ocular pelo contato conjuntival (Silva *et al.*, 2012a; Rossow *et al.*, 2020).

As medidas de controle para a esporotricose felina envolve a limitação do acesso dos gatos às áreas externas ao domicílio, evitando o contato e possíveis brigas com os gatos selvagens e outros gatos infectados (Rossow *et al.*, 2020). O tratamento precoce dos gatos doentes também é uma importante medida porque promove a redução da carga fúngica (Miranda *et al.*, 2018a; Souza *et al.*, 2018). Além disso, o incentivo e a realização de campanhas de castração para animais errantes e semidomiciliados, bem como, o descarte adequado por meio da cremação dos corpos dos felinos após o óbito, para evitar a contaminação do solo, também são medidas de destaque para o controle dessa doença (Lima Barros *et al.*, 2010).

## REFERÊNCIAS

- ABREU, D. P. B. **Caracterização fenotípica, genotípica e perfil de sensibilidade a antifúngicos de isolados clínicos de cães e gatos pertencentes ao complexo *Sporothrix schenckii* oriundos do estado do Rio de Janeiro**. 2017. 81f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.
- ALMEIDA-PAES, R.; DE OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, D. F.; DO VALLE, A. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, e3094, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003094>. Acesso em: 14 set. 2023.
- ALMEIDA-PAES, R.; FRASES, S.; ARAÚJO, G. S.; DE OLIVEIRA, M. M. E.; GERFEN, G. J.; NOSANCHUK, J. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Biosynthesis and Functions of a Melanoid Pigment Produced by Species of the *Sporothrix* Complex in the Presence of L-Tyrosine. **Applied Environmental Microbiology**, v. 78, n. 24, p. 8623-8630, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AEM.02414-12>. Acesso em: 25 jul. 2023.
- ALMEIDA-SILVA, F.; RABELLO, V. B.; SCRAMIGNON-COSTA, B. D.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; DE MACEDO, P. M.; ALMEIDA-PAES, R. Beyond Domestic Cats: Environmental Detection of *Sporothrix brasiliensis* DNA in a Hyperendemic Area of Sporotrichosis in Rio de Janeiro State, Brazil. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 6, p. 604, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8060604>. Acesso em: 24 jun. 2023.
- ALZUGUIR, C. L. C.; PEREIRA, S. A.; MAGALHÃES, M. A. F. M.; ALMEIDA-PAES, R.; FREITAS, D. F. S.; OLIVEIRA, L. F. A.; PIMENTEL, M. I. F. Geo-epidemiology and socioeconomic aspects of human sporotrichosis in the municipality of Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil, between 2007 and 2016. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 114, n. 2, p.99-106, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz081>. Acesso em: 28 ago. 2023
- ARAÚJO, M. L.; RODRIGUES, A. M.; FERNANDES, G. F.; DE CAMARGO, Z. P.; DE HOOG, G. S. Human sporotrichosis beyond the epidemic front reveals classical transmission types in Espírito Santo, Brazil. **Mycoses**, v. 58, n. 8, p. 485-490, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12346>. Acesso em: 16 ago, 2023.
- ARAÚJO, A. K. L.; LEAL, C. A. S. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: relato de caso. **PubVet**, v. 10, n. 11, p. 816-820, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v10n11.816-820>. Acesso em: set. 2023.
- BAPTISTA, V. S., MOTHÉ, G. B.; GIULIA, M. P.; SANTOS, G. M. P.; MELIVILU, C. S. I.; SANTOS, T. O.; VIRGINIO, E. D.; MACÊDO-SALES, P. A.; PINTO, M. R.; MACHADO, R. L. D.; ROCHA, E. M. S.; LOPES-BEZERRA, L. M.; BAPTISTA, A. R. S. Promising application of the SsCBF ELISA test to monitor the therapeutic response of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* from Brazilian

epidemics. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p.145-153, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1007/s42770-020-00362-6>. Acesso em: 27 jun. 2023.

BARBOSA, G. S. **Estratégia de diagnóstico, suscetibilidade antifúngica e epidemiologia da esporotricose**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.

BARONI, F. A.; CAMPOS, S. G.; DIREITO, G. M. A cat sporotrichosis case. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v.1 p. 25-27, 1998.

BARROS, M. B. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 24, n. 4, p. 633-54, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00007-11>. Acesso em: 22 jul. 2023.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. D. O.; DO VALLE, A. C. F., GALHARDO, M. C. G., CONCEICAO-SILVA, F.; SCHUBACH, T. M. P.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B. F.; CONCEIÇÃO, M. J. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 4, p. 529-535, 2004. Disponível em: <https://doi: 10.1086/ 381200>. Acesso em: 20 nov. 2023.

BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE.; SCHUBACH, A. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. **Revista Panamericana Salud Publica** v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.

BAZZI, T.; DE MELO, S.M.P.; FIGHERA, R. A.; KOMMERS, G. D. Características clínico-epidemiológicas, histomorfológicas e histoquímicas da esporotricose felina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 4, p. 303-311, 2016. Disponível em: <https://doi: 10.1590/S0100-736X2016000400009>. Acesso em: 25 jul. 2023.

BENTO, A. O.; COSTA.; A. S. S.; LIMA, S. L.; ALVES, M. M.; MELO, A. S. A.; RODRIGUES, A. M.; SILVA-ROCHA, W. P.; MILAN, E. P.; CHAVES, G. M. The spread of cat-transmitted sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in Brazil towards the Northeast region. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 5, n. 8, e0009693, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009693>. Acesso em: 15 jul. 2023.

BERNARDES-ENGEMANN, A.R.; DE LIMA BARROS, M.; ZEITUNE, T.; RUSSI, D.C.; OROFINO-COSTA, R.; LOPES-BEZERRA, L. M. Validation of a serodiagnostic test for sporotrichosis: a follow-up study of patients related to the Rio de Janeiro zoonotic outbreak. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 28-33, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu058>. Acesso em: 12 ago. 2023.

BONIFAZ A.; VÁZQUEZ-GONZÁLEZ, D. Diagnosis and treatment of lymphocutaneous sporotrichosis: What are the options? **Current Fungal Infection Reports**, v. 7, p. 252-259, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12281-013-0140-3>. Acesso em: 02 jul. 2023.

BORBA-SANTOS, L. P.; RODRIGUES, M. A.; GAGINI, T. B.; FERNANDES, G. F.; CASTRO, R.; DE CAMARGA, Z. P.; NUCCI, M.; LOPES-BEZERR, L. M.; ISHIDA, K.; ROZENTAL, S. Susceptibility of *Sporothrix brasiliensis* isolates to amphotericin B, azoles, and terbinafine. **Medical Mycology**, v. 53, n. 2, p. 178-188, 2015. Disponível em: <https://doi10.1093/mmy/myu056>. Acesso em: 08 dez. 2023.

BORBA-SANTOS, L. P.; VISBAL, G.; GAGINI, T.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; LOPES-BEZERRA, L. M.; KELLY ISHIDA, K.; SOUZA, W.; ROZENTAL, S. R.  $\Delta$ 24-Sterol Methyltransferase Plays an Important Role in the Growth and Development of *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, n. 311, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00311>. Acesso em: 20. Jan. 2024.

BOECHAT, J. S.; OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; GREMIÃO, I. D. F.; MACHADO, A. C. S.; OLIVEIRA, R. V. C.; FIGUEIREDO, A. B. F.; RABELLO, V. B. S.; SILVA, K. B. L.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, A. S. Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.113, n. 3, p.185-196, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170407>. Acesso em: 15 ago. 2023.

BOLTZ, J. P.; SMETS, B. F.; RITTMANN, B. E.; VAN LOOSDRECHT, M. C.; MORGENROTH, E.; DAIGGER, G. T. From biofilm ecology to reactors: a focused review. **Water Science and Technology**, v. 75, n. 7-8, p. 1753-1760, 2017. Disponível em: <https://10.2166/wst.2017.061>. Acesso em: 14 set. 2023.

BRILHANTE, R. S. N.; DE AGUIAR, F. R. M.; DA SILVA, M. L. Q.; DE OLIVEIRA, J. S.; DE CAMARGO, Z. P.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, V. S.; SERPA, R.; CASTELO-BRANCO, D. S. C. M.; CORREIA, E. E. M. *et al.* Antifungal susceptibility of *Sporothrix schenckii* complex biofilms **Medical Mycology**, v. 56, n. 3, p. 297-306, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx043>. Acesso em: 4 jun. 2023.

BRILHANTE, R. S. N.; SILVA M.; PEREIRA, V. S.; DE OLIVEIRA, J. S.; MACIEL, J. M.; SILVA, I.; GARCIA, L. G. S.; GUEDES, G. M. M.; CORDEIRO, R. A; PEREIRA-NETO, W. A; *et al.* Potassium iodide and miltefosine inhibit biofilms of the *Sporothrix schenckii* species complex in yeast and forms filamentous forms. **Medical Mycology**, v. 57, n. 6, p. 764-772, 2018b. Disponível em: <https://doi:10.1093/mmy/myy119>. Acesso em: 22 set. 2023.

BRITO, M. M.S.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; MORGADO, F. N.; RAIBOLT, P.S.; SCHUBACH, A. Comparison of virulence of different *Sporothrix schenckii* clinical isolates using experimental murine model. **Medical Mycology**, v. 45, n. 8, p. 721-729, 2007. Disponível em: <https://doi:10.1080/13693780701625131>. Acesso em: 19 out. 2023.

BUSTAMANTE, B.; CAMPOS, P. Sporotrichosis: a forgotten disease in the drug research agenda. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 2, n. 1, p. 85-94, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/14787210.2.1.85>. Acesso em: 20 set 2023.

CAMACHO, E.; LEÓN-NAVARRO, I.; RODRÍGUEZ-BRITO, S.; MENDOZA, M.; NIÑO-VEGA, G. A. Molecular epidemiology of human sporotrichosis in Venezuela reveals high frequency of *Sporothrix globosa*. **BMC Infectious Diseases**. v. 15, n. 94, 2015. Disponível em: <https://10.1186/s12879-015-0839-6>. Acesso em: 20 set. 2023.

CARLOS, I. Z.; SASSA, M. F.; SGARBI, D. B. G.; PLACERES, M. C. P.; MAIA, D. C. G. Current research on the immune response to experimental sporotrichosis. **Mycopathologia**, v. 168, n. 1, p. 1-10, 2009. Disponível em: <https://doi:10.1007/s11046-009-9190-z>. Acesso em: 5 jun. 2023.

CATALÁN, M.; MONTEJO J. C. Antifúngicos sistémicos. Farmacodinamia y farmacocinética. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 23, n. 1, p. 39-49, 2006. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1130-1406\(06\)70012-2](https://doi.org/10.1016/S1130-1406(06)70012-2). Acesso em: 14 set. 2023.

CAVALCANTI, M. C. H. **Alterações anatomopatológicas na região nasal de gatos domésticos com esporotricose**: lesões sem tratamento e lesões refratárias. 2010. Dissertação (Mestrado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas) - Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Rio de Janeiro, 2010.

CHAKRABARTI, A.; BONIFAZ, A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; MOCHIZUKI, T.; LI, S. Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 3-14, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu062>. Acesso em: 15 jun. 2023.

CHAVES, A. R.; CAMPOS, M. P.; BARROS, M. B. L.; CARMO, C. N.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. P. M. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis - Study of 147 Cases. **Zoonoses Public Health**, v. 60, n. 2, p.149-153, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01506.x>. Acesso em: 17 ago. 2023.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **M27-A3**. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008a.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **M38-A2**. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 2. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008b.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **M57**. Principles and Procedures for the Development of Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 1 ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016. 28p

COLODEL, M. M.; JARK, P. C.; RAMOS, C. J. R.; MARTINS, V. M. V.; SCHNEIDER, A. F.; PILATI, C. Cutaneous feline sporotrichosis in Santa Catarina, Brazil: cases report. **Veterinária em Foco** v. 7, n. 1, p. 18-27, 2009.

CÓRDOBA, S.; ILHA, G.; SZUSZ, W.; VIVOT, W.; HÉVIA, A.; DAVEL, G.; CANTEROS, C. Molecular identification and susceptibility profile of *Sporothrix schenckii* sensu lato isolated in Argentina. **Mycoses**, v. 61, n. 7, p. 441-448, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/myc.12760>. Acesso em: 19 ago. 2023.

CRISEO, G.; MALARA, G.; ROMEU, O.; PUGLISI GUERRA, A. Lymphocutaneous Sporotrichosis in na Immunocompetent Patient: A Case Report from Extreme Southern Italy. **Mycopathologia**, v. 166, p. 159-162, 2008. Disponível em: <https://doi.10.1007/s11046-008-9121-4>. Acesso em: 30 ago. 2023.

CROWLEY, P. D.; GALLAGHER, H. C.; Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. **Journal of Applied Microbiology**, v. 117, n. 3, 2014, p. 611–617, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jam.12554>. Acesso em: 3 jul. 2023.

CRUZ, L. C. H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte da literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, p. 08-28, 2013. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/1508>. Acesso em: 05 ago. 2023.

DALHOFF, A.; AMBROSE, P. G.; MOUTON, J. W. A long journey from minimum inhibitory concentration testing to clinically predictive breakpoints: deterministic and probabilistic approaches in deriving breakpoints. **Infection**, v. 37, p. 296-305, 2009. Disponível em: <https://doi10.1007/s15010-009-7108-9>. Acesso em: 20 ago. 2023.

DE CARVALHO, J. A.; HAGEN, F.; FISHER, M. C.; DE CAMARGO, Z. P., RODRIGUES, A. M. Genome-wide mapping using new AFLP markers to explore intraspecific variation among pathogenic *Sporothrix* species. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 7, e0008330, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008330>. Acesso em: 23 set. 2023.

DE CARVALHO, J. A.; BEALE, M. A.; HAGEN, F.; FISCHER, M. C.; KANO, R.; BONIFAZ, A.; TORIELLO, C.; NEGRONI, R.; REGO, R. S. M.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; DE CAMARGO, Z. P.; RODRIGUES, A. M. Trends in the molecular epidemiology and population genetics of emerging *Sporothrix* species. **Studies in Mycology**, v. 100, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2021.100129>. Acesso em: 20 set. 2023.

DE CARVALHO, J. A.; MONTEIRO, R. C.; HAGEN, F.; CAMARGO, Z. P. RODRIGUES, A. M. Trends in Molecular Diagnostics and Genotyping Tools Applied for Emerging *Sporothrix* Species. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, p. 809, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8080809>. Acesso em: 14 set. 2023

DELLA TERRA, P. P.; GONSALES, F. F.; DE CARVALHO, J. A.; HAGEN, F.; KANO, R.; BONIFAZ, A.; CAMARGO, Z. P.; RODRIGUES, A. M. Development and evaluation of a multiplex qPCR assay for rapid diagnostics of emerging sporotrichosis. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 69, n. 4, p. 704-716, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbed.14350>. Acesso em: 21 jul. 2023.

DOOLEY, D. P.; BOSTIC, P. S.; BECKIUS, M. L. Spook house sporotrichosis: a pointsource outbreak of sporotrichosis associated with hay bale props in a Halloween haunted house. **Archives of Internal Medicine**, v. 157, n. 16, p. 1885-1887, 1997. Disponível em: <https://10.1001/archinte.157.16.1885>. Acesso em: 06 agos. 2023

DONADEL, K.; REINOSO, Y.; OLIVEIRA, J.; AZULAY, R. Esporotricose: Revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 68, n. 1, p.45-52, 1993. Disponível em: <https://www.anaisdedermatologia.com.br/detalhe-artigo/1041>. Acesso em: 06 fev. 2

DOS SANTOS, G. M. P.; BORBA-SANTOS, L. P.; VILA, T.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; DE SOUZA, W.; ROZENTAL, S. *Sporothrix* spp. Biofilms Impact in the Zoonotic Transmission Route: Feline Claws Associated Biofilms, Itraconazole Tolerance, and Potential Repurposing for Miltefosine. **Pathogens**, v. 11, p. 206,

2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathogens11020206>. Acesso em: 20 dez. 2023.

DUARTE, J. M. G.; ACOSTA, V. R. W.; FORNERÓN, P. M. L.; CABALLERO, A.A.; MATIAUDA, G. A. G.; ODDONE, V. B. R.; BRUNELLI, J. G. P. Esporotricosis transmitida por gato doméstico. Reporte de um caso familiar. **Revista del Nacional**, v. 9, n. 2, p.67-76, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/884651/2072-8174-hn-9-02-00067.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2023.

ESPINEL-INGROFF, A.; TURNIDGE, J. The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 33, n. 2, p. 63-75, 2016. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.riam.2016.04.001>. Acesso em: 26 jun. 2023.

ESPINEL-INGROFF, A.; ABREU, D. P. B.; ALMEIDA-PAES, R.; BRILHANTE, R. S. N.; CHAKRABARTI, A.; CHOWDHARY, A.; HAGEN, F.; CÓRDOBA, S.; GONZALEZ, G. M.; GOVENDER, N. P. *et al.* Multicenter, international study of MIC/MEC distributions for definition of epidemiological cutoff values for *Sporothrix* species identified by molecular methods. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 10, 2017, e01057-17 61:e01057-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01057-17>. Acesso em: 20 out. 2023.

ETCHECOPAZ, A.; SCARPA, M.; MAS, J.; CUESTAS, M. L. *Sporothrix brasiliensis*: A growing hazard in the Northern area of Buenos Aires Province? **Revista Argentina de Microbiología**, v. 52, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ram.2020.02.002>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FEENEY, T. K.; ARTHUR, I. H.; WHITTLE, A. J.; ALTMAN, S. A.; SPEERS, D. J. Outbreak of Sporotrichosis, Western Australia. **Emerging Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, 2007. Disponível em: <https://10.3201/eid1308.061462>. Acesso em: 25 set. 2023.

FERNANDES, G. F.; LOPES-BEZERRA, L. M.; BERNARDES-ENGEMANN, A. R.; SCHUBACH, T. M. P.; DIAS, M. A. G.; PEREIRA, S. A.; CAMARGO, Z. P. Serodiagnosis of sporotrichosis infection in cats by enzyme-linked immunosorbent assay using a specific antigen, SsCBF, and crude exoantigens. **Veterinary Microbiology**, v. 147, n. 3-4, p. 445-449, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.07.00>. Acesso em: 25 ago. 2023.

FERNANDES, N. F.; GELLER, S. A.; FONG, T. L. Terbinafine hepatotoxicity: case report and review of literature. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 93; p. 459-460, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00459.x>. Acesso em: 12 set. 2023.

FLOREZ-MUNOZ, S. V.; ALZATE, J. F.; MESA-ARANGO, A. C. Molecular identification and antifungal susceptibility of clinical isolates of *Sporothrix schenckii* complex in Medellin, Colombia. **Mycopathologia**, v.184, p.53-63, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-018-0310-5>. Acesso em: 23 jul. 2023.

FOUST, A. L.; MARSELLA, R.; AKUCEWICH, L. H.; STERN, A.; MOATTARI, S.; SZABO, N. J. Evaluation of persistence of terbinafine in the hair of normal cats after 14 days of daily therapy. **Veterinary Dermatology**, v. 18, n. 4, p. 246-251, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00603.x>. Acesso em: 25 ago. 2023.

FRANÇA, T. M. C.; FERREIRA, G. M. O. G.; TAVARES, V. B.; DA SILVA, J. C.; BEZERRA, F. D. F.; FARIAS, M. C. G.; GONÇALVES-DE-ALBUQUERQUE, S. C.; PESSOA-E-SILVA, R. Implantação da vigilância laboratorial da esporotricose felina no Laboratório Central de Saúde Pública de Pernambuco – LACEN PE. **Anais do 52º Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, 2016.

FREITAS, D. F. S. **Avaliação de fatores epidemiológicos, micológicos, clínicos e terapêuticos associados à esporotricose**. 2014. 164f. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) – Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2014.

FREITAS, D.; MIGLIANO, M.; ZANI NETO, L. Esporotricose: Observação de caso espontâneo em gato doméstico (*F. catus*). **Revista da Faculdade de Medicina Veterinária de São Paulo**, v. 5, n. 4, p. 601-604, 1956.

FREITAS, H. M.; DA ROCHA, R. C. B.; FARIAS, M. R.; MOORE, B. A.; MONTIANI-FERREIRA, F. Ocular lesions in cats diagnosed with systemic sporotrichosis. **Veterinary Ophthalmology**, v.00, p.1-13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vop.13019>. Acesso em: 6 nov. 2023.

GAGINI, T.; BORBA-SANTOS, L. P.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; ROZENTAL, S. Clotrimazole is highly effective in vitro against feline *Sporothrix brasiliensis* isolates. **Journal of Medical Microbiology**, v. 66, n. 11, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000608>. Acesso em: 14 Ago. 2023.

GINN, P. E., MANSELL, J. E. K. L.; RAKICH, P. M. Sporotrichosis, p. 703-704. *In*: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. (Eds), **Pathology of Domestic Animals**. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2007.

GLUJOY, M.; SALERNO, C.; BREGNI, C.; CARLUCCI, A. M. Percutaneous drug delivery systems for improving antifungal therapy effectiveness: a review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 6, n. 6, p. 8-16, 2014.

GONCALVES, A. C.; FERREIRA, L. S.; MANENTE, F. A.; DE FARIA, C.; POLESI, M. C.; DE ANDRADE, C. R. ZAMBONI, S.; CARLOS, I. Z. The NLRP3 inflammasome contributes to host protection during *Sporothrix schenckii* infection. **Immunology**, v. 151, n. 2, p. 154-66, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/imm.12719>. Acesso em: 12 dez. 2023.

GOVENDER, N. P.; MAPHANGA, T. G.; ZULU, T. G.; PATEL, J.; WALAZA, S.; JACOBS, C.; EBONWU, J. L.; NTULI, S.; NAICKER, S. D.; THOMAS, J. An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004096>. Acesso em: 12 jun. 2023.

GRAM, D.; RHODES, K. H. Esporotricose. *In*: TILLEY, L. P.; SMITH JR., F. W. K. **Consulta veterinária em 5 minutos**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2003. p. 1210.

GREENE, C. Antifungal Chemotherapy.\_\_\_\_\_. **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. Philadelphia: P. A. Saunders Elsevier, 2012, p..579-588.

GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B.; CAVALCANTI, M. C.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, n. 53, n. 1, p.15-21, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>. Acesso em: 15 jun. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, S. A. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLoS Pathology**, v. 13, n. 1, 2017, e1006077. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077>. Acesso em: 10 ago. 2023.

GREMIÃO I. D. F.; OLIVEIRA, M. M. E.; MIRANDA, L. H. M.; FREITAS, D. F. S.; PEREIRA, A. S. Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, p. 621-624, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2603.190803>. Acesso em: 10 jul. 2023

GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; FIGUEIREDO, F. B, NASCIMENTO, A JR, SANTOS I. B.; SCHUBACH, T. M. P. Combination of surgical treatment and conventional antifungal therapy in feline sporotrichosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 221-223, 2006. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/281285879\\_Combination\\_of\\_surgical\\_treatment\\_and\\_conventional\\_antifungal\\_therapy\\_in\\_feline\\_sporotrichosis](https://www.researchgate.net/publication/281285879_Combination_of_surgical_treatment_and_conventional_antifungal_therapy_in_feline_sporotrichosis). Acesso em: 19 jul. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; ROCHA, E. M. S.; MONTENEGRO, H.; CARNEIRO, A. J. B.; XAVIER, M. O.; DE FARIAS, M. R.; MONTI, F.; MANSO, W.; PEREIRA R. H. M. A.; PEREIRA, S. A.; LOPES-BEZERRA, L. M. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p.107-124, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3>. Acesso em: 10 ago. 2023.

GREMIÃO, I. D. F, 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. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, n. 9, p. 346-351, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00804.x>. Acesso em: 27 ago. 2023.

GUSMÃO, B. S. Esporotricose felina, uma doença emergente de risco a saúde pública: Aspectos clínicos-epidemiológicos. **Revista Científica de Medicina Veterinária** v. 28, p. 1-7, 2017. Disponível em: [https://faef.revista.inf.br/imagens\\_arquivos/arquivos\\_destaque/EhnMquLVI0vXEQE\\_2017-5-18-15-23-11.pdf](https://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/EhnMquLVI0vXEQE_2017-5-18-15-23-11.pdf). Acesso em: 02 fev. 2024.

HADRICH, I.; AYADI, A. Epidemiology of antifungal susceptibility: Review of literature. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28, n. 3, p. 574-584, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.04.011>. Acesso em: 11 ago. 2023.

HAN, H. S.; KANO, R.; CHEN C.; NOLI, C. Comparison of two in vitro antifungal sensitivity tests and monitoring during therapy of *Sporothrix schenckii* sensu stricto in

Malaysian cats. **Veterinary Dermatology**, v. 28, p.156-e32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vde.12417>. Acesso em: 26 ago. 2023.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*. A new pathogenic fungus. **The Journal of experimental medicine**, v. 5, n. 1, p. 77, 1900.

HELM, M. A. F; BERMAN, C. The clinical, therapeutic and epidemiological features of the sporotrichosis infection on the mines. *In: Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand*. Proceedings of the Transvaal Mine Medical Officers' Association. Johannesburg, South Africa. p. 59-67, 1947.

HIRUMA, M., KAGAWA, S. Effects of hyperthermia on phagocytosis and intracellular killing of *Sporothrix schenckii* by polymorphonuclear leukocytes. **Mycopathologia**, v. 95, n. 2, p. 93-100, 1986. Disponível em: <https://doi10.1007/BF00437167>. Acesso em: 10 ago. 2023.

HONMA, K.; SAGA, K.; ONODERA, H.; TAKAHASHI, M. Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. **Acta Dermato Venereologica**, v. 70, n. 3, p.247-249, 1990

HONSE, C. O.; RODRIGUES, A. M.; GREMIAO, I. D, F.; PEREIRA, S. A, SCHUBACH, T. M. Use of local hyperthermia to treat sporotrichosis in a cat. **Veterinary Record**, v. 166, n. 7, p. 208-209, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.b4768>. Acesso em: 20 jul. 2023.

HUY, N. T.; TAKANO, R.; HARA, S.; KAMEI, K. Enhancement of hemeinduced membrane damage by the anti-malarial clotrimazole: the role of colloid-osmotic forces. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, n. 27, n. 1, p. 361-365, 2004. Disponível em: <https://doi:10.1248/bpb.27.361>. Acesso em: 11 jul. 2023.

JAHAM, C.; PARADIS, M.; PAPICH, M.G. Antifungal dermatologic agents: azoles and allylamines. **Small Animal Exotics**, v. 22, n. 6, p. 548-558, 2000.

KAJIWARA, H.; SAITO, M.; OHGA, S.; KAJIWARA, H.; SAITO, M.; OHGA, S.; UENOTSUCHI, T. Impaired Host Defense against *Sporothrix schenckii* in Mice with Chronic Granulomatous Disease Impaired Host Defense against *Sporothrix schenckii* in Mice with Chronic Granulomatous Disease. **Infection and Immunity**, v. 72, n. 9, p. 5073-5079, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/iai.72.9.5073-5079.2004>. Acesso em: 6 set. 2023.

KADAVAKOLLU, S.; STAILEY, C.; KUNAPAREDDY, C. S.; WHITE, S **Medicinal Chemistry** (Los Angeles), v. 4, n. 11, p. 722-724, 2014. Disponível em: <https://doi:10.4172/2161-0444.1000219>. Acesso em: 09 nov. 2023.

KIENZLE, N.; OLVER, S.; BUTTIGIEG, K.; GROVES, P.; JANAS, M. L.; BAZ, A.; KELSO, A. Progressive differentiation and commitment of CD8+ T cells to a poorly cytolytic CD8low phenotype in the presence of IL-4. **The Journal of Immunology**, v. 174, n. 4, p. 2021-2029, 2005. Disponível em: <https://doi10.4049/jimmunol.174.4.2021>. Acesso em: 22 ago. 2023.

KINNISON, T.; GUILLE, D.; MAY, S. A Errors in veterinary practice: preliminary lessons for building better veterinary teams. **Veterinary Record**, v.177, n. 19, p. 492, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.103327>. Acesso em: 28 ago. 2023.

LACAZ, C. S. Esporotricose e outras Micose Gomasas, p. 479-487. In: LACAZ, C.S.; PORTO E.; MARTINS, J. E. C.; HEIS-VACCARI, E. M.; TAKAHASHI DE MELO N. (Eds), **Tratado de micologia médica**. 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.

LARSSON, C. E. Esporotricose. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 48, n. 3, p. 250-259, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/S1413-95962011000300010>. Acesso em: 18 ago. 2023.

LECCA, L. O.; PAIVA, M. T.; DE OLIVEIRA, C. S. F.; MORAIS, M. H. F.; DE AZEVEDO, M. I.; BASTOS, C. V. E. KELLER, K. M.; ECCO, R.; ALVES, M. R. S.; PAIS, G. C. T.; *et al.* Associated factors and spatial patterns of the epidemic sporotrichosis in a high density human populated area: A cross-sectional study from 2016 to 2018. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 176, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.104939>. Acesso em: 20 jul. 2023.

LEME, L. R.; SCHUBACH, T. M.; SANTOS, I. B.; FIGUEIREDO, F. B.; PEREIRA, S. A.; REIS, R. S.; MELLO, M. F.; FERREIRA, A. M.; QUINTELLA, L. P.; SCHUBACH, A. O. Mycological evaluation of bronchoalveolar lavage in cats with respiratory signs from Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v. 50, n. 3, p. 210-214, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01358.x>. Acesso em: 29 out. 2023.

LIMA BARROS, M. B.; SCHUBACH, T. P.; COLL, J. O.; GREMIÃO, I. D.; WANKE, B.; SCHUBACH, A. Esporotricose: A evolução e os desafios de uma epidemia. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 27, n. 6, p. 455-60, 2010. Disponível em: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2010.v27n6/455-460/pt>. Acesso em: 22 jul. 2023.

LLORET, A.; KATRIN HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D. I. BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619-623, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X13489225>. Acesso em: 10 ago. 2023.

LOPES, J. O.; ALVES, S. H.; MARI, C. R.; BRUM, L. M.; WESTPHALEN, J. B.; MÁRCIA J. ALTERMANN, M. J.; PRATES, F. B. Epidemiologia da esporotricose na região central do Rio Grande do Sul. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 32, n. 5, p. 541-545, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037-86821999000500012>. Acesso em: 04 ago. 2023.

LOPES-BEZERRA, L. M.; SCHUBACH, A.; COSTA, R. O. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 78, n. 2, p. 293-308, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0001-37652006000200009>. Acesso em: 04 jun. 2023.

LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; ZHANG, Y.; NINO-VEGA, G.; RODRIGUES, A. M.; CAMARGO, Z. P.; DE HOOG, S. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Medical Mycology**, v. 56, p. 126-143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx103>. Acesso em: 12 jul. 2023.

LUTZ, A.; SPLENDORE, A. Sobre uma micose observada em homens e ratos: contribuição para o conhecimento das assim chamadas esporotricoses. **Revista Médica de São Paulo**, v. 21, p. 433-450, 1907.

MACÊDO-SALES, P. A.; SOUTO, S. R. L.; DESTEFANI, C. A.; LUCENA, R. P.; MACHADO, R. L. D.; PINTO, M. R.; RODRIGUES, A. M.; LOPES-BEZERRA, L. M.; ROCHA, E. M.; BAPTISTA, A. R. S. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 19, p.1-10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1340-4>. Acesso em: 20 out. 2023.

MADRID, I. M.; MATTEI, A. S.; FERNANDES, C. G.; OLIVEIRA NOBRE, M.; MEIRELES, M. C. A. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: A description of 103 cases in cats and dogs in Southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 173, p. 265-273, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9509-4>. Acesso em: 18 set. 2023.

MADRID, I. M.; MATTEI, A.; MARTINS, A.; NOBRE, M.; MEIRELES, M. Feline sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande Do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v. 57, p. 151-154, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x>. Acesso em: 12 ago. 2023.

MADRI, H.; CANO, J.; GENE, J.; BONIFAZ, A.; TORIELLO, C.; GUARRO, J. *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.26, n. 3, p.218-222, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.02.005>. Acesso em: 4 out. 2023.

MAHAJAM, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. **Dermatology Research and Practice**, v. 2014, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2014/272376>. Acesso em: 5 jan. 2023.

MAHMOUDI, S.; ZAINI, F.; KORDBACHEH, P.; SAFARA, M.; HEIDARI, M. *Sporothrix schenckii* complex in Iran: Molecular identification and antifungal susceptibility. **Medical Mycology**, v. 54, n. 6, p. 593-599, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw006>. Acesso em: 2 out. 2023.

MAIA, D. C. G.; SASSÁ, M. F.; PLACERES, M. C. P.; CARLOS, I. Z. Influence of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in murine systemic infection induced by *Sporothrix schenckii*. **Mycopathologia**, v. 161, n. 1 p. 11-19, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-005-0142-y>. Acesso em: 20 jul. 2023.

MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. S.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. K.; GARRIDO, L. H. A. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato de primeiro caso no estado de Alagoas. **Revista Baiana Saúde Pública**, v. 38, p. 490-498, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5327/Z0100-0233-2014380200018>. Acesso em: 12 out. 2023.

MARIMON, R., CANO J., GENÉ J., SUTTON D.A., KAWASAKI M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45 p. 3198-3206, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jcm.00808-07>. Acesso em: 19 ago. 2023.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; GUARRO, J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, v. 46, n. 6, p. 621-625, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13693780801992837>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; TRILLES, L.; DOS SANTOS LAZÉRA, M.; GUARRO, J. Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 44, n. 2, p.3251-3256, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JCM.00081-06>. Acesso em: 07 jun. 2023.

MASCHIO-LIMA, T.; MARQUES, M. D. R.; LEMES, T. H.; BRIZZOTTI-MAZUCHI, N. S.; CAETANO, M. H.; DE ALMEIDA, B. G.; BIANCO, L. M.; MONTEIRO, R. C.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; *et al.* Clinical and epidemiological aspects of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and *in vitro* antifungal susceptibility. **Veterinary Research Communications**, v. 45, p.171-179, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09795-2>. Acesso em: 30 maio. 2023.

MARTINEZ, L. R.; FRIES, B. C. Fungal biofilms: relevance in the setting of human disease. **Current Fungal Infectious Report**, v. 4, p. 266-275, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12281-010-0035-5>. Acesso em: 05 dez. 2023.

MEYER, E. M.; DE BEER, Z. W.; SUMMERBELL, R. C.; MOHARRAM, A. M.; DE HOOG, G. S.; VISMER, H. F.; Taxonomy and Phylogeny of New Wood- and Soil-Inhabiting *Sporothrix* Species in the *Ophiostoma stenoceras-Sporothrix schenckii* Complex. **Mycologia**, v. 100, n. 4, p. 647-661, 2008. Disponível em: <http://www.jstor.org/stable/20444990>. Acesso em: 05 fev. 2024.

MIRANDA, L. H. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; QUINTELLA, L. P.; KURAIEM, B. P.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Feline sporotrichosis: profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p. 425-432, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.005>. Acesso em: 4 ago. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; MELI, M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; NOVACCO, M.; MENEZES, R. C.; PEREIRA, S. A.; SUGIARTO, S.; DOS REIS, E. G.; GREMIAO, I. D. F.; HOFMANN-LEHMANN, R. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. **Plos One**, v. 13, n. 11, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207644>. Acesso em: 11 set. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; SANTIAGO, M. A.; SCHUBACH, T. M. P.; MORGADO, F. N.; PEREIRA, S. A.; OLIVEIRA, R. V. C.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8 low cells and a decrease in CD4+ cells. **Medical Mycology**, v. 54, n. 1, p. 29-39, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myv079>. Acesso em: 14 ago. 2023

MIRANDA, L. H. M.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; ALMEIDA-PAES, R.; Monitoring fungal burden and viability of *Sporothrix* spp. in skin lesions of cats for predicting antifungal treatment response. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 9, p.1-11, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof4030092>. Acesso em: 28 ago. 2023.

MITCHELL, K. F.; ZARNOWSKI, R.; ANDES, D. R. Fungal Super Glue: The Biofilm Matrix and Its Composition, Assembly, and Functions. **Plos Pathogens**, v. 12, n. 9,

p. e1005828, 2016. Disponível em: <https://10.1371/journal.ppat.1005828>. Acesso em: 28 ago. 2023.

MIYACHI, Y.; NIWA, Y. Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte-derived oxygen intermediates. **British Journal of Dermatology**, v. 107, n. 2, p. 209-14, 1982. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00340.x>. Acesso em: 02 jan. 2024.

MORRIS-JONES, R.; YOUNGCHIM, S.; GOMEZ, B. L.; AISEN, P.; HAY, R. J.; NOSANCHUK, J. D.; CASADEVALL, A. Synthesis of Melanin-Like Pigments by *Sporothrix schenckii* In Vitro and during Mammalian Infection. **Infection and Immunity**, v. 71, n. 7, p. 4026-4033, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/iai.71.7.4026-4033.2003>. Acesso em: 20 jul. 2023.

MOCHIZUKI, H.; ANZAWA, K.; MOCHIZUKI, T. Genotyping of intraspecies polymorphisms of *Sporothrix globosa* using partial sequence of mitochondrial DNA **The Journal of Dermatology**, v. 49, n. 2, p. 263-271, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16235>. Acesso em: 18 jul. 2023.

MONTENEGRO, H.; RODRIGUES, A. M.; DIAS, M. A. G.; SILVA, E. A.; BERNARDI, F.; CAMARGO, Z. P. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. **BMC Veterinary Research**, v. 10, n. 269, 2014. Disponível em: <https://www.biomedcentral.com/1746-6148/10/269>. Acesso em: 12 out. 2023.

MOORE, M.; ACKERM, L. V. Sporotrichosis with radiate formation in tissue: report of a case. **Archives of Dermatology and Syphilology**, v. 53, p. 253-264, 1946.

MORA-MONTES, H. M.; DANTAS, A. S.; TRUJILLO-ESQUIVEL, E.; BAPTISTA, A. R. S.; LOPES-BEZERRA, L. Current progress in the biology of members of the *Sporothrix schenckii* complex following the genomic era. **FEMS yeast research**, v. 15, n. 6, p. 1-10, 2015. Disponível em: <https://doi:10.1093/femsyr/fov065>. Acesso em: 1 ago. 2023.

MOUNT, L. B. Sporotrichosis: with report of a rather unusual case. **Archives of Dermatology and Syphilology**, v. 25, n. 3, p. 528-534, 1932. Disponível em: <https://doi:10.1001/archderm.1932.01450020544011>. Acesso em: 10 fev. 2024.

MUNIZ, A. S.; PASSOS, J. P. Esporotricose Humana: Conhecimento e Cuidado em Enfermagem. **Revista de Enfermagem UERJ**, v. 17, n. 2, p. 268-272, 2009.

NAKASU, C. C. T.; WALLER, S. B.; RIPOLL, M. K.; FERREIRA, M. R. A.; CONCEIÇÃO, F. R. FERREIRA, R. A.; CONCEIÇÃO, F. R.; GOMES, A. R.; OSÓRIO, L. G.; FARIA, R. O.; CLEFF, M. B. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p.163-171, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1007/s42770-020-00290-5>. Acesso em: 10 ago. 2023.

NASCIMENTO, R. C.; ALMEIDA, S. R. Humoral immune response against soluble and fractionate antigens in experimental sporotrichosis. **FEMS Immunology e Medical Microbiology**, v. 43, n. 2, p. 241-247, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2004.08.004>. Acesso em: 12 set. 2023.

NOBRE, M. O.; CASTRO, A.P.; CAETANO, D.; SOUZA, L. L.; MEIRELES, M. C. A.; FERREIRO, L. Recurrence of sporotrichosis in cats with zoonotic involvement. **Revista Iberoamericana de Micología** v. 18, n. 3, p. 137-140, 2001.

NOBRE, M. O.; MEIRELES, M. C. A.; CAETANO, D. T.; FAÉ, F.; CORDEIRO, J. M. C.; MEIRELES, R. M.; APPELT, C. E.; FERREIRO, L. Esporotricose zoonótica na região sul do Rio Grande do Sul (Brasil) e revisão da literatura brasileira [artigo em português] **Revista Brasileira de Ciência Veterinária**, v. 9, n.1, p. 36-41, 2002a. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4322/rbcv.2015.347>. Acesso em: 02.01.2024.

NOBRE, M. O.; NASCENTE, P. S.; MEIRELES, M. C.; FERREIRO, L. Drogas Antifúngicas para Pequenos e Grandes Animais. **Ciência Rural**, v. 32, n. 1, p. 175-84, 2002b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-84782002000100029>. Acesso em: 16 ago. 2023.

NUNES, G. D. L.; CARNEIRO, R. S.; FILGUEIRA, K. D.; FILGUEIRA, F. G. F.; FERNANDES, T. H. T. Esporotricose felina no município de Itaporanga, Estado da Paraíba, Brasil: relato de um caso **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v. 14, n. 2, p. 157-161, 2011.

OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Micopatologia**, v. 172, n. 4, p. 257-267, 2011. Disponível em: <https://doi:10.1007/s11046-011-9437-3>. Acesso em: 12 jul. 2023.

OROFINO-COSTA, R.; MACEDO, P. M.; RODRIGUES, A. M.; ANDRÉA REIS BERNARDES-ENGEMANN, A. R. Sporotrichosis. An update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606-620, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2017279>. Acesso em: 14 ago. 2023.

PAPPAS, P. G.; TELLEZ, I.; DEEP, A. E.; NOLASCO, D.; HOLGADO, W.; BUSTAMANTE, B. Sporotrichosis in Peru: Description of an area of hyperendemicity. **Clinical Infectious Diseases**, v. 30, n. 1, p.65-70, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/313607>. Acesso em: 22 Jun. 2023.

PEREIRA, S. A, GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SCHUBACH, T. M. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, p. 392-393, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0092-2013>. Acesso em: 14 dez. 2023.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C. Sporotrichosis in Animals: Zoonotic Transmission. *In*: Carlos, I. Z. (ed). **Sporotrichosis: new developments and future prospects**. Springer: Switzerland, 2015. p. 83-102.

PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, J. N.; HONSE, C. O.; FIGUEIREDO, F. B.; SILVA, D. T.; KITADA, A. A. B. K.; REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal Feline Medical Surgery**, v. 13, p. 220-223, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.10.007>. Acesso em: 23 jul. 2023.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, P. C. F.; MONTEIRO, T. M. P.; SCHUBACH, T. M. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, p. 290-294, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.166.10.290>. Acesso em: 15 ago. 2023.

PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, D. T.; FIGUEIREDO, F. B.; ASSIS, N. V.; PASSOS, S. R. L. Therapeutic aspects of feline sporotrichosis. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 37, n. 4, p. 331-341, 2009. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/298506512\\_Therapeutic\\_aspects\\_of\\_feline\\_sporotrichosis](https://www.researchgate.net/publication/298506512_Therapeutic_aspects_of_feline_sporotrichosis). Acesso em: 03 ago. 2023.

PERNAMBUCO. **Portaria SES/PE nº 279, de 23 de julho de 2015**. Acrescenta doenças, agravos e eventos estaduais à Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e dá outras providências. Recife, Pernambuco, 2015. Disponível em: <https://cievsrecife.files.wordpress.com/2015/07/portaria-ses-nc2ba-279-de-23-07-15.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2023.

PHILLIPS, P. L.; SCHULTZ, G. S. Molecular mechanisms of biofilm infection: biofilm virulence factors. **Advances in Wound Care**, v. 1, n. 9, p. 109-114, 2012. Disponível em: <https://doi:10.1089/wound.2011.0301>. Acesso em: 25 jun. 2023.

QUEIROZ-TELLES, F.; FAHAL, A. H.; FALCI, D. R.; CÁCERES, D. H.; CHILLER, T.; PASQUALOTTO, A. C. Neglected Endemic Mycoses. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. e367-e377, 2017. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30306-7). Acesso em: 20 out. 2023.

RABELLO, V. B. S.; ALMEIDA-SILVA, F.; SCRAMIGNON-COSTA, B. D. S.; MOTTA, B. D. S.; DE MACEDO, P. M.; TEIXEIRA, M. D.; ALMEIDA-PAES, R.; IRINYI, L.; MEYER, W.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Isolamento ambiental de *Sporothrix brasiliensis* em área com casos recorrentes de esporotricose felina. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, 2022. Disponível em: <https://doi10.3389/fcimb.2022.894297>. Acesso em: 10 jul. 2023.

RASAMOELINA, T.; MAUBON, D.; RAHAROLAHY, O.; RAZANAKOTO, H.; RAKOTOZANDRINDRAINIA, N.; RAKOTOMALALA, F. A; BAILLY, S.; SENDRASOA, F.; RANAIVO, I.; ANDRIANARISON, M. Sporotrichosis in the Highlands of Madagascar, 2013-2017. **Emerging Infectious Diseases**, v. 25, n. 10, p. 1893-1902, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2509.190700>. Acesso em: 22 jun. 2023.

REIS, E. G.; GREMIÃO, I. D.; KITADA, A. A.; ROCHA, R. F.; CASTRO, V. S.; BARROS, M. B.; *et al.* Potassium iodide capsule treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 14, n. 6, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X124413>. Acesso em: 12 ago. 2023.

RIBEIRO, D. S. C.; MACHADO, L. J.; PEREIRA, J.; BAPTISTA, A. R. SOUZA.; ROCHA, E. M. S. Laser therapy in the treatment of feline sporotrichosis: A case series. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 45, p.1-13, 2023, e005822. Disponível em: <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm005822>. Acesso em: 07 jun. 2023.

RIPPON, J. W. Sporotrichosis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology**. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988, p. 325-352.

ROCHA, R. F. D. B.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; REIS, E. G.; CARVALHO, B. W.; GREMIÃO, I. D. F. Refractory Feline Sporotrichosis Treated with Itraconazole Combined with Potassium Iodide. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, p. 720-721, 2018. Disponível em: <https://doi:10.1111/jsap.12852>. Acesso em: 10 jun. 2023.

RODRIGUES, A. M. **Taxonomia polifásica e características proteômicas do Complexo *Sporothrix schenckii***. 2010. 241p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2010.

RODRIGUES, A. M.; CHOAPPA, R. C.; FERNANDES, G. F.; DE HOOG, G. S.; CAMARGO, Z.P. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fungal Biology**, v. 120, n. 2, p. 246-64, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.05.006>. Acesso em: 15 jul. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DELLA TERRA, P. P.; GREMIÃO, I. D.; PEREIRA, S. A.; OROFINO-COSTA, R.; CAMARGO, Z. P. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. **Mycopathologia**, v. 185, n. 5, p. 813-842, 2020. Disponível em: <https://doi:10.1007/s11046-020-00425-0>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RODRIGUES, A. M.; HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical Mycology**, v. 51, n. 4, p. 405-412, 2013b. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.719648>. Acesso em: 20 dez. 2023.

RODRIGUES, A. M.; HOOG G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 12, 2015. Disponível em: <https://doi:10.1371/journal.pntd.0004190>. Acesso em: 26 jun. 2023

RODRIGUES A. M.; HOOG G. S.; DE CAMARGO Z. P. Feline Sporotrichosis. In: SEYEDMOUSAVI, S.; HOOG G. S.; GUILLOT J.; VERWEIJ, P. E. (ed), **Emerging and Epizootic Fungal Infections in Animals**. Switzerland: Springer, 2018, p. 199-231.

RODRIGUES, A. M.; HOOG, G. S.; ZHANG, Y.; CAMARGO, Z. P. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. **Emerging Microbes and Infectious**, v. 3, e. 32, p 1-10, 2014. Disponível em: <https://doi:10.1038/emi.2014.33>. Acesso em: 24 nov. 2023.

RODRIGUES, A. M.; GONÇALVES, S. S.; DE CARVALHO, J. A.; BORBA-SANTOS, L. P.; SONIA ROZENTAL, S.; DE CAMARGO, Z. P. Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8080776>. Acesso em: 04 jul. 2023.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M. L.; FELIPE, M. S.;

CAMARGO, Z. P.; SANTOS, P. O. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. 2281, 2013a. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>. Acesso em: 15 jul. 2023

ROMERO-MARTINEZ, R.; WHEELER, M.; GUERRERO-PLATA, A.; RICO, G.; TORRES-GUERRERO, H. Biosynthesis and Functions of Melanin in *Sporothrix schenckii*. **Infection and Immunity**, v. 68, n. 6, p. 3696-3703, 2000. Disponível em: <https://doi:10.1128/IAI.68.6.3696-3703.2000>. Acesso em: 30 out. 2023.

ROSA, A. C. M.; SCROFERNEKER, M. L.; VETTORATO, R.; GERVINI, R. L.; VETTORATO, G.; WEBER, A. Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 52, p. 451-459, 2005. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.jaad.2004.11.046>. Acesso em: 20 jul. 2023.

ROSSER, E. J.; DUNSTAN, R. W. Esporotricose. *In*: Greene, C. E (ed). **Doenças infecciosas do cão e do gato**. 3 ed.: São Luís: Saunders: São Luís, 2006, p. 608-612.

ROSSOW, J. A.; QUEIROZ-TELLES, F.; CACERES, D. H.; BEER, K. D.; JACKSON, B. R.; JOSE PEREIRA, J. G.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; A One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 247, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof6040247>. Acesso em: 28 jul. 2023.

RUDRAMURTHY, S. M.; SHANKARNARAYAN, S. A.; HEMASHETTER, B. M.; VERMA, S.; CHAUHAN, S.; NATH, R.; SÁVIO, J.; CAPOOR, M.; KAUR, H.; GHOSH, A. K.; Chakrabarti, A. Phenotypic and molecular characterisation of *Sporothrix globosa* of diverse origin from India. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 91-100, 2021. Disponível em: <https://doi10.1007/s42770-020-00346-6>. Acesso em: 22 jun. 2023.

SANTI, J. P.; SANTOS, C. R. G. R.; DOS SANTOS, A. S.; SOUZA, H. J. M. Intranasal clotrimazole spray 1% associated with oral itraconazole for nasal feline sporotrichosis: a case series. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, 2022. Disponível em: <https://doi10.29374/2527-2179.bjvm004821>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SCHENCK, B. **On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to sporotrichia**. John Hopkins Hospital, v. 9, p. 286-290, 1898.

SCHMIDT, P. L. Companion Animals as Sentinels for Public Health. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 39, n. 2, p. 241-250, 2009. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.cvsm.2008.10.010>. Acesso em: 08 jul. 2023.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A. D. E.O.; CUZZI-MAYA, T.; OKAMOTO, T.; REIS, R.S, MONTEIRO, P. C, GUTIERREZ-GALHARDO, M. C, WANKE, B. Pathology of sporotrichosis in 10 cats in Rio de Janeiro. **Veterinary Record**, v. 152, n. 6, p. 172-175, 2003a. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.152.6.172>. Acesso em: 11 set. 2023.

SCHUBACH, T. M. P.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; PELLON, I. V.; FIALHO-MONTEIRO, P. C.; Haematogenous spread of *Sporothrix schenckii* in cats with naturally acquired sporotrichosis. **Journal of Small Animal Practice**, v. 44, n. 9, p.

345-34, 2003b. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00174.x>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T. FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623-1629, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>. Acesso em: 28 set. 2023

SCHUBACH, A.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 129-133, 2008. Disponível em: <https://doi:10.1097/QCO.0b013e3282f44c52>. Acesso em: 23 out. 2023.

SCHUBACH, T. M. P.; MENEZES, R. C.; WANKE, B. Sporotrichosis. In: Greene, C.E. (ed.). **Infectious Diseases of the Dog and Cat**. 4. ed. St. Louis: Elsevier, p. 645-650, 2012.

SCHWARZ, J. The diagnosis of deep mycoses by morphologic methods. **Human Pathology**, v. 13, p. 519-533, 1992.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE (Pernambuco). Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde e Atenção Primária. **Boletim Técnico Esporotricose**. Anual: Período dezembro 2023. Recife, Pernambuco. 2023. Disponível em: <https://portalcievs.saude.pe.gov.br/docs/BOLETIM%20T%C3%89CNICO%202023%20ESPOROTRICOSE.pdf>. Acesso em: 30. Jan 2024.

SHIRAIISHI, A.; NAKAGAKI, K.; ARAI, T. Role of cell-mediated immunity in the resistance to experimental sporotrichosis in mice. **Mycopathologia**, v. 120, n. 1, p. 15-21, 1992. Disponível em: <https://doi10.1007/BF00578497>. Acesso em: 15 jun. 2023.

SILVA, D. T.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; PACHECO SCHUBACH, T. M.; BOECHAT, J. S.; PEREIRA, S. A Esporotricose zoonótica: Procedimentos de biossegurança. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 40, n. 4, p. 1067, 2012a. Disponível em: <https://www.redalyc.org/pdf/2890/289023924002.pdf>. Acesso em: 29 ago. 2023.

SILVA, G. M.; HOWES, J. C. F.; LEAL, C. A. S.; MESQUITA, E. P.; PEDROSA, P. M.; OLIVEIRA, A. A. F.; SILVA, L. B. G.; MOTA, R. A. Surto de esporotricose felina na região metropolitana do Recife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p.1767-1771, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5027>. Acesso em: 14 jun.2023.

SILVA, J. N.; MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; OLIVEIRA, R. V. C.; VIEIRA, S. M. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; FERREIRO, L.; PEREIRA, S. A. Comparison of the Sensitivity of Three Methods for the Early Diagnosis of Sporotrichosis in Cats. **Journal of Comparative Pathology**. v. 160, p. 72-78, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.03.002>. Acesso em: 21 jul. 2023.

SILVA, J. N.; PASSOS, S. R. L.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; OLIVEIRA, J. C.; FIGUEIREDO, B. F. A.; PEREIRA, A. S. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis.

**Medical Mycology**, v. 53, n. 8, p. 880-884, 2015. Disponível em: [https://doi:10.1093/mmy/myv038](https://doi.org/10.1093/mmy/myv038). Acesso em 30 set. 2023.

SILVA, M. B.; COSTA, M. M.; TORRES, C. C.; GALHARDO, M. C.; VALE, C. A.; MAGALHÃES, M. D. E. A.; SABROZA, P. C.; OLIVEIRA, R. M. Esporotricose urbana: uma epidemia negligenciada no Rio de Janeiro, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, v. 28, n. 10, p. 1867-1880, 2012b. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2012001000006>. Acesso em: 16 ago. 2023

SINGER, J., MUNCIE, J. Sporotrichosis. Etiologic considerations and report of additional cases from New York. **New York State Journal of Medicine**, v. 52, p. 2147-2153, 1952.

SOUZA, L. L.; DA SILVA NASCENTE, P.; NOBRE, M. O.; MEINERZ, A. R. M.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 372-374, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822006000300031>. Acesso em: 16 ago. 2023.

SOUZA, C. P.; LUCAS, R.; RAMADINHA, R. H. R.; PIRES, T. B. C. P. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 18, n. 2, p. 137-143, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X15575777>. Acesso em: 28 ago. 2023.

SOUZA, E. W.; BORBA, C. M.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; LANGOHR, I. M.; OLIVEIRA, M. M. E.; DE OLIVEIRA, R. V. C.; CUNHA, C. R.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; DE MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R. C. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 9074, 2018. Disponível em: <http://doi.org/10.1038/s41598-018-27447-5>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SPANAMBERG, A.; ARAUJO, R.; RAVAZZOLO, A. P.; DRIEMEIER, D.; DRIEMEIER, R. M. S.; LAERTE FERREIRO, L. *Sporothrix brasiliensis* on cats with skin ulcers in Southern Brazil. **Medical Mycology**, v. 59, n. 3, p. 301-304, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa083>. Acesso em: 12 out. 2023.

SPINELLI, T. P.; BEZERRA, L. M.; DE SOUZA, B. O. F.; ROCHA, A.; NETO, J. E.; SÁ, F.B. Primary conjunctival sporotrichosis in three cats from Northeastern Brazil. **Veterinary Ophthalmology**, v. 24, p. 209-215, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vop.12865>. Acesso em: 24 ago. 2023

STERLING, J. B.; HEYMANN, W. R. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. **Journal of the American Academy Dermatology**, v. 43, n. 4, p. 691-697, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1067/mjd.2000.107247>. Acesso em: 20 jul. 2023.

STOPIGLIA, C. D. O.; MAGAGNIN, C. M.; CASTRILL, M. R.; MENDES S. D. C.; HEIDRICH, D.; VALENTE, P.; SCROFERNEKER, M. L. Antifungal susceptibilities and identification of species of the *Sporothrix schenckii* complex isolated in Brazil. **Medical Mycology**, v. 52, n. 1, p. 56-64, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13693786.2013.818726>. Acesso em: 02 set. 2023.

SWEETMAN S. **Martindale: The complete drug reference**. Pharmaceutical Press: United Kingdom, 2009. p. 2169-70.

TEIXEIRA, P. A. C.; CASTRO, R. A.; NASCIMENTO, R. C.; TRONCHIN, G.; TORRES A. P.; LAZÉRA, M.; ALMEIDA, S. R.; BOUCHARA J.; PENHA, C. V. L. LOPES-BEZERRA, L. M. Cell surface expression of adhesins for fibronectin correlates with virulence in *Sporothrix schenckii*. **Microbiology**, v. 155, n. 11 p. 3730-3738, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/mic.0.029439-0>. Acesso em: 13 out. 2023.

TÉLLEZ, M. D.; BATISTA-DUHARTE, A.; PORTUONDO, D.; QUINELLO, C.; BONNE-HERNÁN, R.; CARLOS, I. Z. *Sporothrix schenckii* complex biology: environment and fungal pathogenicity. **Microbiology**, v. 160, p. 2352-2365, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1099/mic.0.081794-0>. Acesso em: 12 ago. 2023.

TORRES-MENDONZA, B. M.; VÁSQUEZ-VALLS, E.; GONZÁLEZ-MENDONZA, A. Effect of potassium iodide on the immune response in the sporotrichosis. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 14, p. 98-100, 1997.

TURNIDGE, J.; PATERSON, D. L. Setting and revising antibacterial susceptibility breakpoints. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 3, p. 391-408, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00047-06>. Acesso em: 18 ago. 2023.

UENOTSUCHI, T.; TAKEUCHI, S.; MATSUDA, T.; URABE, K.; KOGA, T.; UCHI, H.; NAKAHARA, T.; FUKAGAWA, S.; KAWASAKI, M.; KAJIWARA, H.; YOSHIDA, S.; MOROI, Y.; FURUE, M. Differential induction of Th1-prone immunity by human dendritic cells activated with *Sporothrix schenckii* of cutaneous and visceral origins to determine their different virulence. **International Immunology**, v. 18, n. 12, p. 1637-1646, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/intimm/dx1097>. Acesso em: 16 set. 2023.

VALERIANO, C. A. T. **Esporotricose em Pernambuco: diagnóstico, descrição epidemiológica, caracterização genômica e antifúngica**. 2021. 97 f. Tese (Doutorado em Biologia de Fungos) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

WALLER, S.; RIPOLL, M. K.; MADRID, I. M.; ACUNHA, T.; MARLETE BRUM CLEFF, M. B. Susceptibility and resistance of *Sporothrix brasiliensis* to branded and compounded itraconazole formulations. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 155-162, 2021a. Disponível em: <https://doi.10.1007/s42770-020-00280-7>. Acesso em: 22 out. 2023.

WALLER, S. B.; LANA, D. F. D.; QUATRIN, P. M.; FERREIRA, M. R. A.; FUENTEFRIA, A. M.; MEZZARI, A. Antifungal resistance on *Sporothrix* species: na overview. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p. 73-80, 2021b. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00307-z>. Acesso em: 22 ago. 2023.

WELSH, R. D. Sporotrichosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 223, p. 1123-1126, 2003.

YAO, L.; CANÇÃO, Y.; ZHOU, J. F.; CUI, Y.; LI, S. S. Epidemiological and clinical comparisons of paediatric and adult sporotrichosis in Jilin Province, China.

**Mycoses**, v. 63, n. 3, p. 308-313, 2020. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1111/myc.13045>. Acesso em: 14 set. 2023.

YUAN, F.; ZHAO, G.; PANWHAR, F. Enhanced killing of HepG2 during cryosurgery with Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>- nanoparticle improved intracellular ice formation and cell dehydration. **Oncotarget**, v. 8, n. 54, p. 92561-92577, 2017. Disponível em:  
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.21499>. Acesso em: 06 jul. 2023.

ZHANG, M.; LI, F.; LI, R.; GONG, J.; ZHAO, F. Fast diagnosis of sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa*, *Sporothrix schenckii*, and *Sporothrix brasiliensis* based on multiplex real-time PCR. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n. 2, p. 1-11, 2019. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007219>. Acesso em: 22 dez. 2023.

ZHANG, Y.; HAGEN, F.; STIELOW, B.; RODRIGUES, A. M.; SAMERPITAK, K.; ZHOU, X.; FENG, P.; YANG, L.; CHEN, M.; DENG, S.; *et al.* Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14000 human and animal case reports. **Persoonia**, v. 35, n. 1, p. 1-20, 2015. Disponível em:  
<https://doi.org/10.3767/003158515X687416>. Acesso em: 13 set. 2023.

ZHANG, X.; ZHANG, J.; HUANG, H.; XUE, R.; HU, X.; LI, M.; ZHONG, Y.; YUAN, L. *Taenia taeniaeformis* in Rat Favors Protracted Skin Lesions Caused by *Sporothrix schenckii* Infection: Dectin-1 and IL-17 Are Dispensable for Clearance of This Fungus. **Plos One**, v. 7, n. 12, 2012. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052514>. Acesso em: 15 out. 2023.

ZIMMERMAN, E. E.; CRAWFORD, P. Cutaneous cryosurgery. **American Family Physician**, v. 86, n. 12, p. 1118-1124, 2012. Disponível em:  
<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/1215/p1118.html>. Acesso em: 24 ago. 2023.

ZOUBOULIS, C. C. Principles of cutaneous cryosurgery: an update. **Dermatology**, v. 198, n. 2, p. 111-117, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000018084>. Acesso em 2 set. 2023.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo Geral

Realizar uma caracterização clínica, epidemiológica e terapêutica da esporotricose felina e avaliar o perfil de suscetibilidade *in vitro* dos isolados de *Sporothrix brasiliensis* em felinos da região metropolitana do Recife (RMR).

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Identificar as principais características epidemiológicas da esporotricose felina na região metropolitana do Recife;
- Determinar as áreas de maior densidade de casos diagnosticados na região metropolitana do Recife;
- Identificar as espécies fúngicas associadas à esporotricose felina;
- Elaborar um mapa de distribuição das lesões, bem como caracterizar os principais padrões de lesões e sinais clínicos dos felinos;
- Realizar um estudo observacional do comportamento terapêutico dos felinos submetidos a diferentes protocolos de tratamento;
- Avaliar os efeitos adversos e as alterações laboratoriais dos gatos em tratamento para esporotricose;
- Avaliar o perfil de sensibilidade dos isolados de *Sporothrix* spp. frente ao itraconazol, anfotericina B, terbinafina e ao iodeto de potássio;
- Correlacionar a resposta terapêutica aos resultados dos testes de sensibilidade antifúngica.

## **CAPÍTULO 1**

### **Caracterização clínica e epidemiológica da esporotricose felina na região metropolitana do Recife**

## **Caracterização clínica e epidemiológica da esporotricose felina na região metropolitana do Recife**

Clinical and epidemiological characteristics of feline sporotrichosis in the metropolitan region of Recife

Francine Maria de França Silva<sup>1</sup>; Maria Eduarda Uchôa Cavalcanti Moreira da Silva<sup>1</sup>; Pollyanne Raysa Fernandes de Oliveira<sup>1</sup>; Taizi Rodrigues Costa<sup>1</sup>; Gabriela Gonçalves da Silva<sup>1</sup>; Carlos Adriano de Santana Leal<sup>1</sup>; Arthur Willian de Lima Brasil<sup>2</sup>, Edna Michelly de Sá Santos<sup>1</sup>, José Wilton Pinheiro Júnior<sup>1</sup>; Rinaldo Aparecido Mota<sup>1</sup>

1. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil;
2. Departamento de Morfologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil.

### **RESUMO**

A esporotricose é uma zoonose negligenciada causada por fungos do complexo *Sporothrix schenckii* que pode acometer os humanos e os animais, com destaque para os felinos. O objetivo deste trabalho foi apresentar os aspectos clínicos e epidemiológicos de felinos diagnosticados com esporotricose na região metropolitana do Recife (RMR). Um total de 140 gatos com suspeita de esporotricose foram atendidos no Hospital Veterinário (HOVET) da Universidade Federal Rural de Pernambuco e o diagnóstico foi obtido pelo isolamento fúngico em cultura, em 110 animais. As características epidemiológicas e clínicas foram avaliadas por meio do preenchimento de questionários individuais, bem como os endereços residenciais dos tutores para a realização do georreferenciamento. A amplificação do DNA utilizando primers espécie-específicos foi realizada pela técnica da reação em cadeia pela polimerase (PCR), a qual identificou a espécie *S. brasiliensis* em 100% das amostras analisadas. Quanto às variáveis epidemiológicas, os resultados destacaram o predomínio dos animais adultos com 85,5% (94/110), machos com 61,8% (68/110), semidomiciliados com 82,7% (91/110). Ainda destaca-se que a maioria dos animais tinha contato com terra,

observado em 92,7% (102/110), moravam em casa, cuja frequência foi de 81,8% (90/110). Pela análise da distribuição geográfica dos casos de esporotricose atendidos no HOVET, a cidade de Recife apresentou o maior registro de casos com 63,6% (70/110). Quanto aos aspectos clínicos, a forma cutânea disseminada associada à forma mucocutânea foi a mais prevalente com 32,7% (36/110) e os sinais clínicos dermatológicos foram predominantes, se caracterizando por úlceras com 89% (98/110) e crostas em 77,3% (85/110), seguidos pelo espirro como sinal respiratório em 61% (67/110). Quanto à distribuição das lesões, as três regiões mais acometidas foram a orelha com 50% (55/110), seguida pela região nasal e membro pélvico, ambos com 45,5% (50/110). Os resultados desse estudo permitiram avaliar o comportamento endêmico da esporotricose felina na região metropolitana do Recife, constituindo-se como uma ferramenta clínico-epidemiológica importante para que a partir desses dados sejam elaboradas medidas de manejo e profilaxia para auxiliar no controle e na disseminação dessa doença.

**Palavras-chave:** Gato; *Sporothrix brasiliensis*; Epidemiologia; Georreferenciamento; Sinais Clínicos.

## **ABSTRACT**

Sporotrichosis is a neglected zoonosis caused by fungi belonging to the *Sporothrix schenckii* complex, which can affect both humans and animals, with emphasis on felines. The aim of the current study is to present both the clinical and epidemiological aspects of cats diagnosed with sporotrichosis in Recife Metropolitan Region (RMR). In total, 140 cats with suspected sporotrichosis were treated at the Veterinary Hospital (HOVET) of Federal Rural University of Pernambuco. Sporotrichosis diagnosis was confirmed in 110 samples through fungal isolation in culture. Epidemiological and clinical features were assessed through individual questionnaire application. Guardians' residential addresses were recorded for georeferencing purposes. DNA amplification based on species-specific primers was carried out through the PCR technique, and it identified *S. brasiliensis* species in 100% of the analyzed samples. Results observed for epidemiological variables highlighted 85.5% adult (94/110),

61.8% male (68/110) and 82.7% semi-domesticated animals' (91/110) prevalence in the investigated population. In total, 92.7% (102/110) of animals had contact with soil and 81.8% (90/110) of them lived in households. Based on the analysis applied to the geographical distribution of sporotrichosis cases treated at HOVET, Recife City recorded the largest number of sporotrichosis cases - 63.6% (70/110). With respect to clinical aspects, the disseminated cutaneous form associated with mucocutaneous sporotrichosis was the most prevalent form of this disease - 32.7% (36/110). In addition, the most prevalent dermatological clinical signs of sporotrichosis comprised ulcers with 89% (98/110) of cases and crusts with 77.3% (85/110) of cases, and they were followed by respiratory signs, such as sneezing, which encompassed 61% (67/110) of cases. When it comes to lesions' distribution, the three most affected body parts comprised animals' ear, which accounted for 50% (55/110) of cases, as well as nasal region and pelvic limb, which accounted for 45.5% (50/110) of cases, each. Results in the current study have evidenced feline sporotrichosis' endemic behavior in Recife Metropolitan Region and it can be used as important clinic and epidemiological tool to help developing managerial and prophylaxis strategies based on these data to help controlling this disease's outbreak.

**Keywords:** Cat; *Sporothrix brasiliensis*; Epidemiology; Georeferencing; Clinical Signs

## 1. Introdução

A esporotricose é uma enfermidade zoonótica causada por fungos dimórficos pertencente ao Complexo *Sporothrix schenckii* (Ramírez-Soto *et al.*, 2018). A maioria das espécies de *Sporothrix* são saprófitas não patogênicas, habitam o solo, os vegetais e a matéria orgânica em decomposição (Marimon *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2011; Rodrigues *et al.*, 2013a). Por isso, durante anos a esporotricose acometeu principalmente grupos de pessoas e trabalhadores que apresentam íntima relação com o solo, tais como, agricultores, jardineiros e mineradores que se infectavam a partir da inoculação cutânea dos esporos via espinhos, gravetos e matéria orgânica (Rodrigues *et al.*, 2016; Lopes-Bezerra *et al.*, 2018).

Estudos genéticos revelaram novas espécies emergentes de *Sporothrix*, destacando-se no Brasil a espécie *Sporothrix brasiliensis* (Marimon *et al.*, 2007; Marimon *et al.*, 2008). Esta espécie fúngica que compõe o clado clínico se caracteriza por ser altamente virulenta, sendo a principal responsável pelos casos de esporotricose felina e humana no Brasil (Rodrigues *et al.*, 2013a). O ciclo de *S. brasiliensis* que envolve gato-ambiente-humano evidencia a mudança do perfil de transmissão da esporotricose ocorrida nos últimos anos, deixando de ser sapronótica e passando a destacar os felinos na transmissão zoonótica (Rossow *et al.*, 2020).

A espécie felina é altamente suscetível, sendo a mais acometida pela esporotricose. Uma vez que os hábitos comportamentais e as características predadoras típicas dessa espécie, promovem um contato íntimo e frequente com o solo e a madeira, para esconder dejetos, afiar as unhas e caçar. Essas características, aliadas a alta carga fúngica normalmente presente nas lesões de pele, colocam a espécie felina em destaque na cadeia de transmissão da doença zoonótica e também a outros gatos (Pereira *et al.*, 2011; Gremião *et al.*, 2015). Dessa forma, os felinos participam da via alternativa de transmissão da esporotricose, principalmente por meio da inoculação traumática do fungo no tecido cutâneo, através de mordeduras ou arranhões (Schubach *et al.*, 2004; Rodrigues *et al.*, 2016; Macêdo-Sales *et al.*, 2018). Adicionalmente, os humanos podem se infectar a partir do contato direto com o exsudato das feridas ulcerativas dos animais acometidos (Almeida-Paes *et al.*, 2014; Gremião *et al.*, 2017). Ainda é importante destacar que o fungo *Sporothrix* spp. pode ficar retido nas unhas e na cavidade oral, mesmo em felinos assintomáticos. Com isso, esse grupo de animais também pode participar da transmissão da esporotricose durante episódios de brigas, ao usar as garras e os dentes para se defender ou atacar (Schubach *et al.*, 2004; Souza *et al.*, 2006; Rodrigues *et al.*, 2020).

A esporotricose felina apresenta manifestações clínicas variadas, podendo partir de uma forma cutânea com lesões localizadas ou evoluir até a forma disseminada, com lesões de pele em três ou mais regiões, podendo ainda apresentar comprometimento visceral e sistêmico fatais (Schubach *et al.*, 2004). Clinicamente é caracterizada pela presença de nódulos, lesões cutâneas ulceradas e crostosas, ou ainda mucocutâneas, acometendo principalmente a face, a

extremidade dos membros e a região nasal (Schubach *et al.*, 2004; Gremião *et al.*, 2015).

O isolamento fúngico em meios de cultivo é o método de diagnóstico de referência para a esporotricose, a partir da coleta de material das lesões exsudativas na pele, nódulos e regiões de mucosas (Schubach *et al.*, 2004; Lloret *et al.*, 2013; Gremião *et al.*, 2015). Além da cultura fúngica, o exame citológico também pode ser utilizado para um diagnóstico presuntivo da esporotricose felina (Pereira *et al.*, 2011). Esta técnica permite a identificação da forma parasitária leveduriforme de modo prático, rápido, com baixo custo e alta sensibilidade (Pereira *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2018b).

Desde o final da década de 90, os casos de esporotricose felina vêm crescendo amplamente no Brasil, destacando-se o estado do Rio de Janeiro que é considerado o epicentro da doença, no qual já foram relatados mais de 5.000 casos em humanos e felinos (Gremião *et al.*, 2017; Gremião *et al.*, 2020). Além dos outros estados do sudeste, o processo de expansão vem atingindo outras regiões, como o Sul (Colodel *et al.*, 2009; Madrid *et al.*, 2010; Rodrigues *et al.*, 2013a; Spanamberg *et al.*, 2020) e o Nordeste (Nunes *et al.*, 2011; Marques-Melo *et al.*, 2014; Araújo; Leal, 2016; Silva *et al.*, 2018a; Gremião *et al.*, 2021).

Em Pernambuco, os casos de esporotricose felina vêm crescendo amplamente, principalmente na região metropolitana do Recife após o relato do primeiro surto da doença (Silva *et al.*, 2018a). Contudo, ainda é uma doença negligenciada e subnotificada. Assim, os estudos epidemiológicos e clínicos permitem uma melhor compreensão acerca do comportamento da doença e dessa forma atuam como uma ferramenta na criação de estratégias e políticas públicas para a prevenção e o controle da esporotricose baseada numa abordagem em Saúde Única.

Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento clínico e epidemiológico dos felinos diagnosticados com esporotricose e oriundos da região metropolitana do Recife (RMR).

## **2. Material e Métodos**

### **2.1 Aprovação ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) sob a licença nº 1019250221, bem como cadastrado e aprovado na Plataforma Brasil. Os tutores dos animais assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram orientados sobre os objetivos da pesquisa visando o preenchimento correto do questionário epidemiológico para a obtenção dos dados dos animais.

### **2.2 Animais**

O atendimento dos felinos foi realizado no Hospital Veterinário (HOVET) da UFRPE no período de agosto de 2021 a dezembro de 2022. Foram atendidos 140 animais com sinais clínicos sugestivos de esporotricose, considerando os seguintes critérios de inclusão: serem oriundos da RMR, pesar no mínimo 2 kg e não apresentar histórico de doenças crônicas associadas e nem sinais clínicos relacionados a outras doenças, tais como, massas e nódulos neoplásicos, alterações neuromusculares e ortopédicas, doenças do trato urinário, vômito e diarreia crônicos, dentre outros.

### **2.3 Exame citológico e Cultura fúngica**

Os exames de citologia e cultura fúngica para confirmação do diagnóstico, foram realizados por meio da coleta de *swabs* estéreis das lesões ulcerativas na pele, mucosa nasal ou ocular dos animais. Os pacientes que apresentavam apenas tumefação nasal ou lesões nodulares na pele sem presença de feridas, foram submetidos a coleta por punção aspirativa com agulha fina (PAFF), sob sedação quando necessária. Para a realização da citologia, o material colhido foi depositado em lâminas de vidro identificadas e coradas com corante tipo Romanowsky (Panótico Rápido), visando a identificação de estruturas celulares e fúngicas leveduriformes sugestivas de *Sporothrix* spp. e observadas em microscópio óptico nas objetivas 40 e 100x (Pereira *et al.*, 2011). Para a realização da cultura fúngica, as amostras foram incubadas em placas de ágar Sabouraud adicionado de

cloranfenicol e ciclo-heximida, incubadas em aerobiose a 25°C por quatro semanas (Rippon, 1988).

## **2.4 Variáveis epidemiológicas**

O estudo epidemiológico descritivo foi realizado a partir das informações colhidas através de questionários. As variáveis epidemiológicas foram anotadas em fichas individuais para cada animal. Foram obtidos dados referentes ao endereço, idade, sexo, status reprodutivo, tipo de moradia, acesso à rua, contato com terra, contato com animais com esporotricose e histórico de brigas. A análise dos dados foi realizada através da frequência absoluta e relativa das variáveis analisadas.

## **2.5 Georreferenciamento**

A área de estudo avaliada foi a RMR, que é a 8ª mais populosa entre as regiões metropolitanas brasileiras, concentrando 3.940.456 de habitantes. É composta por 14 municípios, sendo eles: Recife, Jaboatão dos Guararapes, Olinda, Camaragibe, São Lourenço da Mata, Paulista, Igarassu, Abreu e Lima, Cabo de Santo Agostinho, Araçoiaba, Ilha de Itamaracá, Ipojuca, Moreno e Itapissuma (IBGE, 2015).

Uma análise espacial da RMR foi realizada para verificar a ocorrência de padrões nas áreas geográficas, por meio da verificação de distribuição de pontos georreferenciados. Estes pontos foram obtidos por meio dos endereços das residências dos tutores plotadas no aplicativo Google Maps, com nível de precisão de 20 metros. Após a tabulação dos pontos georreferenciados, realizou-se a técnica de interpolação não-paramétrica de densidade de Kernel, que possibilitou estimar as intensidades de distribuição de pontos de calor. A largura do Kernel (1.944 metros), interpolações, a resolução espacial (X:79,21; Y:79,21) e o número de linhas (268) e colunas (250) foram ajustadas automaticamente pelo aplicativo ArcGis 10.4. Os mapas digitais da malha estadual e federal foram obtidos pelo IBGE (IBGE, 2022).

## 2.6 Análise molecular e identificação das espécies de *Sporothrix* spp.

Um total de 100 isolados fúngicos foram submetidos à análise molecular para a identificação das espécies do gênero *Sporothrix*. As amostras foram semeadas em meio ágar batata e mantidas a temperatura de 25° por sete dias. O DNA foi extraído a partir de colônias filamentosas utilizando-se o NucleoSpin Tissue (Macherey-Nagel, Duren, Germany), seguindo as instruções do fabricante. Após a extração, o DNA foi mantido a -20°C até o momento da realização da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Para a identificação das espécies do gênero *Sporothrix*, as amostras de DNA foram submetidas à PCR para amplificação parcial do gene CAL utilizando primers espécie-específicos (*S. brasiliensis* – Sbra-F: CCC CCG TTT GAC GCT TGG; Sbra-R: CCC GGA TAA CCG TGT GTC ATA AT; 469 pb/ *S. schenckii* - Ssch-F: TTT CGA ATG CGT TCG GCT GG; Ssch-R: CTC CAG ATC ACC GTG TCA; 331 pb/ *S. globosa* Sglo-F: CGC CTA GGC CAG ATC ACC ACT AAG; Sglo-R: CCA ATG TCT ACC CGT GCT; 243 pb) (Rodrigues *et al.*, 2015). O volume final da reação foi de 25 µL, incluindo 12,5 µL de tampão PCR Master Mix 2X (3 mM MgCl<sub>2</sub>, 400 mM de dNTPs e 50 U/mL Taq Polimerase - Promega Corporation, Madison, WI, EUA); 9,5 µL de água, 1 µL de cada iniciador molecular (10 pmol/µL; Integrated DNA Technologies, EUA) e 1 µL de DNA alvo [100 ng/µL] (Rodrigues *et al.*, 2015).

O perfil térmico foi composto por uma desnaturação inicial de 5 min a 95°C; seguida por 35 ciclos de 1 min a 95°C, 1 min na temperatura de hibridização (touchdown PCR) e 1 min a 72°C; seguido por uma etapa final de 10 min a 72°C. A temperatura de hibridização no primeiro ciclo foi de 70°C e posterior programação para redução da temperatura de hibridização em 1°C/2 ciclos para os 20 ciclos seguintes; os 15 ciclos finais da PCR foram com uma temperatura de hibridização de 60°C (Rodrigues *et al.*, 2015). Todas as etapas de amplificação foram realizadas em um SimpliAmp (Thermal Cycler).

O produto amplificado foi submetido à técnica de eletroforese em gel de agarose a 2% corados com Blue Green (LGC Biotechnology) e então fotodocumentado (Loccus - L-PIX EX).

## **2.7 Variáveis clínicas e distribuição das lesões dermatológicas**

As informações da anamnese e variáveis clínicas analisadas foram anotadas em fichas individuais após o exame clínico. Foram analisados parâmetros clínicos gerais, sinais respiratórios como, dispneia, secreção nasal, espirros, tumefação nasal e alterações oculares, como hiperemia conjuntival, secreção ocular, quemose e conjuntiva granulomatosa.

As lesões dermatológicas foram caracterizadas como úlcera, crosta, nódulo, necrose, prurido, alopecia e analisadas quanto ao local de ocorrência, a partir do qual foi criado um mapa de distribuição das lesões, assim estabelecidos: regiões da face (frontal, temporal, malar, parietal, periocular, lábio e queixo), olho/conjuntiva, região nasal (quando a lesão comprometeu toda a extensão nasal sem delimitação de área seja por úlcera ou tumefação), ponte nasal, plano nasal, região cervical, região torácica, membro torácico, membro pélvico, região abdominal, flanco, região lombar, cauda e bolsa escrotal.

As formas clínicas da esporotricose felina foram baseadas na distribuição e no local de acometimento, seja em pele e/ou na mucosa. Desse modo, foram estabelecidos cinco padrões de classificação: 1) Cutânea (C), até duas lesões em pele em regiões não contínuas); 2) Cutânea Disseminada (CD), três lesões ou mais na pele em locais não contínuos; 3) Mucocutânea (MC), lesão em mucosa ocular e/ou nasal associada a no máximo duas lesões em pele; 4) Cutânea Disseminada + Mucocutânea (CD + MC), lesões em mucosa nasal e/ou ocular associada a três feridas ou mais na pele; 5) Extracutânea (EC), lesão apenas na mucosa ocular e/ou nasal. A análise dos dados foi realizada por meio da elaboração de frequências absoluta e relativa entre as variáveis clínicas analisadas.

## **3. Resultados**

Um total de 140 felinos foram atendidos no HOVET da UFRPE com suspeita de esporotricose. O diagnóstico positivo pelo isolamento fúngico em cultura foi obtido em 110 animais, a partir da observação das características micromorfológicas dos isolados, tais como: hifas hialinas e septadas apresentando conídios terminais em arranjos florais.

A identificação das espécies de *Sporothrix* foi realizada a partir da ampliação do DNA pela PCR utilizando primer espécie-específico em 100 isolados fúngicos e a espécie *Sporothrix brasiliensis* foi identificada em 100% (100) das amostras analisadas.

As variáveis epidemiológicas dos felinos deste estudo estão apresentadas na Tabela 1. Com relação a faixa etária, dos 110 animais avaliados, 10% (11/110) eram filhotes (6 meses a 1 ano), 85,5% (94/110) eram adultos (1 a 10 anos) e 4,5% (5/110) eram animais seniores (acima dos 10 anos). Com referência a variável sexo, os felinos machos foram mais frequentes, com 61,8% (68/110) em relação às fêmeas, que representaram 38,2% (42/110). Em relação ao status reprodutivo, foi relatado que 48,2% (53/110) eram animais castrados, enquanto 47,3% (52/110) eram não castrados e para 4,5% (5/110) deles não foi obtida informação. O peso médio dos felinos foi 3,8 kg (2-7kg).

**Tabela 1:** Variáveis epidemiológicas de felinos diagnosticados com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro 2022.

Variáveis	% (N)
<b>Grupo etário</b>	
Filhote	10% (11)
Adulto	85,5% (94)
Sênior	4,5% (5)
<b>Sexo</b>	
Macho	61,8% (68)
Fêmea	38,2% (42)
<b>Status Reprodutivo</b>	
Castrado	48,2% (53)
Não castrado	47,3% (52)
Não Informado	4,5% (5)
<b>Peso (kg)*</b>	3,8 (2-7)
<b>Tipo de Moradia</b>	
Casa	81,8% (90)
Apartamento	8,2% (9)
Outro	10% (11)

---

<b>Acesso à rua</b>	
Sim	82,7% (91)
Não	17,3% (19)
<b>Contato com terra</b>	
Sim	92,7% (102)
Não	7,3% (8)
<b>Contato gatos esporotricose</b>	
Sim	58,2% (64)
Não	10,9% (12)
Sem informação	30,9% (34)
<b>Histórico de Briga</b>	
Sim	42,7% (47)
Não	10% (11)
Sem informação	47,3% (52)
<b>Tratamento anterior esporotricose</b>	
Sim	37,3% (41)
Não	58,2% (64)
Sem informação	4,5% (5)

---

\*Média de peso

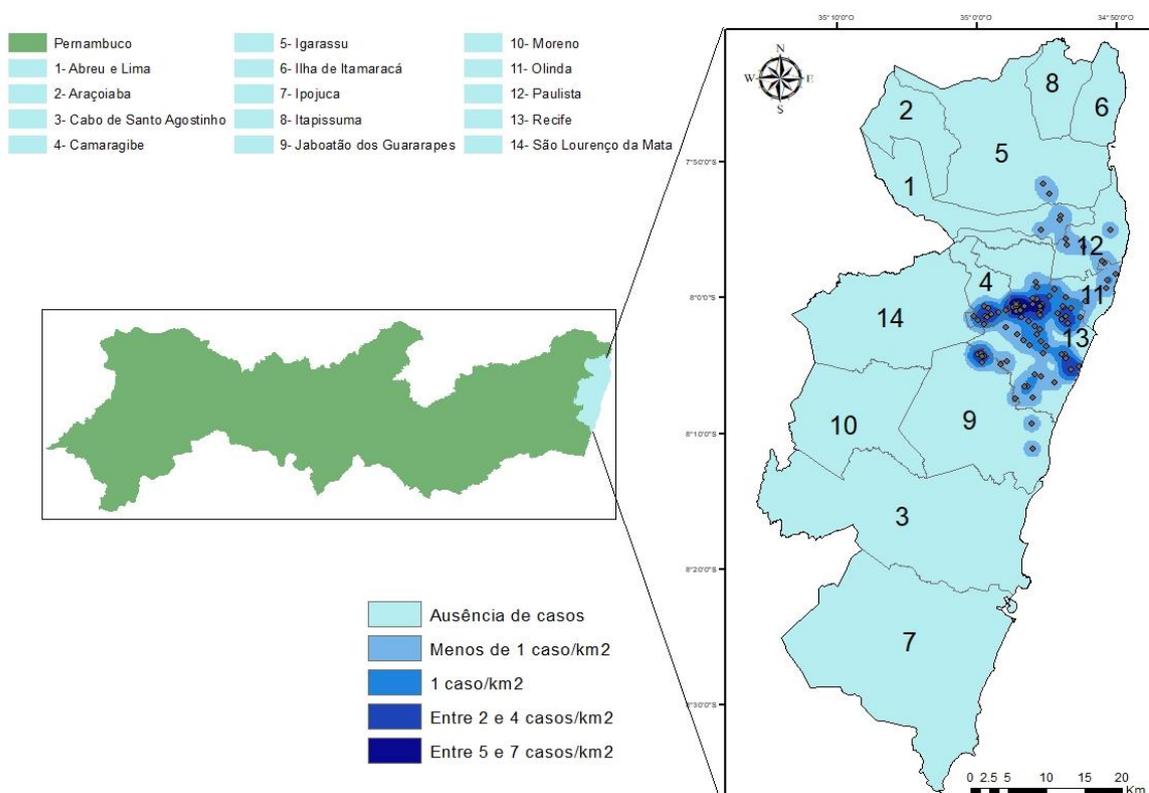
Quanto ao tipo de moradia, a casa foi a mais frequentemente relatada, totalizando 81,8% (90/110) em relação ao apartamento, reportado em 8,2% (9/110), enquanto que cerca de 10% (11/110) dos tutores, relataram ainda outros tipos de moradia, como a rua ou ambientes empresariais. A grande maioria dos animais eram semidomiciliados com acesso à rua, cuja frequência foi de 82,7% (91/110), enquanto 17,3% (19/110) não tinham acesso à rua. Assim como, também foi característica comum à grande maioria dos animais, o contato com terra em 92,7% (102/110), enquanto apenas 7,3% (8/110) dos gatos não tinham contato.

Em relação ao contato entre felinos apresentando sinais sugestivos de esporotricose, foi reportado que 58,2% (64/110) dos animais doentes tiveram contato com outros gatos com esporotricose, enquanto 10,9% (12/110) não tiveram contato e para 30,9% (34/110) dos felinos, não foi possível confirmar essa informação.

Quanto ao histórico de brigas, houve relato em 42,7% (47/110) dos casos, contra 10% (11/110) que não relataram brigas. Contudo em relação a essa variável, a maioria dos tutores afirmou não ter certeza quanto à possibilidade de brigas totalizando 47,3% (52/110). Já que muitos desses animais tinham acesso livre à rua e os tutores não observaram sinais visíveis de arranhões ou mordidas.

A maioria dos animais apresentava infecção pelo *Sporothrix* spp. pela primeira vez, o que representou 58,2% (64/110) dos felinos e ainda não haviam sido submetidos ao tratamento com antifúngicos. Já 37,3% (41/110) dos tutores afirmaram que o animal já havia feito tratamento anteriormente e apenas 4,5% (5/110) dos animais resgatados da rua e sem histórico anterior não puderam ser incluídos neste parâmetro pela imprecisão quanto a esta informação.

O georreferenciamento dos casos de esporotricose felina atendidos no HOVET da UFRPE estão apresentados na Figura 1. A cidade de Recife apresentou a maior frequência, com 63,6% (70/110) dos casos, seguida por Camaragibe com 10% (11/110).



**Figura 1:** Distribuição espacial de 110 casos de esporotricose felina na região metropolitana do Recife atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro 2022.

As cidades de Olinda e Jaboatão dos Guararapes apresentaram a mesma quantidade de animais, totalizando 9,1% (10/110), além das cidades de Paulista com 3,63% (4/110), Abreu e Lima com 2,72% (3/110) e Igarassu com 1,9% (2/110).

Com relação às variáveis clínicas (Tabela 2), a maioria dos animais deste estudo apresentou escore corporal magro, observado em 51% (56/110) dos animais, seguido pelo escore ideal em 44,5% (49/110) e em apenas 4,5% (5/110) deles foi verificado sobrepeso.

**Tabela 2:** Variáveis clínicas de felinos diagnosticados com esporotricose atendidos no Hospital Veterinário da UFRPE entre agosto de 2021 a dezembro de 2022.

<b>Variáveis Clínicas</b>	<b>% (N) Sim</b>	<b>% (N) Não</b>
<b>Escore corporal</b>		
Ideal	44,5% (49)	
Magro	51% (56)	
Sobrepeso	4,5% (5)	
<b>Forma Clínica</b>		
Cutânea	22,7% (25)	
Cutânea disseminada	9,1% (10)	
Mucocutânea	26,4% (29)	
Cutânea disseminada + Mucocutânea	32,7% (36)	
Extracutânea	9,1% (10)	
<b>Linfonodos Reativos</b>	51% (56)	49% (54)
<b>Parâmetros Dermatológicos</b>		
Úlcera	89% (98)	11% (12)
Crosta	77,3% (85)	22,7% (25)
Nódulo	29% (32)	71% (78)
Alopecia	12,7% (14)	87,3% (96)
Prurido	3,6% (4)	96,4% (106)
Necrose	8,2% (9)	91,8% (101)
<b>Parâmetros Respiratórios</b>		
Espirro	61% (67)	39% (43)
Secreção Nasal	17,3% (19)	82,7% (91)
Dispneia	31,8% (35)	68,2% (75)
Tumefação nasal	51,8% (57)	48,2% (53)
Estenose nasal	23,6% (26)	76,4% (84)

<b>Parâmetros Oculares</b>		
Secreção ocular	19% (21)	81% (89)
Quemose	7,3% (8)	92,7% (102)
Hiperemia conjuntival	11% (12)	89% (98)
Conjuntivite Granulomatosa	4,5% (5)	95,5% (105)

Neste estudo, foram estabelecidas cinco formas de apresentações clínicas baseadas na localização e na quantidade das lesões. Com isso, a forma mais prevalente foi o Cutânea Disseminada + Mucocutânea (CD + MC) observada em 32,7% (36/110) dos animais, seguida pela Mucocutânea (MC) em 26,4% (29/110) dos felinos e pela Cutânea (C) em 22,7% (25/110). As formas Cutânea Disseminada (CD) e a Extracutânea (EC) foram observadas igualmente em 9,1% (10/110) dos animais (Figura 2).

As lesões dermatológicas mais frequentes foram as úlceras, descritas em 89% (98/110) dos casos, bem como as crostas em 77,3% (85/110) e os nódulos observados em 29% (32/110) dos animais. Ainda foi descrita alopecia em 12,7% (14/110) dos felinos, necrose em 8,2% (9/110), bem como prurido em 3,6% (4/110) (Tabela 2).

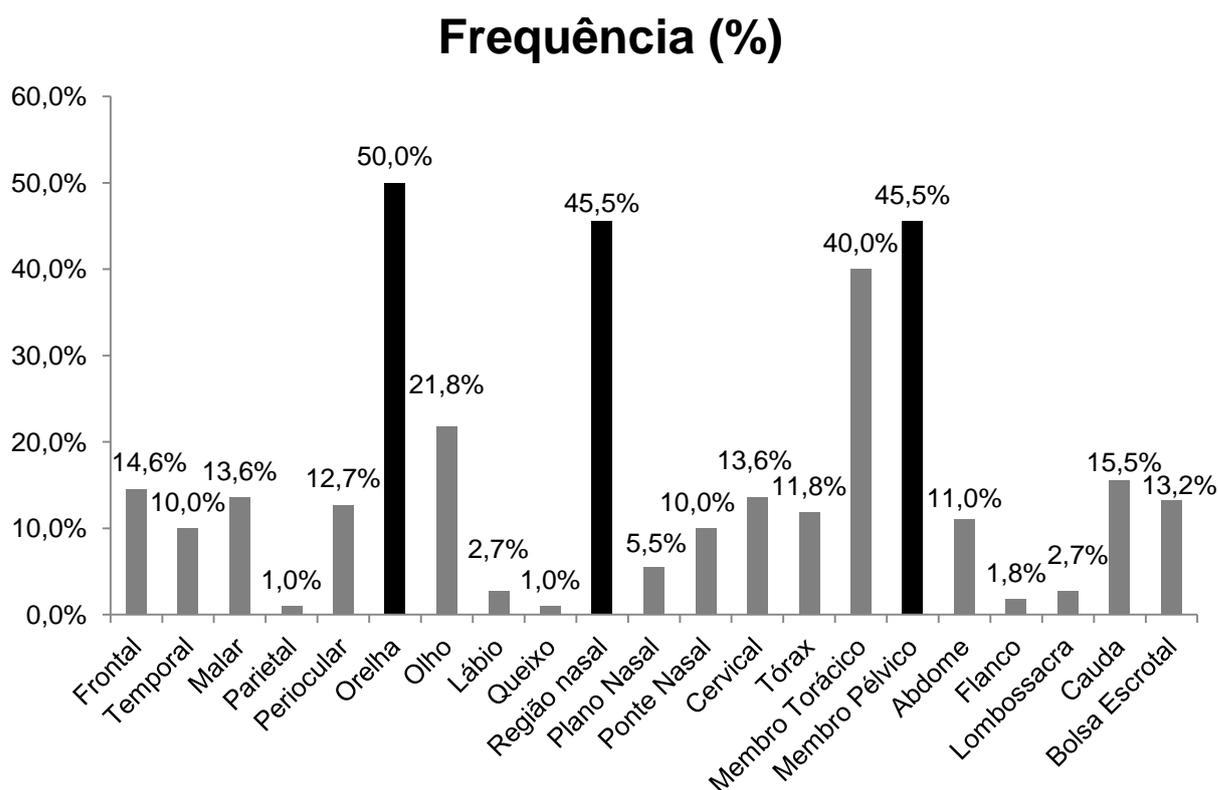


**Figura 2:** Felinos com esporotricose atendidos no HOVET da UFRPE. A): Felino apresentando a forma Mucocutânea com severa tumefação nasal e úlcera. B): Forma Extracutânea evidenciando a tumefação na região da ponte nasal. C): Nódulos em face medial do pavilhão auricular. D): Extensa ulceração em terço distal e dígito do membro pélvico, associada também a áreas de alopecia e crostas na cauda. E): Forma Cutânea Disseminada + Mucocutânea com úlceras nas regiões frontal, periocular, nasal e orelha. F): Felino apresentando escore corporal magro e extensas úlceras, crostas em face, em membros torácicos e pélvicos.

O sinal respiratório mais prevalente foi o espirro, observado em 61% (67/110) dos animais, seguido pela tumefação nasal em 51,8% (57/110) e a dispneia em 31,8% (35/110) dos casos. Também foi observada estenose nasal em 23,6% (26/110) e a secreção nasal em 17,3% (19/110) dos animais.

Embora os sinais clínicos oculares não tenham sido frequentes, a secreção ocular foi observada em 19% (21/110) dos felinos, a hiperemia conjuntival em 11% (12/110) dos animais, a quemose em 7,3% (8/110), bem como a conjuntivite granulomatosa que estava presente em 4,5% (5/110) dos casos.

Quanto à distribuição das lesões (Figura 3), as três regiões mais acometidas foram a orelha em 50% (55/110) dos animais, seguida pela região nasal e o membro pélvico, ambos relatados em 45,5% (50/110) dos felinos. O olho ou a conjuntiva foi representado em 21,8% (24/110) e a cauda em 15,5% (17/110) dos animais.



**Figura 3:** Frequência de distribuição das lesões de 110 felinos com esporotricose atendidos no Hospital da UFRPE entre agosto 2021 a dezembro 2022. A orelha (50%), a região nasal (45,5%) e o membro pélvico (45,5%), foram os locais mais acometidos.

Dentre as regiões da face, a região frontal foi a que obteve a maior distribuição, relatada em 14,6% (16/110) dos casos, além da região malar em 13,6% (15/110), assim como, a região periocular com 12,7% (14/110) dos registros, finalizando com a região temporal em 10% (11/110) dos felinos. As lesões em ponte nasal foram descritas quando a lesão estava acometendo exclusivamente essa região, sem comprometer a narina, o focinho ou o plano nasal e nesse caso, esse padrão de lesão foi descrito em 10% (11/110) dos animais (Figura 2). A região cervical foi verificada em 13,6% (15/110) dos animais, seguida pelo tórax em 11,8% (13/110) e o abdome observado em 11% (12/110) dos casos.

Já as regiões com menor frequência foram a bolsa escrotal, descrita em 13,2% (9/68) dos machos, bem como o plano nasal relatado em 5,5% (6/110) dos felinos, além do lábio e da região lombossacra, ambas ocorrendo em 2,7% (3/110) dos pacientes. O flanco foi descrito em 1,8% (2/110) dos animais, além do queixo e da região parietal, ambos presentes em apenas 1% (1/110) dos casos.

#### **4. Discussão**

Os gatos transmitem a infecção por meio de mordidas e arranhões e com isso desempenham um papel de destaque na transmissão do fungo (Schubach *et al.*, 2004; Macêdo-sales *et al.*, 2018). Por isso, a briga entre os animais pela disputa de território e pelas fêmeas é um importante fator de risco a ser considerado e, além disso, também está comumente associado ao perfil de felinos mais acometidos pela doença, que são os machos, com acesso à rua e contato com terra, corroborando como os achados desta pesquisa.

Estudos realizados no Rio de Janeiro mostraram que 87% dos humanos e 78-84% dos cães acometidos pela esporotricose, tiveram contato com felinos (Schubach *et al.*, 2005; Schubach *et al.*, 2008). Isto corrobora com os resultados do nosso estudo, onde 58,2% (64/110) dos animais também apresentaram contato com gatos com esporotricose. Além disso, a presença de um contactante felino mesmo que saudável merece atenção e pode aumentar o risco de infecção fúngica (Pereira *et al.*, 2014). Uma vez que, devido à retratilidade das unhas, o fungo pode permanecer alojado nessas estruturas (Schubach *et al.*, 2004; 2008), bem com, pode ser isolado na cavidade oral desses animais, secundário ao hábito da lambertura (Barros *et al.*, 2011).

A notificação da esporotricose felina não é compulsória no Brasil, exceção a alguns estados como o Rio de Janeiro, sendo portanto, uma doença subnotificada, subestimada e negligenciada (Gremião *et al.*, 2017; 2021). O estado de Pernambuco contribui para essa deficiência, uma vez que apenas a esporotricose humana é de notificação obrigatória (Pernambuco, 2016). Dessa forma, apenas os dados epidemiológicos humanos não refletem a realidade da doença no estado. Por isso estudos epidemiológicos como esse, realizados em felinos, auxiliam na compreensão do comportamento da doença e podem atuar como ferramenta no seu controle.

A cidade de Recife é formada por 94 bairros que estão organizados em oito Distritos Sanitários (DS) no contexto da Saúde Pública, considerando a proximidade entre os bairros e as características de cada região (Secretária de Saúde, 2022). Avaliando a distribuição espacial na cidade de Recife que apresentou o maior número de casos, é possível observar uma alta densidade de casos localizados principalmente nas regiões que compreendem os DS III com 19 casos (bairros de Dois Irmãos, Sítio dos Pintos, Alto do Mandu, Casa Amarela e Tamarineira), o DS IV com 12 casos (bairros da Várzea, Cordeiro, Iputinga, Engenho do Meio, Prado e Torrões) e DS VII com 11 casos (bairros de Nova Descoberta, Macaxeira, Guabiraba, Passarinho e Brejo da Guabiraba). Uma justificativa pode estar relacionada à proximidade desses bairros com a UFRPE, onde houve o atendimento clínico dos animais. A proximidade facilita o deslocamento e reduz os custos com o transporte, como no caso do Bairro de Dois Irmãos que foi o bairro com maior número de casos (11/110) e onde UFRPE está localizada.

Outro ponto que merece destaque em relação ao georreferenciamento são as áreas limítrofes entre os municípios. A região dos já citados DS III, IV e VII faz divisa com o município de Camaragibe. Ao considerar a zona de limite com o município de Olinda, destacam-se os bairros da Encruzilhada (4), Fundão (1), Campo Grande (1), Arruda (1) e Dois Unidos (1), com registro de oito casos. Na zona de limite com o município de Jaboatão, foram registrados casos nos bairros de Areias (2), Arruda (1) e Mustardinha (1). A dispersão dos casos entre as zonas limítrofes dos municípios pode estar associada às características ambientais semelhantes entre essas regiões e adicionalmente favorecer o deslocamento dos gatos infectados/doentes entre essas zonas periféricas. Além desses fatores, os hábitos comportamentais de utilizar

troncos de árvores para amolar unhas e enterrar dejetos, favorece a permanência do fungo no solo, conforme citado por Barros *et al.* (2004).

O município de Camaragibe foi o segundo maior em registro de casos e também apresenta destaque no mapa (Figura 1) por apresentar áreas mais escuras com alta densidade de casos, que compreende os bairros de Timbi (4), Bairro Novo do Carmelo (3), Alberto Maia (1), Santa Mônica (1) e Loteamento Nazaré (1).

É importante destacar que os dados geográficos da esporotricose felina neste estudo podem não refletir o contexto epidemiológico real da RMR, porque não houve busca ativa dos animais e o número amostral foi avaliado por conveniência, a partir da procura dos tutores pelo serviço público oferecido pelo HOVET da UFRPE. Nesse sentido, estudos mais amplos são necessários para avaliar os determinantes sociais e ambientais que podem estar relacionados a essas regiões que tiveram baixa ou nenhuma notificação de casos.

As lesões de pele e mucosa nasal são características da esporotricose felina, mas são inespecíficas e por isso o diagnóstico laboratorial é importante (Gremião *et al.*, 2021). Sendo assim, neste estudo, todos os felinos incluídos obtiveram o diagnóstico através da cultura fúngica. O exame de citologia foi utilizado como triagem nos atendimentos clínicos e auxiliaram no diagnóstico e início precoce do tratamento, concordando com Pereira *et al.* (2011). As estratégias que priorizam um diagnóstico precoce e o início rápido do tratamento são importantes para minimizar a maior propagação da doença nos gatos, o que conseqüentemente pode levar ao aumento no número de casos de esporotricose humana, já caracterizada como um grave problema de saúde pública (Rodrigues *et al.*, 2013a).

Nesse contexto, as técnicas moleculares estão sendo cada vez mais utilizadas por permitir resultados e diagnósticos rápidos da esporotricose (Della Terra *et al.*, 2021). Neste estudo, a análise molecular realizada pela amplificação do DNA utilizando a técnica da PCR, identificou a espécie *Sporothrix brasiliensis* em 100% (100) das amostras analisadas, concordando com Rodrigues *et al.* (2013a), que destacaram por meio de análises fenotípicas e genotípicas, a importância da espécie *S. brasiliensis* no Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo. A identificação molecular de *S. brasiliensis* também foi realizada em outros estados, como o Espírito Santo (Oliveira *et al.*, 2013), Pernambuco (Barbosa, 2020; Valeriano 2021) e Rio

Grande do Sul (Oliveira *et al.*, 2011), sendo considerada a principal espécie fúngica associada a esporotricose felina e humana no Brasil (Rodrigues *et al.*, 2013b).

Várias classificações diferentes para as formas clínicas da esporotricose felina já foram propostas na literatura, já que não existe uma uniformidade quanto a essa nomenclatura como acontece na esporotricose humana. Lloret *et al.* (2013), descreveram três formas clínicas: a cutânea, a cutaneolinfática e a disseminada. Nesse estudo foram estabelecidos cinco padrões de formas clínicas baseados nos locais e na variedade de lesões frequentemente presentes nos felinos.

Como já descrito por alguns autores, as lesões disseminadas na pele e na região da bolsa escrotal em felinos, podem surgir a partir do autotraumatismo ou por lambeduras durante a higiene (Schubach *et al.*, 2004; Miranda *et al.*, 2013). Esse hábito comportamental pode justificar o surgimento da forma clínica Cutânea Disseminada, concordando com Schubach *et al.* (2004), ao afirmarem ainda que esse quadro disseminado pode surgir a partir da disseminação hematogênica, sendo mais uma hipótese para justificar o alto número de casos da forma CD associada ou não às lesões em mucosa nos pacientes do nosso estudo.

As lesões dermatológicas são os sinais clínicos mais frequentes e caracterizam a esporotricose felina (Gremião *et al.*, 2021). Estudos clínico-epidemiológicos destacam as úlceras cutâneas e os nódulos como os tipos de lesões dermatológicas mais frequentes, podendo estar localizados em três regiões ou mais do corpo (Schubach *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2010; Boechat *et al.*, 2018). Resultados semelhantes foram encontrados neste estudo onde as úlceras foram mais prevalentes, seguida pelas crostas e em terceiro lugar, os nódulos.

Quanto às lesões oculares, observou-se que em sua grande maioria ocorrem em associação a sinais clínicos dermatológicos e às lesões nasais nas formas MC, MC + CD e EC. Apenas um paciente dos 110 avaliados, apresentou a forma Extracutânea (EC) exclusivamente com acometimento ocular. Ainda é importante descartar que o isolamento fúngico conjuntival pode ocorrer em pacientes sem lesões oculares, como descrito por Madrid *et al.* (2012) e Freitas *et al.* (2022), contudo, nesse estudo não foi relatado esse tipo de achado.

Os locais mais acometidos neste estudo foram as orelhas, a região nasal e os membros pélvicos, concordando com os resultados de Schubach *et al.* (2004). Porém, discordam em parte dos achados de Pereira *et al.* (2015) e Rossow *et al.*

(2020), que identificaram lesões principalmente nos membros, cauda e região cefálica. Nesse estudo atual, a cabeça ou região cefálica foi dividida de acordo com os ossos ou regiões da face (frontal, temporal, malar, parietal, periocular e queixo) e totalizou 52,9%, o que caracteriza a região da face como um local prevalente de acometimento de lesões.

## 5. Conclusão

Os resultados desse estudo permitiram avaliar o comportamento clínico-epidemiológico da esporotricose felina em uma região ainda pouco estudada do nordeste do Brasil, demonstrando a contínua expansão do fungo *Sporothrix brasiliensis* dentro do território nacional. Além disso, esses dados podem auxiliar na elaboração de medidas de manejo e profilaxia, visando o controle e a disseminação desta doença.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-PAES, R.; DE OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, D. F.; DO VALLE, A. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, e3094, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003094>. Acesso em: 14 set. 2023.
- ARAÚJO, A. K. L.; LEAL, C. A. S. Esporotricose felina no município de Bezerros, Agreste Pernambucano: relato de caso. **PubVet**, v. 10, n. 11, p. 816-820, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.22256/pubvet.v10n11.816-820>. Acesso em: set. 2023.
- BARBOSA, G. S. **Estratégia de diagnóstico, suscetibilidade antifúngica e epidemiologia da esporotricose**. Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2020.
- BARROS, M. B. L.; PAES, R. A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**. v. 24, n. 4, p. 633-54, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00007-11>. Acesso em: 22 jul. 2023.
- BARROS, M. B. L.; SCHUBACH, A. D. O.; DO VALLE, A. C. F.; GALHARDO, M. C. G.; CONCEICAO-SILVA, F.; SCHUBACH, T. M. P.; REIS, R. S.; WANKE, B.; MARZOCHI, K. B. F.; CONCEIÇÃO, M. J. Cat-transmitted sporotrichosis epidemic in Rio de Janeiro, Brazil: Description of a series of cases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 4, p. 529-535, 2004. Disponível em: <https://doi:10.1086/381200>. Acesso em: 20 nov. 2023.

BOECHAT, J. S.; OLIVEIRA, M. M. E.; ALMEIDA-PAES, R.; GREMIÃO, I. D. F.; MACHADO, A. C. S.; OLIVEIRA, R. V. C.; FIGUEIREDO, A. B. F.; RABELLO, V. B. S.; SILVA, K. B. L.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, A. S. Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.113, n. 3, p.185-196, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760170407>. Acesso em: 15 ago. 2023.

COLODEL, M. M.; JARK, P. C.; RAMOS, C. J. R.; MARTINS, V. M. V.; SCHNEIDER, A. F.; PILATI, C. Cutaneous feline sporotrichosis in Santa Catarina, Brazil: cases report. **Veterinária em Foco** v. 7, n. 1, p.18-27, 2009.

DELLA TERRA, P. P.; GONSALES, F. F.; DE CARVALHO, J. A.; HAGEN, F.; KANO, R.; BONIFAZ, A.; CAMARGO, Z. P.; RODRIGUES, A. M. Development and evaluation of a multiplex qPCR assay for rapid diagnostics of emerging sporotrichosis. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 69, n. 4, p. 704-716, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tbed.14350>. Acesso em: 21 jul. 2023

FREITAS, H. M.; DA ROCHA, R. C. B.; FARIAS, M. R.; MOORE, B. A.; MONTIANI-FERREIRA, F. Ocular lesions in cats diagnosed with systemic sporotrichosis. **Veterinary Ophthalmology**, v.00, p.1-13, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vop.13019>. Acesso em: 6 nov. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; DA ROCHA, E. M. S.; MONTENEGRO, H.; CARNEIRO, A. J. B.; XAVIER, M. O.; DE FARIAS, M. R.; MONTI, F.; MANSO, W.; PEREIRA R. H. M. A.; PEREIRA, S. A.; LOPES-BEZERRA, L. M. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p.107-124, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3>. Acesso em: 10 ago. 2023

GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B.; CAVALCANTI, M. C.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, n. 53, n. 1, p.15-21, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>. Acesso em: 15 jun. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; MIRANDA, L. H.; REIS, E. G.; RODRIGUES, A. M.; PEREIRA, S. A. Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **Plos Pathology**, v. 13, n. 1, 2017, e1006077. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077>. Acesso em: 10 ago. 2023.

GREMIÃO I. D. F.; OLIVEIRA, M. M. E.; MIRANDA, L. H. M.; FREITAS, D. F. S.; PEREIRA, A. S. Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, p. 621-624, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid2603.190803>. Acesso em: 10 jul. 2023.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da população residente nos municípios brasileiros**. 2015. Disponível em: [http://ftp.ibge.gov.br/Estimativas\\_de\\_Populacao/Estimativas\\_2015/estimativa\\_dou\\_2015\\_20150915.pdf](http://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2015/estimativa_dou_2015_20150915.pdf). Acesso em: 01 set. 2023.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Malha Municipal**. 2022. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/malhas-territoriais/15774-malhas.html>. Acesso em: 14 maio. 2023.

LLORET, A.; HARTMANN, K.; PENNISI, M. G.; FERRER, L.; ADDIE, D. I. BELÁK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MÖSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Sporotrichosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 619-623, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1098612X13489225>. Acesso em: 10 ago. 2023.

LOPES-BEZERRA, L. M.; MORA-MONTES, H. M.; ZHANG, Y.; NINO-VEGA, G.; RODRIGUES, A. M.; CAMARGO, Z. P.; DE HOOG, S. Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Medical Mycology**, v. 56, p. 126-143, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myx103>. Acesso em: 12 jul. 2023.

MACÊDO-SALES, P. A.; SOUTO, S. R. L.; DESTEFANI, C. A.; LUCENA, R. P.; MACHADO, R. L. D.; PINTO, M. R.; RODRIGUES, A. M.; LOPES-BEZERRA, L. M.; ROCHA, E. M.; BAPTISTA, A. R. S. Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Veterinary Research**, v. 14, n. 19, p.1-10, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1340-4>. Acesso em: 20 out. 2023

MADRID, I. M.; MATTEI, A.; MARTINS, A.; NOBRE, M.; MEIRELES, M. Feline sporotrichosis in the Southern Region of Rio Grande Do Sul, Brazil: clinical, zoonotic and therapeutic aspects. **Zoonoses Public Health**, v. 57, p. 151-154, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2008.01227.x>. Acesso em: 12 ago. 2023.

MADRID, I. M.; MATTEI, A. S.; FERNANDES, C. G.; OLIVEIRA NOBRE, M.; MEIRELES, M. C. A. Epidemiological findings and laboratory evaluation of sporotrichosis: A description of 103 cases in cats and dogs in Southern Brazil. **Mycopathologia**, v. 173, p. 265-273, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9509-4>. Acesso em: 18 set. 2023.

MARIMON, R.; CANO J.; GENÉ J.; SUTTON D. A.; KAWASAKI, M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45 p. 3198-3206, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jcm.00808-07>. Acesso em: 19 ago. 2023.

MARIMON, R.; GENÉ, J.; CANO, J.; GUARRO, J. *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, v. 46, n. 6, p. 621-625, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13693780801992837>. Acesso em: 10 jul. 2023.

MARQUES-MELO, E. H.; LESSA, D. F. S.; NUNES, A. C. B. T.; CHAVES, K. P.; PORTO, W. J. N.; NOTOMI, M. K.; GARRIDO, L. H. A. Felino doméstico como agente transmissor de esporotricose para humano: relato de primeiro caso no estado de Alagoas. **Revista Baiana Saúde Pública**, v. 38, p. 490-498, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.5327/Z0100-0233-2014380200018>. Acesso em: 12 out. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; QUINTELLA, L. P.; KURAIEM, B. P.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Feline sporotrichosis: profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p. 425-432, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.005>. Acesso em: 4 ago. 2023.

NUNES, G. D. L.; CARNEIRO, R. S.; FILGUEIRA, K. D.; FILGUEIRA, F. G. F.; FERNANDES, T. H. T. Esporotricose felina no município de Itaporanga, Estado da Paraíba, Brasil: relato de um caso **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR, Umuarama**, v. 14, n. 2, p. 157-161, 2011.

OLIVEIRA, M. M.; ALMEIDA-PAES, R.; MUNIZ, M. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, v. 172, n. 4, p. 257-267, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9437-3>. Acesso em: 12 jul. 2023.

OLIVEIRA, M. M. E.; MAIFREDE, S. B.; RIBEIRO, M. A.; ROSELY MARIA ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Molecular identification of *Sporothrix* species involved in the first familial outbreak of sporotrichosis in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 108, n. 7, p. 936-938, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-0276130239>. Acesso em: 12 jun. 2023.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; KITADA, A. A.; BOECHAT, J. S.; VIANA, P. G.; SCHUBACH, T. M. The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, state of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 47, p. 392-393, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0092-2013>. Acesso em: 14 dez. 2023.

PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C. Sporotrichosis in Animals: Zoonotic Transmission. *In*: Carlos, I. Z. (ed). **Sporotrichosis**: new developments and future prospects. Springer: Switzerland, 2015. p. 83–102.

PEREIRA, S. A.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SILVA, J. N.; HONSE, C. O.; FIGUEIREDO, F. B.; SILVA, D. T.; KITADA, A. A. B. K.; REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P. Sensitivity of cytopathological examination in the diagnosis of feline sporotrichosis. **Journal Feline Medical Surgery**, v.13, p. 220-223, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.10.007>. Acesso em: 23 jul. 2023.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, P. C. F.; MONTEIRO, T. M. P.; SCHUBACH, T. M. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, p. 290-294, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.166.10.290>. Acesso em: 15 ago. 2023.

PERNAMBUCO. **Portaria SES/PE nº 279, de 23 de julho de 2015**. Acrescenta doenças, agravos e eventos estaduais à Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e dá outras providências. Recife, Pernambuco, 2015. Disponível em: <https://cievsrecife.files.wordpress.com/2015/07/portaria-ses-nc2ba-279-de-23-07-15.pdf>. Acesso em: 19 mar. 2023.

RAMÍREZ-SOTO, M.; AGUILAR-ANCORI, E.; TIRADO-SÁNCHEZ, A.; BONIFAZ, A. Ecological determinants of sporotrichosis etiological agents. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 3, p. 95, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof4030095>. Acesso em: 28 dez. 2023.

RIPPON, J. W. Sporotrichosis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology**. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988, p. 325-352.

RODRIGUES, A. M.; CHOAPPA, R. C.; FERNANDES, G. F.; DE HOOG, G. S.; CAMARGO, Z.P. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fungal Biology**, v. 120, n. 2, p. 246-64, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.05.006>. Acesso em: 15 jul. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DELLA TERRA, P. P.; GREMIÃO, I. D.; PEREIRA, S. A.; OROFINO-COSTA, R.; CAMARGO, Z. P. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. **Mycopathologia**, v. 185, n. 5, p. 813-842, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00425-0>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 12, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004190>. Acesso em: 26 jun. 2023

RODRIGUES, A. M.; HOOG, S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical Mycology**, v. 51, n. 4, p. 405-412, 2013b. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.719648>. Acesso em: 20 dez. 2023.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M. L.; FELIPE, M. S.; CAMARGO, Z. P.; SANTOS, P. O. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. 2281, 2013a. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>. Acesso em: 15 jul. 2023

ROSSOW, J. A.; QUEIROZ-TELLES, F.; CACERES, D. H.; BEER, K. D.; JACKSON, B. R.; JOSE PEREIRA, J. G.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA S. A.; A One Health Approach to Combatting *Sporothrix brasiliensis*: Narrative Review of an Emerging Zoonotic Fungal Pathogen in South America. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 247, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof6040247>. Acesso em: 28 jul. 2023

SCHUBACH, A.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Epidemic sporotrichosis. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 129-133, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3282f44c52>. Acesso em: 23 out. 2023.

SCHUBACH, A.; SCHUBACH, T. M.; BARROS, M. B.; WANKE, B. Cat-transmitted sporotrichosis, Rio de Janeiro, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, p. 1952-1954, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1112.040891>. Acesso em: 26 jul. 2023.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T. FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998-2001). **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623-1629, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>. Acesso em: 28 set. 2023

SECRETARIA DE SAÚDE (Recife). Secretaria Executiva de Planejamento, Monitoramento e Articulação Distrital. **Plano Municipal de Saúde 2022 – 2025**. Governo Municipal, Secretaria de Saúde do Recife, Recife. Secretaria Executiva de Planejamento, Monitoramento e Articulação Distrital, Gerência Geral de Planejamento e Orçamento, 1. ed. Secretaria de Saúde do Recife: Recife, 2022. 263 p. Disponível em: [http://transparencia.recife.pe.gov.br/uploads/pdf/PLANO%20MUNICIPAL%20DE%20SA%C3%9ADE%202022-2025\\_0c4c5f304f8a92a22945f465f5abf58e.pdf](http://transparencia.recife.pe.gov.br/uploads/pdf/PLANO%20MUNICIPAL%20DE%20SA%C3%9ADE%202022-2025_0c4c5f304f8a92a22945f465f5abf58e.pdf). Acesso em: 20 ago. 2023.

SILVA, G. M.; HOWES, J. C. F.; LEAL, C. A. S.; MESQUITA, E. P.; PEDROSA, P. M.; OLIVEIRA, A. A. F.; SILVA, L. B. G.; MOTA, R. A. Surto de esporotricose felina na região metropolitana do Recife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p.1767-1771, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5027>. Acesso em: 14 jun.2023.

SILVA, J. N.; MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; OLIVEIRA, R. V. C.; VIEIRA, S. M. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; FERREIRO, L.; PEREIRA, S. A. Comparison of the Sensitivity of Three Methods for the Early Diagnosis of Sporotrichosis in Cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 160, p. 72-78, 2018b. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2018.03.002>. Acesso em: 21 jul. 2023.

SILVA, J. N.; PASSOS, S. R. L.; MENEZES, R. C.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; OLIVEIRA, J. C.; FIGUEIREDO, B. F. A.; PEREIRA, A. S. Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 8, p. 880-884, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myv038>. Acesso em: 30 set. 2023.

SOUZA, L. L.; DA SILVA NASCENTE, P.; NOBRE, M. O.; MEINERZ, A. R. M.; MEIRELES, M. C. A. Isolation of *Sporothrix schenckii* from the nails of healthy cats. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 37, n. 3, p. 372-374, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822006000300031>. Acesso em: 16 ago. 2023.

SPANAMBERG, A.; ARAUJO, R.; RAVAZZOLO, A. P.; DRIEMEIER, D.; DRIEMEIER, R. M. S.; LAERTE FERREIRO, L. *Sporothrix brasiliensis* on cats with skin ulcers in Southern Brazil. **Medical Mycology**, v. 59, n. 3, p. 301-304, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa083>. Acesso em: 12 out. 2023.

VALERIANO, C. A. T. **Esporotricose em Pernambuco: diagnóstico, descrição epidemiológica, caracterização genômica e antifúngica**. 2021. 97 f. Tese (Doutorado em Biologia de Fungos) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021.

## **CAPÍTULO 2**

### **Aspectos terapêuticos da esporotricose felina e o perfil de sensibilidade antifúngica de *Sporothrix brasiliensis***

## **Aspectos terapêuticos da esporotricose felina e o perfil de sensibilidade antifúngica de *Sporothrix brasiliensis***

Therapeutic aspects of feline sporotrichosis and the antifungal sensitivity profile to *Sporothrix brasiliensis*

Francine Maria de França Silva<sup>1</sup>; Maria Eduarda Uchôa Cavalcanti Moreira da Silva<sup>1</sup>; Pollyanne Raysa Fernandes de Oliveira<sup>1</sup>; Taizi Rodrigues Costa<sup>1</sup>; André de Souza Santos<sup>1</sup>; Bruna Rodrigues de Sousa<sup>2</sup>; Lilian Sabrina Silvestre de Andrade<sup>1</sup>, Edna Michelly de Sá Santos<sup>1</sup>, José Wilton Pinheiro Júnior<sup>1</sup>; Rinaldo Aparecido Mota<sup>1</sup>

1. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.
2. Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil.

### **RESUMO**

O itraconazol é o principal fármaco utilizado no tratamento da esporotricose felina, que é longo e desafiador, principalmente devido aos frequentes casos de refratariedade e recidivas. Diante disto, objetivou-se apresentar os aspectos terapêuticos da esporotricose felina, associado ao perfil de sensibilidade antifúngica dos isolados de *Sporothrix brasiliensis*. Foram selecionados 85 felinos diagnosticados pelo isolamento fúngico em cultura e a identificação da espécie fúngica foi realizada utilizando primers espécie-específicos pela reação em cadeia da polimerase (PCR). A suscetibilidade antifúngica aos fármacos ITZ, anfotericina B (AnB), terbinafina (TBF) e iodeto de potássio (KI) foi avaliada pela técnica da microdiluição em caldo e a concentração inibitória mínima (CIM) dos antifúngicos, classificou os isolados em selvagem ou não selvagem. As variáveis terapêuticas foram coletadas previamente por meio de questionários individuais e durante o acompanhamento terapêutico dos felinos. Os animais foram submetidos aos seguintes protocolos de tratamento: Grupo I: ITZ; Grupo II: ITZ + KI; Grupo III: ITZ + AnB; Grupo IV: ITZ + KI + AnB e Grupo V: ITZ + KI + Clotrimazol (CLZ). Os animais com resolução indeterminada não foram contabilizados e o quantitativo passou a ser de 69 felinos. Os resultados da análise molecular identificaram a espécie *S. brasiliensis* em 100% (85) dos isolados fúngicos. A frequência de cura foi de 67,7%

(46/69), enquanto os óbitos representaram 23,2% (16/69) e 10,1% (7/69) ainda não haviam finalizado o tratamento. Os animais com maior frequência de cura foram do grupo ITZ com 65,2% (30/46), enquanto aqueles com maior frequência de óbito foram tratados com ITZ + KI, representando 56,2% (9/16). A refratariedade em 68,8% (11/16) foi a principal causa dos óbitos. A localização da lesão na pele ( $p$  0,003) e a ausência de efeitos adversos ( $p$  0,01) foram variáveis de destaque associadas a cura dos animais. O ITZ, a AnB e a TBF apresentaram boa suscetibilidade *in vitro*, enquanto o KI apresentou valores altos de CIM. Além disso, foram identificados apenas três isolados não selvagens para o ITZ e seis isolados não selvagens para TBF. Este estudo demonstrou que o padrão de suscetibilidade *in vitro* apresentado pelos isolados, foi compatível com a resposta terapêutica dos felinos, principalmente os que foram tratados com ITZ, com lesões cutâneas e que não desenvolveram efeitos adversos. A utilização de antifúngicos prévios pode ter influenciado nos valores da CIM do ITZ e da AnB, mas não elevou a frequência de isolados não selvagens.

**Palavras-chave:** Itraconazol; Cura; Refratariedade; Resistência; Valor de Corte Epidemiológico.

## ABSTRACT

Itraconazole (ITZ) is the primary drug used against feline sporotrichosis, whose treatment is lengthy and challenging, mainly due to frequent refractoriness and relapse cases. Therefore, the aim of the current study is to present therapeutic feline sporotrichosis related aspects associated with the antifungal sensitivity profile of *Sporothrix brasiliensis* isolates. In total, 85 cats diagnosed with sporotrichosis through fungal isolation in culture were herein selected. Fungal species identification was performed based on using species-specific primers in polymerase chain reaction (PCR). Antifungal susceptibility to drugs, such as itraconazole (ITZ), amphotericin B (AmB), terbinafine (TBF) and potassium iodide (KI), was assessed based on the broth microdilution technique. Antifungals' minimum inhibitory concentration (MIC) was used to classify isolates as wild or non-wild. Therapeutic variables were collected beforehand through questionnaires applied to animals' guardians, in separate, as well as

during cats' therapeutic follow-up. Animals were subjected to the following treatment protocols: Group I: ITZ; Group II: ITZ + KI; Group III: ITZ + AmB; Group IV: ITZ + KI + AmB; and Group V: ITZ + KI + clotrimazole (CLZ). Animals presenting inconclusive results were excluded from the study; thus, the final sample comprised 69 cats. Molecular analysis results identified species *S. brasiliensis* in 100% (85) of fungal isolates. Cure rate reached 67.7% (46/69), whereas death cases accounted for 23.2% (16/69) of animals; 10.1% (7/69) of them had not yet completed the treatment. The group treated with ITZ recorded the highest cure rate; it accounted for 65.2% (30/46) of cases, whereas animals recording the highest death rate were treated with ITZ + KI; they accounted for 56.2% (9/16) of cases. Refractoriness was the main cause of cats' death; it accounted for 68.8% (11/16) of cases. Variables, such as skin lesion ( $p$  0.003) and lack of adverse effects ( $p$  0.01), were closely associated with animal cure. ITZ, AmB and TBF presented good susceptibility *in vitro*, whereas KI recorded high MIC values. Moreover, only three non-wild isolates were identified in the ITZ group, whereas six non-wild isolates were identified in the TBF group. The current study has evidenced that isolates' susceptibility pattern *in vitro* was consistent with cats' therapeutic response, mainly in the ITZ group, whose animals presented cutaneous lesions and no adverse effects' development. Previous use of antifungal drugs may have influenced the MIC values observed for the ITZ and AmB groups, but it did not increase non-wild isolates' frequency.

**Keywords:** Itraconazole; Cure; Refractoriness; Resistance; Epidemiological Cutoff Value

## 1. Introdução

A esporotricose é considerada a principal micose subcutânea e apresenta distribuição mundial (Marimon *et al.*, 2007; Lopes-Romero *et al.*, 2011). Historicamente no Brasil, a doença vem sendo reportada na forma de surtos, principalmente a partir do final da década de 90, destacando-se o estado do Rio de Janeiro, a região Sul do Brasil e mais recentemente a região nordeste (Silva *et al.*, 2018). *Sporothrix brasiliensis* está associado à transmissão zoonótica envolvendo os felinos e desencadeando formas clínicas mais graves em humanos (Almeida-Paes *et al.*, 2014; Fichman *et al.*, 2022; Lima *et al.*, 2022) e nos gatos (Gremião *et al.*, 2021).

O itraconazol (ITZ) é a droga antifúngica de primeira escolha no tratamento da esporotricose felina por apresentar boa efetividade e poucos efeitos adversos (Sykes *et al.*, 2001). A associação de outras drogas como o iodeto de potássio (KI), pode ser indicada nos casos refratários para os pacientes com múltiplas lesões em pele ou acometimento de mucosa (Gremião *et al.*, 2015; Gremião *et al.*, 2021). A Anfotericina B (AnB) aplicada por via intralesional associada ao ITZ oral também pode ser uma alternativa de tratamento em lesões refratárias (Pereira *et al.*, 2010; Gremião *et al.*, 2011; 2015). Contudo, o manejo e o alto custo do tratamento são importantes motivos para a desistência dos tutores, o que compromete o controle da doença (Miranda *et al.*, 2018a), bem como, aumenta o risco de recidivas (Schubach *et al.*, 2004; Chaves *et al.*, 2013). Além disso, a refratariedade (Gremião *et al.*, 2011; Rocha *et al.*, 2018), a falha na resposta imunológica do paciente (Miranda *et al.*, 2018b) e a resistência medicamentosa também são causas de insucesso terapêutico (Nakasu *et al.*, 2021).

Diante disso, os testes de suscetibilidade antifúngica têm se tornado uma ferramenta para uma melhor condução clínica e vêm alertando sobre o quadro de emergência da resistência antifúngica para *Sporothrix brasiliensis* (Sanhotene *et al.*, 2017; Nakasu *et al.*, 2019). Frente à inexistência de pontos de corte pré-definidos para as espécies de *Sporothrix*, utiliza-se a classificação baseada no valor de corte epidemiológico, do inglês *epidemiologic cutoff value* (ECV) (CLSI, 2016; Espinel-Ingroff e Turnidge, 2016). Esta classificação diferencia os isolados em selvagem ou não selvagem, ou seja, diferencia respectivamente, com base nas características fenotípicas, os isolados que ainda não desenvolveram mecanismos de resistência, daqueles com possível mecanismo de resistência adquirido e reduzida sensibilidade (CLSI, 2016; Espinel-Ingroff *et al.*, 2016).

Segundo Espinel-Ingroff e Turnidge (2016), os estudos envolvendo o comportamento clínico e a resposta ao tratamento em associação ao comportamento *in vitro* dos isolados fúngicos, ainda são pouco explorados. Contudo, podem auxiliar os clínicos na tomada de decisões e na melhor compreensão da dinâmica dos resultados que levam os pacientes a alcançar a cura, a desenvolver recidiva, refratariedade ou chegarem ao óbito. Diante disto, objetivou-se avaliar as características terapêuticas de felinos submetidos ao tratamento para esporotricose

e avaliar o perfil de sensibilidade antifúngica dos isolados de *S. brasiliensis* no estado de Pernambuco.

## **2. Material e Métodos**

### **2.1 Aprovação ética**

O estudo foi aprovado pelo Comitê CEUA da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE) sob a licença nº 1019250221, bem como cadastrado e aprovado na Plataforma Brasil. Os tutores dos animais assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram orientados sobre os objetivos da pesquisa, visando o preenchimento do questionário para a obtenção dos dados dos animais em tratamento.

### **2.2 Cultura fúngica e Análise molecular**

O diagnóstico da esporotricose foi realizado por meio do isolamento fúngico a partir das amostras coletadas com *swabs* estéreis das lesões ulcerativas em pele, mucosa nasal ou ocular de gatos com suspeita clínica de esporotricose. As coletas foram realizadas nas dependências do Hospital Veterinário (HOVET) da UFRPE durante o período de agosto de 2021 a dezembro de 2022. Os pacientes que apresentavam apenas tumefação nasal ou lesões nodulares em pele sem presença de úlceras ou feridas, foram submetidos à coleta por punção aspirativa com agulha fina (PAFF) sob sedação, quando necessária. As amostras foram semeadas em placas de ágar Sabouraud adicionado de cloranfenicol e ciclo-heximida, incubadas em aerobiose a 25°C por até quatro semanas (Rippon, 1988).

A realização da análise molecular e identificação das espécies de *Sporothrix* spp. foi realizada em 85 amostras. Estas foram semeadas em meio ágar batata e mantidas a temperatura de 25° por sete dias. O DNA foi extraído a partir de colônias filamentosas, utilizando-se o NucleoSpin Tissue (Macherey-Nagel, Duren, Germany). Para identificar as espécies do gênero *Sporothrix*, as amostras de DNA foram submetidas à PCR para amplificação parcial do gene CAL utilizando primers espécie-específicos (*S. brasiliensis* – Sbra-F: CCC CCG TTT GAC GCT TGG; Sbra-R: CCC GGA TAA CCG TGT GTC ATA AT; 469 pb/ *S. schenckii* - Ssch-F: TTT CGA

ATG CGT TCG GCT GG; Ssch-R: CTC CAG ATC ACC GTG TCA; 331 pb/ S. globosa Sglo-F: CGC CTA GGC CAG ATC ACC ACT AAG; Sglo-R: CCA ATG TCT ACC CGT GCT; 243 pb) (Rodrigues *et al.*, 2015). O volume final da reação foi de 25 µL, incluindo 12,5 µL de tampão PCR Master Mix 2X (3 mM MgCl<sub>2</sub>, 400 mM de dNTPs e 50 U/mL Taq Polimerase - Promega Corporation, Madison, WI, EUA); 9,5 µL de água, 1 µL de cada iniciador molecular (10 pmol/µL; Integrated DNA Technologies, EUA) e 1 µL de DNA alvo [100 ng/µL]. Todas as etapas de amplificação foram realizadas em um SimpliAmp (Thermal Cycler). O produto amplificado foi submetido à técnica de eletroforese em gel de agarose a 2% corados com Blue Green (LGC Biotechnology) e então fotodocumentado (Loccus - L-PIX EX).

### **2.3 Animais e Variáveis terapêuticas**

Após a confirmação do diagnóstico pelo isolamento fúngico em cultura, 85 felinos foram selecionados para serem submetidos aos protocolos de tratamento. Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: serem oriundos da região metropolitana do Recife (RMR), apresentarem mais de 2 kg, terem idade mínima de um ano, não apresentarem histórico associado a outras comorbidades e nem apresentarem sinais clínicos que pudessem estar associados a outras doenças, tais como: anemia, convulsão, fratura, vômito e diarreia crônicos, massa ou nódulo neoplásico, dermatite alérgica, cistite e distúrbio de micção, dentro outros.

Os tutores dos felinos responderam um questionário com informações referentes aos aspectos terapêuticos, como: tratamento anterior para esporotricose; tratamento atual com antifúngico, tratamento prévio com antibióticos e tratamento tópico prévio. Ao longo do período de tratamento, foram analisadas outras variáveis, como o local das lesões (pele, pele + mucosa e mucosa), a ocorrência de efeitos adversos, alterações laboratoriais bioquímicas, a ocorrência de transmissão zoonótica, a realização de tratamento com antibiótico oral ou tópico, o tempo de cura clínica (TCC), o tempo total do tratamento (TTT) e o desfecho do tratamento (cura, óbito e animais ainda em tratamento). A cura foi considerada quando ocorreu completa cicatrização das lesões em pele e/ou mucosa (Reis *et al.*, 2016; Gremião *et al.*, 2021). O desfecho indeterminado foi atribuído aos felinos que apresentaram

outras causas de óbito, quando houve perda de contato com os tutores ou ainda quando os tutores abandonaram o tratamento.

## 2.4 Teste sensibilidade antifúngica

O perfil de suscetibilidade de 69 isolados fúngicos foi avaliado utilizando a técnica de microdiluição em caldo, com uso de microplacas de poliestireno contendo 96 poços. A determinação da concentração inibitória mínima foi realizada para os seguintes fármacos: itraconazol (ITZ), anfotericina B (AnB), terbinafina (TBF) e iodeto de potássio (KI).

Os isolados fúngicos obtidos no diagnóstico da esporotricose felina e armazenados sob refrigeração em solução salina, foram recuperados e semeados individualmente em tubos inclinados com ágar Sabouraud dextrose e incubados a 25-28°C por até sete dias. Após a raspagem das colônias miceliais com alças descartáveis, as suspensões conidiais foram transferidas para tubos estéreis e homogeneizadas no vórtex por 10 segundos. A densidade da suspensão foi determinada pelo espectrofotômetro a 530 nm e ajustada para 0,09 - 0,13. Em seguida a solução foi diluída em meio RPM 1640 tamponado e MOPS, pH 7.0, a 1:50 (v/v), correspondendo a 2 vezes a concentração necessária para o teste que foi de  $0,4 \times 10^4$  a  $5 \times 10^4$  CFU/ml. A técnica de microdiluição em caldo para a forma filamentosa do fungo foi realizada de acordo com as diretrizes descritas no documento M38-A2 (CLSI, 2008). As drogas foram testadas em duplicada nas concentrações de 16 a 0,03 µg/mL para ITZ (SIGMA, Steinheim, Germany) e AnB (Sigma, Steinheim, Germany). A concentração da TBF (Sigma, Steinheim, Germany) foi de 8 a 0,01 µg/mL (Espinell-Ingroff *et al.*, 2017). O KI (MERCK, Darmstadt, Germany) foi diluído em água destilada estéril e as concentrações finais testadas foram de 250-0,488 mg/ml (Brilhante *et al.*, 2018; Maschio-Lima *et al.*, 2021). As microplacas estéreis foram incubadas a 35°C e a CIM foi determinada por leitura visual após 48-72 horas de incubação (Brilhante *et al.*, 2016; 2018). A cepa de referência *Candida parapsilosis*, ATCC 22019, foi utilizada como controle de qualidade. A menor concentração que inibiu 100% do crescimento fúngico, foi considerada como sendo a CIM pra o ITZ, AnB e o KI. Já para a TBF, a CIM foi determinada quando ocorreu pelo menos 80% de inibição do crescimento. A CIM foi

considerada  $>16 \mu\text{g/ml}$  para os isolados onde não foi observada inibição do crescimento quando comparado com o controle sem a droga. Para a interpretação dos resultados foi utilizado o EVC e os isolados classificados como selvagem, considerando os seguintes valores da CIM: ITZ  $\leq 2 \mu\text{g/ml}$ , AnB  $\leq 4 \mu\text{g/ml}$  e TBF  $\leq 0,12 \mu\text{g/ml}$  ou não selvagem, para os valores da CIM do ITZ  $> 2 \mu\text{g/ml}$ , AnB  $> 4 \mu\text{g/ml}$  e TBF  $> 0,12 \mu\text{g/ml}$  (Espinel-Ingroff *et al.*, 2017).

## 2.5 Protocolos de tratamento

As avaliações e o acompanhamento clínico dos 85 felinos selecionados foram realizados por até 15 meses, entre agosto de 2021 a novembro 2023. As reavaliações visando à monitoração da resposta clínica foram feitas periodicamente e os animais foram fotografados para auxiliar no acompanhamento da evolução das lesões. Também foram realizados hemograma e bioquímicos, bem como, exame citológico para monitor a carga fúngica diante dos quadros de piora clínica ou não resposta ao tratamento, visando os ajustes e mudanças nos protocolos, quando necessários.

Os felinos foram submetidos aos seguintes protocolos terapêuticos: Grupo I: ITZ; Grupo II: ITZ + KI; Grupo III: ITZ + AnB; Grupo IV: ITZ + KI + AnB; Grupo V: ITZ + KI + clotrimazol (CLZ).

Os protocolos de tratamento inicialmente propostos foram dos grupos ITZ e ITZ + KI, levando em consideração a apresentação e a condição clínica do paciente, as condições socioeconômicas e a disponibilidade para a realização adequada do tratamento pelo tutor e por isso os grupos não apresentaram igualmente a mesma quantidade de animais.

A dose do ITZ variou conforme o peso. Os pacientes com peso maior ou igual a 3 kg, foram tratados com 100 mg/animal a cada 24 horas. Aqueles com peso  $\geq 2$  e  $< 3$  kg, foram tratados com 50 mg/animal. A dose do KI variou entre 2,5mg - 5mg/kg a cada 24 horas (Gremião *et al.*, 2021).

O tratamento com AnB foi realizado nos casos refratários, ou seja, os pacientes sem resposta clínica após oito semanas em tratamento com ITZ ou ITZ + KI. Para a administração intralésional (IL), os animais foram sedados com xilazina (0,5mg/kg), quetamina (10-15mg/kg) e tramadol (2mg/kg) por via intramuscular e a AnB (ANFORICIN<sup>®</sup>, Cristália) na concentração de 5mg foi aplicada por via IL, com

volume que variou entre 0,5 - 1ml, a cada 15 dias (Gremião *et al.*, 2009; 2011). A AnB também foi aplicada por via subcutânea (SC) na dose de 0,5 mg/kg duas vezes por semana, sem necessidade de sedação (Malik *et al.*, 2001; Gremião *et al.*, 2015; 2021). Para ambas as vias de administração da AnB, os pacientes foram submetidos à fluidoterapia com solução de NaCl 0,9% e o volume variou de 100 a 150 ml por animal/SC.

O tratamento com o CLZ a 1% também foi realizado nos casos refratários. O spray intranasal foi formulado em farmácias de manipulação veterinária de referência, seguindo a posologia de um jato do spray em cada narina, a cada 24 horas (Santi *et al.*, 2022).

## **2.6 Análise estatística**

Os dados obtidos a partir das variáveis terapêuticas foram expressos por meio de frequências absoluta e relativa. Os dados que seguiram a curva de normalidade no teste Shapiro-Wilk (Bioestat 5.0), foram submetidos ao teste T-Student e para os dados que não seguiram a normalidade, foi aplicado o teste de Mann-Whitney (Bioestat 5.0).

A comparação entre o tempo médio de cura clínica e o tempo total de tratamento para os grupos ITZ e ITZ + KI, foi avaliado pelo teste Mann-Whitney (Bioestat 5.0).

Para as análises estatísticas seguintes, os animais foram reagrupados nos grupos Cura e Falha terapêutica (felinos que vieram a óbito pela esporotricose e que ainda estavam em tratamento ao final da pesquisa). Sendo assim, para a análise da associação entre as variáveis terapêuticas e os grupos Cura e Falha terapêutica, foi empregando o teste Exato de Fisher através do Software EpiInfo versão 7.2.3.0. Além disso, para realizar a comparação entre as variáveis terapêuticas e clínicas com os valores da CIM do ITZ, AnB e TBF, foi aplicado o teste Mann-Whitney (Bioestat 5.0). Para todos os testes estatísticos foi considerado o nível de significância de 5%.

### 3. Resultados

A identificação das espécies fúngicas pela amplificação do DNA com primers espécie-específicos, confirmou a espécie *Sporothrix brasiliensis* em 100% (85) das amostras, pela técnica molecular da PCR.

Dentre os 85 felinos submetidos ao tratamento, 18,8% (16/85) apresentaram uma resolução indeterminada porque apresentaram outras causas de óbitos, sofreram uma descontinuidade do tratamento ou houve perda de contato com os tutores e por isso esse grupo de animais não foi considerado para o cálculo das frequências absoluta e relativa, bem como, para a análise estatística, por isso, o quantitativo final passou a ser de 69 felinos. Sendo assim, a frequência de cura foi de 66,7% (46/69), o óbito ocorreu em 23,2% (16/69) e 10,1% (7/69) dos felinos ainda estavam em tratamento até a data de finalização da pesquisa (Tabela 1).

**Tabela 1:** Variáveis terapêuticas e clínicas de acordo com a resolução do tratamento de felinos com esporotricose atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a novembro 2023.

Variáveis	Cura	Óbito	Em Tratamento	Total
	66,7%	23,2%	10,1%	100%
	(46)	(16)	(7)	(69)
<b>Grupo TTO</b>				
ITZ	65,2% (30)	25% (4)	28,6% (2)	52,2% (36)
ITZ + KI	26,1% (12)	56,2% (9)	-	30,4% (21)
ITZ + AnB	4,3% (2)	6,3% (1)	42,8% (3)	8,7% (6)
ITZ + KI + AnB	2,2% (1)	12,5% (2)	14,3% (1)	5,8% (4)
ITZ + KI + CLZ	2,2% (1)	-	14,3% (1)	2,9% (2)
<b>Local da Lesão</b>				
Pele	50% (23)	18,8% (3)	-	37,7% (26)
Pele + Mucosa	39,1% (18)	81,2% (13)	85,7% (6)	53,6% (37)
Mucosa	10,9% (5)	-	14,3% (1)	8,7% (6)
<b>TTT</b>	6,9	5,6	11,7	-

TTO: Tratamento; ITZ: Itraconazol; KI: Iodeto de Potássio; AnB: Anfotericina B; CLZ: Clotrimazol; TTT: Tempo total de tratamento (meses).

Ainda em relação a Tabela 1, dentre os animais que se curaram, a maioria deles estava em tratamento com ITZ, representando 65,2% (30/46). Enquanto que 56,2% (9/16) dos que vieram a óbito, eram do grupo ITZ + KI e 42,8% (3/7) dos que ainda estavam em tratamento eram do grupo ITZ + AnB.

As causas dos óbitos foram atribuídas à refratariedade, em 68,8% (11/16), enquanto 25% (4/16) não receberam dos seus tutores o tratamento adequado e para 6,2% (1/16), a causa do óbito não foi determinada. As justificativas para os gatos que ainda não haviam concluído o tratamento foram: o tratamento inadequado em 42,8% (3/7), bem como a lesão persistente em 28,6% (2/7) e a recidiva também em 28,6% (2/7) dos felinos.

Considerando o local da lesão em relação à resolução do tratamento, os animais curados (Tabela 1), apresentaram maior presença de lesões em pele, observada em 50% (23/46) dos animais, seguida pela região pele + mucosa em 39,1% (18/46) e apenas 10,9% (5/46) apresentaram lesões em mucosa. Contudo, considerando os animais que morreram, a maior frequência foi na região da pele + mucosa com 81,2% (13/16), seguida pela pele com 18,8% (3/16). Resultados semelhantes foram observados para os animais que ainda permaneciam em tratamento, onde 85,7% (6/7) dos felinos apresentaram lesões em pele + mucosa e 14,3% (1/7) tinham lesão apenas na mucosa.

O TTT para os animais curados foi de 6,9 meses, enquanto os animais que morreram apresentaram 5,6 meses e os animais ainda em tratamento tiveram média de 11,7 meses.

Avaliando a resolução clínica de acordo com os cinco protocolos de tratamento (Tabela 2), o grupo ITZ foi o que apresentou a maior frequência de cura com 83,3% (30/36), enquanto 11,1% (4/36) dos animais morreram e 5,6% (2/36) ainda permaneceram em tratamento. No grupo ITZ + KI, 57% (12/21) se curaram e 43% (9/21) morreram e embora a quantidade de animais curados dentro deste grupo tenha sido maior do que o número de óbitos, essa frequência de óbitos foi a maior entre todos os grupos de tratamento. O grupo tratado com ITZ + AnB apresentou 33,3% (2/6) de cura, 16,7% (1/6) de óbitos e 50% (3/6) ainda permaneciam em tratamento. Neste grupo, todos os seis animais foram tratados com AnB pela via intralesional (IL). No grupo ITZ + KI + AnB, ocorreu 25% (1/4) de cura, 50% (2/4) de óbitos e 25% (1/4) dos animais ainda não haviam concluído o tratamento. Cerca de 25% (1/4) realizaram o tratamento com a AnB/SC, vindo à óbito e os demais felinos que representaram 75% (3/4), foram tratados pela via IL. Por fim, o grupo ITZ + KI + CLZ apresentou 50% (1/2) de cura e 50% (1/2) dos pacientes ainda permaneciam em tratamento.

**Tabela 2:** Variáveis terapêuticas de acordo com os diferentes protocolos em 69 felinos com esporotricose tratados no HOVET da UFRPE entre agosto de 2021 a novembro de 2023.

Variáveis	Protocolos de Tratamento					Total (69)
	ITZ (36)	ITZ+KI (21)	ITZ+AnB (6)	ITZ+KI+AnB (4)	ITZ+KI+CLZ (2)	
<b>Resolução</b>						
Cura	83,3% (30)	57% (12)	33,3% (2)	25% (1)	50% (1)	66,7% (46)
Óbito	11,1% (4)	43% (9)	16,7% (1)	50% (2)	-	23,2% (16)
Em tratamento	5,6% (2)	-	50% (3)	25% (1)	50% (1)	10,1% (7)
<b>Efeitos adversos</b>						
Hiporexia	13,9% (5)	47,6% (10)	50% (3)	75% (3)	50% (1)	31,9% (22)
Perda de peso	38,9% (14)	52,4% (11)	33,3% (2)	100% (4)	50% (1)	46,4% (32)
Queda de pelo	16,7% (6)	14,3% (3)	33,3% (2)	25% (1)	50% (1)	17,4% (12)
Apatia	-	14,3% (3)	-	25% (1)	-	5,8% (4)
Diarreia	-	4,8% (1)	-	-	-	1,4% (1)
Sem efeito	36,1% (13)	4,8% (1)	-	-	-	20,3% (14)
<b>Local da lesão</b>						
Pele	66,7% (24)	9,5% (2)	-	-	-	37,7% (26)
Pele + Mucosa	27,8% (10)	81% (17)	66,7% (4)	100% (4)	100% (2)	53,6% (37)
Mucosa	5,5% (2)	9,5% (2)	33,3% (2)	-	-	8,7% (6)
<b>Recidiva</b>	100% (2)	-	-	-	-	100% (2)
<b>Transmissão zoonótica</b>	8,3% (3)	6,2% (2)	-	25% (1)	50% (1)	8,7% (6)
<b>TCC</b>	3,5 <sup>a</sup>	4 <sup>b</sup>	14	4	11	4,3 <sup>c</sup>
<b>TTT</b>	6 <sup>a</sup>	6,1 <sup>b</sup>	12	13	12	6,9 <sup>c</sup>

ITZ: Itraconazol; KI: Iodeto de Potássio; AnB: Anfotericina B; CLZ: Clotrimazol; TCC: Tempo cura clínica; TTT: Tempo total de tratamento; <sup>a</sup> p 0,0013 foi significativo para o tempo de cura clínica e o tempo total de tratamento do grupo ITZ; <sup>b</sup> p 0,0035 foi significativo para o tempo de cura clínica e o tempo total de tratamento do grupo ITZ + KI. <sup>c</sup> Tempo médio total de cura clínica e tempo médio total de tratamento dos animais curados (meses).

Ao considerar a distribuição dos locais de lesão em relação ao tratamento realizado (Tabela 2), observou-se distribuição semelhante aos já descritos na Tabela 1, destacando-se que os animais do grupo ITZ apresentaram a maioria das lesões em pele, com 66,7% (24/36), seguido pela localização na pele + mucosa em 27,8% (10/36) e apenas 5,5% (2/36) estavam em mucosa. Nos demais protocolos de tratamento, a região da pele + mucosa foi a mais frequente, acometendo 81% (17/21) dos felinos no grupo ITZ + KI e 66,7% (4/6) dos animais no grupo ITZ + AnB. Nos grupos ITZ + AnB + KI e ITZ + KI + CLZ, o único local de lesão foi a região da pele + mucosa, representando 4/4 (100%) e 2/2 (100%), respectivamente.

Durante o tratamento alguns animais apresentaram piora do quadro clínico com retorno das lesões. Um total de dez animais estava em tratamento com ITZ e desses, dois animais migraram para o grupo ITZ + AnB e os demais permaneceram sendo tratados com ITZ.

Outros quatro pacientes estavam em tratamento com ITZ + KI e três deles migraram para o grupo ITZ + KI + AnB e um migrou para o grupo ITZ + AnB. O último paciente que apresentou piora era do grupo ITZ + AnB. Desse total de animais, 60% (9/15) se curaram, 6,7% (1/15) morreram e 33,3% (5/15) ainda estavam em tratamento. Já com relação à recidiva das lesões após a alta clínica, só foi observada em 2,9% (2/69) dos animais e que ainda permaneciam em tratamento apenas com ITZ no término da pesquisa.

A comparação entre o tempo médio de cura clínica e o tempo médio total de tratamento dos animais curados (Tabela 2), apresentou diferença estatística para os grupos ITZ ( $p$  0,0013) e ITZ + KI ( $p$  0,0035). Ainda com relação ao TCC, o grupo ITZ foi o que apresentou o menor tempo, com 3,5 meses, enquanto o grupo ITZ + KI apresentou TCC de 4 meses. Já os animais do grupo ITZ + AnB apresentaram TCC de 14 meses, o grupo ITZ + KI + AnB teve média de 4 meses e o único animal que se curou no grupo ITZ + KI + CLZ apresentou tempo médio de cura de 11 meses. O TTT dos animais curados do grupo ITZ e ITZ + KI apresentou diferença mínima, sendo respectivamente 6 e 6,1 meses. Já com relação aos demais grupos, os tempos totais foram mais longos, sendo de 12 meses para os animais tratados com ITZ + AnB, 13 meses para os animais do grupo ITZ + KI + AnB e 12 meses para o animal tratado com ITZ + KI + CLZ (Figura1).



**Figura 1:** Animais com esporotricose. A: Lesão nasal ulcerada. B: Cicatrização completa 30 dias após a 4<sup>o</sup> aplicação de AnB intralesional. C: Paciente do grupo ITZ com lesões ulceradas e crostosas D: Cura clínica e crescimento dos pelos após dois meses de tratamento. E: Felino tratado com ITZ apresentando tumefação em ponte nasal. F: Cura clínica após 30 dias de tratamento.

Quanto aos efeitos adversos, os animais do grupo ITZ + KI apresentaram a maior variedade e quantidade de efeitos em relação aos outros protocolos, com destaque para o emagrecimento, observado em 52,4% (11/21) dos felinos e a

hiporexia em 47,6% (10/21). No grupo ITZ, o principal efeito adverso observado também foi o emagrecimento em 38,9% (14/36), seguido pela queda de pelo relatada em 16,7% (6/36). Ainda destaca-se, que de todos os grupos de tratamento, este foi o que apresentou o maior número de animais sem efeitos adversos, onde 36,1% (13/36) dos pacientes não apresentaram nenhum tipo de alteração clínica durante o tratamento.

Os resultados dos exames bioquímicos de 40 felinos (Tabela 3) demonstraram diferenças estatísticas entre os grupos Cura e Falha terapêutica (óbitos atribuídos à esporotricose e animais ainda em tratamento), considerando a creatinina (p 0,0002), a ALT (p 0,022) e a albumina (p 0,004). Contudo, os valores médios e as medianas permaneceram dentro dos valores de referência.

**Tabela 3:** Exames bioquímicos de 40 felinos com esporotricose submetidos a diferentes protocolos terapêuticos e atendidos no HOVET/UFRPE entre agosto de 2021 a novembro 2023.

Bioquímicos	Cura MED ± D	Falha terapêutica MED ± D	Referência	p
Ureia (mg/dL) <sup>a</sup>	53,74 ± 10,01	50,74 ± 18,18	30 – 70 <sup>1</sup>	0,504
Creatinina (mg/dL) <sup>a</sup>	1,23 ± 0,35	0,86 ± 0,30	0,6 - 1,6 <sup>1</sup>	0,0002 <sup>c</sup>
ALT (UI/L) <sup>b</sup>	57 ± 33,4	29,65 ± 37,1	10 – 80 <sup>2</sup>	0,022 <sup>c</sup>
AST (UI/L) <sup>b</sup>	24,49 ± 15,88	35,24 ± 19,96	26 – 43 <sup>2</sup>	0,243
FA (UI/L) <sup>b</sup>	33,56 ± 26,28	24,73 ± 28,91	25 – 93 <sup>2</sup>	0,152
GGT (g/dL) <sup>b</sup>	0 ± 0,37	0 ± 0,02	0 – 1 <sup>2</sup>	0,675
Albumina (g/dL) <sup>b</sup>	2,75 ± 0,25	2,22 ± 0,63	2,1 - 3,3 <sup>2</sup>	0,004 <sup>c</sup>
PT (g/dL) <sup>a</sup>	7,18 ± 1,16	7,24 ± 1,39	5,4 - 7,8 <sup>2</sup>	0,889

ALT: Alanino-aminotransferase; AST: Aspartato-aminotransferase; FA: Fosfatase Alcalina; GGT: gamaglutamiltransferase; PT: Proteína Total; <sup>a</sup> Média ± Desvio Padrão, Teste T Student; <sup>b</sup> Mediana ± Desvio Interquartilico, Teste Mann-Whitney; <sup>c</sup> Diferença estatística p<0,05; <sup>1</sup> Crivellenti e Giovaninni (2021); <sup>2</sup> Thrall et al. (2015); <sup>2</sup>Kaneko et al. (2008).

Por meio da análise estatística da associação entre as variáveis (Tabela 4), a presença de lesão em pele (p 0,003) e o grupo de tratamento ITZ (p 0,004), apresentaram associação estatisticamente significativa, sendo variáveis relevantes para a cura clínica. Além disso, a ausência de efeitos adversos (p 0,01) e a não localização da lesão na pele + mucosa (p 0,0003) também demonstraram associação estatisticamente significativa para a cura clínica dos pacientes.

**Tabela 4:** Variáveis terapêuticas e a resolução clínica de 69 felinos com esporotricose submetidos a diferentes protocolos e atendidos no HOVET da UFRPE entre agosto 2021 a novembro 2023.

<b>Variáveis</b>	<b>Cura 66,7% (46)</b>	<b>Falha terapêutica<sup>a</sup> 33,3% (23)</b>	<b>p</b>
<b>TTO anterior esporotricose<sup>b</sup></b>			
SIM	50% (11)	50% (11)	0,05
NÃO	75% (30)	25% (10)	
Sem informação	5	2	
<b>TTO atual antifúngico<sup>c</sup></b>			
SIM	56% (14)	44% (11)	0,18
NÃO	72,7% (32)	27,3% (12)	
<b>Antibiótico oral<sup>d</sup></b>			
SIM	61,3% (19)	38,7% (12)	0,44
NÃO	71% (27)	29% (11)	
<b>Antibiótico tópico<sup>d</sup></b>			
SIM	71,4% (10)	28,6% (4)	1,00
NÃO	66% (35)	34% (18)	
Sem informação	1	1	
<b>Retorno da lesão</b>			
SIM	60% (9)	40% (6)	0.54
NÃO	68,5% (37)	31,5% (17)	
<b>Efeitos adversos</b>			
SIM	56,5%(26)	43,5% (20)	0,01 <sup>e</sup>
NÃO	87% (20)	13% (3)	
<b>Lesão pele</b>			
SIM	88,5% (23)	11,5% (3)	0,003 <sup>e</sup>
NÃO	53,5% (23)	46,5% (20)	
<b>Lesão pele + mucosa</b>			
SIM	47,2% (17)	52,8% (19)	0,0003 <sup>e</sup>
NÃO	87,9% (29)	12,1% (4)	
<b>TTO ITZ</b>			
SIM	83,3% (30)	16,7% (6)	0,004 <sup>e</sup>
NÃO	48,5% (16)	51,5% (17)	
<b>TTO ITZ +KI</b>			
SIM	57,1% (12)	42,9% (9)	0,28
NÃO	70,8% (34)	29,2% (14)	

TTO: Tratamento; ITZ: Itraconazol; KI: Iodeto de potássio; <sup>a</sup> Falha terapêutica (pacientes que vieram à óbito pela esporotricose e que ainda estavam em tratamento ou não obtiveram a cura no tempo pré-estabelecido); <sup>b</sup> Último tratamento realizado há mais de 30 dias; <sup>c</sup> Tratamento realizado nos últimos 30 dias; <sup>d</sup> Antibioticoterapia durante o tratamento para esporotricose. <sup>e</sup> Diferença estatística p< 0,05, teste Exato Fisher, EpiInfo versão 7.2.3.0.

Em relação ao teste de suscetibilidade antifúngica *in vitro*, dentre os 69 isolados testados, a TBF foi a que apresentou a melhor ação inibitória, com média geométrica (GM) de 0,02 µg/ml e intervalo de 0,01->8 µg/ml (Tabela 5). Os isolados classificados como não selvagens, totalizaram 8,7% (6/69), enquanto 91,3% (63/69) foram classificados como selvagens, com valor de CIM de 0,25 µg/ml (4), 2 µg/ml (1) e >8 µg/ml (1). Para a AnB, não foram identificados isolados não selvagens e o valor médio da CIM foi de 3,08 µg/ml e intervalo de 2 - 4 µg/ml. O ITZ apresentou GM de 1,86 µg/ml, com intervalo de 2 - >16 µg/ml e 4,3% (3/69) das amostras apresentaram CIM >16 µg/ml, sendo classificadas como não selvagens, enquanto 95,7% (66/69) foram isolados selvagens.

Devido ao fato de não existir ECV para o KI, os isolados não seguiram essa classificação. Eles apresentaram valor médio de CIM de 208,64 mg/ml, com intervalo entre 31,25 - >250 mg/ml. Enquanto 15,9% (11/69) das amostras não apresentaram inibição até a maior concentração testada, apresentando CIM >250 mg/l.

**Tabela 5:** Teste de susceptibilidade *in vitro* de 69 isolados de *Sporothrix brasiliensis* obtidos de felinos com esporotricose e atendidos no HOVET/UFRPE entre agosto 2021 a dezembro 2022.

	<b>Intervalo CIM</b>	<b>GM</b>	<b>Moda</b>	<b>CIM 50</b>	<b>CIM 90</b>
Anfotericina B (µg/ml)	2 - 4	3,08	4	4	4
Itraconazol (µg/ml)	2- >16	1,86	2	2	2
Terbinafina (µg/ml)	0,01->8	0,02	0,01	0,03	0,125
Iodeto de Potássio (mg/ml)	31,25 - >250	> 208,64	250	250	250

CIM: Concentração inibitória mínima; GM: Média Geométrica; CIM 50: Menor concentração da droga que inibe 50% dos isolados; CIM 90: Menor concentração da droga que inibe 90% dos isolados.

Considerando o desfecho do tratamento relacionado aos valores da CIM, dos três animais que apresentaram isolados não selvagens testados para o ITZ, dois animais vieram a óbito e um animal se curou (Figura 2). Já considerando os seis isolados não selvagens para TBF, quatro alcançaram a cura e dois vieram à óbito. O teste não paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para avaliar se as variáveis terapêuticas e clínicas interferiram no valor da CIM dos antifúngicos (Tabela 6).

Nesse sentido, o local da lesão influenciou no valor da CIM para AnB, enquanto o tratamento anterior para esporotricose influenciou na CIM do ITZ e da AnB e a CIM da TBF sofreu interferência do tratamento atual com antifúngico.



**Figura 2:** Felinos que vieram a óbito com esporotricose refratária. A: Paciente com isolado não selvagem apresentando lesão ulcerada em ponte nasal e na borda da orelha esquerda. B: Piora clínica após 80 dias de tratamento com ITZ + AnB. C: Lesões ulceradas disseminadas em face e orelha. D: Lesões extensas em face e emagrecimento após 11 meses de tratamento com ITZ + KI.

**Tabela 6:** Avaliação das variáveis terapêuticas e clínicas de 69 felinos com esporotricose de acordo com os resultados da concentração inibitória mínima de isolados de *Sporothrix brasiliensis*.

Variáveis	ITZ	AnB	TBF
<b>Resolução</b>			
Cura	0,545	0,387	0,340
Falha terapêutica			

<b>Sexo</b>	0,089	0,97	0,87
Macho			
Fêmea			
<b>Local da lesão</b>	0,362	0,037 <sup>d</sup>	0,765
Pele			
Pele + Mucosa			
<b>TTO anterior esporotricose<sup>a</sup></b>	0,0001 <sup>d</sup>	0,0002 <sup>d</sup>	0,108
Sim			
Não			
<b>TTO atual antifúngico<sup>b</sup></b>	0,151	0,470	0,017 <sup>d</sup>
Sim			
Não			
<b>Antibiótico prévio<sup>c</sup></b>	0,506	0,217	0,09
Sim			
Não			
<b>Tratamento tópico prévio<sup>c</sup></b>	0,784	0,449	0,282
Sim			
Não			

TTO: Tratamento; <sup>a</sup> Último tratamento realizado há mais de 30 dias; <sup>b</sup> Tratamento realizado nos últimos 30 dias; <sup>c</sup> Último tratamento há mais de 15 dias; <sup>d</sup> Diferença estatística  $p < 0,05$  (Teste Mann-Whitney, BioEstat 5.0)

#### 4. Discussão

O critério adotado para a cura clínica da esporotricose felina é baseado na completa remissão das lesões em pele, mucosas e alterações clínicas após o tratamento (Reis *et al.*, 2016). Neste trabalho, a cura clínica ocorreu em 66,7% (46/69) dos animais. Diferentes taxas de cura para esporotricose já foram descritas na literatura com frequências variando entre 77% e 71% quando tratados com ITZ (Souza *et al.*, 2018), até uma taxa de 96,1% obtida com o tratamento de ITZ + KI (Reis *et al.*, 2016).

O TCC dos animais dos dois grupos com maior número de pacientes, ITZ e ITZ + KI, foram muito próximos (3,5 e 4 meses respectivamente). Pode-se considerar então, que a escolha entre um desses protocolos de tratamento não foi relevante para acelerar a recuperação dos pacientes e reduzir o tempo total de tratamento dos animais curados, uma vez que os valores do TTT desses dois grupos

também foram praticamente iguais (6 e 6,1 meses respectivamente). Embora o ITZ seja a droga de escolha, quando utilizado como monoterapia, pode apresentar uma menor resposta terapêutica (Gremião *et al.*, 2015), o que difere dos resultados aqui apresentados, uma vez que 83,3% (30/46) dos animais tratados com ITZ apresentaram cura, o que representa o maior percentual desse presente estudo. Além disso, o grupo ITZ foi o que apresentou o maior número de animais, dentre todos os grupos de tratamento, contribuindo também para essa maior frequência de cura.

Além do tipo e do protocolo terapêutico adotado, outros fatores que interferem na frequência de cura estão relacionados à localização e às características das lesões (Reis *et al.*, 2016). A localização cutânea das lesões nos gatos deste estudo, foi uma variável de destaque relacionada à cura dos animais (p 0,003). Os felinos do grupo ITZ foram os que obtiveram a maior frequência de cura, com 65,2% (30/46) e neste grupo de tratamento, 66,7% (24/36) dos gatos apresentavam lesões apenas em pele, o que justifica a alta taxa de cura para este tipo de tratamento, já que as lesões cutâneas apresentam uma cicatrização mais rápida comparada às lesões em mucosa.

É importante destacar que dentre os gatos que apresentaram falha terapêutica, aqueles com lesão em pele + mucosa ou apenas em mucosa foram mais frequentes, ocorrendo em 87% (20/23) dos animais. Isso se justifica pela característica das lesões nasais, que podem comprometer não só a mucosa, mas também a cartilagem e o osso nasal, sendo mais difíceis de serem curadas nos gatos, devido à alta carga fúngica, ao intenso infiltrado piogranulomatoso e a menor irrigação sanguínea da região (Gremião *et al.*, 2015).

Os protocolos que associam o ITZ ao KI aceleram a resposta terapêutica e são descritos como mais efetivos e com boa taxa de cura, indicado para os casos refratários ao ITZ (Reis *et al.*, 2016; Rocha *et al.*, 2018). Contudo, em nosso estudo, os grupos ITZ + KI e ITZ + KI + AnB foram os que apresentaram as maiores frequências de óbitos (Tabela 2). Uma justificativa seria devido ao quadro clínico desses pacientes com múltiplas lesões e com envolvimento de região mucosa. Ressalta-se ainda, que os pacientes tratados com AnB apresentaram um tempo mais longo de tratamento e estavam apresentando refratariedade ao tratamento inicialmente proposto, o que aumenta a chance de insucesso na terapia. Muito

embora, mesmo que o KI não seja classificado como uma droga antifúngica, o seu efeito imunomodulador pode promover a desorganização do biofilme e a morte celular do fungo (Brilhante *et al.*, 2018).

Sabe-se que as falhas decorrentes do fornecimento irregular dos medicamentos ou o não cumprimento do tempo adequado estabelecido, também podem levar à falha terapêutica ou a recidiva da doença após o final do tratamento (Schubach *et al.*, 2004; Chaves *et al.*, 2013; Alvarez *et al.*, 2022). Neste presente estudo, a falha terapêutica ocorreu em 33,3% (23/69) dos animais, enquanto Souza *et al.* (2018), descreveram 29% de casos sem sucesso na resolução da terapia.

A refratariedade foi identificada neste estudo como a principal causa dos óbitos, totalizando 68,8% (11/16). A monitoração da carga fúngica nesses casos auxilia na identificação dos pacientes refratários ao ITZ (Miranda *et al.*, 2018a). Este comportamento foi aqui observado, já que todos os pacientes que morreram apresentaram altas cargas fúngicas nos exames citológicos, revelando uma provável deficiência na resposta imune (Miranda *et al.*, 2013; 2016) ou ainda, devido ao tempo mais prolongado necessário para a cicatrização dessas feridas quando tratados com ITZ, podendo ser estas as justificativas para a não resposta ao tratamento (Souza *et al.*, 2018). Fatores de virulência de *S. brasiliensis*, como a formação de biofilme (Brilhante *et al.*, 2018) e a síntese de DHN e L-DOPA melanina, podem proteger os fungos contra a resposta antifúngica, além da resposta imune, inibindo a fagocitose e a morte induzida pelos macrófagos (Romero-Martinez *et al.*, 2000), justificando também a refratariedade desses felinos.

Ainda sobre os óbitos, desses 11 felinos refratários, apenas dois apresentaram isolados não selvagens para o ITZ e vieram a óbito. O provável desenvolvimento de mecanismo de resistência ou a mutação adquirida por esses dois isolados podem explicar a refratariedade ao tratamento com o ITZ e consequente óbito (Espinell-Ingroff *et al.*, 2017). O mesmo não podendo ser afirmado para os dois isolados não selvagens para a TBF que vieram a óbito porque eles não estavam sendo tratados com esse antifúngico. Um deles estava sendo tratado com ITZ + KI e o outro estava em tratamento com ITZ + KI + AnB e assim, não foi possível avaliar essa correlação entre o isolado não selvagem e a resolução terapêutica.

A suscetibilidade dos isolados fúngicos e os valores do ECV variam de acordo com as espécies de *Sporothrix* spp. (Espinel-Ingroff *et al.*, 2017). Com isso, o incremento no diagnóstico molecular na identificação de *S. brasiliensis* (Rodrigues *et al.*, 2013a; 2014; 2015), possibilita a classificação dos isolados em selvagens e não selvagens por meio dos valores do EVC específicos para esta espécie de fungo (Almeida-Paes *et al.*, 2017; Espinel-Ingroff *et al.*, 2017). A identificação molecular de *S. brasiliensis* em 100% (85) dos isolados, reafirmou o predomínio desta espécie altamente virulenta no Brasil e já identificada em diferentes estados, além do Rio de Janeiro (Rodrigues *et al.*, 2013a; 2013b), considerado o epicentro da doença no Brasil (Gremião *et al.*, 2020). Estes dados reforçam a contínua expansão geográfica do fungo para regiões mais distantes, como o nordeste (Silva *et al.*, 2018; Rodrigues *et al.*, 2022; Angelo *et al.*, 2023).

Os estudos de suscetibilidades que avaliam isolados da mesma localidade são importantes para que as variabilidades genéticas existentes entre os isolados de regiões diferentes, não interfiram nos valores de CIM (Almeida-Paes *et al.*, 2017; Sanchothene *et al.*, 2017). Isso destaca a importância desse estudo sobre a suscetibilidade antifúngica para *S. brasiliensis* e a correlação clínica nas amostras de felinos no estado de Pernambuco.

Os valores de CIM e o ECV podem auxiliar os clínicos no monitoramento e vigilância dos quadros de resistência (Espinel-Ingroff; Turnidge, 2016), assim como, no manejo e tratamento da esporotricose (Almeida-Paes *et al.*, 2017). Pacientes apresentando isolados não selvagens podem desenvolver uma boa resposta ou podem apresentar falhas terapêuticas (Espinel-Ingroff *et al.*, 2014). Isso pode explicar porque um felino deste estudo mesmo apresentando isolado não selvagem para o ITZ (CIM >16 µg/ml), atingiu a cura clínica. Uma vez que o comportamento e a suscetibilidade *in vitro* podem ser diferentes da resposta terapêutica *in vivo* (Gremião *et al.*, 2021; Fichman *et al.*, 2022). A regra 90-60% reafirma essa possibilidade de resposta clínica diante de isolados resistentes, uma vez que ainda que o isolado não seja suscetível *in vitro*, em 60% dos casos, o paciente pode responder adequadamente à terapia proposta (Rex; Pfaller, 2002).

Embora não existam pontos de corte e nem ECV para definir a suscetibilidade dos isolados ao KI, o comportamento dele foi analisado *in vitro* devido a frequente utilização nos protocolos terapêuticos. O valor médio e a moda do KI (> 208,64 e

250 mg/ml, respectivamente) foram superiores aos relatados anteriormente na literatura (148,5 e 125mg/ml) (Maschio-Lima *et al.*, 2021) e 15,9% (11/69) dos isolados não apresentaram inibição na maior dose testada. Estudos mais amplos com animais são necessários para uma melhor compreensão e correlação entre os valores de CIM para o KI, com o desfecho clínico.

A CIM de 2 µg/ml para o ITZ, representa o limite máximo para diferenciar os isolados em selvagem e não selvagem. Nesse presente estudo, 72,5% (50/69) dos isolados testados para o ITZ apresentaram CIM de 2 µg/ml. E embora um pequeno número dos isolados tenha sido classificado como não selvagem (Espinel-Ingroff *et al.*, 2017; Machio-Lima *et al.*, 2021; Fichman *et al.*, 2022), essa grande quantidade de isolados no limite máximo, destaca a importância de manter a contínua monitoração e vigilância sobre a resistência (Almeida-Paes *et al.*, 2017).

A boa suscetibilidade *in vitro* para o ITZ, AnB e TBF com valores médios de CIM ≤ 1 µg/ml já foram descritas (Almeida-Paes *et al.*, 2017; Espinel-Ingroff *et al.*, 2017). Nesse presente estudo, os valores da GM desses antifúngicos foi superior em apenas uma diluição para o ITZ e a AnB, ainda assim, se mantendo no intervalo com considerada suscetibilidade. Já com relação a TBF, foi utilizada uma concentração inferior daquelas que normalmente são utilizadas nos testes da CIM (Almeida-Paes *et al.*, 2017; Maschio-Lima *et al.*, 2021) e permaneceu apresentando uma boa suscetibilidade *in vitro*. A diferença estatística observada na comparação com os animais que estavam em tratamento antifúngico (Tabela 6), não foi relevante neste estudo porque não alterou o comportamento *in vitro* dos isolados. Esses resultados indicam que a menor concentração de 0,01 µg/ml para TBF, pode passar a ser utilizada como padrão, devido a boa suscetibilidade demonstrada pelos isolados deste estudo.

Ainda em relação a Tabela 6, a localização da lesão na região em pele + mucosa e o histórico de tratamento anterior para esporotricose, foram variáveis que exibiram diferença estatística para AnB e para a AnB e ITZ, respectivamente, embora não tenham aumentado a frequência de isolados não selvagens. Esses dados terapêuticos devem receber atenção por serem frequentes no perfil de pacientes com esporotricose e também porque a continuidade no uso indiscriminado do ITZ pode levar a mecanismos de resistência adquiridos. A pressão de seleção

pode aumentar esse perfil de sensibilidade *in vitro*, assim como, o número de isolados não selvagens e consequentemente interferir na resposta terapêutica.

Com relação aos efeitos adversos, os mais observados neste estudo foram o emagrecimento e a hiporexia, independentemente do tipo de protocolo de tratamento realizado. Resultados semelhantes foram descritos por Reis *et al.* (2016), em 50% dos pacientes avaliados. Outros efeitos adversos como diarreia e vômito podem ocorrer (Schubach *et al.*, 2004; Pereira *et al.*, 2010), embora em nosso estudo o vômito não foi observado. A elevação das transaminases hepáticas (ALT e AST) associada aos efeitos adversos pode ocorrer devido ao efeito hepatotóxico do ITZ (Reis *et al.*, 2016; Rocha *et al.*, 2018). Porém, embora tenha sido identificada diferença estatística entre os grupos Cura e Falha terapêutica para a enzima ALT (p 0,022), as medianas para a creatinina (p 0,0002) e a albumina (0,004), se mantiveram dentro dos limites de referência, o que não caracteriza um efeito tóxico que possa ter influenciado no agravamento do quadro clínico. Assim como relatado por Gremião *et al.* (2009), que não observaram alterações significativas nos marcadores bioquímicos renais (ureia e creatinina), de modo secundário ao tratamento com AnB. Esses achados laboratoriais reforçam que a ausência de efeitos adversos foi uma variável significativa para atingir a cura clínica (Tabela 4), por levar a menos interrupções no tratamento e maior estabilidade clínica.

## **5. Conclusão**

Conclui-se que a resposta terapêutica dos felinos com esporotricose na região metropolitana do Recife, foi compatível com o padrão de suscetibilidade *in vitro*, onde a monoterapia com ITZ promoveu uma boa frequência de cura, principalmente nos animais que não apresentaram efeitos adversos e naqueles com lesão em pele. Além disso, a utilização de antifúngicos prévios pode ter influenciado nos valores da CIM do ITZ e da AnB, mas não aumentou a frequência de isolados não selvagens e os prováveis mecanismos de resistência adquiridos pelo poucos isolados não selvagens desse estudo, não foram a principal causa dos óbitos. Por isso, estudos amplos com um número maior de isolados apresentando altos valores de CIM e sua correlação clínica, são necessários para investigar outras causas de refratariedade e compreender melhor o comportamento da doença.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-PAES, R.; BRITO-SANTOS, F.; FIGUEIREDO-CARVALHO, M. H. G.; MACHADO, A. C. S.; OLIVEIRA, M. M. E.; PEREIRA, S. A.; GUTIERREZ-GALHARDO, M. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M. Minimal inhibitory concentration distributions and epidemiological cutoff values of five antifungal agents against *Sporothrix brasiliensis*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.112, n. 5, p. 376-381, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760160527>. Acesso em: 24 dez. 2023.
- ALMEIDA-PAES, R.; DE OLIVEIRA, M. M.; FREITAS, D. F.; DO VALLE, A. C.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; GUTIERREZ-GALHARDO, M.C. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* is associated with atypical clinical presentations. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 8, n. 7, e3094, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003094>. Acesso em: 14 set. 2023.
- ALVAREZ, C. M.; OLIVEIRA, M. M. E.; PIRES, R. H. Sporotrichosis: A Review of a Neglected Disease in the Last 50 Years in Brazil. **Microorganisms**, v. 10, p. 2152, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112152>. Acesso em: 02 dez. 2023.
- ANGELO, D. F. S.; RABELLO, V. B. S.; MACIEL, M. A. S.; ATANÁZIO, S. S. L. A.; COSTA, M. C. L.; SILVA, S. R.; ALMEIDA-PAES, R.; BERNARDES-ENGEMANN, A. cats in northeastern Brazil: New emerging areas in Paraíba state. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 53, e20220351, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20220351>. Acesso em: 10 jan.2024.
- BRILHANTE, R. S. N.; RODRIGUES, A. M.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; CAMARGO, Z. P. *In vitro* susceptibility of antifungal drugs against *Sporothrix brasiliensis* recovered from cats with sporotrichosis in Brazil. **Medical Mycology**, v. 54, n. 3, p. 275-279, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myv039>. Acesso em: 14 dez. 2023.
- BRILHANTE, R. S. N.; SILVA M.; PEREIRA, V. S.; DE OLIVEIRA, J. S.; MACIEL, J. M.; SILVA, I.; GARCIA, L. G. S.; GUEDES, G. M. M.; CORDEIRO, R. A; PEREIRA-NETO, W. A; *et al.* Potassium iodide and miltefosine inhibit biofilms of the *Sporothrix schenckii* species complex in yeast and forms filamentous forms. **Medical Mycology**, v. 57, n. 6, p. 764-772, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myy119>. Acesso em: 22 set. 2023.
- CHAVES, A. R.; CAMPOS, M. P.; BARROS, M. B. L.; CARMO, C. N.; GREMIÃO, I. D. F.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. P. M. Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis -Study of 147 Cases. **Zoonoses Public Health**, v. 60, n. 2, p.149-153, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2012.01506.x>. Acesso em: 17 ago. 2023.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **M38-A2**. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi. 2. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE – CLSI. **M57**. Principles and Procedures for the Development of Epidemiological Cutoff Values for Antifungal Susceptibility Testing. 1 ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2016.

CRIVELLENTI, L. Z.; GIOVANINNI, L. H. Função Renal e Biomarcadores. *In Tratado de Nefrologia e Urologia em cães e gatos*. São Paulo: MedVet, 2021, p.180-194.

ESPINEL-INGROFF, A.; ABREU, D. P. B.; ALMEIDA-PAES, R.; BRILHANTE, R. S. N.; CHAKRABARTI, A.; CHOWDHARY, A.; HAGEN, F.; CÓRDOBA, S.; GONZALEZ, G. M.; GOVENDER, N. P. *et al.* Multicenter, international study of MIC/MEC distributions for definition of epidemiological cutoff values for *Sporothrix* species identified by molecular methods. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 61, n. 10, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.01057-17>. Acesso em: 17 dez. 2023.

ESPINEL-INGROFF, A.; PFALLER, M. A.; BUSTAMANTE, B.; CANTON, E.; FOTHERGILL, A.; FULLER, J.; GONZALEZ, G. M. Multilaboratory study of epidemiological cutoff values for detection of resistance in eight *Candida* species to fluconazole, posaconazole, and voriconazole. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, p. 2006-2012, 2014. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1128/AAC.02615-13>. Acesso em: 20 dez. 2023.

ESPINEL-INGROFF, A.; TURNIDGE, J. The role of epidemiological cutoff values (ECVs/ECOFFs) in antifungal susceptibility testing and interpretation for uncommon yeasts and moulds. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 33, n. 2, p. 63-75, 2016. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.riam.2016.04.001>. Acesso em: 26 jun. 2023.

FICHMAN, V.; MOTA-DAMASCENO, C. G.; PROCÓPIO-AZEVEDO, A. C.; ALMEIDA-SILVA, F.; DE MACEDO, P. M.; MEDEIROS, D. M.; ASTACIO, G. S-M.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; ALMEIDA-PAES, R.; FREITAS, D. F. S. *et al.* Pulmonary Sporotrichosis Caused by *Sporothrix brasiliensis*: A 22-Year, Single-Center, Retrospective Cohort Study. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 5, p. 536, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8050536>. Acesso em: 28 nov. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; DA ROCHA, E. M. S.; MONTENEGRO, H.; CARNEIRO, A. J. B.; XAVIER, M. O.; DE FARIAS, M. R.; MONTI, F.; MANSO, W.; PEREIRA R. H. M. A.; PEREIRA, S. A.; LOPES-BEZERRA, L. M. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p.107-124, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3>. Acesso em: 10 ago. 2023.

GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; SCHUBACH, T. M. P.; FIGUEIREDO, A. B.; CAVALCANTI, M. C.; PEREIRA, S. A. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, n. 53, n. 1, p.15-21, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>. Acesso em: 15 jun. 2023.

GREMIÃO I. D. F.; OLIVEIRA, M. M. E.; MIRANDA, L. H. M.; FREITAS, D. F. S.; PEREIRA, A. S. Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, p. 621-624, 2020. Disponível em: <https://10.3201/eid2603.190803>. Acesso em: 10 jul. 2023.

GREMIÃO, I. D. F., 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. **Australian Veterinary Journal**, v. 89, n. 9, p. 346-351, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00804.x>. Acesso em: 27 ago. 2023.

GREMIAO I. D. F.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; RODRIGUES, A. M.; CHAVES, A. R.; BARROS, M. B. L. Intralesional amphotericin B in a cat with refractory localised sporotrichosis **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 11, n. 8, p. 720-723, 2009. Disponível em: <https://doi:10.1016/j.jfms.2009.01.012>. Acesso em: 17 dez. 2023.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6 ed. Oxford: Elsevier, 2008, p. 194.

LIMA, M. A.; FREITAS, D. F. S.; OLIVEIRA, R. V. C.; FICHMAN, V.; VARON, A. G.; FREITAS, A. D.; LAMAS, C. C.; ANDRADE, H. B.; VELOSO, V. G.; ALMEIDA-PAES, R.; *et al.* Meningeal Sporotrichosis Due to *Sporothrix brasiliensis*: A 21-Year Cohort Study from a Brazilian Reference Center. **Journal of Fungi**, v. 9, n.1, p.17, 2022. Disponível em: <https://doi:10.3390/jof9010017>. Acesso em: 12 nov. 2023.

LOPES-ROMERO, E.; REYES-MONTES, M. R.; PEREZ-TORRES, A.; RUIZ-BACA, E.; VILLAGOMEZ-CASTRO, J. C.; MORA-MONTES, H. M., *et al.* *Sporothrix schenckii* complex and sporotrichosis, an emerging health problem. **Future Medicine**, v. 6, n. 1, p. 85-102, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fmb.10.157>. Acesso em: 20 nov. 2023.

MALIK, R.; JACOBS, G. J.; LOVE, D. N. Cryptococcosis: new perspectives on etiology, pathogenesis, diagnosis, and clinical management. *In*: AUGUST, J. R (ed). **Consultations in Feline Internal Medicine**. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001, p. 39-50.

MARIMON, R., CANO J., GENÉ J., SUTTON D.A., KAWASAKI M.; GUARRO, J. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 45 p. 3198-3206, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jcm.00808-07>. Acesso em: 19 ago. 2023.

MASCHIO-LIMA, T.; MARQUES, M. D. R.; LEMES, T. H.; BRIZZOTTI-MAZUCHI, N. S.; CAETANO, M. H.; DE ALMEIDA, B. G.; BIANCO, L. M.; MONTEIRO, R. C.; RODRIGUES, A. M.; DE CAMARGO, Z. P.; *et al.* Clinical and epidemiological aspects of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and *in vitro* antifungal susceptibility. **Veterinary Research Communications**, v. 45, p.171-179, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11259-021-09795-2>. Acesso em: 30 maio. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; CONCEIÇÃO-SILVA, F.; QUINTELLA, L. P.; KURAIEM, B. P.; PEREIRA, S. A.; SCHUBACH, T. M. P. Feline sporotrichosis: profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 36, n. 4, p. 425-432, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.03.005>. Acesso em: 4 ago. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; MELI, M.; CONCEICAO-SILVA, F.; NOVACCO, M.; MENEZES, R. C.; PEREIRA, S. A.; SUGIARTO, S.; DOS REIS, E. G.; GREMIAO, I. D. F.; HOFMANN-LEHMANN, R. Co-infection with feline retrovirus is related to changes in immunological parameters of cats with sporotrichosis. **Plos One**, v. 13, n. 11, 2018b. Disponível em: <https://doi:10.1371/journal.pone.0207644>. Acesso em: 11 set. 2023.

MIRANDA, L. H. M.; SANTIAGO, M. A.; SCHUBACH, T. M. P.; MORGADO, F. N.; PEREIRA, S. A.; OLIVEIRA, R. V. C.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. Severe feline sporotrichosis associated with an increased population of CD8 I<sup>ow</sup> cells and a decrease in CD4+ cells. **Medical Mycology**, v. 54, n. 1, p. 29-39, 2016. Disponível em: <https://doi:10.1093/mmy/myv079>. Acesso em: 14 ago. 2023

MIRANDA, L. H. M.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; MENEZES, R. C.; ALMEIDA-PAES, R.; Monitoring fungal burden and viability of *Sporothrix* spp. in skin lesions of cats for predicting antifungal treatment response. **Journal of Fungi**, v. 4, n. 9, p.1-11, 2018a. Disponível em: <https://doi:10.3390/jof4030092>. Acesso em: 28 ago. 2023.

NAKASU, C. C. T.; WALLER, S. B.; RIPOLL, M. K.; FERREIRA, M. R. A.; CONCEIÇÃO, F.R. FERREIRA, R. A.; CONCEIÇÃO, F. R.; GOMES, A. R.; OSÓRIO, L. G.; FARIA, R. O.; CLEFF, M. B. Feline sporotrichosis: a case series of itraconazole-resistant *Sporothrix brasiliensis* infection. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, p.163-171, 2021. Disponível em: <https://doi:10.1007/s42770-020-00290-5>. Acesso em: 10 ago. 2023.

PEREIRA, S. A.; PASSOS, S. R. L.; SILVA, J. N.; GREMIÃO, I. D. F.; FIGUEIREDO, F. B.; TEIXEIRA, P. C. F.; MONTEIRO, T. M. P.; SCHUBACH, T. M. Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, v. 166, p. 290-294, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/vr.166.10.290>. Acesso em: 15 ago. 2023.

REIS, E. G.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; SILVA, J. N.; CARVALHO, B. W.; QUINTANA, M. S. B.; GREMIAO, I. D. F. Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, v. 54, n. 7, p. 684-690, 2016. Disponível em: <https://doi:10.1093/mmy/myw027>. Acesso em: 29 nov. 2023.

REX, J. H.; PFALLER, M. A. Has Has Antifungal Susceptibility Testing Come of Age? **Clinical Infectious Diseases**, v. 35, n. 8, p. 982-989. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/342384>. Acesso em: 15 fev. 2024.

RIPPON, J. W. Sporotrichosis. In: \_\_\_\_\_. **Medical Mycology**. The Pathogenic Fungi and the Pathogenic Actinomycetes. 3rd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1988, p. 325-352.

ROCHA, R. F. D. B.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA, S. A.; REIS, E. G.; CARVALHO, B. W.; GREMIÃO, I. D. F. Refractory feline sporotrichosis treated with itraconazole combined with potassium iodide. **Journal of Small Animal Practice**, v. 59, n. 11, p. 720-721, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jsap.12852>. Acesso em: 20 dez. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DELLA TERRA, P, P.; GREMIÃO, I. D.; PEREIRA, S. A.; OROFINO-COSTA, R.; CAMARGO, Z, P. The threat of emerging and re-emerging

pathogenic *Sporothrix* species. **Mycopathologia**, v. 185, n. 5, p. 813-842, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00425-0>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RODRIGUES, A. M.; TEIXEIRA, M. M.; HOOG, G. S.; SCHUBACH, T. M. P.; PEREIRA S. A.; FERNANDES, G. F.; BEZERRA, L. M. L.; FELIPE, M. S.; CAMARGO, Z. P.; SANTOS, P. O. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 6, p. 2281, 2013a. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>. Acesso em: 15 jul. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG G. S.; DE CAMARGO, Z. P. Molecular Diagnosis of Pathogenic *Sporothrix* Species. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 12, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004190>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; ZHANG, Y.; CAMARGO, Z. P. Emerging sporotrichosis is driven by clonal and recombinant *Sporothrix* species. **Emerging Microbes and Infectious**, v. 3, e.32, p 1-10, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/emi.2014.33>. Acesso em: 24 nov. 2023.

RODRIGUES, A. M.; GONÇALVES, S. S.; DE CARVALHO, J. A.; BORBA-SANTOS, L. P.; SONIA ROZENTAL, S.; DE CAMARGO, Z. P. Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Sporotrichosis and Their Future Trends. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jof8080776>. Acesso em: 04 jul. 2023.

RODRIGUES, A. M.; HOOG, S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical Mycology**, v. 51, n. 4, p. 405-412, 2013b. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.719648>. Acesso em: 20 dez. 2023.

ROMERO-MARTINEZ, R.; WHEELER, M.; GUERRERO-PLATA, A.; RICO, G.; TORRES-GUERRERO, H. Biosynthesis and Functions of Melanin in *Sporothrix schenckii*. **Infection and Immunity**, v. 68, n. 6, p. 3696-3703, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/IAI.68.6.3696-3703.2000>. Acesso em: 30 out. 2023.

SANCHOTENE.; K. O.; BRANDOLT, T. M. B.; KLAFKE.; G. B.; POESTER.; V. R.; XAVIER, M. O. *In vitro* susceptibility of *Sporothrix brasiliensis*: Comparison of yeast and mycelial phases. **Medical Mycology**, v. 55, n. 2, p. 869-876, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw143>. Acesso em: 10 jan. 2024.

SANTI, J. P.; SANTOS, C. R. G. R.; DOS SANTOS, A. S.; SOUZA, H. J. M. Intranasal clotrimazole spray 1% associated with oral itraconazole for nasal feline sporotrichosis: a case series. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.29374/2527-2179.bjvm004821>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SCHUBACH, T. M.; SCHUBACH, A.; OKAMOTO, T.; BARROS, M.; FIGUEIREDO, F. B.; CUZZI, T. FIALHO-MONTEIRO, P. C.; REIS, R. S.; PEREZ, M. A.; WANKE, B. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal American Veterinary Medical Association**, v. 224, n. 10, p. 1623-1629, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>. Acesso em: 28 set. 2023

SOUZA, E. W.; BORBA, C. M.; PEREIRA, S. A.; GREMIÃO, I. D. F.; LANGOHR, I. M.; OLIVEIRA, M. M. E.; DE OLIVEIRA, R. V. C.; CUNHA, C. R.; ZANCOPE-OLIVEIRA, R. M.; DE MIRANDA, L. H. M.; MENEZES, R. C. Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Scientific Reports**, v. 8, n. 9074, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27447-5>. Acesso em: 22 jul. 2023.

SILVA, G. M.; HOWES, J. C. F.; LEAL, C. A. S.; MESQUITA, E. P.; PEDROSA, P. M.; OLIVEIRA, A. A. F.; SILVA, L. B. G.; MOTA, R. A. Surto de esporotricose felina na região metropolitana do Recife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, p.1767-1771, 2018a. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5027>. Acesso em: 14 jun.2023.

THRALL, M.A.; WEISER, G.; ALLISON, R. W.; CAMPBELL, T. W. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária**, 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

# **ANEXOS**



INQUÉRITO EPIDEMIOLÓGICO - ESPOROTRICOSE FELINA Data: \_\_/\_\_/\_\_

Animal: \_\_\_\_\_ Sexo: M ( ) F ( ) Idade: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_  
Pelagem: \_\_\_\_\_ Castrado: Sim ( ) Não ( ) Não sabe ( )  
Alimentação: Ração ( ) caseira ( ) outra ( )  
Tutor: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_  
Endereço: \_\_\_\_\_  
Tipo de moradia: Casa ( ) Apartamento ( ) Outro \_\_\_\_\_  
Tempo de convívio com o gato: Animal Errante ( ) Menos de 1 ano ( ) 1 a 5 anos ( ) Acima de 5 anos ( )

**1. Há quanto tempo o gato está apresentando as feridas?**

- ( ) 15 a 30 dias ( 15 dias a um mês) ( ) 30 a 60 dias ( 1 a 2 meses)  
( ) 60 a 90 dias (2 a 3 meses) ( ) mais do que 90 dias ( mais de 3 meses)

**2. O gato apresenta alguma outra doença atualmente? NÃO ( ) SIM ( )**

**3. O animal já apresentou alguma doença anterior? NÃO ( ) SIM ( ) NÃO SABE ( )**

**4. Quais os sinais clínicos do gato?**

- ( ) Feridas com sangramento ( ) Tristeza e apatia  
( ) Falta de apetite ( ) Nódulos no corpo  
( ) Espirro, secreção nasal e aumento nasal ( ) Outros \_\_\_\_\_  
( ) Secreção ocular, vermelhidão ou inchaço ocular

**5. O senhor (a) aplicou algum produto ou remédio na pele do gato? NÃO ( ) SIM ( )**

Qual o nome? \_\_\_\_\_

**6. Deu algum remédio pela boca (comprimido, líquido ou cápsula) NÃO ( ) SIM ( ) Qual o nome? \_\_\_\_\_**

**7. O animal fez algum exame de pele depois de ter ficado doente? NÃO ( ) SIM ( )**

Qual o exame? \_\_\_\_\_

**8. O seu animal tem acesso à rua? NÃO ( ) SIM ( )**

**9. Existem outros gatos ou cães na mesma moradia? NÃO ( ) SIM ( ) Quantos? \_\_\_\_\_**

**10. Na sua casa o gato tem contato com areia, terra, plantas? NÃO ( ) SIM ( ) NÃO SABE ( )**

**11. Existem outros gatos do convívio dele ou nas proximidades com feridas parecidas? NÃO ( ) SIM ( ) NÃO SABE ( )**

**12. Houve briga recentemente com outro gato? NÃO ( ) SIM ( ) NÃO SABE ( )**

**13. Apresentou contato recente com outro animal doente? NÃO ( ) SIM ( ) NÃO SABE ( )**

Data: \_\_/\_\_/\_\_

**FICHA CLÍNICA ESPOROTRICOSE**

**1. Vacinação:** Anti-rábica ( ) Viroses ( ) Nenhuma ( ) **Vermifugação:** SIM ( ) NÃO ( ) \_\_\_\_\_

**2. Anamnese**

---



---



---

**3. Exame Físico:**

T:\_\_\_\_ FC:\_\_\_\_ bpm FR:\_\_\_\_ rpm Mucosas: \_\_\_\_\_ Hidratação: \_\_\_\_\_

Estado Geral: \_\_\_\_\_ Olhos: \_\_\_\_\_ Linfonodos: \_\_\_\_\_

Alterações clínicas diversas:

---



---

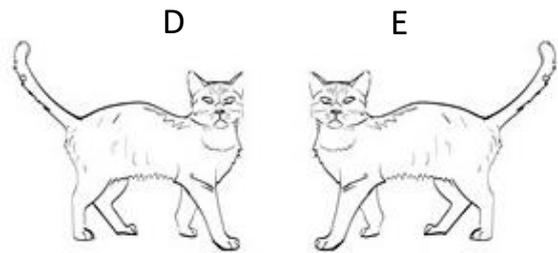
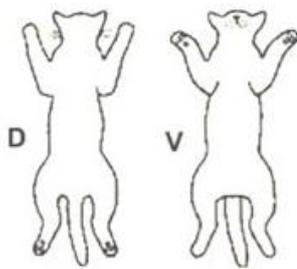
**4. Exame Dermatológico: Distribuição e características das lesões**

**Região**

- |                            |                 |
|----------------------------|-----------------|
| ( ) Cabeça/ face           | ( ) M. Pélvicos |
| ( ) Focinho/cavidade nasal | ( ) Cauda       |
| ( ) Membros torácicos      | ( ) Abdômen     |
| ( ) Tórax                  | ( ) Outros      |

**Lesão**

- |                           |                     |
|---------------------------|---------------------|
| ( ) Lesão única           | ( ) Ferida ulcerada |
| ( ) Lesões em dois locais | ( ) Alopecia        |
| ( ) Lesões disseminadas   | ( ) Necrose         |
| ( ) Nódulo                | ( ) Crostas         |



**5. Diagnóstico**

**Citologia:** Swab pele ( ) Positivo ( ) Negativo ( )  
 Swab nasal ( ) Positivo ( ) Negativo ( )  
 Swab ocular ( ) Positivo ( ) Negativo ( )

**Cultura Fúngica:** Positiva ( ) Negativa ( )

**6. Tratamento:**