



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA E BIOLOGIA MOLECULAR
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

FELIPE SOARES ROCHA

**AVALIAÇÃO, *IN VITRO*, DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS
ENCAPSULADOS EM MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA FRENTE A CEPAS
DE *Sporothrix* spp.**

FORTALEZA

2025

FELIPE SOARES ROCHA

AVALIAÇÃO, *IN VITRO*, DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS
ENCAPSULADOS EM MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA FRENTE A CEPAS DE
Sporothrix spp.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante.

FORTALEZA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- R573a Rocha, Felipe Soares.
Avaliação, *in vitro*, de inibidores da bomba de prótons encapsulados em micropartículas de quitosana frente a cepas de *Sporothrix* spp. / Felipe Soares Rocha. – 2025.
55 f. : il. color.
- Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, 3, Fortaleza, 2025. Orientação: Profa. Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante.
1. Esporotricose. 2. Reposicionamento de Fármacos. 3. Antifúngicos. 4. Microtecnologia. I.
Título.

CDD

FELIPE SOARES ROCHA

AVALIAÇÃO, *IN VITRO*, DE INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS
ENCAPSULADOS EM MICROPARTÍCULAS DE QUITOSANA FRENTE A CEPAS DE
Sporothrix spp.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Biotecnologia do Centro de Ciências da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante.

Aprovada em: __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Raimunda Sâmia Nogueira Brilhante (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof.^a Dra. Daniele de Oliveira Bezerra de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Me. Alanna Mayara Soares de Sousa
Universidade Federal do Ceará (UFC)

À minha mãe, pelo apoio incondicional.
À minha família, por tornar este momento possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Universidade Federal do Ceará (UFC) pelo suporte estrutural e financeiro essenciais à realização deste trabalho.

Registro minha gratidão ao *One Health Microbiology Laboratory* pela infraestrutura que viabilizou o desenvolvimento do estudo. À professora Sâmia, minha gratidão pela orientação valiosa e disponibilidade. Aos membros do laboratório, obrigada pelo acolhimento caloroso desde o primeiro dia e pelo conhecimento compartilhado. Sobretudo, àqueles que me acompanharam de perto, agradeço pela paciência e carinho na hora de ensinar. Obrigada por contribuírem para meu crescimento acadêmico e por me inspirarem a evoluir.

Agradeço ao corpo docente do curso de Biotecnologia pelos ensinamentos fundamentais à minha formação acadêmica, especialmente aos professores inspiradores que despertaram meu interesse pela pesquisa científica. Meus agradecimentos também aos coordenadores, técnicos, porteiros, zeladores e demais funcionários da universidade.

Aos amigos que fiz na graduação, sou imensamente grata pela companhia que tornou esta caminhada mais leve. Agradeço por me fazerem ter gosto pelo curso e por me influenciarem a participar mais ativamente da universidade. As amizades que eu cultivei no curso vão ser mantidas por muito tempo e os momentos vividos serão eternizados na minha memória. Aos meus amigos de outros cursos e de fora da universidade, por serem minha válvula de escape.

À minha família, agradeço pela base estável e acolhedora, pelo trabalho árduo e esforço contínuo que me proporcionaram uma vida confortável. Às minhas tias e primas, pelo carinho e cuidado. Ao meu pai, pelo suporte. Dedico este trabalho, em especial, à minha mãe, por sempre acreditar em mim e apoiar todas as minhas decisões. Mesmo de longe, sinto seu cuidado e proteção me abençoando e me dando forças para continuar me esforçando.

À minha vó Estér, meu maior exemplo de bondade, espero que esteja orgulhosa de mim.

“Every good thing comes my way”
(Headphones On - Addison Rae)

RESUMO

A esporotricose é uma micose subcutânea que acomete humanos e mamíferos de sangue quente, causada por fungos dimórficos pertencentes ao clado clínico de *Sporothrix* spp.: *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Sporothrix globosa* e *Sporothrix luriei*. A transmissão zoonótica por gatos infectados é particularmente relevante no Brasil, com epidemias registradas principalmente na região Sudeste do país. Nas últimas décadas, observa-se a expansão dessa forma de transmissão para além do território brasileiro. O tratamento atual da esporotricose enfrenta desafios na sua eficácia e implementação, justificando-se a busca por novas estratégias de manejo, como o reposicionamento de fármacos e o uso de compostos naturais. Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), como omeprazol e rabeprazol, amplamente utilizados em distúrbios gastrointestinais, demonstram atividade inibitória comprovada contra fungos patogênicos. A quitosana, produto natural de baixa toxicidade e biodegradável, tem sido empregada na formulação de micropartículas para encapsular moléculas antifúngicas, protegendo-as da degradação e aumentando sua biodisponibilidade. Nesse contexto, este estudo avaliou o potencial antifúngico de micropartículas de quitosana carregadas com omeprazol e rabeprazol (MQOMP e MQRBP, respectivamente) contra 12 cepas do clado clínico de *Sporothrix* spp. Os fungos foram cultivados na forma filamentosa, e as células planctônicas foram submetidas a testes de sensibilidade antifúngica em placas de 96 poços pelo método de microdiluição em caldo, baseado nos protocolos do CLSI. As placas foram incubadas a 35°C por 72 horas e ao final do tempo de crescimento foi realizada a leitura visual para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) capaz de inibir 50%, 80% e 100% do crescimento fúngico. Todas as cepas testadas foram suscetíveis ao omeprazol e rabeprazol encapsulados em micropartículas de quitosana. Os resultados obtidos nos testes com MQOMP e MQRBP variaram de 0,5 a 1 µg/mL e 0,25 a 1 µg/mL para a inibição de 50%, de 1 a 2 µg/mL e 0,5 a 1 µg/mL para a inibição de 80 % e de 2 a 4 µg/mL e 0,5 a 2 µg/mL para a inibição de 100% do crescimento fúngico, respectivamente. A comparação com dados da literatura indica que o encapsulamento em quitosana potencializou a atividade antifúngica dos IBPs, mostrando uma redução significativa da CIM contra *Sporothrix* spp. Este trabalho fundamenta novas abordagens terapêuticas promissoras para o controle da esporotricose e é pioneiro na investigação do encapsulamento de IBPs em quitosana para potencializar a ação antifúngica.

Palavras-chave: Esporotricose; Reposicionamento de Fármacos; Antifúngicos; Microtecnologia.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis that affects humans and warm-blooded mammals, caused by dimorphic fungi belonging to the *Sporothrix* spp. clinical clade: *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Sporothrix globosa*, and *Sporothrix luriei*. Zoonotic transmission by infected cats is particularly relevant in Brazil, with recorded outbreaks primarily in the country's Southeast region. In recent decades, this mode of transmission has been observed to expand beyond Brazilian borders. Current sporotrichosis treatment faces challenges in efficacy and implementation, justifying the search for new management strategies, such as drug repurposing and the use of natural compounds. Proton pump inhibitors (PPIs), such as omeprazole and rabeprazole, widely used for gastrointestinal disorders, have demonstrated proven inhibitory activity against pathogenic fungi. Chitosan, a natural, low-toxicity, and biodegradable product, has been used in the formulation of microparticles to encapsulate antifungal molecules, protecting them from degradation and increasing their bioavailability. In this context, this study evaluated the antifungal potential of chitosan microparticles loaded with omeprazole and rabeprazole (MQOMP and MQRBP, respectively) against 12 strains of the *Sporothrix* spp. clinical clade. The fungi were cultured in filamentous form, and planktonic cells were subjected to antifungal susceptibility testing in 96-well plates using the broth microdilution method, following CLSI protocols. The plates were incubated at 35°C for 72 hours, and after the growth period, a visual reading was performed to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) capable of inhibiting 50%, 80%, and 100% of fungal growth. All tested strains were susceptible to omeprazole and rabeprazole encapsulated in chitosan microparticles. The results obtained in the MQOMP and MQRBP assays ranged from 0.5 to 1 µg/mL and 0.25 to 1 µg/mL for 50% inhibition, 1 to 2 µg/mL and 0.5 to 1 µg/mL for 80% inhibition, and 2 to 4 µg/mL and 0.5 to 2 µg/mL for 100% fungal growth inhibition, respectively. Comparison with literature data indicates that chitosan encapsulation enhanced the antifungal activity of PPIs, showing a significant reduction in MIC against *Sporothrix* spp. This study supports promising new therapeutic approaches for sporotrichosis control and is pioneering in investigating the encapsulation of PPIs in chitosan to enhance antifungal action.

Keywords: Sporotrichosis; Drug Repositioning; Antifungal Agents; Microtechnology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição global das espécies de <i>Sporothrix</i>	21
Figura 2 - Incidência da esporotricose no Brasil.	22
Figura 3 - Rotas de transmissão por <i>Sporothrix</i> spp.	24
Figura 4 - Esporotricose cutânea fixa.	26
Figura 5 - Esporotricose linfocutânea.	27
Figura 6 - Esporotricose sistêmica com apresentações cutâneas.	28
Figura 7 - Esporotricose em felino.	29
Figura 8 - Forma filamentosa de <i>Sporothrix</i> spp.	30
Figura 9 - <i>Sporothrix</i> spp. na forma de levedura.	30
Figura 10 - Exame microscópico direto de lesão na pele de felino com esporotricose.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Identificação das espécies e fontes de isolamento das cepas de <i>Sporothrix</i> spp. utilizadas neste estudo.	40
Tabela 2 – Concentração inibitória mínima (CIM) do omeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana frente a <i>Sporothrix</i> spp. na forma filamentosa.....	43
Tabela 3 – Concentração inibitória mínima (CIM) do rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana frente a <i>Sporothrix</i> spp. na forma filamentosa.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
AMB	Anfotericina B
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
ATPase	Adenosina Trifosfatase
BHI	<i>Brain heart infusion</i>
BT2	β -tubulina
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CYP	Citocromo P450
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EF-1 α	Fator de alongação 1 α
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FeLV	Vírus da Leucemia Felina
FIV	Vírus da Imunodeficiência Felina
GM/MS	Gabinete do Ministro do Ministério da Saúde
GMS	<i>Grocott Methenamine Silver stain</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
IBPs	Inibidores da bomba de prótons
ITC	Itraconazol
ITS	<i>Internal Transcribed Spacer</i>
KOH	Hidróxido de potássio
M	Molar
MALDITOF	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight</i>
mg	Miligrama
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
mL	Mililitro
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MOPS	Ácido 3-(N-morfolina) propanossulfônico
MQOMP	Micropartículas de quitosana carregadas com omeprazol

MQRBP	Micropartículas de quitosana carregadas com rabeprazol
mRNA	RNA mensageiro
OMP	Omeprazol
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONEHMIC	<i>One Health Microbiology Laboratory</i>
p/v	Peso por volume
PAS	<i>Periodic Acid-Schiff stain</i>
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PPI	Proton Pump Inhibitor
qPCR	PCR quantitativa em tempo real
RBP	Rabeprazol
RCA	<i>Rolling Circle Amplification</i>
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNA	Ácido ribonucleico
RPMI	Meio suplementado de <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
spp	Espécies
SSKI	Solução saturada de iodeto de potássio
UFC	Universidade Federal do Ceará
UFC/mL	Unidade formadora de colônia por mililitro
UV	Ultravioleta
v/v	Volume por volume
µg	Micrograma
µL	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1	<i>Sporothrix</i> spp.	16
2.1.1	<i>Contexto histórico</i>	16
2.1.2	<i>Taxonomia e ecologia</i>	17
2.1.3	<i>Fatores de virulência</i>	19
2.2	Esporotricose	20
2.2.1	<i>Epidemiologia</i>	20
2.2.2	<i>Patogenia</i>	24
2.2.3	<i>Manifestações clínicas</i>	26
2.2.4	<i>Diagnóstico</i>	29
2.2.5	<i>Tratamento</i>	33
2.2.6	<i>Abordagem One Health</i>	34
2.3	Estratégias para o controle das infecções por <i>Sporothrix</i> spp.	35
2.3.1	<i>Inibidores da bomba de prótons (IBPs)</i>	35
2.3.2	<i>Micropartículas de quitosana</i>	36
3	OBJETIVOS	39
3.1	Objetivo geral	39
3.1.1	<i>Objetivos específicos</i>	39
4	METODOLOGIA	40
4.1	Local do estudo	40
4.2	Microrganismos	40
4.3	Antifúngicos e compostos-teste	40
4.4	Preparação da quitosana e do microencapsulamento	41
4.5	Teste de sensibilidade antifúngica	41
5	RESULTADOS	43
5.1	Ensaio de sensibilidade antifúngica de MQOMP	43
5.2	Ensaio de sensibilidade antifúngica de MQRBP	43
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

A esporotricose constitui uma infecção subcutânea causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*. Atualmente, o grupo compreende 70 espécies que são amplamente presentes na natureza em associação com plantas e outros substratos (Machado *et al.*, 2025). No ambiente, os fungos são encontrados na forma saprofítica filamentosa, a 25°C, e para causar infecções em um hospedeiro mamífero, convertem sua morfologia para a forma parasitária de levedura, a 37°C (Rodrigues *et al.*, 2020). É recomendado o uso do termo “clado clínico” ou “clado patogênico” para se referir às espécies *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Sporothrix globosa* e *Sporothrix luriei*, aos quais são frequentemente isoladas de casos de esporotricose. A doença foi documentada em espécies distintas, incluindo humanos, gatos, ratos, cães, cavalos e tatus (Rodrigues *et al.*, 2022).

A esporotricose é a micose subcutânea mais prevalente da América Latina, com áreas hiperendêmicas no Brasil (Matute *et al.*, 2025). Epidemias relacionadas com a transmissão zoonótica da doença ocorrem no país há mais de 20 anos, com epicentro histórico na região Sudeste e expansão dos casos para a região Nordeste e países vizinhos sul-americanos (Xavier *et al.*, 2023). A esporotricose tornou-se de notificação compulsória nacional somente em março de 2025, a partir da portaria GM/MS nº 6734/2025, e por isso permanece como uma doença negligenciada e subnotificada (Brasil, 2025; Machado *et al.*, 2025).

A infecção inicia-se pela inoculação dos conídios de *Sporothrix* spp. através de lesões traumáticas na pele. A transmissão pode ocorrer via sapronótica, por meio do contato com matéria orgânica em decomposição, solo ou plantas contaminadas e afeta, principalmente, trabalhadores ocupacionais, como agricultores e jardineiros (Chakrabarti *et al.*, 2015). A outra rota de transmissão acontece pela via zoonótica, através de arranhões, mordidas ou contato com exsudatos de lesões cutâneas de animais infectados, com destaque para os gatos domésticos, afetando veterinários e tutores de pets (Valdez *et al.*, 2023).

As manifestações clínicas variam de formas cutâneas localizadas e linfocutâneas a formas sistêmicas disseminadas, quando atingem a corrente sanguínea (Sharma; Sharma; Sharma, 2022). A escolha da terapia antifúngica é baseada no quadro clínico e estado imunológico do paciente, recomenda-se o uso de itraconazol e/ou iodeto de potássio para o tratamento de formas cutâneas e linfocutâneas, terbinafina, como antifúngico alternativo, e anfotericina B, para casos mais severos e disseminados da doença (Orofino-Costa *et al.*, 2017). Entretanto, casos recidivos e falhas terapêuticas em tratamentos com esses antifúngicos clássicos já foram relatados, devido a expressão de fatores de virulência e à aquisição de genes

de resistência (Waller *et al.*, 2020). Assim, existe a necessidade de introduzir terapias alternativas para aumentar as possibilidades de tratamento, como o reposicionamento de fármacos e o uso de compostos naturais, ambos com potencial antifúngico (Gremião *et al.*, 2022)

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), como o omeprazol (OMP) e o rabeprazol (RBP), são medicamentos utilizados para o tratamento de distúrbios de secreção de ácidos gastrointestinais (Katzung; Vanderah, 2023). Além das funções gástricas, também são capazes de modular a melanogênese (Brilhante *et al.*, 2019), fator de virulência presente em microrganismos e apresentam atividade *in vitro* contra fungos patogênicos (Gao *et al.*, 2024), como demonstrado recentemente em um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa (Nobre *et al.*, 2024). Os IBPs surgem como uma alternativa para superar a resistência antifúngica, embora os fármacos apresentem baixa solubilidade em água e sejam suscetíveis a deterioração por ácidos (Al-Mukhtar *et al.*, 2011).

A quitosana é um biopolímero obtido da desacetilação parcial da quitina que apresenta atividade antifúngica. Além disso, tem sido utilizada como carreador para o encapsulamento e liberação controlada de fármacos, devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade (Oliveira *et al.*, 2017). As micropartículas de quitosana têm propriedades que permitem o aumento da solubilidade em água e biodisponibilidade dos fármacos carregados, configurando um mecanismo promissor para encapsular antifúngicos para potencializar sua ação (Verlee *et al.*, 2017).

Contudo, não há estudos *in vitro* que realizem testes de encapsulamento de IBPs em micropartículas de quitosana com o objetivo de potencializar a ação antifúngica contra cepas de *Sporothrix* spp.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 *Sporothrix* spp.

2.1.1 Contexto histórico

A esporotricose foi descrita primeiramente por Benjamin R. Schenck em 1898, após o isolamento e caracterização do agente a partir de lesões nos dedos de um paciente tratado no Hospital John Hopkins, nos EUA (Schenck, 1898). Em 1900, os pesquisadores Hektoen e Perkins relataram o segundo caso da doença, e denominaram o achado com o binômio *Sporothrix schenckii* (Hektoen; Perkins, 1900), embora não tivesse a validação de outros pesquisadores da época, que classificaram a descoberta de Schenck no gênero *Sporotrichum* (*Basidiomycota: Polyporales*) (Rodrigues *et al.*, 2020). Somente em 1962, *Sporothrix* spp. passou a ser reconhecido como um gênero diferente de *Sporotrichum*, obtendo aceitação pela comunidade científica (Carmichael, 1962).

No Brasil, a esporotricose foi descrita pela primeira vez em 1907 por Adolfo Lutz e Alfonso Splendore a partir do isolamento do microrganismo da mucosa oral de ratos do sistema de esgoto da cidade de São Paulo. Os autores concluíram que as infecções nos tecidos do hospedeiro ocorrem pela introdução do agente através de mordidas (rato-rato), o que foi essencial para destacar o potencial da doença em animais e criar a base para investigações futuras (Lutz; Splendore, 1907).

Historicamente, os casos de esporotricose são marcados pelo surgimento de surtos e epidemias. A epidemia mais famosa ocorreu entre 1938 e 1949 em uma mina de ouro em Witwatersrand, África do Sul, em que mais de 3000 mineiros nativos Bantu foram infectados por propágulos de *Sporothrix* spp. presentes no solo e em estruturas de madeira (Dangerfield; Gear, 1941; Helm; Berman, 1947). Os reportes na África do Sul foram imprescindíveis para compreender o caráter ocupacional da doença (Pijper; Pullinger, 1927).

O primeiro caso mundial de esporotricose transmitida por animal (gato-humano) ocorreu em Nova Iorque em 1952 (Singer; Muncie, 1952). No Brasil, o primeiro caso de transmissão da doença por felino foi descrito na década de 1950 por Floriano de Almeida e colaboradores na forma de surtos esporádicos em São Paulo (Almeida *et al.*, 1955).

Entre as décadas de 1950 e 1990 havia baixa frequência de casos de transmissão por animais (zoonose) no Brasil, porém, a partir de 1998 observou-se o surgimento de epidemias na região Sudeste. A primeira e mais importante delas aconteceu na Região

Metropolitana do Rio de Janeiro como epicentro (Barros *et al.*, 2004), estendendo-se por cerca de 20 anos (Boechat *et al.*, 2022).

Nos anos posteriores, houve uma expansão da esporotricose pelas regiões Sudeste e Sul do Brasil, representando casos em felinos e transmissão zoonótica (Gremião *et al.*, 2020a; Bento *et al.*, 2021). No Nordeste brasileiro, a doença foi relatada a partir de 1997 em Pernambuco e Alagoas e, com o passar dos anos, tem se registrado a emergência de *S. brasiliensis* por outros estados do Brasil e em países da América do Sul (Rodrigues *et al.*, 2022).

Somente em março de 2025, a esporotricose tornou-se de notificação nacional obrigatória, após a inclusão na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública a partir da portaria GM/MS nº 6734/2025 (Brasil, 2025). A inclusão na lista pode auxiliar na avaliação do cenário epidemiológico do país e ajudar a construir políticas públicas assertivas para o controle da doença (Gov, 2025; Machado *et al.*, 2025)

2.1.2 Taxonomia e ecologia

O gênero *Sporothrix* pertence ao Reino *Fungi*, filo *Ascomycota*, classe *Sordariomycetes*, ordem *Ophiostomatales* e família *Ophiostomataceae*. Atualmente compreende 70 espécies, incluindo patógenos de humanos e insetos, além de espécies ambientais não patogênicas (Machado *et al.*, 2025). Filogeneticamente, são comparáveis a fungos fitopatogênicos dentro dos *Ophiostomatales*, contudo, não há evidências que as espécies de *Sporothrix* causem doenças em plantas (Chakrabarti *et al.*, 2015). Desde 2020, 16 novas espécies foram descritas, muitas associadas a árvores, matéria orgânica em decomposição, insetos e plantas (Machado *et al.*, 2025).

Podem crescer no ambiente (25–30°C) na forma filamentosa, em associação com plantas, espinhos e madeira em decomposição, ou podem alternar para a forma de levedura na temperatura corporal de hospedeiros homeotérmicos (37–39°C). Essa característica configura o dimorfismo térmico, sendo compartilhada com as espécies do gênero e é crucial para a patogenicidade e expressão dos fatores de virulência do fungo (Bonifaz *et al.*, 2015).

A taxonomia do gênero é desafiadora, devido a marcante sobreposição de traços fenotípicos (Rodrigues *et al.*, 2020). Anteriormente, considerava-se que as espécies de *Sporothrix* e *Ophiostoma* pertenciam à mesma linhagem monofilética, porém, os gêneros foram divididos em 2016 por Beer *et al.*, e *Sporothrix* spp. passou a constituir espécies presentes no

ambiente em associação com plantas/insetos e espécies que causam doenças em animais, incluindo humanos (Beer *et al.*, 2016).

Embora seja um gênero essencialmente ambiental e saprófito, algumas espécies adquiriram a capacidade de infectar hospedeiros homeotérmicos, causando a esporotricose. Até 2007, considerava-se que a doença era causada apenas por *S. schenckii*, porém, através da análise molecular filogenética, Marimon *et al.* (2007) evidenciaram a existência de espécies crípticas: organismos que parecem idênticos morfológicamente, porém possuem diferenças genéticas significativas (Machado *et al.*, 2025).

A partir das análises da sequência multilocus de isolados de *S. schenckii*, foram identificadas 8 linhagens genéticas distintas: *S. schenckii* sensu stricto, *S. brasiliensis*, *S. globosa* e *S. luriei*, que representam as principais espécies isoladas de casos de esporotricose, e *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix pallida*, *Sporothrix chilensis* e *Sporothrix humicola*, causadores de infecções ocasionais em mamíferos. (Boechat *et al.*, 2022; Bento *et al.*, 2021).

As espécies clinicamente relevantes foram inicialmente agrupadas no "complexo *Sporothrix schenckii*" (Rodrigues; de Hoog; de Camargo, 2013), definido como um clado monofilético de espécies crípticas com relevância clínica equivalente (de Hoog *et al.*, 2015). Entretanto, a partir de estudos filogenéticos, foram observadas diferenças significativas na morfologia, fisiologia, genética, epidemiologia, virulência e suscetibilidade antifúngica entre os componentes do complexo, o que levaram ao abandono desse conceito (Machado *et al.*, 2025).

Atualmente, recomenda-se o uso dos termos "clado clínico" ou "clado patogênico" para as espécies frequentemente isoladas de casos de esporotricose, em ordem decrescente de virulência: *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. luriei*. (Rodrigues *et al.*, 2022). São raramente isoladas na natureza, provavelmente devido à sua baixa concentração em amostras ambientais, e as suas distribuições geográficas são conhecidas principalmente através de casos clínicos (Rodrigues *et al.*, 2020). As espécies *S. schenckii* e *S. globosa* são as mais prevalentes no mundo e estão associadas com infecções adquiridas na natureza. Enquanto que, *S. brasiliensis* é responsável pela maioria dos casos de esporotricose por transmissão animal, e *S. luriei* não possui papel importante na transmissão, com relatos apenas em alguns países (Fuchs *et al.*, 2024).

As outras espécies são classificadas no "clado ambiental" e compreendem microrganismos associados com vários substratos (solo, matéria orgânica em decomposição, insetos e plantas). As espécies ambientais são responsáveis por infecções ocasionais com moderado potencial patogênico em mamíferos (Rodrigues *et al.*, 2022), e são distribuídas em

cinco complexos principais: *Sporothrix candida*, *Sporothrix gossypina*, *Sporothrix inflata*, *S. pallida* e *Sporothrix stenoceras* (Machado *et al.*, 2025).

A esporotricose pode ser causada por agentes de fora do clado clínico. Espécies do complexo *S. pallida* (*S. chilensis*, *S. mexicana*, *S. pallida*) são identificadas como agentes de doença subcutânea crônica em humanos, com manifestações clínicas consistentes com a esporotricose clássica, porém com menor patogenicidade (Matute *et al.*, 2025). Notavelmente, existem relatos de infecções em gatos domésticos por *S. humicola* (Machado *et al.*, 2025). Recentemente, Kidd *et al.* (2025) descreveram *Sporothrix davidellisii* (complexo *S. pallida*), isolado de uma lesão subcutânea em um gato na Austrália.

2.1.3 Fatores de virulência

As espécies de *Sporothrix* expressam diversos fatores de virulência essenciais para o estabelecimento da infecção no hospedeiro e que conferem proteção ao fungo e reduzem a eficácia de antifúngicos. Entre esses fatores, estão a expressão de adesinas, capacidade de formar biofilmes, dimorfismo, termotolerância e mecanismos de evasão imune (Gómez-Gaviria; Martínez-Álvarez; Mora-Montes, 2023).

A adesão celular é uma característica importante de virulência, pois auxilia na colonização da matriz extracelular e disseminação nos tecidos do hospedeiro, e é realizada por adesinas especiais como a glicoproteína Gp70 (3-carboximuconato ciclase 60-70 kDa), a Hsp60 e a não caracterizada Pap1 (García-Carnero; Martínez-Álvarez, 2022).

Os biofilmes são comunidades microbianas que aderem a superfícies bióticas ou abióticas e são cruciais para a patogenicidade do fungo, conferindo proteção contra estresses ambientais, resistência a metabólitos químicos e capacidade de evadir os mecanismos imunes do hospedeiro. São constituídos por uma matriz extracelular polimérica associada com uma malha de hifas e permeada por canais de água que facilitam o transporte de nutrientes (Costa-Orlandi *et al.*, 2017). As espécies de *Sporothrix* são capazes de formar biofilmes estruturados *in vitro*. Essa característica pode também diminuir a suscetibilidade dos fungos a agentes antifúngicos, como azóis e anfotericina B, uma vez que a matriz extracelular atua como uma barreira física que impede o acesso aos alvos celulares microbianos, prejudicando, assim, o tratamento das infecções (Brilhante *et al.*, 2017; Sánchez-Herrera *et al.*, 2020).

Outros fatores de virulência importantes para a patogenicidade em *Sporothrix* spp. são o dimorfismo térmico e a termotolerância, que permitem a adaptação ao hospedeiro de

sangue quente (Gómez-Gaviria *et al.*, 2023). São características de virulência diferenciais entre as espécies, sendo associadas com formas graves e disseminadas da esporotricose e são facilitadas por proteínas como Hsp90, associado com a resposta ao choque térmico, Sscmk1 e DRK1, que atuam na alternância morfológica (García-Carnero; Martínez-Álvarez, 2022).

As espécies de *Sporothrix* são capazes de se esquivar das respostas imunes do hospedeiro através de múltiplas estratégias, como a secreção de enzimas hidrolíticas (proteases, lipases, fosfolipases e hemolisinas), que contribuem para a invasão de tecidos, e a produção de vesículas extracelulares, para o transporte de moléculas pela parede celular (Gómez-Gaviria *et al.*, 2023). Algumas proteínas expressas na fase leveduriforme são associadas com a evasão imune, uma das mais relevantes é a aminopeptidase I que enfraquece as defesas em mamíferos e atua na secreção de fatores tóxicos (García-Carnero; Martínez-Álvarez, 2022). Além disso, a produção de melanina na parede celular mascara o fungo das defesas do hospedeiro e o protege contra estresse oxidativo e radiação UV e confere resistência a antifúngicos e à fagocitose. (Almeida-Paes *et al.*, 2016).

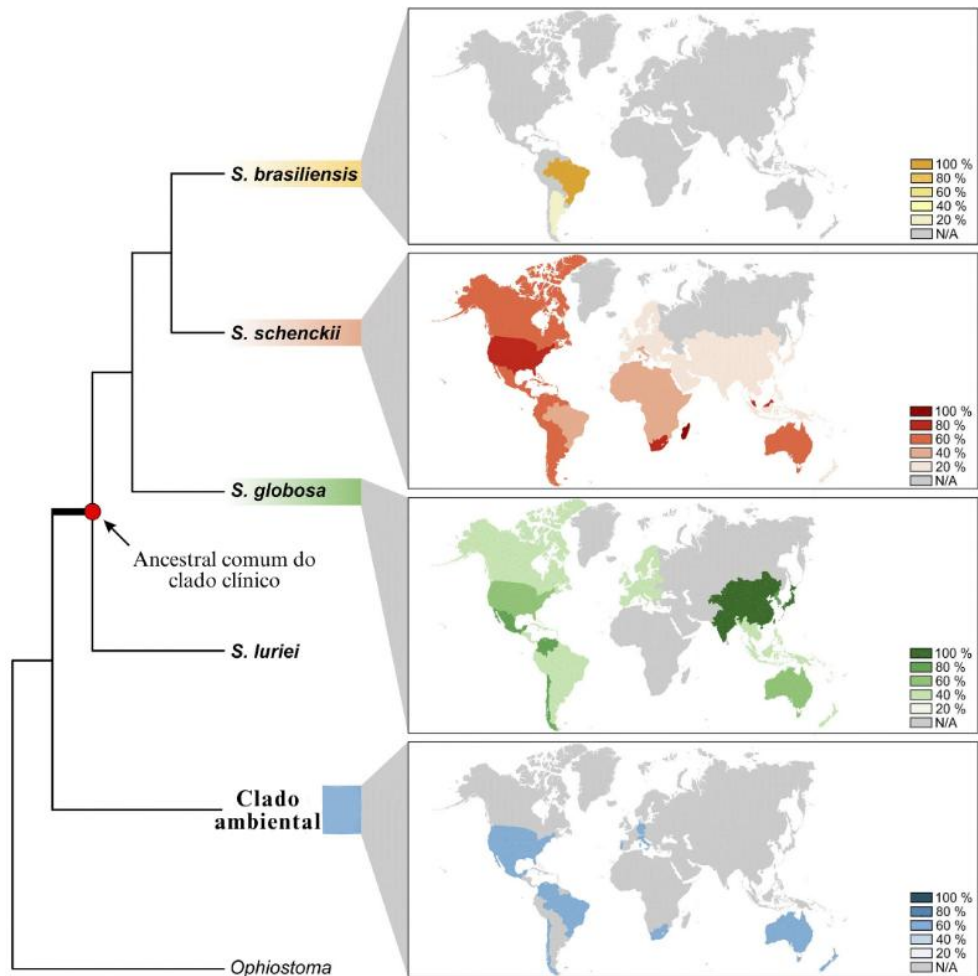
S. brasiliensis destaca-se como a espécie mais virulenta do clado clínico pela expressão combinada de múltiplos fatores de virulência: termotolerância, capacidade de formação de biofilmes e evasão imune, amparados por uma parede celular robusta. Esses fatores lhe conferem vantagem adaptativa e patogênica sobre as outras espécies de *Sporothrix* (Gómez-Gaviria *et al.*, 2023).

2.2 Esporotricose

2.2.1 Epidemiologia

A esporotricose possui distribuição cosmopolita com incidências heterogêneas e ocorre, principalmente, em áreas de clima tropical e subtropical. A distribuição das espécies no globo pode variar de acordo com fatores biogeográficos, como temperatura, umidade relativa e perfil populacional de hospedeiros. Entretanto, observa-se a dominância regional por um agente específico (Figura 1) (Zhang *et al.*, 2015).

Figura 1 - Distribuição global das espécies de *Sporothrix*.



Fonte: traduzido de Rodrigues *et al.* (2020).

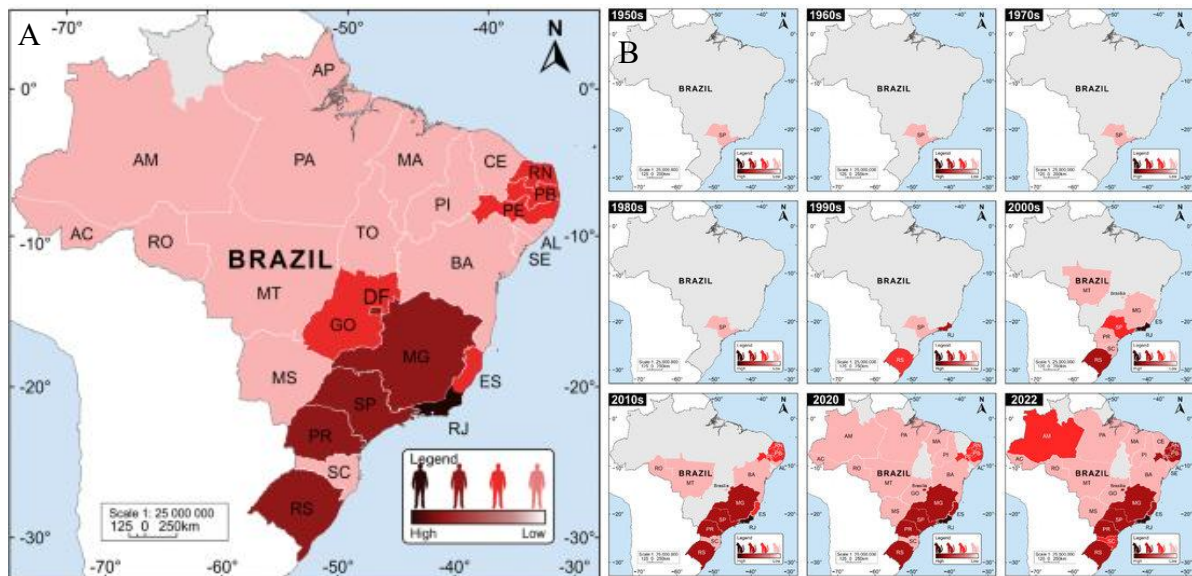
Na Ásia prevalecem infecções por *S. globosa* adquiridas no ambiente (saprognose), com focos principais no Japão, China, Índia e Malásia, que apresenta elevados níveis de transmissão zoonótica por *S. schenckii*. No continente africano, a transmissão sapronótica é causada por *S. schenckii*, com poucos casos em animais, ocorrendo principalmente em Madagascar, Zimbábue, Nigéria e Sudão. Já na América do Norte, *S. schenckii* é o principal agente etiológico, com forte aspecto ocupacional nos Estados Unidos, afetando jardineiros e agricultores. *S. brasiliensis*, no entanto, é endêmico na América do Sul (Rodrigues *et al.*, 2020).

A esporotricose ocorre em áreas hiperendêmicas na América latina (Brasil, Uruguai, Peru e Venezuela), que registram incidências de 48-98/100.000 habitantes (Matute *et al.*, 2025; Zhang *et al.*, 2015). As infecções causadas por *S. schenckii* e *S. globosa* são comuns na maioria dos países (Zhang *et al.*, 2015). No Brasil, contudo, predomina a transmissão da esporotricose por gatos infectados com *S. brasiliensis*. Embora *S. schenckii*, *S. globosa* e até *S.*

luriei causem infecções no Brasil, via sapronótica ou zoonótica, essas são significativamente menos relevantes (Boechat *et al.*, 2022).

A esporotricose está documentada em todos os estados brasileiros e no Distrito Federal (Bento *et al.*, 2021), com casos em felinos e surtos zoonóticos na região Sudeste ocorrendo nos últimos 30 anos (Figura 2B), com epicentro histórico no Rio de Janeiro. Os dados provenientes do Instituto Evandro Chagas de Doenças Infecciosas e da Fundação Oswaldo Cruz registraram aproximadamente 5000 casos em humanos de 1998 a 2015, e 5113 casos em felinos de 1998 a 2018 (Boechat *et al.*, 2022).

Figura 2 - Incidência da esporotricose no Brasil.



Legenda: A. Incidência de esporotricose humana no Brasil em 2019. B. Evolução temporal de casos felinos no Brasil entre 1950 e 2022. Fonte: A. Rodrigues *et al.* (2020). B. Rodrigues *et al.* (2022).

Nos últimos anos, foram registrados surtos de transmissão zoonótica na região Nordeste (Figura 2A), principalmente, nos estados de Pernambuco, Paraíba, Bahia, Rio Grande do Norte e Alagoas (de Castro Pires *et al.*, 2024; Bento *et al.*, 2021; do Monte-Alves *et al.*, 2020; Valeriano *et al.*, 2020). Nos surtos ocorridos na região metropolitana do Recife, acredita-se que uma das causas da disseminação da doença é o abandono de animais doentes nas ruas dos municípios vizinhos (Silva *et al.*, 2018). O primeiro caso de esporotricose felina no estado do Ceará, causado por *S. brasiliensis*, foi descrito em 2023 por Aguiar *et al.* Considera-se que o gato pode ter adquirido a doença em Recife, onde permaneceu uma semana, cerca de 90 dias antes do aparecimento das lesões (Aguiar *et al.*, 2023).

A hipótese central para a expansão de *S. brasiliensis* é o intercâmbio de gatos

infectados, dada a ausência de transmissão direta entre humanos (Rodrigues *et al.*, 2022). Estudos epidemiológicos e moleculares indicam que a dispersão ocorre por efeito fundador: migração de gatos doentes para áreas não expostas previamente a esporotricose, o que gera surtos clonais. O estado do Rio de Janeiro sendo o provável centro de origem, dada a presença regular do seu genótipo característico em outros estados sudestinos, ou mesmo em áreas mais distantes do epicentro, como Pernambuco (Orofino-Costa *et al.*, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) já relatou mais de 11000 casos de infecção por *S. brasiliensis* em humanos no Brasil na última década, listando a esporotricose como uma doença tropical negligenciada (OMS, 2023). Os casos no Brasil permanecem subnotificados, pois a doença só passou a ser de notificação compulsória em março de 2025, além disso, não há dados epidemiológicos oficiais para mensurar a dimensão do problema (Machado *et al.*, 2025).

O cenário epidemiológico atual na América do Sul é marcado pela expansão de *S. brasiliensis* pelo continente, principalmente, na Argentina, Paraguai e Chile (Xavier *et al.*, 2023). Na Argentina, até 2023, foram identificados 30 casos de esporotricose felina e 32 casos em humanos causados por *S. brasiliensis* (Xavier *et al.*, 2023), com surtos zoonóticos ocorrendo recentemente em uma região vizinha ao Brasil (Vizcaychipi *et al.*, 2025). A doença ainda é subnotificada e subestimada no país, visto que a notificação é obrigatória apenas em Buenos Aires, e há poucos dados disponíveis sobre gatos de rua (Etchecopaz *et al.*, 2021).

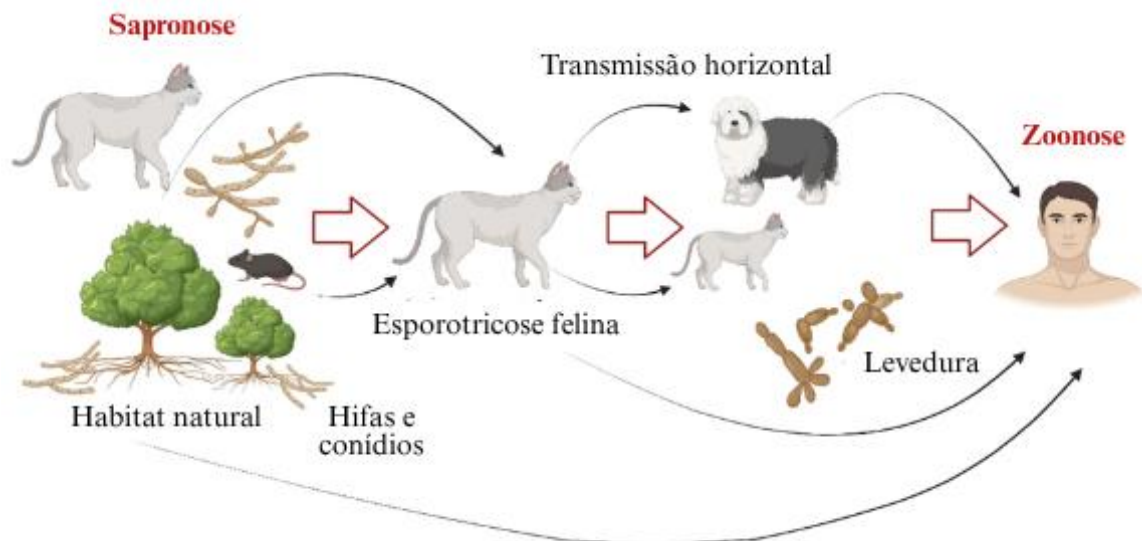
No ano de 2017, no Paraguai, foram registrados casos de esporotricose transmitida por um gato infectado proveniente do Brasil, representando o primeiro caso fora do Brasil ou da Argentina associado a viagens (do Prado *et al.*, 2023). Em 2022, foram relatados os primeiros casos felinos isolados no Chile, causados por *S. brasiliensis* (Thomson *et al.*, 2023). Foi registrado um caso de esporotricose por transmissão zoonótica nos EUA em 2020, provavelmente por *S. brasiliensis*, a partir da mordida de um gato infectado no Brasil (Xavier *et al.*, 2023). No Reino Unido, um veterinário contraiu esporotricose por *S. brasiliensis* após contato com um felino oriundo do Brasil (Barnacle *et al.*, 2023).

A emergência da transmissão zoonótica da esporotricose reforça a importância de compreender os aspectos epidemiológicos da doença. Além disso, o estabelecimento de barreiras sanitárias é fundamental para controlar a migração de felinos doentes e conter a disseminação de *S. brasiliensis* em nível global. (Machado *et al.*, 2025).

2.2.2 Patogenia

A esporotricose é uma micose adquirida, primariamente, pela inoculação traumática de propágulos fúngicos de *Sporothrix* spp., nos tecidos cutâneo e subcutâneo. A doença foi previamente documentada em humanos, gatos, cães, cavalos, ratos, tatus e outros animais (Sidrim; Rocha, 2004). A transmissão pode ocorrer via sapronótica (clássica), quando a infecção é adquirida diretamente do ambiente, ou zoonótica (alternativa), quando um hospedeiro mamífero é responsável pela disseminação (Figura 3) (Valdez *et al.*, 2023). A aquisição da doença por inalação de conídios ocorre, mas é incomum, apresentando manifestações clínicas pulmonares que podem evoluir para quadros disseminados (Bonifaz *et al.*, 2015).

Figura 3 - Rotas de transmissão por *Sporothrix* spp.



Fonte: traduzido de Gómez-Gaviria *et al.* (2023).

A rota clássica é caracterizada pela inoculação traumática de propágulos fúngicos de *Sporothrix* spp. no tecido subcutâneo, geralmente por meio de lesões com materiais orgânicos contaminados, como espinhos, farpas de madeira ou vegetação em decomposição (Rodrigues *et al.*, 2020). A esporotricose é conhecida como “doença do jardineiro”, pois está intrinsecamente ligada a atividades ocupacionais e recreativas realizadas ao ar livre, afetando grupos como jardineiros, agricultores, extrativistas e floristas (Chakrabarti *et al.*, 2015).

Na rota alternativa, a transmissão ocorre através de arranhões, mordidas ou contato

direto com a mucosa oral de animais infectados, com destaque absoluto para os gatos domésticos (Valdez *et al.*, 2023). Veterinários, profissionais que lidam diretamente com animais e tutores de pets constituem os grupos de maior risco por esta rota (Bonifaz *et al.*, 2015). A crescente população de gatos domésticos no Brasil, estimada em 30,8 milhões em 2023 (Panorama Pet, 2025), aliada à sua proximidade com humanos, amplifica significativamente o risco zoonótico (Bonifaz *et al.*, 2015).

Os casos de transmissão sapronótica ocorrem principalmente por *S. schenckii* e *S. globosa*, enquanto que a transmissão zoonótica está fortemente associada a *S. brasiliensis*. Apesar de presente no solo e em matéria orgânica, não há casos documentados de transmissão sapronótica por *S. brasiliensis* (Rossow *et al.*, 2020). *S. schenckii* também pode infectar animais e causar zoonose em menor frequência, como evidenciado em um caso incomum transmitido por mordida de tatu-bola (Rodrigues *et al.*, 2024). A transmissão zoonótica por *S. schenckii* foi documentada no Brasil, México, EUA, Índia e Malásia (Rodrigues *et al.*, 2022). Contudo, como a identificação frequentemente baseou-se apenas em histopatologia, é plausível que representem erros de diagnóstico (Gómez-Gaviria *et al.*, 2023).

A predominância de *S. brasiliensis* como agente etiológico em zoonoses se deve ao seu maior potencial de virulência e resistência térmica, que permitem a adaptação do agente ao sangue quente de mamíferos (39°C) (Valdez *et al.*, 2023). Essa transmissão é considerada mais eficiente e preocupante que a via clássica pois a inoculação do agente já ocorre na fase de levedura, forma mais patogênica do fungo, com pouca resistência pelo hospedeiro. Além disso, os animais hospedeiros atuam como reservatórios do fungo, espalhando a doença para animais da mesma espécie (transmissão horizontal), humanos (zoonose) e para outros animais (epizootia) (Bento *et al.*, 2021).

Os felinos desempenham um papel importante na transmissão, devido a presença de elevadas cargas fúngicas nas lesões cutâneas, cavidade nasal, oral e, especialmente, nas garras, o que explica a alta eficiência de transmissão através de arranhões e mordidas (Valdez *et al.*, 2023). Pode ocorrer a formação de biofilmes de *S. brasiliensis* nas garras de felinos, o que auxilia na transmissão e sobrevivência do fungo (Brilhante *et al.*, 2021). Os comportamentos como hábito errante, afiar as garras em árvores, enterrar fezes, disputas territoriais e predação de roedores contribuem para a exposição de gatos ao fungo e contribuem para o seu papel na disseminação (Etchecopaz *et al.*, 2021). Outros animais hospedeiros e gatos saudáveis ou assintomáticos, contudo, não participam muito da transmissão pois apresentam baixa carga fúngica nas lesões e cavidades nasal e oral (Rossow *et al.*, 2020).

A emergência da esporotricose está fortemente vinculada a condições

socioeconômicas precárias e áreas de vulnerabilidade social (Etchecopaz *et al.*, 2021). Práticas como o abandono de animais doentes e enterro inadequado de cadáveres contaminados no solo criam reservatórios ambientais dinâmicos e perpetuam a transmissão, contribuindo para surtos epidêmicos (Rodrigues *et al.*, 2016). Além disso, modificações ambientais como o aumento das temperaturas globais, desmatamento, chuvas intensas e inundações, podem favorecer a persistência e dispersão dos propágulos fúngicos no ambiente e potencializar a sua adaptação (Valdez *et al.*, 2023).

2.2.3 Manifestações clínicas

As apresentações clínicas da esporotricose podem variar de acordo com o estado imunológico do hospedeiro, a carga do inóculo e a patogenicidade da cepa (Barros; Paes; Schubach, 2011). As manifestações clássicas envolvem o surgimento de lesões cutâneas em áreas expostas do corpo, geralmente nos membros ou face, com ou sem envolvimento linfático (Orofino-Costa *et al.*, 2017).

A esporotricose cutânea fixa é caracterizada por uma única lesão verrucosa no local de inoculação, frequentemente circundada por halo eritematoso, violáceo ou escamoso (Figura 4) (Bonifaz; Tirado-Sánchez, 2017). Pode evoluir para ulceração, com bordas irregulares e tamanhos variados, com ou sem material purulento. A ausência de disseminação linfática atribui-se à maior resistência do hospedeiro ou menor virulência, como baixa termotolerância, da cepa fúngica (Orofino-Costa *et al.*, 2022).

Figura 4 - Esporotricose cutânea fixa.



Legenda: Lesão cutânea no dorso da mão. Fonte: Orofino-Costa *et al.* (2017).

A esporotricose linfocutânea (Figura 5) é a forma clínica mais prevalente, iniciando com uma lesão causada por trauma cutâneo que evolui para ulceração e fistulização, drenando secreção purulenta e formando uma gumma (Bonifaz *et al.*, 2015). Em seguida, ocorre a disseminação das leveduras ao longo dos canais linfáticos, gerando lesões secundárias em padrão de "rosário", que são frequentemente dolorosas e pruriginosas, podendo evoluir para placas verrucosas em formas crônicas (Orofino-Costa *et al.*, 2017). As formas cutâneo-disseminadas são raras e ocorrem por disseminação hematogênica, causando lesões não contíguas em locais não expostos (Queiroz-Telles; Buccheri; Benard, 2019).

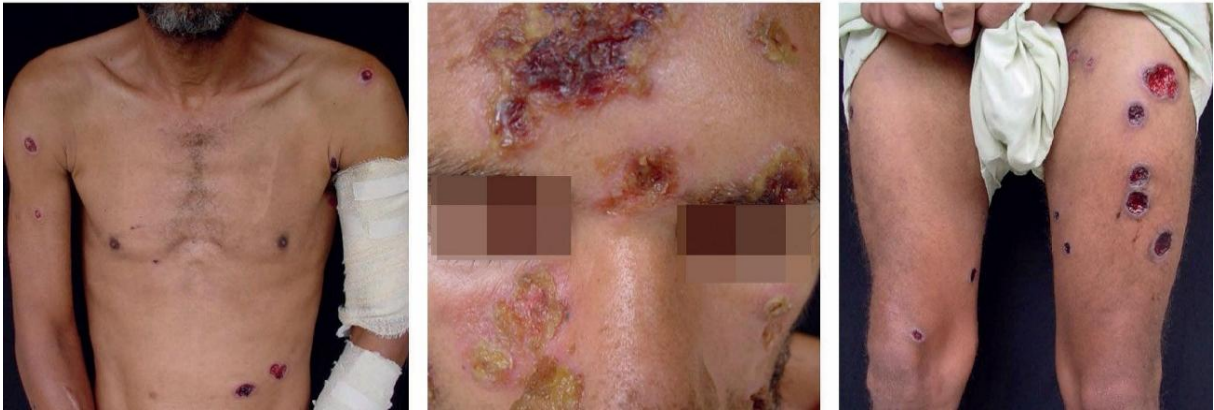
Figura 5 - Esporotricose linfocutânea.



Legenda: Lesão inicial no polegar, acompanhada por lesões nodulares/ulcerativas seguindo os vasos linfáticos regionais. Fonte: Orofino-Costa *et al.* (2017).

A esporotricose sistêmica ocorre pela disseminação das leveduras pela corrente sanguínea causando lesões para além do tecido cutâneo, caracterizando-se pelo envolvimento de múltiplos órgãos e podendo evoluir para sepse e óbito (Figura 6) (Orofino-Costa *et al.*, 2022). É uma manifestação incomum, intimamente ligada ao comprometimento imunológico, sendo os principais fatores de risco: idade avançada, HIV/AIDS, diabetes mellitus, desnutrição, alcoolismo crônico, nefropatias, neoplasias, transplantes de órgãos e uso prolongado de corticosteroides ou imunossupressores (Rodrigues *et al.*, 2020). A progressão para formas sistêmicas reflete um comportamento oportunista do fungo e está relacionado com cepas mais virulentas, especialmente de *S. brasiliensis* (Orofino-Costa *et al.*, 2022).

Figura 6 - Esporotricose sistêmica com apresentações cutâneas.



Legenda: Lesões cutâneas disseminadas em paciente com AIDS. Fonte: Orofino-Costa *et al.* (2017).

Historicamente, as formas clínicas da esporotricose eram divididas apenas em cutânea e extracutânea, sendo esta última caracterizada por disseminações além da pele (Bonifaz; Tirado-Sánchez, 2017). Contudo, a epidemia de transmissão zoonótica no Brasil revelou apresentações clínicas incomuns, exigindo uma reclassificação mais abrangente (Orofino-Costa *et al.*, 2022). As manifestações atípicas envolvem o comprometimento de mucosas, do sistema osteoarticular, dos pulmões e/ou do sistema nervoso central, além de reações de hipersensibilidade, podendo ou não estar associadas com formas sistêmicas da doença. São extremamente raras e associadas com pacientes imunocomprometidos (Poester *et al.*, 2024).

A esporotricose em felinos é particularmente grave, e não possui relação com a coinfeção por retrovírus, como FIV (Vírus da Imunodeficiência Felina) e FeLV (Vírus da Leucemia Felina), ao contrário do que ocorre em humanos (Rossow *et al.*, 2020). Inicia-se com múltiplas lesões ulcerativas e profundas na região cefálica (Figura 7) e nos membros, incluindo nódulos, úlceras com exsudato purulento ou sanguinolento, lesões tumorais e até necrose profunda (Gremião *et al.*, 2020b). As lesões não se curam e frequentemente evoluem para formas sistêmicas e fatais (Rodrigues *et al.*, 2020).

Figura 7 - Esporotricose em felino.



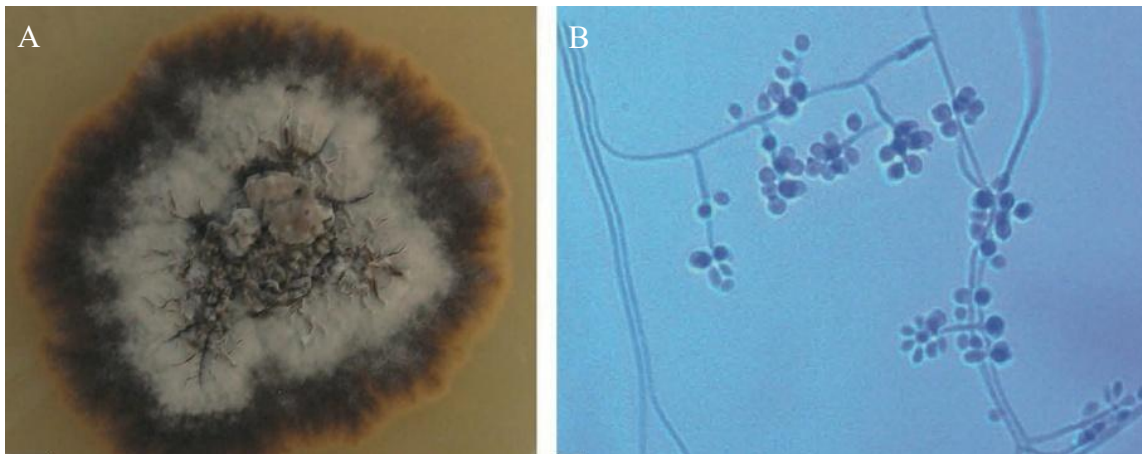
Legenda: A. Lesão cutânea crostosa e ulcerada no pavilhão auricular em gato. B. Lesão cutânea ulcerada na região oronasal em gato. Fonte: *OneHMLab* (2022).

2.2.4 Diagnóstico

O diagnóstico da esporotricose baseia-se no isolamento e identificação de *Sporothrix* spp. através do cultivo micológico e exames microscópicos diretos, que são considerados os métodos de referência para a identificação morfológica (Rodrigues *et al.*, 2022). A cultura fúngica é indispensável na caracterização de *Sporothrix* spp., podendo utilizar uma diversidade de amostras clínicas: exsudatos de lesões cutâneas, fragmentos de biópsia, aspirados de linfonodos ou abscessos, material de necropsia, escarro, pus e líquido sinovial (Orofino-Costa *et al.*, 2017).

O cultivo é realizado em meio Sabouraud Dextrose Ágar ou Mycosel Ágar contendo antibióticos (Bonifaz *et al.*, 2015). Ao incubar as culturas a 25-28°C, o fungo se apresenta na forma filamentosa e surgem colônias cremosas, claras e de aparência irregular, que podem evoluir para tonalidades acastanhadas no centro devido a síntese de melanina, dependendo da espécie e condições (Figura 8A) (Orofino-Costa *et al.*, 2017). Na caracterização microscópica, observam-se hifas finas, hialinas, septadas e ramificadas, que produzem conídios ovais de forma simpodial, lembrando um "buquê de margaridas" (Figura 8B) (Machado *et al.*, 2025).

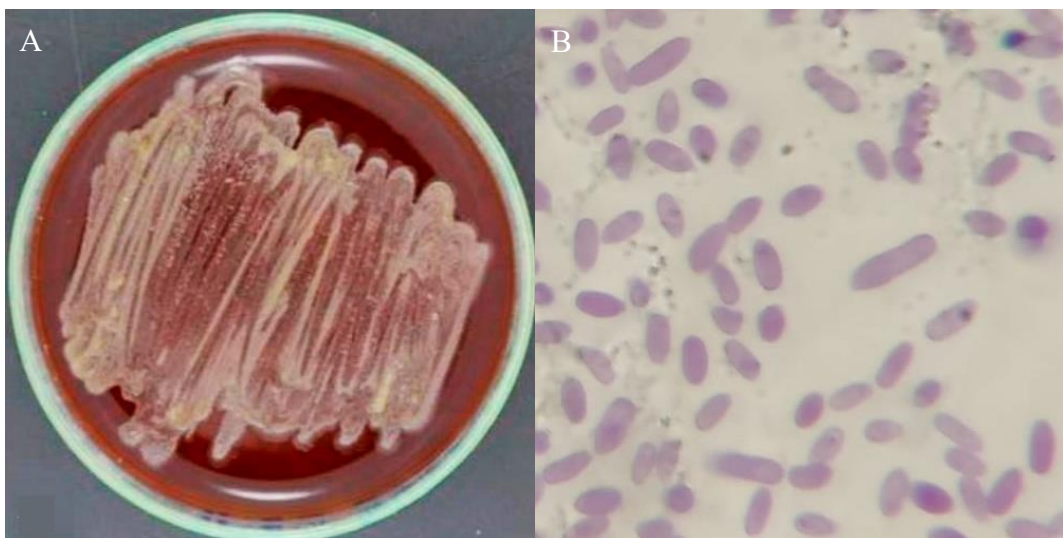
Figura 8 - Forma filamentosa de *Sporothrix* spp.



Legenda: A. Macromorfologia de *Sporothrix* spp. B. Micromorfologia de *Sporothrix* spp. Fonte: Orofino-Costa *et al.* (2017).

A confirmação da identidade de *Sporothrix* spp. requer a demonstração do dimorfismo térmico. Para isso, os fungos são incubados em meios enriquecidos, como BHI (*Brain Heart Infusion*), a 35-37°C para o aparecimento de colônias de levedura cor bege ou creme e de superfície lisa (Figura 9A) (Bonifaz *et al.*, 2015). Microscopicamente, as células possuem 2,5 a 5 µm de diâmetro e são pleomórficas, de formato fusiforme, semelhantes a "charutos" ou ovais (Figura 9B). A microcultura pode ser necessária na confirmação da identificação microscópica em cepas atípicas (Gremião *et al.*, 2020b).

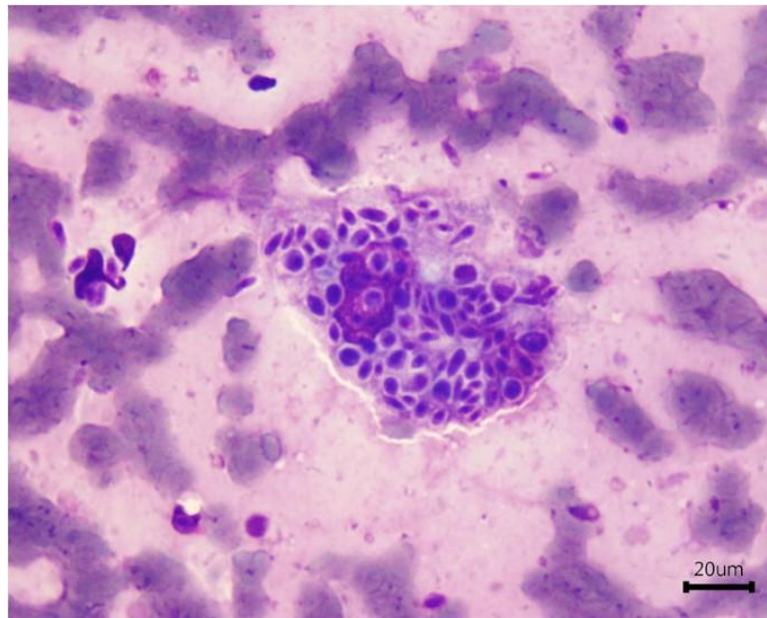
Figura 9 - *Sporothrix* spp. na forma de levedura.



Legenda: A. Macroscopia de *Sporothrix* spp. na forma de levedura. B. Microscopia de leveduras de *Sporothrix* spp. Fonte: A. Silva (2017). B. Centro Especializado em Micologia Médica (2021).

Os exames diretos envolvem análises microscópicas de amostras frescas com 10-40% KOH para observar células de levedura. São amplamente utilizados no diagnóstico preliminar de felinos e pacientes humanos imunossuprimidos, devido a presença de alta carga fúngica (Barros *et al.*, 2011). No exame citopatológico, são utilizadas técnicas de coloração como Giemsa, Gram e Panótico rápido (tipo Romanowsky) para a identificação de estruturas leveduriformes ovais, esféricas ou fusiformes, frequentemente circundadas por um halo citoplasmático claro e fino (Orofino-Costa *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2022). Podem ser observadas livres ou fagocitadas por macrófagos (Figura 10), neutrófilos e células gigantes multinucleadas (Motta *et al.*, 2025).

Figura 10 - Exame microscópico direto de lesão na pele de felino com esporotricose



Legenda: Esfregaço tipo Panótico rápido de lesão cutânea de felino com esporotricose, presença de células leveduriformes pleomórficas dentro de macrófago. Fonte: Gremião *et al.* (2020b).

Por sua vez, o exame histopatológico fornece informações valiosas sobre a resposta inflamatória do tecido à infecção por *Sporothrix* spp., embora inespecíficas e compartilhando características com outras doenças granulomatosas (Rodrigues *et al.*, 2022). Utiliza hematoxilina-eosina (HE), para observar infiltrados inflamatórios, e colorações histoquímicas PAS (Ácido Periódico de Schiff) e GMS (Metenamina-prata de Grocott), para a detecção de formas disseminadas, em que se observam células de levedura, granulomas e/ou corpos asteroides (Bonifaz *et al.*, 2015; Sharma *et al.*, 2022).

Os testes sorológicos e imunológicos são rápidos, não invasivos, altamente sensíveis e específicos, sendo utilizados como ferramentas complementares de diagnóstico, no monitoramento e rastreamento da esporotricose (de Carolis *et al.*, 2022; Gremião *et al.*, 2020b). Os ensaios imunoenzimáticos utilizando ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) baseiam-se na detecção de anticorpos específicos de *Sporothrix* spp. no soro de pacientes infectados (Orofino-Costa *et al.*, 2022) e fornecem diagnóstico preciso em pacientes com formas cutâneas e em felinos, mesmo em amostras com baixa carga de anticorpos (Gremião *et al.*, 2020b).

O desenvolvimento de técnicas moleculares permitiu o diagnóstico preciso da esporotricose e a diferenciação de espécies menos comuns. O sequenciamento de Sanger seguido de análise filogenética é considerado o padrão-ouro para identificar as espécies conhecidas, utiliza diferentes marcadores genéticos: ITS (espaçador transcrito interno do DNA ribossômico), CAL (calmodulina), BT2 (β -tubulina) e EF-1 α (fator de alongação 1 α) (Machado *et al.*, 2025; Orofino-Costa *et al.*, 2022).

A reação em cadeia da polimerase (PCR) é amplamente utilizada no diagnóstico, e apresenta diversas variações dependendo do objetivo proposto: PCR-RFLP (Polimorfismo no Comprimento de Fragmentos de Restrição), PCR Espécie-Específica, *q*PCR (PCR Quantitativa em Tempo Real), e RCA (Amplificação por Círculo Rolante) (de Carvalho *et al.*, 2022; Machado *et al.*, 2025). Destaca-se a técnica de *q*PCR Multiplex, que possui alta sensibilidade e especificidade, permitindo detectar e quantificar o DNA fúngico diretamente de amostras clínicas sem a necessidade de isolamento prévio (Della-Terra *et al.*, 2021).

A Espectrometria de Massa por Tempo de Voo com Dessorção/Ionização a Laser Assistida por Matriz (MALDI-TOF MS) tornou-se uma ferramenta poderosa para identificação rápida de espécies de *Sporothrix* a partir de culturas puras, embora seja limitada a laboratórios de pesquisa e centros de referência especializados. Sua eficácia, contudo, depende criticamente da existência de bancos de dados abrangentes e atualizados (Machado *et al.*, 2025).

Para o diagnóstico preciso a nível de espécie, é recomendada a correlação entre dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, devido à sobreposição de características fenotípicas dentro do clado clínico de *Sporothrix* spp., inclusive com variações intraespecíficas (Machado *et al.*, 2025; Rodrigues *et al.*, 2022). Além disso, o diagnóstico é difícil pois as lesões cutâneas podem mimetizar outras doenças dermatológicas, como leishmaniose, piodermites, micobacterioses, cromoblastomicose, tuberculose cutânea, paracoccidiodomicose e sarcoidoses (Machado *et al.*, 2025).

2.2.5 Tratamento

A escolha da terapia antifúngica contra a esporotricose depende de fatores como a forma clínica da doença, o estado imunológico do hospedeiro e perfis distintos de suscetibilidade antifúngica entre as espécies do clado clínico (Sharma *et al.*, 2022). O tratamento com antifúngicos é essencial para a maioria dos casos, durando geralmente de 3 a 6 meses e deve ser mantido por pelo menos 4 a 6 semanas após a remissão clínica completa (Mahajan, 2014). As principais opções farmacológicas no Brasil incluem itraconazol, solução saturada de iodeto de potássio, terbinafina e anfotericina B (Orofino-Costa *et al.*, 2017).

A solução saturada de iodeto de potássio (SSKI) tem sido usada no tratamento da esporotricose desde 1903 pelo seu baixo custo. Apesar de ter sido amplamente substituída por outros antifúngicos em humanos, possui utilidade para formas cutâneas localizadas em humanos e felinos, frequentemente associada ao itraconazol (Orofino-Costa *et al.*, 2017). Seu mecanismo de ação não é totalmente elucidado, especula-se que atua modulando a produção de intermediários tóxicos e desestruturando granulomas (Bonifaz *et al.*, 2015). O fármaco é contraindicado para esporotricose disseminada e em casos de disfunções tireoidianas, insuficiência renal, alergia a iodeto, doenças autoimunes e gravidez (Sharma *et al.*, 2022).

O itraconazol tornou-se o fármaco de escolha no final dos anos 1980 para esporotricose cutânea devido à sua eficácia comprovada como monoterapia, segurança relativa e conveniência posológica (Rodrigues *et al.*, 2022). É o triazol preferencial para o tratamento de doenças causadas por fungos dimórficos, ao inibir a síntese de ergosterol da membrana fúngica, através do bloqueio da enzima CYP51 (Katzung; Vanderah, 2023). Em felinos, a associação com SSKI demonstra sinergismo e eficácia em casos com múltiplas leões e casos refratários (Gremião *et al.*, 2022). Embora eficaz, pode causar efeitos adversos significativos, como cefaleia, distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade, além de ser teratogênico/embriotóxico e contraindicado em casos de gravidez e insuficiência cardíaca (Orofino-Costa *et al.*, 2022). Apresenta extenso potencial de interações medicamentosas via CYP3A4 (Orofino-Costa *et al.*, 2017), e não deve ser administrado juntamente com antiácidos, pois diminuem sua absorção (Gremião *et al.*, 2020b).

A terbinafina é uma alilamina fungicida alternativa, indicada quando há contraindicação ou intolerância ao itraconazol ou SSKI (Orofino-Costa *et al.*, 2022). Age inibindo competitivamente a esqualeno epoxidase, levando ao acúmulo de esqualeno, que é tóxico para o fungo e bloqueando a síntese de ergosterol. Sua principal vantagem é a menor

propensão a interações medicamentosas, pois é metabolizada pela via CYP2D6, sendo útil para idosos com comorbidades (Katzung; Vanderah, 2023). Efeitos adversos incluem cefaleia, náusea, alteração do paladar e neutropenia. É contraindicada em lúpus eritematoso e apresenta risco na gravidez (Orofino-Costa *et al.*, 2017).

Anfotericina B é um polieno macrolídeo fungicida, reservado para formas graves, disseminadas e com risco de vida, e é a única opção segura na gravidez (Orofino-Costa *et al.*, 2022). Não é o tratamento de primeira linha para formas cutâneas e nem para felinos devido a sua alta toxicidade, sendo recomendada apenas em casos disseminados até melhora clínica, quando deve ser substituída por itraconazol (Gremião *et al.*, 2022). Seu mecanismo de ação ocorre pela ligação ao ergosterol da membrana fúngica, formando poros que causam extravasamento celular (Katzung; Vanderah, 2023). Embora disponível como desoxicolato intravenoso, formulações lipídicas são preferíveis por apresentarem menor toxicidade, apesar do custo elevado (Gremião *et al.*, 2020b; Sharma *et al.*, 2022). A provável interação com esteróis da membrana humana pode contribuir para gerar efeitos adversos cumulativos: lesão renal, nefro e cardiotoxicidade irreversível, alterações hepáticas e grau variado de anemia (Katzung; Vanderah, 2023).

O tratamento atual da esporotricose enfrenta obstáculos na sua eficácia e implementação. O alto custo das terapias convencionais, a necessidade de uso contínuo por longos períodos e a administração de várias doses ao dia resultam em aumento na interrupção e abandono do tratamento (Gupta; Venkataraman, 2021). Adicionalmente, o aumento nas falhas terapêuticas e a detecção de isolados de *Sporothrix* spp. com baixa sensibilidade aos antifúngicos convencionais configuram uma preocupação crescente (Waller *et al.*, 2020). Além disso, a alta taxa de efeitos adversos e a ocorrência de casos recidivos contribuem para agravar esse cenário (Xavier *et al.*, 2023). Nesse sentido, justifica-se a busca por novas terapias antifúngicas a fim de superar os problemas de resistência e melhorar a eficácia terapêutica.

2.2.6 Abordagem One Health

A emergência da esporotricose está intimamente interligada à saúde ambiental, animal e humana. Assim, ações isoladas de manejo podem ser ineficazes se não abrangerem o contexto de forma integral (Rodrigues *et al.*, 2022). A abordagem *One Health* propõe soluções integradas em escalas locais, regionais e globais, envolvendo pesquisa interdisciplinar e a colaboração entre profissionais para o controle de doenças (Rodrigues *et al.*, 2022).

No manejo efetivo da esporotricose, as abordagens devem englobar vigilância epidemiológica, notificação compulsória, treinamento de equipes de saúde para diagnóstico ágil, e tratamento adequado e prolongado em animais e humanos (Motta *et al.*, 2025). A identificação da fonte de infecção e os fatores envolvidos na dinâmica de transmissão são essenciais para empregar ações profiláticas adaptadas ao contexto epidemiológico local/regional (Alvarez; Oliveira; Pires, 2022).

Em áreas de transmissão zoonótica, é fundamental priorizar o tratamento de animais doentes, posse responsável, castração, restrição de acesso à rua e educação sanitária (Gremião *et al.*, 2020b). Além disso, a imposição de barreiras sanitárias para limitar o movimento de animais doentes é crucial para conter a expansão do agente etiológico além das fronteiras endêmicas (Motta *et al.*, 2025).

2.3 Estratégias para o controle das infecções por *Sporothrix* spp.

2.3.1 Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Os inibidores da bomba de prótons (IBPs), introduzidos no final da década de 1980 para o tratamento de distúrbios na secreção de ácido gástrico, figuram entre os fármacos mais prescritos globalmente. Entre os agentes disponíveis clinicamente estão o omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dexlansoprazol, rabeprazol e pantoprazol (Katzung; Vanderah, 2023).

Administrados como profármacos de liberação tardia no lúmen intestinal, concentram-se e ativam-se próximo ao local de ação, apresentando meia-vida sérica curta, porém com efeito prolongado. O omeprazol destaca-se pelo início de ação mais rápido que outras formulações e o rabeprazol por não apresentar interações medicamentosas significativas (Katzung; Vanderah, 2023). Os IBPs bloqueiam irreversivelmente a H^+/K^+ -ATPase, via final da secreção ácida nas células parietais, inibindo 90-98% da produção ácida em 24 horas. Suas aplicações clínicas incluem: doença do refluxo gastroesofágico, úlceras pépticas associadas a *Helicobacter pylori* e AINEs e condições hipersecretórias (Jaruratanasirikul; Sriwiriyan, 1998).

Além da ação gástrica, os IBPs exibem atividade antimicrobiana. O sistema de bombas de prótons, composto por proteínas integrais de membrana, transporta íons H^+ contra o gradiente de concentração, mantendo o potencial eletroquímico e regulando o pH intracelular. O bloqueio dessas bombas por IBPs causa despolarização da membrana e redução da

acidificação citosólica, que inibem o crescimento microbiano (Al-Mukhtar *et al.*, 2011). Recentemente, OMP e RBP demonstraram atividade antifúngica e antibiofilme contra *Sporothrix* spp., com OMP adicionalmente inibindo a melanização (Nobre *et al.*, 2024). O potencial inibitório do OMP também foi demonstrado em *Candida albicans* (Küçükaslan *et al.*, 2013; Lu *et al.*, 2020), *Aspergillus niger* e *Trichophyton rubrum* (Al-Mukhtar *et al.*, 2011).

Quanto às interações com antifúngicos, estudos *in vitro* demonstraram que os IBPs, ao desestabilizarem a membrana fúngica, permitem a entrada de azóis antifúngicos na célula. A combinação manifesta sinergismo pela inibição de fatores de virulência, como a atividade de fosfolipases e a transição morfológica, e suprimindo mecanismos de resistência, como bombas de efluxo (Gao *et al.*, 2024; Lu *et al.*, 2020).

Os IBPs ainda modulam a melanogênese em fungos cuja biossíntese de melanina assemelha-se à de mamíferos (Brilhante *et al.*, 2019). Em melanócitos humanos, o OMP inibe a biossíntese de melanina ao interferir no transporte de cobre pela ATPase7A, essencial para a maturação da tirosinase (enzima cobre-dependente que catalisa a oxidação de tirosina em dopaquinona) no complexo de Golgi. Além disso, a quelação de cobre e a desregulação de genes melanogênicos contribuem para esse efeito (Matsui *et al.*, 2015).

O reposicionamento de fármacos já comercializados, originalmente desenvolvidos para tratar doenças humanas, com o objetivo de curar infecções fúngicas, é um processo vantajoso pois os mecanismos de ação, alvos celulares e perfil de segurança já são conhecidos. Dessa forma, permite a aprovação regulatória mais rápida assim que a eficácia antifúngica for comprovada (Kim; Cheng; Land, 2022). O redirecionamento de IBPs como terapia antifúngica é uma alternativa para poupar custos no desenvolvimento de novas formulações de medicamentos e surge como uma estratégia promissora para superar a resistência antifúngica.

2.3.2 Micropartículas de quitosana

A quitosana, derivada da desacetilação parcial da quitina, é um polissacarídeo linear composto por unidades de D-glicosamina e N-acetil-D-glicosamina ligadas por ligações β (1-4). O polímero existe comumente em exoesqueletos de artrópodes, conchas de crustáceos, insetos e na parede celular fúngica. É um composto amplamente utilizado na biomedicina, agricultura, e indústria de alimentos devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade (Sun *et al.*, 2017). Na indústria de alimentos, a quitosana é utilizada na preservação de alimentos e desenvolvimento de filmes biodegradáveis, ao passo que na biomedicina pode

ser empregada como analgésico, antitumoral, homeostático, antioxidante e antimicrobiano (Aranaz *et al.*, 2009).

A quitosana apresenta atividade antifúngica, sendo influenciada, principalmente, pelo peso molecular e grau de desacetilação. Os mecanismos de ação se baseiam em interações eletrostáticas entre grupos amino positivamente carregados e biomoléculas aniônicas da superfície celular (Ma; Maetsu; Jeong, 2017). O peso molecular da quitosana é um fator intrínseco ao seu mecanismo de ação, e determina como o polímero interage com a parede celular microbiana (Sun *et al.*, 2017). Um maior grau de desacetilação também é um fator crucial na atividade antifúngica, pois resulta em mais grupos amino livres, o que contribui para gerar mais interações eletrostáticas com a parede celular fúngica (Verlee *et al.*, 2017).

A interação da quitosana de alto peso molecular com a superfície celular está relacionada com a alteração da permeabilidade celular, que leva a ruptura e extravasamento celular. Ao passo que, além da interação com a membrana fúngica, a quitosana de baixo peso molecular é capaz de penetrar na célula e se ligar ao DNA, impedindo a transcrição de mRNA e síntese proteica, por isso apresenta maior atividade contra o crescimento micelial de fungos (Ma; Maetsu; Jeong, 2017). Esse mecanismo foi comprovado por Garcia *et al.* (2020) em células planctônicas e biofilmes de *S. brasiliensis*. Já no estudo desenvolvido por Garcia *et al.* (2018) frente a *Candida* spp., sugeriu-se que a atividade fúngica da quitosana possa ser cepa-dependente.

Uma importante aplicação das quitosanas é no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada de fármacos, desde a administração oral até a terapia sistêmica contra câncer e *delivery* de genes, auxiliando na absorção de moléculas grandes e pouco solúveis (Aibani *et al.*, 2021; Aranaz *et al.*, 2009).

A quitosana tem sido considerada um notável carreador devido suas propriedades mucoadesivas e pela eficácia nas interações com membranas biológicas (Aibani *et al.*, 2021). Também protege fármacos da liberação precoce e deterioração por enzimas digestivas (Oliveira *et al.*, 2017; Srebro; Brniak; Mendyk, 2022) e potencializam a penetração intracelular e a retenção no sítio de ação, como já demonstrado no encapsulamento do omeprazol e rabeprazol (Hao *et al.*, 2013; Rezazadeh *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, tem crescido o interesse em desenvolver sistemas de encapsulamento de moléculas em quitosana com potencial antimicrobiano (Verlee *et al.*, 2017). Micro e nanopartículas de quitosana têm sido utilizadas para encapsular óleos essenciais, essa técnica protege os ativos da evaporação e oxidação e controla a liberação do ativo, aumentando a solubilidade em água e a biodisponibilidade dos compostos lipofílicos (Garcia *et al.*, 2021).

No estudo realizado por Costa *et al.* (2025), a utilização de micropartículas para encapsular óleos essenciais contribuiu para intensificar a atividade antifúngica desses compostos frente a *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico assim como *Sporothrix* spp.

Entretanto, não há estudos *in vitro* sobre o encapsulamento de IBPs em micropartículas de quitosana com o objetivo de potencializar a ação antifúngica contra cepas de *Sporothrix* spp.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo do trabalho foi avaliar, *in vitro*, a sensibilidade de isolados planctônicos de *Sporothrix* spp., na forma filamentosa, frente a inibidores da bomba de prótons (IBPs) encapsulados em micropartículas de quitosanas, visando superar mecanismos de resistência a antifúngicos clássicos e otimizar o manejo da esporotricose.

3.1.1 Objetivos específicos

- Determinar o perfil de sensibilidade de cepas de *Sporothrix* spp., em sua forma planctônica filamentosa, frente a omeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana.
- Investigar o perfil de sensibilidade de cepas de *Sporothrix* spp., em sua forma planctônica filamentosa, frente a rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana.

4 METODOLOGIA

4.1 Local do estudo

O estudo foi realizado no *One Health Microbiology Laboratory (OneHMicLab)*, da Universidade Federal do Ceará (UFC).

4.2 Microrganismos

Foram utilizadas um total de 12 cepas do clado clínico de *Sporothrix* spp.: 6 cepas de *S. brasiliensis*, 3 de *S. globosa* e 3 de *S. schenckii* (Tabela 1). Os isolados encontram-se estocados na coleção de culturas do *OneHMicLab*, da Universidade Federal do Ceará. Para o cultivo da forma filamentosa, o fungo foi mantido por repiques em Ágar Batata Dextrose (Sigma-Aldrich) a 28-30 °C. Foi utilizada a cepa de referência *Candida albicans* ATCC 10231 como controle nos testes de sensibilidade antifúngica.

Tabela 1 – Identificação das espécies e fontes de isolamento das cepas de *Sporothrix* spp. utilizadas neste estudo.

Código da Cepa	Espécie	Fonte de Isolamento
ONEHMIC 05-3-053	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Felino
ONEHMIC 05-3-075	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Felino
ONEHMIC 05-3-078	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Felino
ONEHMIC 05-3-088	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Humano
ONEHMIC 05-3-050	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Felino
ONEHMIC 05-3-052	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	Cão
ONEHMIC 05-4-004	<i>Sporothrix globosa</i>	Humano
ONEHMIC 05-4-005	<i>Sporothrix globosa</i>	Humano
ONEHMIC 05-4-006	<i>Sporothrix globosa</i>	Humano
ONEHMIC 05-3-095	<i>Sporothrix schenckii</i>	Humano
ONEHMIC 05-4-002	<i>Sporothrix schenckii</i>	Solo
ONEHMIC 05-3-048	<i>Sporothrix schenckii</i>	Humano

ONEHMIC: *One Health Microbiology Laboratory*.

4.3 Antifúngicos e compostos-teste

Os antifúngicos clássicos itraconazol e anfotericina B foram utilizados como controle nos testes de sensibilidade antifúngica. Para o desenvolvimento do estudo, as drogas referidas como compostos-teste, micropartículas de lecitina-quitosana encapsulando omeprazol

(MQOMP) e micropartículas de lecitina-quitosana encapsulando rabeprazol (MQRBP), foram testadas nas concentrações de 128-0,25 µg/mL. Os compostos foram adquiridos via Sigma Chemical Corporation, EUA.

As soluções-estoque dos IBPs foram diluídas em solução de DMSO (dimetilsulfóxido) estéril, homogeneizadas em agitador magnético até completa dissolução e transferidas para microtubos estéreis para serem estocadas a -20°C em concentração final de 25.000 µg/mL, até o momento do uso. Os antifúngicos foram preparados de acordo com os protocolos do CLSI M38-A2 (CLSI, 2008).

4.4 Preparação da quitosana e do microencapsulamento

O preparo de micropartículas de lecitina-quitosana carregadas com omeprazol ou rabeprazol foi realizado seguindo a metodologia descrita por Ilk *et al.* (2017), com base na interação auto-organizada entre a lecitina contendo a droga e a quitosana. A solução aquosa de quitosana foi preparada por dissolução da quitosana de baixo peso molecular (1%, p/v) em água destilada com ácido acético a 0,5% (v/v) e armazenada sob refrigeração. Em seguida, Tween-80 (1%, p/v) foi dissolvido na solução de quitosana. A lecitina (7,5%, p/v) foi dissolvida em solução de DMSO (10%, v/v). O omeprazol ou rabeprazol em diferentes concentrações foi então adicionado à solução de lecitina/DMSO sob agitação magnética. A solução de quitosana (11,5 mL) e o complexo lecitina/droga foram pré-aquecidos a 60 °C. Após isso, 1 mL de solução de lecitina/droga foi injetado gota a gota em solução aquosa de quitosana sob agitação magnética. Após agitação, o pH da suspensão foi ajustado para 4,5, em seguida, a suspensão foi centrifugada e lavada, obtendo-se micropartículas de lecitina-quitosana de baixo peso molecular carregadas com omeprazol ou rabeprazol.

4.5 Teste de sensibilidade antifúngica

Os testes de sensibilidade de *Sporothrix* spp. frente ao omeprazol ou rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana foram realizados em placas de 96 poços, a partir do método de microdiluição em caldo baseado nos protocolos M38-Ed3 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2017), com modificações. Inicialmente, os isolados foram cultivados em Ágar Batata Dextrose a 28-30°C por 7 dias. Para a preparação do inóculo, as colônias foram suspensas em solução salina estéril 0,9% e raspadas levemente com a alça de inoculação até ajustar a turbidez para 0,5 de acordo com a escala McFarland. Em seguida, as

suspensões foram diluídas em meio RPMI 1640 tamponado a pH 7.0 com MOPS (ácido 3-(N-morfolino) propanosulfônico) 0,165M para obter a concentração final de $0,4-5 \times 10^4$ UFC/ml. Em cada poço da microplaca foram adicionados 100 μ L dos compostos-teste diluídos em meio RPMI, distribuídos em diluições seriadas decrescentes de modo a atingirem as concentrações de 128 a 0,25 μ g/ml, e 100 μ L do inóculo fúngico. Por fim, as placas foram incubadas a 35°C por 72 horas. Ao final do tempo de crescimento, foi realizada a leitura visual para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) do omeprazol ou rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana, definida como a menor concentração capaz de inibir 50, 80 e 100% do crescimento fúngico. Os antifúngicos itraconazol e anfotericina B foram utilizados nas concentrações de 0,03 a 16 μ g/ml, e a CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir 100% do crescimento.

5 RESULTADOS

5.1 Ensaio de sensibilidade antifúngica de MQOMP

O omeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana apresentou atividade inibitória contra às espécies do clado de clínico de *Sporothrix*. Os valores da CIM de MQOMP para a forma filamentosa variaram de 0,5 a 1 µg/mL para a inibição de 50%, de 1 a 2 µg/mL para a inibição de 80 % e de 2 a 4 µg/mL para a inibição de 100% do crescimento fúngico (Tabela 2).

Tabela 2 – Concentração inibitória mínima (CIM) do omeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana frente a *Sporothrix* spp. na forma filamentosa.

Espécies	Cepas	CIM (µg/mL)			ITC	AMB
		50%	80%	100%		
<i>Sporothrix brasiliensis</i>	ONEHMIC 05-3-053	0,5	1	4	1	2
	ONEHMIC 05-3-075	1	2	-	0,25	0,5
	ONEHMIC 05-3-078	1	2	4	1	0,25
	ONEHMIC 05-3-088	1	2	4	4	2
	ONEHMIC 05-3-050	-	2	4	1	2
	ONEHMIC 05-3-052	1	-	2	1	2
<i>Sporothrix globosa</i>	ONEHMIC 05-4-004	-	2	4	1	2
	ONEHMIC 05-4-005	1	-	2	2	0,5
	ONEHMIC 05-4-006	-	1	2	1	2
<i>Sporothrix schenckii</i>	ONEHMIC 05-3-095	-	-	2	0,5	1
	ONEHMIC 05-4-002	-	1	2	0,5	1
	ONEHMIC 05-3-048	1	-	2	0,5	1

ONEHMIC: One Health Microbiology Laboratory. CIM: Concentração inibitória mínima. ITC: Itraconazol. AMB: Anfotericina B.

5.2 Ensaio de sensibilidade antifúngica de MQRBP

O rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana demonstrou atividade inibitória contra às cepas de *Sporothrix* spp. utilizadas no estudo. Os valores obtidos para a CIM

de MQRBP variaram de 0,25 a 1 µg/mL para a inibição de 50%, de 0,5 a 1 µg/mL para a inibição de 80 % e de 0,5 a 2 µg/mL para a inibição de 100% do crescimento fúngico (Tabela 3).

Tabela 3 – Concentração inibitória mínima (CIM) do rabeprazol encapsulado em micropartículas de quitosana frente a *Sporothrix* spp. na forma filamentosa.

Espécies	Cepas	CIM (µg/mL)			ITC	AMB
		50%	80%	100%		
<i>Sporothrix brasiliensis</i>	ONEHMIC 05-3-053	0,25	0,5	1	1	2
	ONEHMIC 05-3-075	0,25	0,5	1	0,25	0,5
	ONEHMIC 05-3-078	0,5	1	2	1	0,25
	ONEHMIC 05-3-088	0,25	0,5	1	4	2
	ONEHMIC 05-3-050	-	-	2	1	2
	ONEHMIC 05-3-052	-	1	2	1	2
<i>Sporothrix globosa</i>	ONEHMIC 05-4-004	1	-	2	1	2
	ONEHMIC 05-4-005	1	-	2	2	0,5
	ONEHMIC 05-4-006	0,25	-	0,5	1	2
<i>Sporothrix schenckii</i>	ONEHMIC 05-3-095	-	1	2	0,5	1
	ONEHMIC 05-4-002	0,25	0,5	1	0,5	1
	ONEHMIC 05-3-048	-	-	1	0,5	1

ONEHMIC: *One Health Microbiology Laboratory*. CIM: Concentração inibitória mínima. ITC: Itraconazol. AMB: Anfotericina B.

6 DISCUSSÃO

O cenário terapêutico atual da esporotricose é marcado pela escassez de opções de tratamento, que demandam regime prolongado e apresentam vários efeitos adversos tóxicos e interações medicamentosas. A situação se agrava pelo surgimento crescente de falhas terapêuticas e detecção de cepas resistentes aos antifúngicos clássicos, configurando um cenário epidemiológico alarmante (Gupta; Venkataraman, 2021; Després *et al.*, 2024).

O desenvolvimento de novas moléculas antimicrobianas é um processo demorado e dispendioso, e muitas vezes pouco viável (Campoy; Adrio, 2017). Dessa forma, o reposicionamento de fármacos surge como alternativa viável no combate a infecções fúngicas, utilizando compostos de mecanismos de ação, toxicidade e segurança conhecidos (Kim *et al.*, 2020). Paralelamente, produtos naturais ganham destaque como fontes promissoras de novos agentes, especialmente por suas propriedades não tóxicas e bioafinidade (Roa-Linares *et al.*, 2022).

Inibidores da bomba de prótons e quitosana têm sido amplamente estudados como agentes antimicrobianos. Contudo, são escassos os estudos sobre encapsulamento de IBPs em quitosana com potencial antimicrobiano. No único trabalho encontrado, Ullah *et al.* (2023) caracterizaram nanoformulações de quitosana carregadas com omeprazol para a administração tópica no tratamento de infecções de pele e nos tecidos. O valor obtido para a CIM foi de 1250 µg/mL frente a diferentes bactérias: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, um valor significativamente superior aos observados no presente estudo.

Estudos recentes têm demonstrado a atividade inibitória de IBPs frente a diversos microrganismos. Em um trabalho anterior realizado pelo mesmo grupo de pesquisa deste estudo, Nobre *et al.* (2024) avaliaram a atividade de diferentes IBPs contra células planctônicas e biofilmes de *Sporothrix* spp. Dentre eles, o omeprazol e o rabeprazol destacaram-se por sua atividade antifúngica, com valores da CIM (50%) variando de 32 a 256 µg/mL e 32 a 128 µg/mL, respectivamente. Ao comparar com os resultados obtidos nesta pesquisa, pode-se observar que o encapsulamento dos IBPs em quitosana reduziu expressivamente esses valores: a CIM (50%) para MQOMP variou de 0,5 a 1 µg/mL, enquanto para MQRBP os valores ficaram entre 0,25 e 1 µg/mL.

Outros estudos relataram a atividade antifúngica dos IBPs contra *C. albicans*: Liu e Kohler (2015) demonstraram redução do crescimento fúngico por omeprazol em concentração de aproximadamente 138 µg/mL; em cepas resistentes, Lu *et al.* (2020) obtiveram valores de

CIM variando de 128 a 512 µg/mL para rabeprazol e >512 µg/mL para omeprazol. Já em um estudo com *Aspergillus niger* e *Trichophyton urbrum*, o omeprazol foi capaz de inibir o crescimento fúngico na concentração de 250 µg/mL (Al-Mukhtar *et al.*, 2011).

A atividade antimicrobiana dos IBPs decorre da inibição de bombas de prótons microbianas que mantêm o potencial eletroquímico celular e regulam rigorosamente o pH intracelular. O bloqueio dessas proteínas causa a despolarização da membrana celular e o comprometimento das funções fisiológicas essenciais, inibindo o crescimento fúngico (Al-Mukhtar *et al.*, 2011). Os IBPs ainda apresentam sinergia com azóis antifúngicos, o uso combinado das drogas configura uma estratégia promissora para superar problemas de resistência a antifúngicos (Gao *et al.*, 2024). Contudo, novos estudos são necessários para esclarecer as interações entre MQOMP ou MQRBP e os antifúngicos convencionais empregados no tratamento da esporotricose.

A quitosana apresenta atividade inibitória comprovada contra diversos fungos. Garcia *et al.* (2020) avaliaram a ação antifúngica de quitosanas de diferentes pesos moleculares contra *S. brasiliensis*, obtendo melhores resultados para a quitosana de baixo peso molecular, que apresentou CIM50% de 4-8 µg/mL, CIM80% de 8-16 µg/mL e CIM100% de 16-32 µg/mL. Contra *C. albicans*, Garcia *et al.* (2018) obtiveram CIM50% de 64-128 µg/mL, CIM80% de 256 µg/mL e CIM100% de 512 µg/mL. Quitosana também demonstrou atividade inibitória contra *H. capsulatum*, em concentrações variando de 32 a 128 µg/mL (Brilhante *et al.*, 2023).

As micropartículas de quitosana apresentam atividade antifúngica por meio de interações eletrostáticas com a membrana celular, promovendo sua degradação e permitindo a ligação às moléculas de DNA, o que inibe a transcrição de mRNA e a síntese proteica (Sousa *et al.*, 2020). Ademais, têm sido usadas como carreadores em sistemas de entrega de diferentes agentes terapêuticos, por apresentar propriedades mucoadesivas, baixa toxicidade, biocompatibilidade e biodegradabilidade (Ahmed; El-say, 2014).

Na literatura, existem estudos demonstrando que o encapsulamento de compostos em quitosana potencializa a sua ação antifúngica. No trabalho desenvolvido por Garcia *et al.* (2021), micropartículas de quitosana carregando óleos essenciais obtiveram redução notável na CIM contra *C. albicans*, quando comparado com os óleos essenciais e a quitosana isolados. Com relação aos IBPs, os estudos anteriores envolvendo encapsulamento concentram-se predominantemente no desenvolvimento de revestimento protetor contra degradação gastrointestinal e sistemas de liberação controlada para o tratamento de úlceras pépticas (Heikal *et al.*, 2023; Sousa *et al.*, 2020).

Uma possível explicação para eficiência do microencapsulamento em intensificar a atividade antifúngica dos IBPs, demonstrada anteriormente pela comparação com os IBPs isolados, reside nas características da quitosana, que promovem maior absorção celular dos fármacos encapsulados e aumento em sua biodisponibilidade (Aibani *et al.*, 2021). É plausível que a quitosana possibilite a liberação controlada dos IBPs, e também confira maior estabilidade em ambiente ácido e reduza sua volatilização (Oliveira *et al.*, 2017). Ademais, é possível que as micropartículas facilitem a internalização celular dos IBPs através de interações eletrostáticas com a membrana fúngica, o que potencializa a inibição das bombas de prótons e, conseqüentemente, a ação antifúngica (Hao *et al.*, 2013). Porém, novos estudos são necessários para entender melhor as propriedades físico-químicas do sistema de encapsulamento em quitosana, bem como para esclarecer as interações específicas entre os IBPs carregados em quitosana com as células fúngicas.

Diante desse cenário, a presente pesquisa estabelece bases para investigações futuras sobre o encapsulamento de IBPs em micropartículas de quitosana com foco na inibição do crescimento fúngico de espécies patogênicas, em especial *Sporothrix* spp.

7 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstraram que todas as cepas de *Sporothrix* spp. testadas foram suscetíveis ao omeprazol e ao rabeprazol encapsulados em micropartículas de quitosana na forma filamentosa, com o encapsulamento reduzindo significativamente a CIM desses fármacos em comparação com sua administração isolada. Esses achados indicam que as micropartículas de quitosana não apenas atuam como veículos eficazes para liberação controlada de compostos, mas também potencializam o efeito antifúngico dos fármacos encapsulados. Este trabalho é pioneiro na avaliação da atividade antifúngica de IBPs encapsulados em micropartículas de quitosana e contribui para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas contra as infecções causadas por *Sporothrix* spp.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, B. A. *et al.* First Case Report of Feline Sporotrichosis Caused by *Sporothrix brasiliensis* in the State of Ceará – Brazil. **Medical Mycology Case Reports**, v. 40, p. 12–15, 16 fev. 2023.
- AHMED, T. A.; EL-SAY, K. M. Development of alginate-reinforced Chitosan Nanoparticles Utilizing W/O nanoemulsification/internal Crosslinking Technique for Transdermal Delivery of Rabeprazole. **Life Sciences**, v. 110, n. 1, p. 35–43, ago. 2014.
- AIBANI, N. *et al.* Chitosan Nanoparticles at the Biological Interface: Implications for Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, p. 1686, 14 out. 2021.
- AL-MUKHTAR, O. A. *et al.* Role of Omeprazole as an Antifungal Agent. **Engineering and Technology Journal**, v. 29, n. 2, p. 336–340, 1 jan. 2011.
- ALMEIDA, F. DE *et al.* Statistical Data on sporotrichosis; Analysis of 344 Cases. **Anais Brasileiros De Dermatologia E Sifilografia**, v. 30, n. 1, p. 9–12, 1 mar. 1955.
- ALMEIDA-PAES, R. *et al.* Melanins Protect *Sporothrix brasiliensis* and *Sporothrix schenckii* from the Antifungal Effects of Terbinafine. **PLOS ONE**, v. 11, n. 3, p. 1-13, 31 mar. 2016.
- 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, n. 11, p. 2152, 1 nov. 2022.
- ARANAZ, I. *et al.* Functional Characterization of Chitin and Chitosan. **Current Chemical Biology**, v. 3, n. 2, p. 203–230, 1 maio 2009.
- BARNACLE, J. R. *et al.* The First Three Reported Cases of *Sporothrix brasiliensis* cat-transmitted Sporotrichosis outside South America. **Medical Mycology Case Reports**, v. 39, n. 2211-7539, p. 14–17, 1 mar. 2023.
- BARROS, M. B. DE L. *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, 15 fev. 2004.
- BARROS, M. B. DE L.; PAES, R. DE A.; SCHUBACH, A. O. *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 24, n. 4, p. 633–654, 1 out. 2011.
- BENTO, A. D. O. *et al.* The Spread of cat-transmitted Sporotrichosis Due to *Sporothrix brasiliensis* in Brazil Towards the Northeast Region. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 8, p. 9693, 30 ago. 2021.
- BOECHAT, J. S. *et al.* *Sporothrix brasiliensis* and Feline Sporotrichosis in the Metropolitan Region of Rio De Janeiro, Brazil (1998–2018). **Journal of Fungi**, v. 8, n. 7, p. 749, 1 jul. 2022.
- BONIFAZ, A. *et al.* Sporotrichosis: The-State-of-The-Art. In: **Medical Mycology: Current Trends and Future Prospects**. [s.l.] CRC Press, 2015.

BONIFAZ, A.; TIRADO-SÁNCHEZ, A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 1, p. 6, 1 mar. 2017.

BRASIL. Portaria GM/MS Nº 6.734. Dispõe sobre a inclusão da esporotricose humana na Lista Nacional de Notificação Compulsória de Doenças, Agravos e Eventos de Saúde Pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 mar. 2025.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Antifungal Susceptibility of *Sporothrix schenckii* Complex Biofilms. **Medical Mycology**, v. 56, n. 3, p. 297–306, 8 jun. 2017.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Proton Pump Inhibitors versus *Cryptococcus* species: Effects on *in vitro* Susceptibility and Melanin Production. **Future microbiology**, v. 14, n. 6, p. 489–497, 1 abr. 2019.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Biofilm Formation on Cat Claws by *Sporothrix* species: an Ex Vivo Model. **Microbial Pathogenesis**, v. 150, n. 0882-4010, p. 104670, jan. 2021.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Antifungal Activity of Chitosan against *Histoplasma capsulatum* in Planktonic and Biofilm Forms: a Therapeutic Strategy in the Future? **Journal of Fungi**, v. 9, n. 12, p. 1-12, 1 dez. 2023.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, n. 0006-2952, p. 86–96, jun. 2017.

CARMICHAEL, J. W. *Chrysosporium* and Some Other Aleuriosporic *Hyphomycetes*. **Canadian Journal of Botany**, v. 40, n. 8, p. 1137–1173, 1962.

CHAKRABARTI, A. *et al.* Global Epidemiology of Sporotrichosis. **Medical Mycology**, v. 53, n. 1, p. 3–14, 1 jan. 2015.

CLSI. Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi: Approved Standard. 2. ed. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2008.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard – 3rd edn. CLSI document M38ed3. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2017.

COSTA, A. DA C. *et al.* *In vitro* Study of Essential Oils Encapsulated in Chitosan Microparticles against *Histoplasma capsulatum* and Their Pathogenicity in *Caenorhabditis elegans*. **Biofouling**, v. 41, n. 2, p. 1–16, 6 fev. 2025.

COSTA-ORLANDI, C. *et al.* Fungal Biofilms and Polymicrobial Diseases. **Journal of Fungi**, v. 3, n. 2, p. 22, 10 maio 2017.

DANGERFIELD; GEAR, J. Sporotrichosis Among Miners on the Witwatersrand Gold Mines. **South African Medical Journal**, v. 15, n. 7, p. 128-131, 1941.

DE BEER, Z. W.; DUANG, T. A.; WINGFIELD, M. J. The Divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: Solution to a Problematic Relationship. **Studies in Mycology**, v. 83, n. 1, p.

165–191, 1 mar. 2016.

DE CAROLIS, E.; POSTERARO, B.; SANGUINETTI, M. Old and New Insights into *Sporothrix schenckii* Complex Biology and Identification. **Pathogens**, v. 11, n. 3, p. 297, 25 fev. 2022.

DE CARVALHO, J. A. *et al.* Trends in Molecular Diagnostics and Genotyping Tools Applied for Emerging *Sporothrix* Species. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, p. 809, 31 jul. 2022.

DE CASTRO PIRES, A. P. *et al.* Outbreak of Feline Sporotrichosis with Zoonotic Potential in the Seventh Health District of Maceió-AL. **Journal of Fungi**, v. 10, n. 7, p. 473–473, 10 jul. 2024.

DE HOOG, G. S. *et al.* Commentaries: Name Changes in Medically Important Fungi and Their Implications for Clinical Practice. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 53, n. 4, p. 1056–1062, 9 out. 2015.

DELLA TERRA, P. P. *et al.* Development and Evaluation of a Multiplex *q*PCR Assay for Rapid Diagnostics of Emerging Sporotrichosis. **Transboundary and Emerging Diseases**, v. 69, n. 4, 2 nov. 2021.

DESPRÉS, P. C.; SHAPIRO, R. S.; CUOMO, C. A. New approaches to tackle a rising problem: Large-scale methods to study antifungal resistance. **PLOS Pathogens**, v. 20, n. 9, p. 1012478, 5 set. 2024.

DO MONTE ALVES, M. *et al.* Fatal Pulmonary Sporotrichosis Caused by *Sporothrix brasiliensis* in Northeast Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 5, p. 8141, 26 maio 2020.

DO PRADO, C. M. *et al.* First Cases of Feline Sporotrichosis Caused by *Sporothrix brasiliensis* in Paraguay. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 10, p. 972, 27 set. 2023.

DOS SANTOS, G. M. P. *et al.* *Sporothrix* spp. Biofilms Impact in the Zoonotic Transmission Route: Feline Claws Associated Biofilms, Itraconazole Tolerance, and Potential Repurposing for Miltefosine. **Pathogens**, v. 11, n. 2, p. 206, 1 fev. 2022.

ETCHECOPAZ, A. *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. 170, p. 1-32, 26 fev. 2021.

FUCHS, T. *et al.* *Sporothrix* and Sporotrichosis: a South African Perspective on a Growing Global Health Threat. **Mycoses**, v. 67, n. 10, 1 out. 2024.

GAO, L. *et al.* *In vitro* interactions of proton pump inhibitors and azoles against pathogenic fungi. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, n. 1296151, 17 jan. 2024.

GARCIA, L. G. S. *et al.* Effect of the Molecular Weight of Chitosan on Its Antifungal Activity against *Candida* spp. in Planktonic Cells and Biofilm. **Carbohydrate Polymers**, v. 195, n. 0144-8617, p. 662–669, 1 set. 2018.

GARCIA, L. G. S. *et al.* Antifungal Activity of Different Molecular Weight Chitosans against Planktonic Cells and Biofilm of *Sporothrix brasiliensis*. **International Journal of Biological**

Macromolecules, v. 143, n. 0141-8130, p. 341–348, 1 jan. 2020.

GARCIA, L. G. S. *et al.* Essential Oils Encapsulated in Chitosan Microparticles against *Candida albicans* Biofilms. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, n. 0141-8130, p. 621–632, 1 jan. 2021.

GARCÍA-CARNERO, L. C.; MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, J. A. Virulence Factors of *Sporothrix schenckii*. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 3, p. 318, 19 mar. 2022.

GÓMEZ-GAVIRIA, M.; MARTÍNEZ-ÁLVAREZ, J. A.; MORA-MONTES, H. M. Current Progress in *Sporothrix brasiliensis* Basic Aspects. **Journal of Fungi (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 5, p. 533, 29 abr. 2023.

GOV. **Esporotricose Humana Passa a Ser De Notificação Compulsória**, 2025. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/%5D%28https%3A/pt-br/assuntos/noticias/2025/janeiro/esporotricose-humana-passa-a-ser-de-notificacao-compulsoria>>. Acesso em: 19 maio. 2025

GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 3, p. 621–624, mar. 2020a.

GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Guideline for the Management of Feline Sporotrichosis Caused by *Sporothrix brasiliensis* and Literature Revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 107–124, 29 set. 2020b.

GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Advances and Challenges in the Management of Feline Sporotrichosis. **Revista Iberoamericana De Micologia**, v. 39, n. 3-4, p. 61–67, 1 jul. 2022.

GUPTA, A. K.; VENKATARAMAN, M. Antifungal resistance in superficial mycoses. **Journal of Dermatological Treatment**, v. 33, n. 4, p. 1–8, 30 jun. 2021.

HAO, S. *et al.* Preparation of Eudragit L 100-55 Enteric Nanoparticles by a Novel Emulsion Diffusion Method. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 108, n. 0927-7765, p. 127–133, ago. 2013.

HEIKAL, E. J. *et al.* Design and Optimization of Omeprazole-Curcumin-Loaded Hydrogel Beads Coated with Chitosan for Treating Peptic Ulcers. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 6, p. 795, 27 maio 2023.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory Subcutaneous Abscesses Caused by *Sporothrix schenckii*: a New Pathogenic Fungus. **Journal of Experimental Medicine**, v. 5, n. 1, p. 77–89, 1 out. 1900.

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

ILK, S.; SAGLAM, N.; ÖZGEN, M. Kaempferol loaded lecithin/chitosan nanoparticles: preparation, characterization, and their potential applications as a sustainable antifungal agent. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 45, n. 5, p. 907–916, 6 jun. 2017.

- JARURATANASIRIKUL, S.; SRIWIRIJAJAN, S. Effect of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Itraconazole. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 54, n. 2, p. 159–161, 30 abr. 1998.
- KATZUNG, B. G.; VANDERAH, T. W. **Farmacologia Básica E Clínica**. [s.l.] Artmed Editora, 2023.
- KIDD, S. E. *et al.* *Sporothrix davidellisii*: a New Pathogenic Species Belonging to the *Sporothrix pallida* complex. **PubMed**, v. 63, n. 4, 11 abr. 2025.
- KIM, J. H. *et al.* Antifungal Drug Repurposing. **Antibiotics**, v. 9, n. 11, p. 812, 15 nov. 2020.
- KIM, J. H.; CHENG, L. W.; LAND, K. M. Advances in Antifungal Development: Discovery of New Drugs and Drug Repurposing. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 7, p. 787, 24 jun. 2022.
- KÜÇÜKASLAN, F. *et al.* Assessment of Antifungal Effect of Omeprazole on *Candida Albicans*. **International Journal of Biotechnology and Molecular Biology Research**, v. 4, n. 3, p. 45–51, 30 jun. 2013.
- LIU, N.-N.; KÖHLER, J. R. Antagonism of Fluconazole and a Proton Pump Inhibitor against *Candida albicans*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 2, p. 1145–1147, 24 nov. 2015.
- LU, M. *et al.* Proton Pump Inhibitors Act Synergistically with Fluconazole against Resistant *Candida albicans*. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 16 jan. 2020.
- LUTZ, A.; SPLENDORE, A. On a mycosis observed in men and mice: contribution to the knowledge of the so-called Sporotrichosis. **Revista Médica de São Paulo**, v. 21, p. 443–450, 1907.
- MA, Z.; MAETSU, A. G.; JEONG, K. C. Application, Mode of action, and in Vivo Activity of Chitosan and Its Micro and Nanoparticles as antimicrobial agents: a Review. **Carbohydrate Polymers**, v. 176, n. 0144-8617, p. 257–265, nov. 2017.
- MACHADO, T. C. *et al.* Insights from Cutting-edge Diagnostics and Epidemiology of Sporotrichosis and Taxonomic Shifts in *Sporothrix*. **Current Fungal Infection Reports**, v. 19, n. 1, 18 fev. 2025.
- MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. **Dermatology Research and Practice**, v. 2014, n. 2014, 2014.
- MARIMON, R. *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, out. 2007.
- MATSUI, M. S. *et al.* Omeprazole, a Gastric Proton Pump inhibitor, Inhibits Melanogenesis by Blocking ATP7A Trafficking. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, n. 3, p. 834–841, 1 mar. 2015.
- MATUTE, D. R.; TEIXEIRA, M. DE M. *Sporothrix* Is Neglected among the Neglected. **PLOS Pathogens**, v. 21, n. 3, p. 1012898, 6 mar. 2025.

MOTTA, G. *et al.* One Health: Action in Brazilian Cases of Sporotrichosis in Humans and Cats. **Pathogens**, v. 14, n. 3, p. 225–225, 25 fev. 2025.

NOBRE, A. F. D. *et al.* Effect of Proton Pump Inhibitors on Susceptibility and Melanogenesis of *Sporothrix* Species. **Journal of Medical Microbiology**, v. 73, n. 8, 15 ago. 2024.

OLIVEIRA, P. M. *et al.* Microparticles Prepared with 50–190 kDa Chitosan as Promising non-toxic Carriers for Pulmonary Delivery of Isoniazid. **Carbohydrate Polymers**, v. 174, n. 0144-8617, p. 421–431, 1 out. 2017.

OMS. **Sporotrichosis**. 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sporotrichosis>>. Acesso em: 19 maio. 2025

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Sporotrichosis: An Update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and Clinical Therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 5, p. 606–620, 2017.

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Human sporotrichosis: recommendations from the Brazilian Society of Dermatology for the clinical, diagnostic and therapeutic management. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 97, n. 6, p. 757–777, 1 nov. 2022.

PANORAMA PET. **População Animal E Faturamento Do Setor No Brasil**, 2025. Disponível em: <<https://horadopet.com/2025/04/21/panorama-pet-2025-populacao-animal/>>. Acesso em: 21 maio. 2025

PIJPER, A.; PULLINGER, B. D. An Outbreak of Sporotrichosis among South African Native Miners. **The Lancet**, v. 210, n. 5435, p. 914–916, out. 1927.

POESTER, V. R. *et al.* *Sporothrix brasiliensis* Causing Atypical Sporotrichosis in Brazil: a Systematic Review. **Journal of Fungi**, v. 10, n. 4, p. 287–287, 13 abr. 2024.

QUEIROZ-TELLES, F.; BUCCHERI, R.; BENARD, G. Sporotrichosis in Immunocompromised Hosts. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 8, 11 jan. 2019.

REZAZADEH, M. *et al.* Preparation and Characterization of Eudragit L 100-55/chitosan Enteric Nanoparticles Containing Omeprazole Using General Factorial design: in vitro/in vivo Study. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 4, p. 358, 2021.

ROA-LINARES, V. C. *et al.* Antifungal Activity of Amphiphilic Perylene Bisimides. **Molecules**, v. 27, n. 20, p. 6890–6890, 14 out. 2022.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, S.; DE CAMARGO, Z. P. Emergence of Pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* Complex. **Medical Mycology**, v. 51, n. 4, p. 405–412, 1 maio 2013.

RODRIGUES, A. M.; DE HOOG, G. S.; DE CAMARGO, Z. P. *Sporothrix* Species Causing Outbreaks in Animals and Humans Driven by Animal–Animal Transmission. **PLoS Pathogens**, v. 12, n. 7, 14 jul. 2016.

RODRIGUES, A. M. *et al.* The Threat of Emerging and re-emerging Pathogenic *Sporothrix* Species. **Mycopathologia**, v. 185, n. 5, p. 813–842, 12 fev. 2020.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Current Progress on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of

Sporotrichosis and Their Future Trends. **Journal of Fungi**, v. 8, n. 8, p. 776, 1 ago. 2022.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Multifocal Sporotrichosis Associated with Armadillo Hunting in Midwest Brazil: an In-Depth Case Study and Comprehensive Literature Analysis. **Mycopathologia**, v. 189, n. 4, 12 jun. 2024.

ROSSOW, J. A. *et al.* 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, 1 dez. 2020.

SÁNCHEZ-HERRERA, R. *et al.* Analysis of Biofilm Formation by *Sporothrix schenckii*. **Medical Mycology**, v. 59, n. 1, p. 31–40, 14 maio 2020.

SCHENCK, B. R. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the *Sporotricha*. **Bull Johns Hopkins Hosp**, v. 9, p. 286–290, 1898.

SHARMA, B.; SHARMA, A. K.; SHARMA, U. Sporotrichosis: A Comprehensive Review on Recent Drug-Based Therapeutics and Management. **Current Dermatology Reports**, v. 11, 17 mar. 2022.

SIDRIM J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia Médica À Luz De Autores Contemporâneos**. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, p. 177–188, 2004.

SILVA, G. M. *et al.* Surto De Esporotricose Felina Na Região Metropolitana Do Recife. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 9, p. 1767–1771, set. 2018.

SILVA, M. L. Q. Efeito inibitório, in vitro, do iodeto de potássio e da miltefosina frente a cepas do complexo *Sporothrix schenckii* em biofilme nas formas filamentosa e leveduriforme. **Dissertação (Mestrado em Microbiologia Médica)** – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

SINGER, J. I.; MUNCIE, J. E. Sporotrichosis; Etiologic Considerations and Report of Additional Cases from New York. **New York State Journal of Medicine**, v. 52, n. 17:1, p. 2147–2153, 1 set. 1952.

SOUSA, F. *et al.* Current Insights on Antifungal Therapy: Novel Nanotechnology Approaches for Drug Delivery Systems and New Drugs from Natural Sources. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, p. 248, 15 set. 2020.

SREBRO, J.; BRNIAK, W.; MENDYK, A. Formulation of Dosage Forms with Proton Pump Inhibitors: State of the Art, Challenges and Future Perspectives. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 10, p. 2043, 1 out. 2022.

SUN, Z. *et al.* Synthesis, characterization, and Antimicrobial Activities of Sulfonated Chitosan. **Carbohydrate Polymers**, v. 155, n. 0144-8617, p. 321–328, 2 jan. 2017.

THOMSON, P. *et al.* Sporotrichosis Outbreak Due to *Sporothrix brasiliensis* in Domestic Cats in Magallanes, Chile: a One-Health-Approach Study. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 2, p. 226, 1 fev. 2023.

ULLAH, I. *et al.* Fabrication of Novel Omeprazole-Based Chitosan Coated Nanoemulgel Formulation for Potential Anti-Microbia; *in vitro* and *ex vivo* Characterizations. **Polymers**, v.

15, n. 5, p. 1298, 4 mar. 2023.

VALDEZ, A. F. *et al.* A Review on Sporotrichosis and the Emergence of *Sporothrix brasiliensis* as a Pathogen. **Current Tropical Medicine Reports**, v. 10, n. 252–261, 26 set. 2023.

VALERIANO, C. A. T. *et al.* Cat-transmitted Disseminated Cutaneous Sporotrichosis Caused by *Sporothrix Brasiliensis* in a New Endemic area: Case Series in the Northeast of Brazil. **JAAD Case Reports**, v. 6, n. 10, p. 988–992, out. 2020.

VERLEE, A.; MINCKE, S.; STEVENS, C. V. Recent Developments in Antibacterial and Antifungal Chitosan and Its Derivatives. **Carbohydrate Polymers**, v. 164, n. 0144-8617, p. 268–283, maio 2017.

VIZCAYCHIPI, K. A. *et al.* Emergence of Feline Sporotrichosis near Brazil Border, Argentina, 2023–2024. **Emerging infectious diseases**, v. 31, n. 5, 24 abr. 2025.

WALLER, S. B. *et al.* Antifungal Resistance on *Sporothrix* species: an Overview. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 1, p. 73–80, 31 maio 2020.

XAVIER, M. O. *et al.* *Sporothrix brasiliensis*: Epidemiology, Therapy, and Recent Developments. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 9, p. 921–921, 13 set. 2023.

ZHANG, Y. *et al.* Phylogeography and Evolutionary Patterns in *Sporothrix* Spanning More than 14 000 Human and Animal Case Reports. **Persoonia**, v. 35, n. 1, p. 1–20, 29 jan. 2015.