

A ESPOROTRICOSE: UMA REVISÃO NARRATIVA

SPOROTRICHOSIS: A NARRATIVE REVIEW

Manuela Mily Cabral Costa
Maura Juliana da Gama Lima
Alana Alves Costa
Sabrina Moraes Vidal
Walter de Barros Gomes Neto
Isabelle Lago
Molierre Barbosa da Silva
Alicia Nogueira de Souza
Renan Campos Silva
Alexandre do Rosário Casseb
Kelton Henrique Alves Guimarães
Alana Coelho Maciel
Suania Maria do Nascimento Sousa
Hellen Kempfer Philippsen

RESUMO: A presente pesquisa trata-se de um estudo sobre a esporotricose, doença causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*. O complexo *Sporothrix schenckii sensu lato* é composto por espécies como *Sporothrix schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. lauriei*, *S. globosa* e *S. mexicana*. A *Sporothrix brasiliensis* tem sido a espécie mais predominante no Brasil e responsável pelas epidemias. A infecção ocorre geralmente por inoculação do agente, quando o fungo penetra camadas mais profundas do tecido e se converte para a forma de levedura. O tratamento convencional para a esporotricose é realizado em sua maioria com itraconazol, porém as plantas medicinais estão sendo alvo de estudos para o tratamento da doença. O objetivo do trabalho foi realizar uma revisão sobre a patologia, sua distribuição no Brasil, características e tratamentos com fármacos e substâncias naturais. O estudo foi elaborado a partir de uma análise narrativa da literatura a respeito da esporotricose e sua prevalência no Brasil, na qual os autores coletaram dados significativos de forma subjetiva em bancos de dados, em que foram selecionados materiais como artigos científicos, teses, dissertações e livros. Por fim, a pesquisa constatou que nos últimos 5 anos as pesquisas sobre o assunto evoluíram por conta da negligência da esporotricose com novas tecnologias e métodos de testagem, entretanto os estudos precisam continuar para a melhoria do cenário de saúde humana e animal.

2722

Palavras-chaves: Esporotricose *Sporothrix*. Tratamento.

ABSTRACT: This research is a study on sporotrichosis, a disease caused by dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*. The *Sporothrix schenckii sensu lato* complex is composed of species such as *Sporothrix schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. lauriei*, *S. globosa* and *S. Mexicana*. *Sporothrix brasiliensis* has been the most predominant species in Brazil and responsible for epidemics. Infection generally occurs through inoculation of the agent, when the fungus penetrates deeper layers of the tissue and converts to the yeast form. Conventional treatment for sporotrichosis is mostly carried out with itraconazole, but medicinal plants are being studied for the treatment of the disease. The objective of the work was to carry out a review of the pathology, its distribution in Brazil, characteristics and treatments with drugs and natural substances. The study was developed based on a narrative analysis of the literature regarding sporotrichosis and its prevalence in Brazil, in which the authors collected significant data subjectively in databases, in which materials such as scientific articles, theses, dissertations and books. Finally, the research found that in the last 5 years research on the subject has evolved due to the neglect of sporotrichosis with new technologies and testing methods, however studies need to continue to improve the human and animal health scenario.

Keywords: Sporotrichosis. *Sporothrix*. Treatment.

INTRODUÇÃO

A esporotricose é causada por fungo dimórfico do gênero *Sporothrix* e está amplamente distribuída em todo o mundo, especialmente em regiões tropicais e subtropicais (Barros et al., 2007). O primeiro caso apresentado com o quadro clínico de esporotricose foi relatado por Benjamin Schenck em 1898 no Johns Hopkins Hospital em Baltimore, EUA. Porém o gênero *Sporothrix* foi somente proposto em 1900 por Hektoen & Perkins (Rodrigues, 2010), sendo denominada a espécie causadora de *Sporothrix schenckii* em homenagem à Schenck. Porém, posteriormente, novas espécies pertencentes ao gênero *Sporothrix* foram identificadas como agentes etiológicos da esporotricose. Em 2007 por Marimon e colaboradores, analisaram cerca de 127 isolados os quais foram armazenados BDA em temperatura de 4 a 7°C e em culturas inclinadas submersas em óleo mineral à temperatura ambiente. Através de análises morfológicas e dados moleculares, foi demonstrado que o *S. schenckii*, antes conhecido como única espécie causadora da esporotricose, é um complexo com fungos fenotipicamente similares. Pesquisadores descobriram três novas espécies: *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. mexicana* (Marimon et al., 2007).

A esporotricose humana caracterizava como doença relacionada à atividade ocupacional: manipuladores do solo, de zona rural, sexo masculino e de idade mais avançada (acima de 50 anos de idade). No entanto, ocorreu mudança nesse perfil no início do século XXI quando se elevou o número de casos do sexo feminino, na idade adulta produtiva, mas fora do mercado de trabalho (atividades domésticas), de zona urbana, localizada em infraestrutura e condições socioeconômicas e de serviços de saúde desfavoráveis (Capella, 2007; Santos, 2019).

A esporotricose ocorre nas Américas do Norte (EUA e México), Central (Costa Rica e Guatemala) e do Sul (Argentina, Brasil, Peru, Colômbia, Uruguai e Venezuela). Há registros da doença também na Europa, Ásia e África (Santos, 2019). Sendo que o primeiro surto da doença ocorreu na África do Sul, entre 1941 e 1944, com 3000 mineradores infectados. Posteriormente, houve outro surto em Mississippi (EUA). No Brasil, os surtos iniciaram-se em São Paulo, decorrente da contaminação através do solo no ano de 1953, havendo 235 casos humanos confirmados e no Rio Grande do Sul, com 646 casos (Sales, 2021). Em 2006, já haviam sido diagnosticados mais de 900 casos humanos no ambulatório do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/Fundação Oswaldo Cruz, provenientes de 22 municípios, no Rio de Janeiro (Barros et al., 2010). A esporotricose é uma doença de notificação compulsória no Estado do RJ, desde 2013, conforme Resolução n. 674 (Barros, 2014; Santos, 2019) onde apresenta o maior

número de casos da doença já registrados no Brasil. Desde 1998, tem-se observado aumento expressivo no número de casos em humanos e animais (Santos, 2019), sendo o *S.brasiliensis* o principal agente etiológico identificado responsável por causar 90% dos casos de esporotricose (Sales, 2021).

Acredita-se que *Sporothrix brasiliensis* tem sido a espécie mais predominante no Brasil, possivelmente em virtude a sua melhor adaptação ao hospedeiro felino. Essa zoonose é relatada nas regiões Sul e Sudeste há quase 21 anos, a expansão geográfica para a região Nordeste do país ocorreu nos últimos 5 anos. Recentemente, casos felinos e zoonóticos foram relatados em outros países da América do Sul (Gremião et al., 2021). A infecção ocorre através de contato traumático do hospedeiro com a região contaminada, como arranhões ou cortes por galhos e espinhos. Além disso, pode ser transmitida de animais para humanos, especialmente os felinos domésticos (Bento, 2021).

O *Sporothrix* sp não é capaz de penetrar a pele intacta; logo, a infecção ocorre geralmente por inoculação do agente, quando o fungo penetra camadas mais profundas do tecido e se converte para a forma de levedura. A partir desse ponto, o agente pode permanecer no local da inoculação e desenvolver lesões nodulares que ulceram centralmente e drenam exsudato castanho-avermelhado ou purulento, ou pode se disseminar pela via hematogênica ou linfática e se estabelecer nos olhos, trato gastrointestinal, sistema nervoso central e outros órgãos (ETTINGER;FELDMAN, 2004; Pires, 2017).

2724

METODOLOGIA

Realizou-se uma análise narrativa da literatura a respeito da esporotricose e sua prevalência no Brasil, na qual os autores coletaram dados significativos de forma subjetiva. O estudo abrangeu diferentes bancos de dados incluindo PubMed, SciELO, Google Scholar e publicações da CAPES. As palavras-chaves foram escolhidas com base nos tópicos abordados, destacando, de forma geral, os seguintes termos: “esporotricose”, “complexo *Sporothrix*”, “*Sporothrix brasiliensis*”, “anti-sporothrix”, “tratamento”, “esporotricose no Brasil”. Para essa análise, foram selecionados materiais como artigos científicos, teses, dissertações e livros. Os critérios para inclusão abrangeram publicações em inglês e português, a relevância dos resumos, a quantidade de citações e os documentos originais. Os critérios de exclusão incluíram publicações científicas em outros idiomas e duplicatas. Após a triagem, os estudos foram examinados com base em seus títulos e resumos, de modo que apenas 63 artigos foram escolhidos para a análise final, com ênfase na relevância sobre o tema discutido.

RESULTADOS

Caracterização dos agentes etiológicos da esporotricose: *S. Schenckii* e *S. brasiliensis*

As espécies mais prevalentes como agente etiológico da esporotricose são *S. Schenckii* e *S. brasiliensis*, as características morfofisiológicas dos mesmos estão apresentadas abaixo.

Características morfofisiológicas do *Sporothrix Schenckii*

O gênero *Sporothrix* spp. pertence a ordem Ophiostomatales, possuindo como características gerais a presença de um ascocarpo em tons castanhos escuros a pretos com até 1600 μ m de comprimento, além de hifas divergentes que se dispõem em torno do ostíolo, ascósporos asseptados e hialinos (DE BEER et al, 2016). O complexo *Sporothrix schenckii sensu lato* é composto de fungos dimórficos patogênicos ou saprófitos representado por espécies como *Sporothrix schenckii sensu stricto*, *S. brasiliensis*, *S. lauriei*, *S. globosa* e *S. mexicana*, sendo citados em diversos estudos (RODRIGUES et al, 2013; ZHOU et al, 2014; MARIMON, 2007).

A espécie *Sporothrix schenckii sensu stricto* foi descrita pela primeira vez por B. R. Schenck em 1898, sendo que um dos casos clínicos mais notáveis foi reportado pelo médico Ludvig Hektoen e pelo bacteriologista C. D. Perkins, no ano de 1899, em uma criança de cinco anos que apresentava a sintomática característica da esporotricose causada pelo fungo, que inclui inchaço, ulceração, vermelhidão, abscesso, surgimento de vesículas e pústulas. Perkins descreveu o cultivo do fungo como sendo de coloração acinzentada e esbranquiçada, colônias irregulares do tamanho de uma “cabeça de alfinete” (HEKTOEN & PERKINS, 1900).

Para mais, outras características morfológicas do *S. schenckii sensu stricto* incluem crescimento ótimo na temperatura de 37°C, conídios ovais sem o formato triangular ou demáceos, sendo assim alongado e pigmentado, micélio aéreo branco e com colônias brancas ou cor de creme ao centro, fiálides ovais a oblongos, apresentando assimilação de carbono com sacarose, rafinose e ribitol (OLIVEIRA et al, 2011; ZHAO et al, 2015).

Características do *Sporothrix brasiliensis*

Até 2007 a esporotricose era relacionada à presença de uma única espécie, o *Sporothrix Schenki*. Contudo, a partir de análises fenotípicas, de caracterização das colônias, avaliações genotípicas, e outros; foi proposto a classificação de novas espécies (MATOS, 2018). Estudos feitos por Marimon et al (2007), confirmam a eficiência do gene calmodulina como marcador para o reconhecimento dessas espécies. Dessa forma, o complexo *S. schenckii* atualmente é

composto por seis espécies patogênicas: *S. schenckii*, *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. mexicana*, *S. pallida* e *S. luriei*.

Dentre as espécies presentes no complexo, destaca-se o *Sporothrix brasiliensis*. Atualmente é reconhecido que o *S. brasiliensis* é o causador da esporotricose transmitida pelos gatos no Brasil. Esses felinos são vítimas de infecções por *S. brasiliensis*, e apresentam uma grave esporotricose com várias células fúngicas em suas lesões (XAVIER *et al*, 2023). Ela também é responsável pela maioria dos casos humanos e está associada à epidemia de esporotricose no Rio de Janeiro (OLIVEIRA *et al*, 2007). Geralmente, os humanos adquirem esta doença através de arranhões e mordidas dos gatos infectados, motivo pelo qual esses animais são considerados importante fonte de propagação da esporotricose (RODRIGUES *et al*, 2013).

Atualmente já se tem estabelecido que em relação à análise fenotípica (crescimento em diferentes temperaturas, características microscópicas e macroscópicas, e outros), o *S. schenckii* e o *S. brasiliensis* apresentam dados semelhantes. O termodimorfismo é característico deste gênero, ou seja, existe uma variação na morfologia conforme o meio e a temperatura. A forma filamentosa é encontrada a temperatura de 25°C-28°C, e a forma de levedura a 36°C-37°C (GREMIÃO *et al*, 2014). Estudos realizados por Rodrigues *et al* (2013), apontam que o *S. brasiliensis* possui baixa diversidade genética quando comparado ao *S. schenckii* e que as cepas *S. brasiliensis* apresentam maior tolerância a temperaturas. Além disso, os autores também afirmam que o *S. brasiliensis* é uma espécie clonal.

2726

A melanina também tem sido abordada, tendo em vista que ela pode mascarar os fungos contra a resposta imune do hospedeiro (JACOBSON, 2000). Em relação a este fator, o *S. brasiliensis* apresenta maior produção de melanina DHN do que o *S. schenckii*, e suas cepas são mais virulentas quando comparado com o táxon irmão (ALMEIDA-PAES *et al*, 2015). Em relação ao nível de pigmentação do *S. brasiliensis*, Macedo-Sales *et al* (2020) descreveram dois tipos de fenótipos: o claro (albino) e o escuro (pigmentado). Ademais, Oliveira *et al* (2019) afirmaram, a partir de um modelo murino, que a esporotricose com o fenótipo claro causa a doença de maior gravidade quando comparada com a escura.

Além disso, também foi demonstrado que esta espécie, em sua forma filamentosa, pode desenvolver biofilmes *in vitro*, o que consequentemente diminui a eficácia de medicamentos antifúngicos (BRILHANTE *et al*, 2018). Outra estrutura importante é a parede celular; ela é essencial para a viabilidade celular, interação com o meio e com as células do hospedeiro, além de conter padrões moleculares associados a patógenos envolvidos na virulência (ETCHECOPAZ *et al*, 2021). Diferente do *S. schenckii*, o *S. brasiliensis* possui, em sua forma de

levedura, uma parede celular com duas camadas mais espessas e com maior conteúdo de ramnose e quitina, além de microfibrilas mais longas que podem anexar células de leveduras para formar biofilmes (LOPES-BEZERRA, 2011).

Esses microrganismos não possuem mobilidade própria, são eucariotos e apresentam parede celular rígida e quitinosa (LACAZ, 1988). Em sua forma parasitária, o *S. brasiliensis* se apresenta como levedura ovalada unicelular, globosa e/ou em formato de charuto, além de poder apresentar um ou mais brotamentos (OLIVEIRA, 2016).

A ocorrência da esporotricose no mundo

A esporotricose ocorre nas Américas do Norte (EUA e México), Central (Costa Rica e Guatemala) e do Sul (Argentina, Brasil, Peru, Colômbia, Uruguai e Venezuela). Há registros da doença também na Europa, Ásia e África (Santos, 2019). Com relação às espécies, na América do Sul predomina *Sporothrix brasiliensis* e *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix globosa* na Europa e Leste da Ásia e *Sporothrix luriei* foi raramente isolada na África do Sul. *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. mexicana* foram documentadas na Austrália (MCGUINNESS et al., 2016).

No início do século XX, a esporotricose predominava em dois países: EUA e França. O primeiro surto da doença ocorreu na África do Sul, entre 1941 e 1944, com 3000 mineradores infectados por meio de madeira proveniente da mina contaminada com o fungo *S. schenckii*. Os casos na África foram relatados principalmente em Madagascar, Zimbábue, Nigéria e Sudão (Rodrigues, 2022). Posteriormente, houve outro surto em Mississippi (EUA) com inoculação traumática de galhos de pinheiros e manipulação de musgo (Sales, 2021). Em 2014, houve a ocorrência de nove casos em Darwin (Austrália), sendo o terceiro surto de esporotricose no país em virtude ao feno contaminado (MCGUINNESS et al., 2016).

No continente asiático, os países com predominância de casos são Japão, China, Índia e Malásia, com o agente principal *S. globosa*, sendo endêmica na Índia. 457 casos foram descritos entre 2007 e 2009 em uma província no nordeste da China, onde a doença é endêmica (OROFINO-COSTA, 2017). Atualmente, a incidência na China de esporotricose humana é uma das mais altas do mundo, com maior números de casos no inverno, possivelmente associada à contaminação do ambiente doméstico com madeira, galhos e gravetos usados como uma importante matriz energética para cozinhar e aquecer (Rodrigues, 2022).

Na América Latina, a região montanhosa do centro-sul do Peru (Abancay) possui alta incidência de esporotricose, sendo *S. schenckii* a espécie predominante (RAMÍREZ SOTO, 2015). Outra região da América Latina com grande ocorrência é a região montanhosa e central

do México, com *schenckii sensu stricto* principal agente etiológico em aproximadamente 90% dos casos, com *S. globosa* e *S. mexicana* afetando os pacientes em menor extensão (CHAKRABARTI et al., 2014).

Em um estudo feito por Hernández-Castro (2022) sobre a epidemiologia da esporotricose nas Américas, foi possível encontrar 124 publicações com relatos da doença nas Américas nos últimos 10 anos, com 12.636 pacientes, sendo 87,45% (11.050) notificados na América do Sul, 11,55% (1.460) na América do Norte e 1,00% (126) na América Central e Caribe. Dentre os países, Brasil (5546—43,89%), Peru (4792—37,92%) e México (1431—11,32%) foram os que apresentaram maior índice de casos.

A ocorrência da esporotricose Brasil

A esporotricose é a infecção cosmopolita com maior notificação na América Latina e atualmente o Brasil é o epicentro da doença (CHAKRABARTI et al. 2014). Lutz e Splendore descreveram o primeiro caso de infecção natural por esporotricose em animais (LUTZ; SPLENDORE et al. 1907), e mencionaram a possibilidade de contágio para humanos através da mordida de roedores foi mencionada (PUPO et al 1917). Contudo, Almeida e Cols. relataram o primeiro caso de esporotricose humana transmitida por gato no Brasil em 1955 (ALMEIDA et al. 1955). Vale ressaltar que Splendore também teve contribuições histológicas sobre características celulares e o diagnóstico dessa infecção (KWON-CHUNG et. 1992).

Ademais, na América Central e do Sul, especialmente no México, Colômbia, Brasil e Peru, são as regiões que têm notificado maior número de esporotricose, além do continente africano, Ásia e Austrália (KOVARIK et al. 2008). Apresentando relatos da infecção fúngica em praticamente todos os continentes, com maior frequência em regiões tropicais (CHAKRABARTI et al. 2014). O Brasil é considerado uma região hiperendêmica da infecção, desde a descrição por Lutz e Splendore até o ano de 2020 foram relatados mais de 10000 casos (FALCÃO et al. 2019). De 1998 até 2009, o Estado do Rio de Janeiro registrou 2200 casos humanos e 3244 felinos, destacando o País com o maior número de casos em humanos e felinos (BARROS et al. 2010; RABELLO et al. 2022). As primeiras ocorrências de esporotricose no Brasil foram nas regiões sul e sudeste, entretanto Rabello (2022) relata que casos de esporotricose humana já foram notificados em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal, exceto em Roraima (ARRILLAGA-MONCRIEFF et al. 2009).

Outrossim, o agente responsável pela esporotricose brasileira é o *S. brasiliensis* e esse é restrito ao Brasil (GROTTE et al. 1981; Barros et al. 2004). Os primeiros estudos de genótipos

apontaram a ocorrência de pelo menos dois genótipos diferentes, no Estado do Rio Grande do Sul (RS), Rio de Janeiro (RJ), São Paulo (SP) e Minas Gerais (MG) (Barros *et al.* 2010). Rodrigues (2013) relatou um o grande diferencial da espécie brasileira é a associação com felinos, uma vez que mostra uma especialização molecular e evolutiva a patologizar mamíferos ao ponto de serem considerados um habitat natural para essa espécie, diferentemente de seus “irmãos” (RODRIGUES *et al.* 2013). O Estado do Rio de Janeiro, historicamente, apresentou a primeira grande epidemia de esporotricose, sendo assim uma hipótese sobre a origem dessa infecção se dá ao surgimento de uma linhagem no estado e que se espalhou para estados vizinhos (ETCHECOPAZ *et al.* 2021), esse mesmo fenômeno foi sugerido para o aparecimento de *S. brasiliensis* na argentina (ABRAHÃO *et al.* 2023).

Recentemente, Santos (2024) publicou na revista The Lancet seus resultados que corroboram com outra hipótese do surgimento dessa infecção no Brasil, além de chamar atenção para alta ocorrência da espécie e sua conservação genética quando comparado *S. schenckii*, também levantou preocupações de que novas cepas de *S. brasiliensis* possam continuar a surgir e se espalhar por diferentes áreas geográficas (DOS SANTOS *et al.* 2024). Visto que a outra proposta para o surgimento do patógeno é que não há uma relação genética entre os agentes dos surtos de esporotricose por se tratar de linhagens molecularmente diferentes, mas há relações migratórias como é citado o caso da cidade de Corumbá- MS, que historicamente abriga muitos cariocas e apresentam culturas sociais semelhantes (SPRUIJTENBURG *et al.* 2023; BITTENCOURT *et al.* 2022).

2729

Contudo, reitera-se a necessidade de que mais esforços sejam tomados frente às epidemias causadas por *S. brasilienses* no Brasil, o fato da esporotricose ser considerada uma doença negligenciada (COLOMBO *et al.* 2023), refletiu no número de trabalhos nos últimos 5 anos disparar (figura 1), por conta do avanço de novas tecnologia e métodos de testagem. Outro fator que deve ser levantado é que surtos como este apontam a desigualdade no desenvolvimento do país e as condições de pobreza entre os indivíduos afetados (GREMIÃO *et al.* 2014).

Indicando que assim como novos casos vem surgindo, o entendimento dessa infecção também é melhor compreendido, porém é necessário que esforços continuem sendo feitos, além da urgência de estratégias de prevenção e controle por meio de ações conjuntas das vigilâncias epidemiológica, laboratorial, ambiental e animal.

Tratamento da esporotricose

Para o tratamento humano da esporotricose, segundo o Guia de Vigilância do Ministério da Saúde (BRASIL, 2022), o fármaco recomendado é o Itraconazol, com dose e tempo de tratamento variando de acordo com os critérios estabelecidos pelo referido Ministério. Contudo, pode-se observar no Quadro 1 a indicação de 05 medicamentos: Itraconazol, Terbinafina, Solução saturada de iodeto de potássio, Posaconazol e Anfotericina B.

A maioria das formas clínicas da esporotricose apresenta boa resposta ao itraconazol na dose de 100 mg a 200 mg/dia. No entanto, outras opções terapêuticas incluem a terbinafina, a solução saturada de iodeto de potássio, o posaconazol e as diferentes formulações de anfotericina B para casos graves e disseminados. O itraconazol, o iodeto de potássio e as formulações lipídicas de anfotericina B constam da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020 (BRASIL, 2020).

O tratamento de esporotricose dura em média três meses, podendo ser reduzida ou prolongada conforme a resposta clínica e a situação imunológica do paciente. Em geral, recomenda-se que o tratamento seja mantido por até um mês após a cura clínica das lesões das formas cutâneas de esporotricose, entendida como reepitelização, com ausência de crostas e resolução do eritema e da infiltração iniciais (BRASIL, 2022).

2730

Em pacientes imunossuprimidos é recomendada a profilaxia secundária até a resolução da imunodeficiência ou o prolongamento do tratamento após a cura clínica. O tratamento de gestantes com esporotricose deve ser individualizado, priorizando-se aplicação de calor local ou criocirurgia com nitrogênio líquido em jato, de acordo com o estado imunológico da paciente e a severidade da doença. Para formas mais graves, durante a gestação, recomenda-se a anfotericina B. (BRASIL, 2022).

Tabela 2- Tratamento da esporotricose

MEDICAMENTO	DOSE	VIA	FREQUÊNCIA	TEMPO DE TRATAMENTO
Itraconazol	Adultos 100 mg a 200mg/dia Crianças 5 mg/kg/dia	Oral	1x/dia (após refeição)	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).

Terbinafina	Adultos 250 mg 500 mg/dia Crianças <20 kg: 62,5mg 20 kg a 40 kg:125mg >40kg:250mg	Oral	1x/dia	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Solução saturada de iodo de potássio (manipular 50 g de iodo de potássio em 35 mL de água destilada (com uso de conta-gotas)	Início: 5 gotas, aumentando 1 gota/dia (ambas as tomadas) até atingir: Adultos 20 a 25 gotas, 2x/dia Crianças <20kg: 10 gotas 20kg a 40kg: 15 gotas >40 kg: 20 a 25 gotas	Oral	2x/dia (após refeições, com suco ou leite). Não tomar puro.	Até 1 mês após desaparecimento dos sinais clínicos/lesões (ver critérios de cura).
Posaconazol	400 mg (10 mL da solução oral)	Oral	2x/dia (após refeição)	Terapia de resgate para casos refratários graves.
Anfotericina B	1 mg/kg/dia (máx. 50 mg/dia) para anfotericina desoxicolato; 3 mg a 5mg/kg/dia, se formulação lipídica ^c	Intravenosa	1 x/dia	Até resposta clínica (em torno de 10 a 14 dias); substituir por itraconazol assim que possível.

Fonte: Guia de Vigilância em Saúde

2731

O itraconazol deve ser, de preferência, tomado em dose única diariamente após o almoço ou o jantar. Durante o tratamento o paciente deve evitar alimentos alcalinos, como laticínios e medicamentos antiácidos, como inibidores de bomba de prótons e antagonistas dos receptores de histamina H₂. Recomenda-se que o itraconazol não seja manipulado em farmácias e que as cápsulas sejam ingeridas com sucos cítricos. Quando adultos ou crianças que não conseguem deglutir o itraconazol em cápsulas, estas podem ser abertas e dissolvidas em sucos cítricos ou xarope para realização do tratamento (BRASIL, 2022).

Como os demais derivados triazólicos, o itraconazol apresenta diversas interações medicamentosas com várias classes de medicamentos que devem ser cuidadosamente avaliadas antes do início do tratamento. Como efeitos adversos comuns destacam-se cefaléia, epigastria e diarreia. O Itraconazol pertence ao Componente Básico da Assistência Farmacêutica e deve ser fornecido pelo município.

A terbinafina é indicada para as formas cutâneas de esporotricose em pacientes refratários ou intolerantes ao itraconazol (KAUFFMAN et al., 2007). Ressalta-se que esta medicação tem menor potencial de interação por não ser metabolizada pela via do citocromo P₄₅₀. A terbinafina pode ocasionar dor de cabeça, alteração do paladar, desconforto

gastrointestinal, neutropenia e erupção cutânea. Em gestantes deve ser considerada como categoria B evitando sua utilização durante a amamentação devido ser excretada no leite (FRANCESCONI *et al.*, 2009).

A solução saturada de iodeto de potássio deve ser elaborada em farmácia de manipulação e devido sua ação imunomoduladora deve ser indicada para formas localizadas em indivíduos imunocompetentes e para formas de hipersensibilidade, como eritema nodoso e artrite reativa. Destacam-se como reações adversas: gosto metálico, náusea, diarreia e erupção acneiforme. O uso prolongado da solução de iodeto pode acarretar sintomas de iodismo, a saber, acentuado gosto metálico e queimação na boca, sialorréia, sensibilidade nos dentes e nas gengivas, além de cefaléia. Há possibilidades também de ocorrer toxicidade pelo potássio como arritmias, fraqueza, confusão mental e parestesia em mãos. Este tratamento é contraindicado para pacientes com disfunção tireoidiana, alergia a iodo, insuficiência renal crônica ou usuários de diurético poupador de potássio, além de gestantes e nutrizes (risco categoria D) (OROFINO-COSTA *et al.*, 2017; STERLING; HEYMANN, 2000).

A anfotericina B é indicada em casos graves de esporotricose, nas formas extracutâneas ou cutâneas disseminadas, principalmente em pacientes imunossuprimidos. Recomenda-se administrar a anfotericina B por infusão intravenosa diariamente até a melhora clínica do paciente. Pode ocasionar hipocalemia, além de ser cardiotóxica e nefrotóxica. Suas apresentações lipídicas (em complexo lipídico e lipossomal) apresentam menor potencial de efeitos adversos (BENNETT, 2001; KAUFFMAN *et al.*, 2007).

2732

Quanto ao complexo lipídico de anfotericina B destaca-se que deverá ser solicitado ao Ministério da Saúde pelo serviço de atendimento aos casos graves por meio de Ficha de Solicitação de Medicamentos Antifúngicos para Pacientes com Micoses Sistêmicas Endêmicas do Ministério da Saúde, assim como de cópias de dois laudos: infecção fúngica em atividade recente e sorologia anti-HIV (BRASIL, 2022).

Tratamentos com óleos/extratos vegetais contra esporotricose

O tratamento convencional para a esporotricose é realizado em sua maioria com itraconazol, medicamento antifúngico que vem sendo o mais utilizado para o tratamento da patologia. Entretanto, em consequência de seu uso desordenado, há relatos de fungos resistentes ao fármaco, gerando falhas no tratamento. Além disso, em elevadas doses, pode causar efeitos colaterais tanto em humanos quanto nos felinos, como efeitos tóxicos para o feto, diminuição do apetite, perda de peso, vômitos e diarreia. A alternativa tem sido as plantas medicinais, sendo

uma opção de baixo custo e alta produção, além de não gerar os efeitos colaterais causados pelos medicamentos tradicionais (Dos Santos, 2020).

Na medicina veterinária os óleos essenciais são amplamente utilizados nas práticas de aromaterapia. Além disso, o uso dos óleos essenciais tem sido adotado como medidas terapêuticas nas dermatopatias zoonóticas, que são enfermidades de extrema importância no âmbito de Saúde Única (Cavalcante et al., 2021). Desse modo, estudos têm investigado o potencial terapêutico de óleos essenciais e extratos vegetais na esporotricose felina. Em especial, a biodiversidade do Brasil oferece uma ampla variedade de espécies vegetais para explorar suas propriedades anti-Sporothrix (Cortes & Pierre, 2024).

Os óleos essenciais são substâncias voláteis derivadas do metabolismo secundário das plantas, que pode ser extraída de diferentes partes do vegetal e com diversas propriedades terapêuticas, entre elas destaca-se a ação antimicrobiana. Sua atividade antifúngica acontece através da alteração do potencial de membrana da célula, afetando o pH e a síntese de adenosina trifosfato (ATP). Além disso, por terem afinidade e serem solúveis em lipídios, causam danos também à membrana plasmática de células fúngicas (Cavalcante, 2021). Essas substâncias são possuem compostos importantes para o combate de fungos, como o terpinen-4-ol e farnesol, os quais mostraram eficácia contra diversas espécies fúngicas, incluindo *Paracoccidioides brasiliensis*, *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. e *Coccidioides posadasii*. Ademais, em um estudo foi comprovado que ambos conseguiram inibir cepas do complexo *Sporothrix schenckii* *in vitro*, sendo o farnesol o composto mais ativo contra todas as cepas de *Sporothrix* testadas (Brilhante, 2014). Outros fitoconstituintes que atribuem a atividade farmacológica dos óleos são os licosídeos, saponinas, flavonóides, esteróides, taninos, alcalóides, terpenos, entre outros (Kume, 2021). A tabela 3 apresenta Óleos/extratos vegetais anti-Sporothrix.

Tabela 3 - Óleos/extratos vegetais anti-Sporothrix

Espécie	Forma de obtenção	Parte do vegetal	Principal composto	Referência
<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (alecrim)	Extrato vegetal /óleo essencial	Partes aéreas	1,8-cineol e α - pineno	Waller et al., 2016.
<i>Origanum vulgare</i> L. (orégano)	Extrato vegetal /óleo essencial	Partes aéreas	timol no óleo extraído e carvacrol no óleo comercial	Waller et al., 2016.
<i>Origanum majorana</i> L. (Manjerona)	Óleo essencial	Partes aéreas	1,8-cineol e 4-terpineol	Waller et a., 2015.

<i>Helianthus annuus</i> L. (girassol)	Extrato vegetal	Flores	ácido gálico g-1	Fontoura, 2010.
<i>Myrtus communis</i> (mirta)	Óleo essencial	Folhas	1,8- cineol	Lima, 2017.
<i>Thymus vulgaris</i> (tomilho)	Óleo essencial	Partes aéreas	timol	Lima, 2017.
<i>Pimenta pseudocaryophyllus</i> (louro-cravo)	Extrato vegetal /óleo essencial	Folhas secas	eugenol	Lazzarini, 2015.
<i>Melaleuca alternifolia</i> (melaleuca)	Óleo essencial	Folhas	terpinen-4-ol	dos Santos, e da Fonseca Casteluber, 2020.
<i>Citrus limon</i> (limão siciliano)	Óleo essencial	Casca	limoneno e citral	dos Santos, e da Fonseca Casteluber, 2020.
<i>Tropaeolum majus</i> L. (flor-de-sangue)	Extrato vegetal	Flores	glicotropeolina	Aguilar-Villanueva, et al., 2017; Aguilar Saavedra & Juep Cahuaza, 2018.
<i>Psidium guajava</i> (goiabeira)	Extrato vegetal	Folhas	Flavonóides	dos Santos, e da Fonseca Casteluber, 2020.

Fonte: autores

Waller et al. (2016) relatou a eficiência dos óleos de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) e *Origanum vulgare* L. (orégano) contra vinte e cinco isolados clínicos de *Sporothrix* spp. O óleo de alecrim apresentou como principal componente o 1,8-cineol tanto para os comerciais quanto os naturais, enquanto o óleo essencial de orégano demonstrou variações, sendo encontrado como componente majoritário o timol no óleo extraído e o carvacrol no óleo comercial. A atividade antifúngica *in vitro* foi similar entre os óleos essenciais de *R. officinalis* L. e *O. vulgare* L., abrangendo todos os isolados, incluindo aqueles resistentes ao itraconazol. Vale destacar que o óleo comercial de *O. vulgare* apresentou menor atividade antifúngica em comparação ao óleo extraído.

O óleo de *O. majorana* L. sobre isolados clínicos de *Sporothrix* spp, também demonstrou a atividade *in vitro* testada por meio da técnica de Microdiluição em Caldo. Todos os isolados foram sensíveis, com concentrações inibitórias mínimas (CIMs) entre $\leq 2,25$ a 9 mg/mL e

concentrações fungicidas mínimas (CFMs) entre $\leq 2,25$ a 18 mg/mL . Além disso, as substâncias majoritárias encontradas em *O. majorana* L. foram o 1,8- cineol e 4-terpineol (Waller et al., 2015)

Fontoura (2010) observou a atividade inibitória de extratos das flores do raio e do disco de *Helianthus annuus* (girassol) frente a cinco cepas do fungo dimórfico *S. schenckii*, com concentrações inibitórias mínimas (CIMs) variando de $3,59$ a $14,58 \text{ mg mL}^{-1}$. Além disso, foram encontrados valores médios de $31,15 \pm 0,32$ e $34,69 \pm 0,55 \text{ mg}$ de ácido gálico g^{-1} de extrato seco nos extratos de flores do raio e do disco, respectivamente.

Lima (2017) analisou a ação anti-Sporothrix referentes aos óleos comerciais de *Myrtus communis* L. e *Thymus vulgaris* L., com concentrações de $1000 \mu\text{g/mL}$ em relação aos teores de 1,8- cineol e timol, respectivamente, em seis isolados das linhagens de *S. brasiliensis* e *S. schenckii*, em concentrações que variaram de $31,25 \mu\text{g/mL}$ a $62,5 \mu\text{g/mL}$ para *M. communis* e de $125 \mu\text{g/mL}$ a $250 \mu\text{g/mL}$ para *T. vulgaris*.

Lazzarini (2015) ao investigar a atividade anti-sporothrix do óleo essencial comercial e de extratos de *Pimenta pseudocaryophyllus*, observou que o extrato inibiu o crescimento fúngico nas concentrações de $260,46$ a $520,90 \mu\text{g/mL}$, enquanto o óleo demonstrou atividade antifúngica em concentrações de $65,52$ a $260,10 \mu\text{g/mL}$. Ademais, testes com o eugenol isolado apresentou efeito fungicida satisfatório em concentrações acima de $137,48 \mu\text{g/mL}$.

2735

Em um estudo realizado com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, *Citrus limon* (limão siciliano) e o extrato da folha de *Psidium guajava* (goiabeira), foi comprovado que os três tiveram atividade inibitórias contra cepas de *S. schenckii*, sendo o óleo essencial de *Citrus limon* mais eficaz. O óleo essencial do limão-siciliano exibiu alta eficácia (100% inibição) em concentrações de 200 , 100 e 50 mg/mL e mesmo na menor concentração testada ($1,5625 \text{ mg/mL}$) houve inibição significativa (50%). Já o óleo essencial de melaleuca nas concentrações de 200 , 100 , 50 , 25 e $12,5 \text{ mg/mL}$, sendo $12,5 \text{ mg/mL}$ suficiente para inibir o fungo. Por fim, o extrato de *Psidium guajava* precisa de uma CIM de 50 mg/mL para o tratamento de *S. schenckii* (Dos Santos, 2020).

O extrato hidroalcoólico das flores de *Tropaeolum majus* L. apresentou eficácia contra as cepas de *S. schenckii* pela presença de glicotropeolina, em que pode inativar proteínas necessárias para a sobrevivência do fungo. O extrato inibe as formas filamentosas e leveduriformes de *S. schenckii* nas concentrações de 5 a $80 \mu\text{g/mL}$ (Aguilar-Villanueva, et al., 2017; Aguilar Saavedra & Juep Cahuaza, 2018).

Para potencializar os efeitos antimicrobianos dos óleos essenciais, a ozonioterapia vem se destacando como uma opção para o tratamento para diferentes enfermidades, pois

apresentam vantagens como baixo custo, a baixa invasividade, a ação antimicrobiana, fácil aplicação e a ausência de efeitos colaterais, intolerância ou contraindicações quando utilizada em doses terapêuticas. Para ozonioterapia é agregado a utilização de 95% de O₂ e 5% de O₃, podendo ser aplicado na forma sistêmica e local e por via tópica quando utilizado o óleo ozonizado (Sousa,2022). No estudo feito por Kume (2021), foi visto que o uso do ozônio com os óleos otimiza o efeito sobre *Sporothrix schenckii*, auxiliando no controle da contaminação e, por conseguinte, diminuindo o tempo de sobrevivência do fungo.

CONCLUSÃO

Conforme a atual incidência de casos de esporotricose, como zoonose emergente, tal discussão de total relevância evidencia que mais esforços devem ser tomados para reverter a negligência atual referente à patologia. O desenvolvimento de novas tecnologias e o estudo aprofundado de tratamentos com plantas medicinais são o caminho para descobertas revolucionárias, visto que o Brasil possui uma grande biodiversidade com uma rica flora em propriedades antifúngicas.

REFERÊNCIAS

- ABRAHÃO, Aline-Corrêa et al. Oral manifestations of sporotrichosis: a neglected disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, v. 15, n. 1, p. e82, 2023.
- ALMEIDA, F. De et al. Statistical data on sporotrichosis; analysis of 344 cases. *An. bras. Derm. Sif.*, v. 30, n. 1, 1955.
- ALMEIDA-PAES, R et al. Phenotypic Characteristics Associated with Virulence of Clinical Isolates from the *Sporothrix* Complex. *Biomed Res. Int*, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4417584/>. Acesso em: 26 de mai. 2024.
- ALMEIDA-PAES, R. et al. Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* Is Associated with Atypical Clinical Presentations. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 8, n. 9, p. e3094, 18 set. 2014.
- ARRILLAGA-MONCRIEFF, I. et al. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 15, n. 7, p. 651-655, 2009.
- BARROS, M. B. et al. Sporotrichosis: development and challenges of an epidemic. *Revista Panamericana de Salud Publica= Pan American Journal of Public Health*, v. 27, n. 6, p. 455-460, 2010.
- BARROS, M. B. L. et al. An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. *Epidemiology and Infection*, v. 136, n. 9, p. 1192-1196, 21 nov. 2007.

BARROS, Mônica Bastos de Lima et al. 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.

BENNETT, J. E. Agentes antifúngicos. In: GILMAN, A. G.; GOODMAN, A. G. (ed.). Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara-Koogan, 2001. p. 977-997.

BENTO, Aurélio de Oliveira. Propagação da esporotricose zoonótica causada por *sporothrix brasiliensis* em direção à região nordeste do Brasil. 2021. 64f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2021.

BITTENCOURT, Amanda Azevedo et al. A neglected disease. Human sporotrichosis in a densely populated urban area in São Paulo, Brazil: clinical-epidemiological and therapeutic aspects. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, n. 2, p. 739-748, 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. 217 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. – 5. ed. rev. e atual. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022

2737

BRILHANTE, R. S. N; *et al.* Antifungal susceptibility of *Sporothrix schenckii* complex biofilms. *Med Mycol*, v. 56, n. 3, p. 297-306, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595275/>. Acesso em: 28 de mai. 2024

BRILHANTE, Raimunda Sâmia Nogueira et al. In vitro inhibitory activity of terpenic derivatives against clinical and environmental strains of the *Sporothrix schenckii* complex. *Sabouraudia*, v. 53, n. 2, p. 93-98, 2014.

CAVALCANTE, Hellen Thawane Martins et al. Óleos essenciais no tratamento de dermatozoonoses—uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 17, p. e144101724180-e144101724180, 2021.

CHAKRABARTI, Arunaloke et al. Global epidemiology of sporotrichosis. *Sabouraudia*, v. 53, n. 1, p. 3-14, 2014.

CORTES, G. F.; PIERRE, M. B. R. Potenciais antifúngicos de origem natural para o tratamento da esporotricose felina. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 5, p. e6513545782, 18 maio 2024.

COLOMBO, Salene Angelini et al. Emergence of zoonotic sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis* in Minas Gerais, Brazil: A molecular approach to the current animal disease. *Mycoses*, v. 66, n. 10, p. 911-922, 2023.

Cruz LCH, Complexo *Sporothrix schenckii*. Revisão de parte da literatura e considerações sobre o diagnóstico e a epidemiologia. *Vet. e Zootec.* 2013; 20 (Edição Comemorativa): 08-28.

DE BEER, Z. Wilhelm; DUONG, Tuan A.; WINGFIELD, Michael J. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship. *Studies in mycology*, v. 83, n. 1, p. 165-191, 2016.

DOS SANTOS, Amanda Ribeiro et al. Emergence of zoonotic sporotrichosis in Brazil: a genomic epidemiology study. *The Lancet Microbe*, 2024.

DOS SANTOS, Júlio Róger Evangelista; DA FONSECA CASTELUBER, Marisa Cristina. Citrus limon, *Melaleuca alternifolia* e *Psidium guajava* como inibidores naturais de *Sporothrix schenckii*. *Uningá Review*, v. 35, p. eRUR3520-eRUR3520, 2020.

ETCHECOPAZ, A et al. *Sporothrix brasiliensis* : uma revisão de um patógeno fúngico emergente na América do Sul, sua doença relacionada, apresentação e disseminação na Argentina. *Journal Fungi*, v. 7, n. 3, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7996880/#B54-jof-07-00170>. Acesso em: 28 de mai. 2024

ETCHECOPAZ, Alejandro et al. *Sporothrix brasiliensis*: a review of an emerging South American fungal pathogen, its related disease, presentation and spread in Argentina. *Journal of Fungi*, v. 7, n. 3, p. 170, 2021.

EUDES FILHO, João et al. A novel *Sporothrix brasiliensis* genomic variant in Midwestern Brazil: evidence for an older and wider sporotrichosis epidemic. *Emerging microbes & infections*, v. 9, n. 1, p. 2515-2525, 2020.

2738

FALCÃO, Eduardo Mastrangelo Marinho et al. Hospitalizações e óbitos relacionados à esporotricose no Brasil (1992-2015). *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, p. e00109218, 2019.

FRANCESCONI, G. et al. Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., Oxford*, v. 23, n. 11, p. 1273-1276, 2009.

Gremião, Isabella. et al., Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Brazilian Journal of Microbiology* (2021) 52:107-124

GROTTE, M.; YOUNGER, B. Sporotrichosis associated with sphagnum moss exposure. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, v. 105, n. 1, p. 50-51, 1981.

HEKTOEN, Ludvig; 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.

HERNÁNDEZ-CASTRO, Rigoberto et al. Epidemiology of clinical sporotrichosis in the Americas in the last ten years. *Journal of Fungi*, v. 8, n. 6, p. 588, 2022.

JACOBSON, E. S. Papéis patogênicos para melaninas fúngicas. *Revisões de Microbiologia Clínica*, v. 13, n. 4, p. 708-717, 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC88958/>. Acesso em: 28 de mai, 2024

KAUFFMAN, C. A. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, Chicago, v. 45, p. 1255-1265, 2007.

KOVARIK, Carrie L.; NEYRA, Edgar; BUSTAMANTE, Beatriz. Evaluation of cats as the source of endemic sporotrichosis in Peru. *Medical mycology*, v. 46, n. 1, p. 53-56, 2008.

KUME, Joelma Évelin Pereira *et al.* Atividade antifúngica de óleos essenciais in natura e ozonizados sobre o agente etiológico da esporotricose. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 12, n. 3, p. 126-135, 2021.

KWON-CHUNG, K. June; BENNETT, John Eugene. *Medical mycology*. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 34, p. 504-504, 1992.

LAZZARINI, Jordana de Abreu. AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA, POTENCIAL ANTIFÚNGICO, ANTIOXIDANTE E CITOTÓXICO DE *Pimenta pseudocaryophyllus* (Gomes) Landrum (Myrtaceae). 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2015.

LACAZ, C. S *et al.* Guia para identificação: fungos, actinomicetos, algas de interesse médico. São Paulo: SARVIER, 445p, 1998. Acesso em: 28 de mai. 2024.

Lima, R. M. Óleos essenciais como alternativa inovadora para o tratamento da esporotricose (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, Brasil. 2017.

LOPES-BEZERRA, L. M. *Sporothrix schenckii* Cell Wall Peptidorhamnomannans. *Front Microbiol*, v. 243, n. 2, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3243909/>. Acesso em: 28 de mai. 2024.

LUTZ, Adolpho; SPENDORE, Alffonso. Sobre uma micose observada em homens e ratos: contribuição para o conhecimento das assim chamadas esporotricoses. *Revista Médica de São Paulo*, v. 21, p. 443-450, 1907.

MACÊDO-SALES, P.A; *et al.* Coinfecção de felinos domésticos por *Sporothrix brasiliensis* distinto na área hiperendêmica de esporotricose brasileira. *Geneta Fúngica. Biol*, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325170/>. Acesso em: 28 de mai. 2024

MCGUINNESS, Sarah L. *et al.* Epidemiological investigation of an outbreak of cutaneous sporotrichosis, Northern Territory, Australia. **BMC infectious diseases**, v. 16, p. 1-7, 2015.

MARIMON, Rita *et al.* *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *Journal of clinical microbiology*, v. 45, n. 10, p. 3198-3206, 2007.

MATOS, C. B. Utilização de extrato hidroalcoólico e óleo essencial de *Origanum vulgare* com associações no tratamento da esporotricose experimental por *Sporothrix brasiliensis*. Tese (doutorado)- Universidade Federal De Pelotas, Sanidade Animal, Pelotas, p. 64, 2018

OLIVEIRA, L. C. Caracterização molecular e expressão fenotípica da enzima urease de *Sporothrix brasiliensis*. Dissertação (mestrado)- pesquisa clínica em doenças infecciosas, Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas, Rio de Janeiro, p. 91, 2016.

OLIVEIRA, M. M. E; *et al.* A case of sporotrichosis caused by different *Sporothrix brasiliensis* strains: mycological, molecular, and virulence analyses. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, v. 114, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6804372/>. Acesso em: 28 de mai. 2024

OLIVEIRA, Manoel Marques Evangelista *et al.* Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia*, v. 172, p. 257-267, 2011.

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 92, n. 5, p. 606-620, 2017.

PIRES, C. Revisão de literatura: esporotricose felina / Feline sporotrichosis: a literature review / Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP / Journal of Continuing Education in Animal Science of CRMV-SP. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária, v. 15, n. 1, p.16-23, 2017.

PUPO, J. A. Frequencia da sporotricose em São Paulo. *Ann. Paulistas Med. Cirurgia*, v. 8, p. 53-68, 1917.

RABELLO, Vanessa Brito Souza *et al.* The historical burden of sporotrichosis in Brazil: a systematic review of cases reported from 1907 to 2020. *Brazilian journal of microbiology*, v. 53, n. 1, p. 231-244, 2022. 2740

RAMIREZ SOTO, Max Carlos. Sporotrichosis: the story of an endemic region in Peru over 28 years (1985 to 2012). *PloS one*, v. 10, n. 6, p. e0127924, 2015.

RODRIGUES, Anderson Messias *et al.* Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS neglected tropical diseases*, v. 7, n. 6, p. e2281, 2013.

RODRIGUES, Anderson Messias; DE HOOG, Sybren; DE CAMARGO, Zoilo Pires. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Medical Mycology*, v. 51, n. 4, p. 405-412, 2013.

RODRIGUES, Anderson Messias *et al.* Current progress on epidemiology, diagnosis, and treatment of sporotrichosis and their future trends. *Journal of Fungi*, v. 8, n. 8, p. 776, 2022.

Sales, Ana Lúcia Galvão. Epidemiologia da esporotricose animal e humana no município de Salvador - BA. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) – Instituto Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz, Salvador, 2021.

Santos, Zênia Monteiro Guedes dos Vigilância da Esporotricose Humana no Brasil: uma contribuição para formulação da política pública / Zênia Monteiro Guedes dos Santos. – Brasília: Fiocruz, 2019.

SOUZA, Jéferson Luiz Silva de et al. Atividade in vitro do óleo de girassol e do óleo de girassol ozonizado sobre *Sporothrix* spp. 2022.

SPRUIJTENBURG, Bram et al. *Sporothrix brasiliensis* genotyping reveals numerous independent zoonotic introductions in Brazil. *Journal of Infection*, v. 86, n. 6, p. 610-613, 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. *J. Am. Acad. Dermatol.*, St. Louis, v. 43, n. 4, p. 691-697, 2000.

Waller, S. B. Potencial anti-*Sporothrix* spp. de plantas da família lamiaceae (Dissertação de mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Porto Alegre. 2015

Waller, S. B., Madrid, I. M., Cleff, M. B., Santin, R., Freitas, R. A., Meireles, M. C. A. & Mello, J. R. B. Effects of essential oils of *Rosmarinus officinalis* Linn. and *Origanum vulgare* Linn. from different origins on *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* complex. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 68(4), 991-999.

XAVIER, M. O; et al. *Sporothrix brasiliensis*: Epidemiology, Therapy, and Recent Developments. *Journal of fungi*, v. 13, n. 9, p. 921, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10532502/> . Acesso em: 26 de mai. 2024.

ZHAO, Ming-dan et al. Morphological and physiological comparison of taxa comprising the *Sporothrix schenckii* complex. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, v. 16, n. 11, p. 940, 2015.

ZHOU, Xun et al. Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Fungal Diversity*, v. 66, p. 153-165, 2014.