



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
MESTRADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS INFECCIOSAS

DEBORA SALGADO MORGADO

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA ESPOROTRICOSE HUMANA E ANIMAL
NO MUNDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rio de Janeiro

2022

Morgado, Debora Salgado .

EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA ESPOROTRICOSE HUMANA E ANIMAL NO MUNDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Debora Salgado Morgado. - Rio de Janeiro, 2022.
76 f.

Dissertação (Mestrado) - Instituto Carlos Chagas, Pós-Graduação em Biociências e Biotecnologia, 2022.

Orientador: Manoel Marques Evangelista Oliveira.

Co-orientador: Rodrigo Caldas Menezes.

Bibliografia: f. 68-76

1. Sporothrix spp.. 2. Revisão sistemática. 3. Esporotricose humana. 4. Esporotricose animal. 5. coleção de cultura. I. Título.

DEBORA SALGADO MORGADO

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA ESPOROTRICOSE HUMANA E ANIMAL
NO MUNDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira e Dr. Rodrigo Caldas Menezes

Rio de Janeiro

2022

DEBORA SALGADO MORGADO

**EPIDEMIOLOGIA MOLECULAR DA ESPOROTRICOSE HUMANA E ANIMAL
NO MUNDO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Mestre em Ciências.

Orientadores: Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira

Dr. Rodrigo Caldas Menezes

BANCA EXAMINADORA

Dr. Sandro Antonio Pereira (Presidente)

Doutor em Ciências

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz.

Dr. Carlos Zarden Feitosa de Oliveira

Doutor em Medicina Veterinária

Departamento de Microbiologia e Imunologia Veterinária -Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Dra. Danielly Corrêa Moreira

Doutora em Biologia Parasitária.

Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fundação Oswaldo Cruz.

Dedico este trabalho aos meus pais e irmão por
toda ajuda e compreensão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me ajudar a finalizar essa etapa na minha vida.

Agradeço à minha mãe, Elisa Morgado, meu pai, Marcos Morgado e irmão, Felipe Morgado, por todo apoio e ajuda sempre, vocês contribuíram muito para a realização deste trabalho.

Quero agradecer aos meus orientadores, Dr. Manoel Marques Evangelista de Oliveira e Dr. Rodrigo Caldas Menezes, por toda ajuda e orientação, sempre.

Agradeço a Dra. Danielly Corrêa Moreira, por todos os e-mails explicativos, conselhos e ajuda, sou muito grata.

Agradeço às minhas parceiras de trabalho e amigas, Cindy Honorato e Roberta Laine, por toda ajuda e incentivo nos momentos mais difíceis.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, Ms. Raul Leal, Ms^a. Thais Barreira, e Dra. Gisela Lara da Costa, por todo apoio demonstrado ao longo de todo o período em que me dediquei a este trabalho.

A todos que fazem parte da equipe da pós-graduação, incluindo os funcionários da coordenação, que sempre tiveram paciência em esclarecer dúvidas e resolver problemas, e aos professores, por todos os ensinamentos.

Agradeço as fundações de financiameto: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ E-26/200.496/2021 – Mestrado Nota 10).

“Um escritor deve acreditar que o que está a fazer é o mais importante do mundo. E deve apegar-se a esta ilusão, ainda que saiba que não é verdade.” (John Steinbeck)

RESUMO

A esporotricose é uma micose subcutânea cosmopolita, causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*, que acomete humanos e animais. A sua transmissão ocorre geralmente por meio da implantação traumática do fungo na pele. A transmissão clássica, ocorre pela inoculação traumática de *Sporothrix* sp. presente em plantas, madeira, solo e matéria orgânica em decomposição. A transmissão zoonótica se dá principalmente por meio de arranhadura e/ou mordedura de gatos com esporotricose. Características fenotípicas e genotípicas de diferentes isolados dentro do gênero *Sporothrix* foram associadas à sua distribuição geográfica, capacidade de virulência ou manifestação clínica da esporotricose. Embora vários autores relatem a existência de casos de esporotricose em todo o mundo, não há dados suficientes sobre a epidemiologia molecular das espécies. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar a distribuição geográfica da esporotricose humana e animal no mundo, a partir de espécies identificadas por meio da taxonomia polifásica com o uso obrigatório de identificação molecular e avaliação da distribuição das cepas de *Sporothrix* sp. preservadas em coleções de culturas oficiais. Esta é uma revisão sistemática de artigos publicados entre 2007 a 2021 sobre esporotricose animal e 2007 a 2017 sobre esporotricose humana e/ou isolados ambientais. Neste estudo identificamos que maioria dos isolados foi relatada na América do Sul (55%). Em comparação, o continente que mais armazenou cepas em coleção de cultura foi Oceania (100%), seguido pela África (82%). Em relação as espécies, *Sporothrix schenckii* foi mais frequente na América do Norte, América Central e África. *Sporothrix brasiliensis* foi mais isolada na América do Sul. *Sporothrix globosa* foi mais frequente na Ásia. E *Sporothrix pallida* foi mais isolada na Europa. Esta revisão sistemática confirmou a dificuldade de se obter a frequência de espécies de *Sporothrix* sp., armazenadas em coleção de cultura e a escassez de dados sobre a identificação molecular da esporotricose animal e de amostras ambientais de *Sporothrix* sp..

Palavra-chave: *Sporothrix* spp; Revisão sistemática; Esporotricose humana; Esporotricose animal; coleção de cultura.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a cosmopolitan subcutaneous mycosis, caused by dimorphic fungi of the genus *Sporothrix*, which affects humans and animals. Its transmission usually occurs through the traumatic implantation of the fungus in the skin. Classic transmission occurs by traumatic inoculation of *Sporothrix* sp. present in plants, wood, soil and decaying organic matter. Zoonotic transmission occurs through scratching and/or biting by cats with sporotrichosis in humans or other animals. Phenotypic and genotypic characteristics of different isolates within the genus *Sporothrix* were associated with their geographic distribution, virulence capacity or clinical manifestation of sporotrichosis. Although several authors report the existence of cases of sporotrichosis worldwide, there is not enough data on the molecular epidemiology of the species. Thus, the objective of the study was to evaluate the geographic distribution of human and animal sporotrichosis in the world, from species identified through polyphasic taxonomy with the mandatory use of molecular identification and evaluation of the distribution of *Sporothrix* sp. preserved in official culture collections. This is a systematic review of articles from 2007 to 2021 for animal sporotrichosis and 2007 to 2017 for human sporotrichosis and/or environmental isolates. In this study, we identified that most of the isolates were reported in South America (55%). In comparison, the continent that most stored strains in culture collection was Oceania (100%), followed by Africa (82%). *Sporothrix schenckii* was more frequent in North America, Central America and Africa. *Sporothrix brasiliensis* was most isolated in South America. *Sporothrix globosa* was more frequent in Asia. And *Sporothrix pallida* was more isolated in Europe. This systematic review confirmed the difficulty in obtaining the frequency of *Sporothrix* sp. species stored in a culture collection and the scarcity of data on the molecular identification of animal sporotrichosis and environmental samples of *Sporothrix* sp..

Keywords: *Sporothrix* spp; Systematic review; Human sporotrichosis; Animal sporotrichosis; culture collection.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1. Revisão sistemática.....	11
1.2. Histórico da esporotricose.....	12
1.3. Gênero <i>Sporothrix</i>	12
1.4. Caracterização das espécies do Gênero <i>Sporothrix</i>	13
1.5. Epidemiologia.....	14
1.6. Esporotricose humana.....	16
1.7. Esporotricose animal.....	17
1.7.1. Gatos.....	17
1.7.2. Cães.....	19
1.8. Diagnóstico da esporotricose.....	20
1.9. Coleção de cultura.....	22
2. JUSTIFICATIVA.....	23
3. OBJETIVO GERAL.....	24
3.1. Objetivo específico.....	24
4. METODOLOGIA.....	25
4.1. Desenho do estudo.....	25
4.2. Estratégia de busca e seleção dos artigos.....	25
4.3. Extração dos dados.....	26
5. CAPÍTULO 1.....	27
<i>Revisão sistemática da esporotricose animal no mundo e a distribuição geográfica das espécies de Sporothrix sp. identificadas com o uso de ferramentas moleculares.....</i>	
6. CAPÍTULO 2.....	35
<i>Revisão sistemática da esporotricose no mundo e a distribuição geográfica das espécies de Sporothrix sp. identificadas com o uso de ferramentas moleculares.....</i>	
7. DISCUSSÃO.....	62
8. CONCLUSÃO.....	67
9. REFERÊNCIAS.....	68

1. INTRODUÇÃO

1.1. REVISÃO SISTEMÁTICA

Revisão sistemática é uma forma de pesquisa que utiliza como fonte de dados, a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada. As revisões sistemáticas são particularmente úteis para integrar as informações de um conjunto de estudos realizados separadamente sobre determinada intervenção, que podem apresentar resultados conflitantes e/ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de evidência, auxiliando na orientação para investigações futuras (LINDE, WILLICH, 2003.)

As revisões sistemáticas nos permitem incorporar um espectro maior de resultados relevantes, ao invés de limitar as nossas conclusões à leitura de somente alguns artigos. Outras vantagens incluem a possibilidade de avaliação crítica da consistência e generalização dos resultados entre populações ou grupos clínicos, bem como especificidades e variações de protocolos de tratamento (SAMPAIO, MANCINI, 2007). É importante destacar que esse é um tipo de estudo retrospectivo e secundário, isto é, a revisão é usualmente desenhada e conduzida após a publicação de muitos estudos experimentais sobre um tema. Dessa forma, uma revisão sistemática depende da qualidade da fonte primária (GALVÃO, PEREIRA, 2014).

1.2. HISTÓRICO DA ESPOROTRICOSE

A esporotricose foi relatada pela primeira vez em 1898, por Benjamin Schenck, nos Estados Unidos, e o agente causal descrito por Erwin Smith, que de acordo com as características das colônias e sua morfologia ao microscópio, consideraram o fungo pertencente ao gênero *Sporotrichum*, sem, no entanto, identificar completamente o microrganismo isolado (SCHENCK, 1898).

Em 1900, Hektoen e Perkins descreveram o segundo caso da doença, também nos Estados Unidos, em um menino que apresentava lesões ulceradas e nódulos. Após o isolamento do fungo do paciente, o agente foi caracterizado como *Sporothrix schenckii* (HEKTOEN; PERKINS, 1900).

No Brasil, o primeiro caso humano de esporotricose foi descrito em 1907 no estado de São Paulo, assim como a primeira infecção natural de esporotricose em ratos (LUTZ; SPLENDORE, 1907). Em 1912, foi descrito o primeiro caso humano no Rio de Janeiro e em 1956, o primeiro caso felino de esporotricose, em Minas Gerais (FREITAS *et al.*, 1956). No Rio de Janeiro, o primeiro relato de esporotricose animal, foi diagnosticado em uma mula (LEÃO *et al.*, 1934).

1.3. GÊNERO *Sporothrix*

Até 2006, *S. schenckii* era considerado o único agente causal da esporotricose. No entanto, baseado em estudos moleculares, foi demonstrado que os isolados de *S. schenckii* apresentam polimorfismos, sugerindo que esta não poderia ser considerada como a única espécie causadora da esporotricose (MARIMON *et al.*, 2006). Logo, de acordo com estudos fenotípicos e genotípicos, que demonstraram variabilidade intraespecífica entre os isolados, foram propostas novas espécies: *Sporothrix schenckii sensu stricto*, *Sporothrix brasiliensis*, *Sporothrix globosa*, *Sporothrix mexicana*, *Sporothrix pallida*, *Sporothrix luriei*, *Sporothrix chilensis* e *Sporothrix humicola* (MARIMON *et al.*, 2006, 2007, 2008; RODRIGUES *et al.*, 2016; NESSELER *et al.*, 2019; MAKRI *et al.*, 2020).

De Beer *et al.* (2016) realizaram a divisão das espécies do gênero *Sporothrix* em dois clados, sendo um ambiental, composto de *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. chilensis*, *S. humicola* e/ou clínico ou patogênico, composto de *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* e *S. luriei*.

Sporothrix brasiliensis tem sido descrita como emergente e altamente patogênica para o ser humano e os animais, considerada a espécie mais virulenta, devido à sua capacidade de invadir tecidos de animais e levar à morte (MARIMON *et al.*, 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2011b; RODRIGUES *et al.*, 2013a; ZHANG *et al.*, 2015; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017).

Estudo realizado por Almeida-Paes *et al.* (2015) indentificou que *Sporothrix schenckii* pode circular em menor proporção pela cidade do Rio de Janeiro, quando comparado a espécie, *S. brasiliensis*. *Sporothrix globosa* é considerada uma espécie de distribuição mundial (CHAKRABARTI *et al.*, 2015). A espécie *Sporothrix luriei* é considerada rara, porém já foi isolada em um cão no Brasil (OLIVEIRA *et al.*, 2011b). *Sporothrix chilensis*, *S. pallida* e *S. mexicana*, que compõem o clado ambiental, estão associadas a infecções ocasionais (RODRIGUES *et al.*, 2016; LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018), como o primeiro caso descrito de esporotricose felina no Reino Unido, causada pela espécie *Sporothrix humicola*, atribuída dentro do complexo *S. pallida* (MAKRI *et al.*, 2020).

1.4. CARACTERIZAÇÃO DAS ESPÉCIES DO GÊNERO *Sporothrix*

As espécies do gênero *Sporothrix* são muito semelhantes macroscopicamente, independente do meio em que sejam cultivadas, e microscopicamente apresentam diferenças bastante sutis (MARIMON *et al.*, 2007). Para a definição das espécies são utilizados dois tipos de caracterização: a fenotípica, sendo esta morfológica e fisiológica; e a caracterização baseada em técnicas moleculares (MARIMON *et al.*, 2006, 2007).

Os testes fenotípicos por si só não são suficientes para identificar as espécies do gênero *Sporothrix*, devido à falta de sensibilidade e especificidade dos mesmos, sendo necessário o uso de metodologias moleculares (OLIVEIRA *et al.*, 2011a). Para a diferenciação molecular de espécies utiliza-se a extração, amplificação e sequenciamento do DNA dos isolados (MARIMON *et al.*, 2007; RODRIGUES *et al.*, 2013a; RODRIGUES *et al.*, 2013b) por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise filogenética de espécies de *Sporothrix* tem sido tradicionalmente realizada usando dados de sequenciamento de genes conservados únicos ou múltiplos, mais notavelmente quitina sintase (*CHS*), β -tubulina e o gene calmodulina (*CAL*), este último é considerado o padrão de referência para identificação molecular de espécies do gênero *Sporothrix* (MARIMON *et al.*, 2007; NEW *et al.*, 2019).

Existe uma grande variedade de técnicas moleculares baseada na PCR, no entanto, apenas algumas dessas técnicas permitem a diferenciação entre as espécies, sendo elas, o sequenciamento parcial dos genes da *CAL*, β -tubulina, *CHS*, sequenciamento do DNA da

região de transcrição interna do RNA ribossomal (*ITS*), PCR T3B *fingerprinting* e a RFLP-PCR da sequência do gene *CAL* (OLIVEIRA *et al.*, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2014). A técnica de PCR T3B *fingerprinting*, apresenta bandas distintas para *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. luriei* e *S. pallida*, permitindo assim a diferenciação entre as espécies, com 100% de correlação com sequenciamento parcial do gene *CAL* (OLIVEIRA *et al.*, 2013). A técnica PCR-RFLP de calmodulina, também é utilizada para distinguir as espécies dentre os clados clínicos e ambientais (RODRIGUES *et al.*, 2014). Zhou *et al.* (2013) sugeriram que a análise da região *ITS* poderia ser aplicada para a identificação de espécies do gênero *Sporothrix*.

1.5. EPIDEMIOLOGIA

A esporotricose é uma micose subcutânea cosmopolita, causada por fungos dimórficos do gênero *Sporothrix*. É uma doença subaguda à crônica, com lesão usualmente limitada à pele, ao tecido celular subcutâneo e vasos linfáticos adjacentes, embora eventualmente possa tornar-se disseminada (BARROS *et al.*, 2011). Acometem os humanos e uma grande variedade de animais, como chimpanzés, cavalos, burros, mulas, bovinos, caprinos, ratos, hamsters, porcos, raposas, tatus, marsupiais, tamanduás, camelos, golfinhos e aves domésticas, mas os gatos, cães e humanos são as principais espécies acometidas (SCHUBACH *et al.*, 2006; SCHUBACH *et al.*, 2015; COIACETTO *et al.*, 2019; NESSELER *et al.*, 2019).

A doença apresenta distribuição cosmopolita, e ocorre principalmente em regiões de clima tropical, subtropical ou temperado, com áreas de hiperendemicidade. No Brasil, apresenta uma alta prevalência nas regiões Sul e Sudeste, principalmente na região metropolitana do estado do Rio de Janeiro (BRILHANTE *et al.*, 2017).

A transmissão clássica do agente etiológico ocorre através da pele por meio da implantação traumática do fungo através da pele que pode ser encontrado no solo, plantas e matéria orgânica em decomposição (BARROS *et al.*, 2011). Outra forma de transmissão é a zoonótica, que ocorre pela arranhadura, mordedura ou contato com exsudatos de lesões

cutâneas de animais infectados, principalmente gatos (BARROS, *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2015).

A exata prevalência da esporotricose é desconhecida, tendo sido descrita nos cinco continentes, com maior prevalência em zonas tropicais e temperadas. Apesar da onipresença do *Sporothrix* sp. no ambiente, a esporotricose já foi relatada principalmente nos países das Américas (Estados Unidos, Brasil, Colômbia, Guatemala, México, Peru, Argentina, Chile, Paraguai, Panamá, e Uruguai), Europa (Portugal, França, Espanha, Itália, Alemanha e Reino Unido), Ásia (China, Índia, Japão, Tailândia e Malásia), além de África do Sul e Austrália (ALBERICI *et al.*, 1989; MAGAND *et al.*, 2009; CROTHES *et al.*, 2009; BARROS, *et al.*, 2011; DE OLIVEIRA *et al.*, 2014; SCHEUFEN *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2015; RAMÍREZ SOTO, 2015; KANO *et al.*, 2015a; RODRIGUES *et al.*, 2016; RIOS *et al.*, 2018; DUANGKAEW *et al.*, 2019; NESSELER *et al.*, 2019; MAKRI *et al.*, 2020; KAMAL AZAM *et al.*, 2020; ETCHECOPAZ *et al.*, 2020).

Ao longo do tempo, já ocorreram diversos surtos de esporotricose ao redor do mundo, como na África do Sul, entre os anos de 1938 e 1947, na região de Witwatersrand, onde cerca de 3.300 mineradores foram infectados por meio de madeira proveniente da mina contaminada com o fungo *S. schenckii* (GOVENDER *et al.*, 2015). Na Austrália, ocorreu um surto da doença, por meio do contato com feno da área rural contaminados com o fungo *S. schenckii* (MCGUINNESS *et al.*, 2016). Nos Estados Unidos, surtos já foram relatados no Vale do Mississipi associados à inoculação traumática de galhos de pinheiros e manipulação de musgo (POWELL; HODGES, 1971).

Na América Latina, três áreas com alta incidência da doença já foram identificadas. Primeiramente, no sul e sudeste do Brasil com predomínio da transmissão zoonótica, por cães e gatos infectados, causado pela espécie *S. brasiliensis* (BARROS *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2015). A segunda maior área da doença, concentra-se na região montanhosa do centro-sul do Peru (Abancay), uma região pobre economicamente, com a agricultura sendo a principal economia, a espécie mais isolada nessa região é *S. schenckii* (PAPPAS *et al.*, 2000; RAMÍREZ SOTO, 2015). Finalmente, a terceira área com maior número de casos é a região montanhosa e central do México, onde a infecção ocorre principalmente por *S. schenckii* e em casos raros a espécie *S. globosa*, infectando principalmente mulheres e crianças (CHAKRABARTI *et al.*, 2015; ESTRADA-CASTAÑÓN *et al.*, 2018).

No Brasil, desde 1998, muitos casos de esporotricose transmitida por gatos têm ocorrido no estado do Rio de Janeiro, tendo sido a primeira epidemia sob a forma de zoonose relatada na literatura. O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - INI/Fiocruz é considerado o principal centro de referência para a doença humana e animal no Rio de Janeiro (PEREIRA *et al.*, 2010; PEREIRA *et al.*, 2014). Foram diagnosticados no INI/Fiocruz aproximadamente 5.000 casos humanos, no período de 1998 a 2015, 247 casos caninos no período de 1998 a 2014 (GREMIÃO *et al.*, 2017; SCHUBACH *et al.*, 2006) e 5.113 casos felinos no período de 1998 a 2018 (GREMIÃO *et al.*, 2020). A região metropolitana do Rio de Janeiro é considerada uma área hiperendêmica de esporotricose associada à transmissão zoonótica de *Sporothrix* sp. (BARROS *et al.*, 2011; GREMIÃO *et al.*, 2017).

1.6. ESPOROTRICOSE HUMANA

Os seres humanos geralmente adquirem a infecção cutânea durante atividades ao ar livre, como as relacionadas à agricultura, jardinagem, criação de animais e atividades profissionais (CHAKRABARTI *et al.*, 2015). Embora os animais não sejam a principal fonte de infecção para os humanos, na maior parte do mundo. A transmissão zoonótica, principalmente por gatos naturalmente infectados, têm sido uma importante fonte de infecção de *Sporothrix* sp. ao longo da epidemia de esporotricose no Brasil. Além da transmissão clássica e zoonótica, profissionais de laboratório podem se infectar acidentalmente com o fungo *Sporothrix* sp. a partir da manipulação de culturas, materiais contaminados, e animais infectados, podendo desenvolver a doença (DONADEL *et al.*, 1993).

A esporotricose pode afetar qualquer pessoa independentemente da idade ou sexo, embora algumas faixas etárias e/ou sexos estejam supostamente mais suscetíveis a esporotricose. Adicionalmente hábitos ocupacionais e recreativos específicos para diferentes populações, podem aumentar o risco de infecção (CHAKRABARTI *et al.*, 2015).

No estado do Rio de Janeiro, Brasil, há predominância da esporotricose em mulheres maiores de 40 anos, de baixo nível socioeconômico e que participam de atividades domésticas, frequentemente infectadas devido à sua exposição ao cuidar de animais doentes

em casa (SCHUBACH *et al.*, 2008; BARROS *et al.*, 2008). Na Colômbia e áreas rurais do sudeste do Brasil, há uma maior prevalência em homens acima dos 50 anos, que trabalham em atividades de agricultura (ALVES *et al.*, 2010). Já no nordeste da Índia e no Japão, as funções agrícolas são mais exercidas pelas mulheres, o que reflete uma prevalência maior da infecção neste grupo (GORDON *et al.*, 1980; BHUTIA *et al.*, 2011). Por outro lado, na África do Sul, os homens são mais afetados que as mulheres, por haver uma maior exposição a atividades ao ar livre e de mineração (VISMER; HULL, 1997). No Uruguai, a esporotricose ocorre mais frequentemente entre homens e caçadores de tatu, que são infectados a partir de arranhões recebidos durante a caça (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Após a implantação do fungo através da pele, geralmente após um trauma, nódulos, úlceras, placas verrucosas, lesões noduloulcerativas, ulceradas, nodulocísticas, fistulosas, edema subcutâneo ou massas com ou sem disseminação linfática ocorrem em pacientes com imunidade normal. A infecção pulmonar e disseminada da esporotricose não são comuns e geralmente estão relacionadas à imunossupressão, especialmente em pacientes que apresentam coinfeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (AUNG *et al.*, 2013; FREITAS, *et al.*, 2014). Essa heterogeneidade morfológica das lesões, frequentemente torna o diagnóstico clínico difícil, particularmente em regiões não endêmicas, levando a um atraso na definição diagnóstica e um curso clínico adiantado, causando morbidade significativa e impacto na saúde pública (MAHAJAN, 2014).

Para o tratamento da esporotricose humana, o itraconazol é o medicamento antifúngico de primeira escolha (KAUFFMAN *et al.*, 2007), além disso com solução de iodeto de potássio (OROFINO-COSTA *et al.*, 2013) ou terbinafina (FRANCESCONI *et al.*, 2009) como uma alternativa para pacientes humanos. A anfotericina B é indicada em casos de infecção pulmonar e disseminada (MAHAJAN, 2014). A taxa de sucesso para esses medicamentos são geralmente alta (BARROS *et al.*, 2011; FRANCESCONI *et al.*, 2011; MACEDO *et al.*, 2015). No entanto, poucos pacientes têm uma resposta lenta ou não respondem bem ao tratamento, desenvolvendo uma infecção crônica (FREITAS *et al.*, 2015).

1.7. ESPOROTRICOSE ANIMAL

1.7.1. Gatos

Nos últimos anos, a frequência de relatos de casos de esporotricose em gatos vem aumentando continuamente no Rio de Janeiro (PEREIRA *et al.*, 2014; GREMIÃO *et al.*, 2017). Os gatos apresentam maior suscetibilidade à infecção por *Sporothrix* sp., e geralmente uma evolução da doença para forma mais grave do que outras espécies (SCHUBACH, *et al.*, 2015). Os machos jovens, não castrados e com acesso irrestrito ao ambiente extradomiciliar são os mais acometidos e envolvidos na dispersão do fungo e transmissão do agente etiológico a outros animais e seres humanos (SCHUBACH *et al.*, 2004; PEREIRA *et al.*, 2014; GREMIÃO *et al.*, 2015).

Esporotricose transmitida por gatos é a forma mais virulenta de propagação da doença, devido à inoculação direta de células leveduriformes. Diferente da via clássica de infecção, que apresenta hifas saprofíticas do fungo no solo, planta, madeira em decomposição como fonte de infecção (RODRIGUES *et al.*, 2013a). Na maioria dos casos, os gatos adquirem a infecção por meio de arranhaduras, mordeduras e contato com exsudato de lesões cutâneas de outros gatos, que apresentam geralmente alta carga fúngica. Mas também, a infecção dos gatos pode ocorrer por meio do contato com o ambiente contaminado com o fungo (SCHUBACH *et al.*, 2004; MACÊDO-SALES *et al.*, 2018; LOPES-BEZERRA *et al.*, 2018; MIRANDA *et al.*, 2018). O comportamento dos gatos de caçar, brigar, esfregar-se no solo, disputar fêmeas e suas incursões em áreas fora do perímetro domiciliar, é um fator importante que o torna o animal mais acometido pela esporotricose. Além disso, por apresentarem o hábito de afiar as garras em árvores e madeiras, e seus hábitos higiênicos, como enterrar suas fezes, podem contribuir para a dispersão ambiental do fungo (PEREIRA, *et al.*, 2015).

Os gatos com esporotricose podem apresentar mais de uma forma da doença concomitantemente. Nestes animais, a doença apresenta um amplo aspecto clínico, podendo apresentar desde lesões cutâneas únicas até formas múltiplas e sistêmicas, acompanhadas ou não de sinais extracutâneos, como as manifestações respiratórias (SCHUBACH *et al.*, 2004)

As lesões cutâneas como nódulos e úlceras na pele e mucosas, são mais frequentes nesses animais. A maioria dessas lesões estão localizadas na cabeça, extremidades dos membros e cauda (ROSSER; DUNSTAN, 2006; REIS *et al.*, 2016). A presença de sinais respiratórios é frequente em gatos com esporotricose, principalmente os espirros, que podem estar associados a lesões localizadas na região nasal, inclusive em mucosa (SCHUBACH *et al.*, 2004).

Estudos sobre a terapêutica da esporotricose felina relataram que a presença de sinais respiratórios e de lesões em mucosa estão associados ao risco de falha terapêutica e óbito (PEREIRA *et al.*, 2010; SOUZA *et al.*, 2018). Na esporotricose felina, o amplo espectro de manifestações clínicas, a gravidade da doença e os casos de falha terapêutica observados na epizootia do Rio de Janeiro podem estar associados à espécie fúngica. Além disso, a presença de acentuado infiltrado inflamatório piogranulomatoso, alta carga fúngica, extensão das lesões para a mucosa, cartilagem e ossos nasais dos gatos e formas disseminadas atingindo órgãos internos, são um indicativo da alta virulência do agente circulante na área endêmica do Rio de Janeiro (SCHUBACH *et al.*, 2004; MIRANDA *et al.*, 2013; GREMIÃO *et al.*, 2015).

O tempo de tratamento da esporotricose animal é longo, a administração dos fármacos por via oral é problemática, bem como a adesão do responsável pelo gato ao tratamento é baixa (CHAVES *et al.*, 2013). O itraconazol e o iodeto de potássio são os medicamentos mais utilizados para o tratamento da esporotricose felina, sendo o primeiro considerado o de eleição (PEREIRA *et al.*, 2010; REIS *et al.*, 2016). O iodeto de sódio, a terbinafina, a termoterapia local, a anfotericina B, a remoção cirúrgica das lesões cutâneas e a criocirurgia representam outras opções de tratamento (GREMIÃO *et al.*, 2015).

1.7.2. Cães

A esporotricose canina é uma doença considerada rara e o seu conhecimento se deve a poucos relatos de casos publicados na literatura (VIANA *et al.*, 2018). Casos caninos foram relatados na Itália (CAFARCHIA *et al.*, 2007), Estados Unidos (CROTHERS *et al.*, 2009) e no Brasil (SCHUBACH, *et al.*, 2012; MASCARENHAS *et al.*, 2018; VIANA *et al.*, 2018; BOECHAT *et al.*, 2020) que tem o maior número de casos de esporotricose canina reportado até o momento. Boechat *et al.*, (2020), descreveram um caso de esporotricose canina causada pela espécie *S. schenckii*, primeiro caso da doença em cães na cidade do Rio de Janeiro sem ser causada pela espécie *S. brasiliensis*. Estudos realizados pelo grupo de pesquisa do Lapclin-Dermzoo do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas INI/Fiocruz demonstraram a ocorrência de 44 casos caninos entre 1998 a 2003 (SCHUBACH *et al.*, 2012)

e 203 casos entre 2004-2014, totalizando 247 casos caninos diagnosticados nessa instituição no período de 1998 a 2014 (GREMIÃO *et al.*, 2017).

No Brasil, observa-se que a infecção no cão geralmente está associada a um contato prévio com gatos infectados (VIANA *et al.*, 2018). A esporotricose nos cães é usualmente caracterizada por lesões cutâneas na cabeça, incluindo orelhas e tórax, e raramente é descrito o acometimento osteoarticular e ocorrência de formas disseminadas. As lesões mais frequentemente observadas são úlceras e nódulos na pele e mucosas (SCHUBACH *et al.*, 2006; BOECHAT *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2018). Em caninos, são relatadas três apresentações clínicas: cutânea localizada ou forma fixa cutânea, cutânea linfática e cutânea disseminada (SCOTT *et al.*, 1996; CROTHERS *et al.*, 2009; PEREIRA *et al.*, 2015). As lesões não costumam ser dolorosas ou pruriginosas, sendo difícil detectar o fungo no exsudato das lesões cutâneas, estando geralmente os animais em bom estado geral (SCOTT *et al.*, 1996; SCHUBACH *et al.*, 2006).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da esporotricose canina são itraconazol, cetoconazol e o iodeto de potássio (SCHUBACH *et al.*, 2012), sendo os dois primeiros os mais usados (SCHUBACH *et al.*, 2006). O fluconazol e a anfotericina B também podem ser considerados como alternativas terapêuticas no tratamento da esporotricose (ROSA *et al.*, 2017). A esporotricose canina é uma doença de bom prognóstico, pois os cães geralmente respondem bem ao tratamento sistêmico com azólicos (VIANA *et al.*, 2018).

1.8. DIAGNÓSTICO DA ESPOROTRICOSE

O diagnóstico definitivo da esporotricose é feito por meio do isolamento em cultura dos fungos do gênero *Sporothrix*, com a identificação macro e micromorfológica e a prova de termoconversão *in vitro*. Em vida saprofítica ou quando cultivado entre 25 a 30°C, *Sporothrix* sp. apresenta-se sob forma filamentosa. Macroscopicamente são observadas colônias de coloração branca no início, tornando-se escura após alguns dias (BARROS *et al.*, 2011). Algumas cepas, entretanto, possuem a capacidade de produzirem colônias escurecidas desde o início do crescimento (ALMEIDA-PAES *et al.*, 2015). Microscopicamente constituem-se

de hifas finas, septadas e hialinas, com conídios unicelulares hialinos e castanhos (demáceos) (MARIMON *et al.*, 2007).

A técnica de cultura pode ser realizada inicialmente em meio de ágar *Sabouraud* dextrose acrescido de cloranfenicol ou ágar *Mycosel* a 25°C por cinco a sete dias, podendo ser necessário, em alguns casos, um tempo maior. Após o crescimento de um fungo hialino na forma filamentosa, que com o tempo adquire a capacidade de produzir melanina, este é inoculado em meio de infusão de cérebro e coração (BHI) e incubado a 37°C por cinco a sete dias, visando à conversão do fungo para a forma de levedura, com aspecto cremoso e coloração amarelada, concluindo-se assim o diagnóstico micológico (RIPPON, 1988; BARROS, *et al.*, 2011).

Nos gatos, os exames citopatológico e histopatológico são úteis no diagnóstico presuntivo desta micose. No exame citopatológico do exsudato das lesões de gatos com esporotricose, observa-se comumente grande quantidade de células leveduriformes arredondadas, ovais ou em forma de charuto dentro dos macrófagos e neutrófilos ou no meio extracelular. As colorações mais indicadas nas técnicas citopatológicas são as do tipo Romanowsky, como o método panótico rápido (SILVA, *et al.*, 2015; MIRANDA *et al.*, 2018). Em contraste com os gatos, os cães com esporotricose apresentam geralmente pequena quantidade de estruturas leveduriformes, o que prejudica a visualização das mesmas em amostras oriundas desses animais (SILVA, *et al.*, 2015).

No exame histopatológico predominam lesões granulomatosas supurativas com granulomas malformados, estes apresentam uma predominância de macrófagos e frequentemente grande quantidade de leveduras (MIRANDA *et al.*, 2013). A utilização de técnicas histológicas como a impregnação pela prata metenamina de Grocott, a coloração de ácido periódico de Schiff e a imuno-histoquímica para identificação de *Sporothrix* sp. a partir de lesões em seres humanos, cães e gatos, apresenta resultados satisfatórios (SILVA *et al.*, 2018). Assim, permite a identificação específica do agente etiológico, melhorando a efetividade do exame histopatológico (MIRANDA *et al.*, 2011).

Nos últimos anos, o desenvolvimento de metodologias moleculares baseados na detecção de DNA para identificação de isolados fúngicos, promoveu uma redução no tempo do diagnóstico mantendo ou melhorando a especificidade, sensibilidade e precisão quando comparado à cultura fúngica e à sorologia, mas ainda existe uma lacuna na identificação das

espécies do gênero *Sporothrix*, uma vez que poucos métodos moleculares têm sido aplicados na detecção de DNA do fungo a partir de espécimes clínicos e na identificação de *Sporothrix* em cultura (RODRIGUES *et al.*, 2020). Porém, um estudo demonstrou a identificação rápida do fungo a partir de biópsia de tecido humano através da PCR, superando a cultura fúngica, que apresenta baixa sensibilidade e o tempo consumido no procedimento (LIU *et al.*, 2013). Além disso, um estudo recente, também demonstrou a identificação do fungo a partir de espécime clínico de pacientes humanos com esporotricose, porém utilizando a técnica de PCR em tempo real (ZHANG *et al.*, 2020).

1.9. COLEÇÃO DE CULTURA

Coleções de cultura são centros de preservação cuja função é armazenar organismos relevantes para estudos científicos e aplicações tecnológicas, disponibilizando-os aos usuários interessados (NAKASONE *et al.*, 2004). Em uma coleção de cultura deve-se preservar, manter e distribuir linhagens de microorganismos com suas características originais, o que viabiliza sua utilização a curto, médio e longo prazo e o fornecimento deste material para o desenvolvimento de técnicas e métodos em biotecnologia. Os diferentes tipos de coleções de culturas, incluindo coleções de trabalho, coleções institucionais e principalmente as coleções de serviço, têm uma importância destacada na conservação e exploração da diversidade genética e metabólica (VAZOLLER, CANHOS, 2005).

2. JUSTIFICATIVA

É importante notar que as infecções fúngicas são frequentemente negligenciadas (SEYEDMOUSAVI *et al.*, 2015), e faltam políticas públicas de saúde e planos estratégicos para priorizar essas infecções. Além disso, vários relatos têm mostrado a preocupação alarmante da ocorrência de casos de esporotricose zoonótica em regiões não endêmicas, como o caso da esporotricose animal por *S. brasiliensis* na Argentina, devido a um potencial expansão transfronteiriça da espécie (GREMIÃO *et al.*, 2020). E como já foi relatado em muitos estudos, a identificação de mais de uma espécie dentro de uma mesma área endêmica (OLIVEIRA *et al.*, 2011a; OLIVEIRA *et al.*, 2011b; BOECHAT *et al.*, 2020). É importante identificar que alguns estudos em modelos murinos mostraram diferenças no potencial de virulência entre as principais espécies patogênicas do gênero *Sporothrix* (ARRILLAGA-MONCRIEFF *et al.*, 2009; CORRÊA-MOREIRA *et al.*, 2021). Portanto, o interesse em identificar espécies do gênero *Sporothrix* em diferentes regiões do mundo tem aumentado, devido à sua importância epidemiológica, evolução taxonômica, variações de virulência e distribuição geográfica (CHAKRABARTI *et al.*, 2015). Embora vários autores relatem a existência de casos de esporotricose em todo o mundo (CHAKRABARTI *et al.*, 2015; RODRIGUES *et al.*, 2020), não há dados suficientes sobre a epidemiologia molecular das espécies, uma vez que os estudos são por regiões. Assim, estudos de epidemiologia molecular são importantes para melhor compreensão do perfil das espécies que circulam por cada região. Devido a escassez de dados em animais, realizar uma revisão sistemática resumizando as espécies de *Sporothrix* sp. isoladas no mundo, as técnicas moleculares utilizadas na caracterização dos isolados e a distribuição geográfica das cepas, é de extrema importância para elucidar cada vez mais a epidemiologia da esporotricose animal no mundo.

3. OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão sistemática da distribuição geográfica da esporotricose animal e humana no mundo, a partir de espécies identificadas por meio da taxonomia polifásica com o uso obrigatório de identificação molecular dos casos reportados.

3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Avaliar a distribuição geográfica de *Sporothrix* sp. e dos clados patogênico/ clínico e ambiental no mundo.
- b) Identificar as metodologias moleculares mais utilizadas para a caracterização do gênero *Sporothrix*.
- c) Avaliar a distribuição geográfica das cepas de *Sporothrix* sp. identificadas por metodologias moleculares e preservadas em coleções de culturas oficiais.

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de estudo

Foi realizada uma revisão sistemática de estudos para a avaliação das espécies do gênero *Sporothrix* identificadas por metodologia molecular, oriundos de casos de esporotricose humana, animal e amostras ambientais no mundo. Para a realização desta revisão sistemática utilizou-se a seguinte pergunta: quais as espécies do gênero *Sporothrix* são isoladas no mundo, a sua frequência em cada continente, a espécie é pertencente ao clado patogênico/clínico ou clado ambiental, a origem da cepa isolada (humana, animal ou ambiental), quais métodos moleculares são mais utilizados em cada continente e a distribuição das cepas de *Sporothrix* sp. armazenadas em uma coleção de cultura?

4.2. Estratégia de busca e seleção dos artigos

Uma busca por estudos para avaliar a esporotricose no mundo foi realizada nas seguintes bases de dados: Web of Science, LILACS, MEDLINE e Scopus. A busca foi realizada no ano de 2020 e 2021. Os estudos foram selecionados de forma independente por dois revisores. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou, caso não houvesse consenso, por decisão de um terceiro revisor.

Utilizamos a equação de busca:

((((*Sporothrix brasiliensis*[Title/Abstract] OR *S. brasiliensis*[Title/Abstract] OR *Sporothrix schenckii*[Title/Abstract] OR *S. schenckii*[Title/Abstract] OR *Sporothrix globosa*[Title/Abstract] OR *S. globosa*[Title/Abstract] OR *Sporothrix mexicana*[Title/Abstract] OR *S. mexicana*[Title/Abstract] OR *Sporothrix pallida*[Title/Abstract] OR *S. pallida*[Title/Abstract] OR *Sporothrix albicans*[Title/Abstract] OR *S. albicans*[Title/Abstract] OR *Sporothrix luriei*[Title/Abstract] OR *S. luriei*[Title/Abstract] OR *Sporothrix complex*[Title/Abstract])) AND (PCR or Polymerase

Chain Reaction or molecular OR calmodulin OR beta-Tubulin OR beta Tubulin OR Chitin Synthase[MeSH Terms])) AND ("2006/01/01"[Date - Publication] : "2017/01/01"[Date - Publication])

Os critérios para inclusão dos estudos foram os seguintes: a) artigos científicos em inglês; b) artigos de 2007 a 2021 para a esporotricose animal e 2007 a 2017 para a esporotricose humana e/ou isolados ambientais; c) todos os artigos precisavam identificar a doença como esporotricose ou relatar a ocorrência de isolados de *Sporothrix* sp. no ambiente; d) estudos com a utilização de cepas de *Sporothrix* sp. Os critérios de exclusão utilizados foram estudos não publicados em revistas científicas, como teses, dissertações, monografias, ausência de identificação molecular de cepas, modelo experimental, texto completo indisponível, visto que a busca sistemática é inviável logisticamente.

4.3. Extração dos dados

Seguindo o protocolo para uma revisão sistemática PRISMA 2020, depois da inclusão dos dados, eliminamos os artigos em duplicatas, em seguida avaliamos de acordo com os critérios de elegibilidade, e após a leitura e análise, foram eliminados os artigos que apresentaram a não identificação molecular das cepas, modelo experimental, textos indisponíveis e teses.

Após a seleção dos artigos que seriam incluídos, foram extraídos os dados e agrupados em uma tabela de forma a permitir a especificação de itens como: número da cepa; país de origem; cidade de origem (não obrigatório); identificação de espécies; clado patogênico/clínico ou ambiental; origem da cepa: humana, ambiental (solo e plantas), gatos, cães e outros animais (marsupial, inseto, besouro, formiga e ácaro), armazenada em coleção de cultura e origem desconhecida.

5. CAPÍTULO 1

Distribuição mundial da esporotricose animal: Revisão sistemática das espécies de *Sporothrix* sp. identificadas com o uso de ferramentas moleculares.

Nesse capítulo, apresentamos um estudo, onde foi realizada uma revisão sistemática da esporotricose animal no mundo, o qual foi publicado na revista *Current Research in Microbial Sciences*.

Um total de 380 artigos foram analisados no estudo e 266 amostras de *Sporothrix* sp. foram identificadas de acordo com a sua espécie, região geográfica de isolamento e origem da cepa. Características fenotípicas e genotípicas de diferentes isolados dentro do gênero *Sporothrix* foram associadas à sua distribuição geográfica, capacidade de virulência ou manifestação clínica da esporotricose. Neste estudo identificamos que a maioria dos isolados foi relatada na América do Sul (n=216), seguida pela Ásia (n= 28), América Central e Oceania (n=1). A espécie mais isolada no mundo por metodologias moleculares foi *S. brasiliensis*, identificadas no Brasil e Argentina, seguida de *S. schenckii*, identificada na Argentina, Brasil, Japão e Malásia. Embora o aumento do número de casos de esporotricose em animais seja proporcional ao número de infecções em humanos, uma das limitações deste estudo foi a escassez de relatos de casos da infecção animal. Com isso, a identificação de isolados do gênero *Sporothrix* em nível de espécie por ferramentas moleculares em animais irá reforçar o “Conceito One Health”, que consiste em uma política de promoção da saúde baseada na integração entre os animais, humanos e o meio ambiente.



Contents lists available at ScienceDirect

Current Research in Microbial Sciences

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/current-research-in-microbial-sciences



Global distribution of animal sporotrichosis: A systematic review of *Sporothrix* sp. identified using molecular tools

Debora Salgado Morgado^{a,b}, Rodolfo Castro^{c,d}, Marcelo Ribeiro-Alves^e, Danielly Corrêa-Moreira^{b,f}, Julio Castro-Alves^{g,h}, Sandro Antonio Pereira^a, Rodrigo Caldas Menezes^a, Manoel Marques Evangelista Oliveira^{f,i,*}

^a Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonoses in Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

^b Department of Education, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

^c Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

^d Institute of Collective Health, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Brazil

^e Laboratory of AIDS and Molecular Immunology, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

^f Laboratory of Taxonomy, Biochemistry and Bioprospecting of Fungi, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

^g Clinical Research Platform, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil

^h Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

ⁱ International Platform for Science, Technology and Innovation in Health - PICTIS

ARTICLE INFO

Keywords:
Sporothrix
Sporotrichosis
Cat diseases
Dog diseases
Systematic review

ABSTRACT

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by thermomorphing fungi of the genus *Sporothrix*. The phenotypic and genotypic differences of the isolates within the genus *Sporothrix* have been associated with their geographic distribution, virulence capacity, or clinical manifestation of sporotrichosis. Therefore, it is crucial to identify the causative agent of sporotrichosis. However, there are few case reports and studies in animals compared to those in humans, despite the substantial increase in the number of cases of sporotrichosis by zoonotic transmission, especially in endemic areas. Considering the epidemiological importance, taxonomic evolution and worldwide distribution of these fungi in the last decade, there is interest in identifying the species of the genus *Sporothrix* in different regions of the world. This study aimed to analyze the geographic distribution of animal sporotrichosis in the world, caused by pathogenic species identified by use of molecular tools. This systematic review of articles from 2007 to 2021 analyzed the geographic distribution of species that cause sporotrichosis in cats, dogs and other animals. It demonstrated that the most identified species were *S. brasiliensis*, isolated from cats in Brazil and *S. schenckii* isolated from cats in Malaysia. We show the lack of studies in global areas and reinforce the need to use molecular tools to identify and monitor potential pathogens.

1. Introduction

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by thermomorphing fungi of the *Sporothrix* genus. This fungal infection is globally distributed. However, the actual incidence of the disease is difficult to measure, since sporotrichosis is not a notifiable disease in most countries (Gremião et al., 2015). The “classical” transmission of the etiologic agent occurs through the skin by traumatic inoculation of the fungus present in vegetal, soil or organic matter containing *Sporothrix* sp

conidia (Schubach et al., 2004).

Taxonomy: Eukaryota; Opisthokonta; Fungi; Dikarya; Ascomycota; saccharomyceta; Pezizomycotina; leotiomyceta; sordariomyceta; Sordariomycetes; Sordariomycetidae; Ophiostomatales; Ophiostomataceae.
Sporothrix Hektoen & Perkins (1900)
Synonyms: Sporotrichopsis Gueguen. De Beurmann and Gougerot (1911). [type species *S. beurmannii*; nom. inval., Art. 38.1]
Dolichoascus Ansel and Thibaut (1970). [type species *D. schenckii*; nom. inval., Art. 40.1]
Sporothrix section *Sporothrix* Weijman and de Hoog (1985).

* Corresponding author at: Laboratory of Taxonomy, Biochemistry and Bioprospecting of Fungi, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

E-mail address: manoel.marques@ioc.fiocruz.br (M.M.E. Oliveira).

<https://doi.org/10.1016/j.crmicr.2022.100140>

Received 17 March 2022; Received in revised form 16 May 2022; Accepted 17 May 2022

Available online 19 May 2022

2666-5174/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

According to De Beer et al. (2016), the *Sporothrix* genus is worldwide distributed and it is divided into two clades: The clinical or pathogenic clade composed of *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa*, and *S. luriei* (former *S. schenckii* var. *luriei*) and the environmental clade, composed by *S. pallida* complex (*S. chilensis*, *S. mexicana*, *S. humicola*, and *S. pallida* former *S. albicans*) and the *S. stenoceras* complex.

The state of Rio de Janeiro, Brazil, has been experiencing a particular situation since 1998. A hyperendemic sporotrichosis, in which it was observed that the transmission of the fungus to man did not occur in a classical way, but was transmitted zoonotically, through scratching, biting or contact with exudates from skin lesions of infected cats (Gremião et al., 2017).

S. brasiliensis, *S. schenckii*, and *Sporothrix humicola* are considered causal agents of feline sporotrichosis, and the distribution of cases is wide, reaching all continents, according to the few studies published to date (Kano et al., 2015a; Rodrigues et al., 2016; Siew, 2017; Boechat et al., 2018; Duangkaew et al., 2018; Makri et al., 2020; Rodrigues et al., 2020).

Similarly, to humans, dogs have three clinical forms of the disease: localized cutaneous, lymphocutaneous, and disseminated form (Crothers et al., 2009; Boechat et al., 2021). However, canine sporotrichosis is rare, with scarce case reports (Viana et al., 2018).

For the molecular characterization of the species, the extraction, amplification and sequencing of the DNA of the isolates are used by employing the polymerase chain reaction (PCR) (Marimon et al., 2007; Rodrigues et al., 2013a). Phylogenetic analysis of *Sporothrix* species has traditionally been performed using sequencing data from single or multiple conserved genes, mainly the chitin synthase (CHS), β -tubulin and calmodulin gene (CAL). The latter is the reference standard for the molecular identification of species of the genus *Sporothrix* (Marimon et al., 2007; New et al., 2019). Phenotypic tests alone are not sufficient to identify species of the genus *Sporothrix*, due to the uncertainty of the tests, which require the use of molecular methodologies (Oliveira et al., 2011b).

It is important to note that fungal infections are often neglected (Seyedmousavi et al., 2015), and public health policies and strategic plans to prioritize these infections are lacking. Several reports have shown alarming concern about the occurrence of cases of zoonotic sporotrichosis in non-endemic regions, such as the case of animal sporotrichosis by *S. brasiliensis* in Argentina, due to a potential transboundary expansion of the species (Gremião et al., 2020). It is important to highlight that many studies have identified more than one species within the same endemic area (Oliveira et al., 2011a, 2011b) and that some studies in murine models have shown differences in the virulence potential among the main pathogenic species of the genus *Sporothrix* (Anillaga-Moncrieff et al., 2009; Corrêa-Moreira et al., 2021). Therefore, the interest in identifying species of the genus *Sporothrix* in different regions of the world has increased, due to their epidemiological importance, taxonomic evolution and geographic distribution (Chakrabarti et al., 2015). Based on these data, this study aimed to analyze the worldwide distribution of the etiologic agents of sporotrichosis in cats, dogs and other animals, identified by molecular tools.

2. Methods

2.1. Search activities and screening process

Five bibliographic databases (PubMed, Web of Science, Lilacs, Medline, and Scopus) were searched. Following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement, consulted at <http://www.prisma-statement.org>, two independent reviewers screened titles and abstracts after excluding repeated publications. The eligibility criteria followed to include articles were as follows: (a) articles in English; (b) articles from 2007 to 2021; (c) all articles had

to identify animal sporotrichosis, including dogs, cats, and other animals such as tiger-quoll, insects, equine, and naturally infected mice; (d) species identification was required, however, location was not mandatory. The isolates described as "not known" were analyzed and reported as unknown. The exclusion criteria used were: non-inclusion of theses, dissertations, monographs or publications without strain identification (without verification code), experimental model, human and environmental isolates, and unavailable full texts.

The year 2007 was chosen to initiate the analysis, as a consequence of the description of seven new pathogenic species of *Sporothrix*, based on molecular and phenotypic studies that demonstrated intraspecific variability among isolates morphologically identified as *S. schenckii*. This indicates that it should not be considered a single species causing sporotrichosis, but rather a complex of species.

2.2. Data extraction and epidemiological analysis

Two reviewers independently extracted the following variables: identified strain number; country of origin; city of origin (not obligatory); species identification; clinical or environmental clade; and strain of origin. Data analysis was conducted in the R environment version 4.1.2.

3. Results

3.1. Study selection process

Fig. 1 shows the flowchart of the study selection process. A total of 380 articles were retrieved from the five databases; After excluding repeated publications, 207 articles were selected by evaluating the full-text, and finally a total of 33 articles were included for analysis.

3.2. Distribution of species by continent

Fig. 2 shows the distribution of each isolate by continent. South America was the continent where the highest number of cases of animal sporotrichosis was reported, followed by Asia and Europe. North America and Africa reported a similar number of cases. Central America and Oceania reported the same number of cases.

3.2.1. South America

A total of 216 isolates of *Sporothrix* sp. were reported from two South American countries: Brazil and Argentina. The South American continent was the first in number of sporotrichosis cases identified in the study. Most isolates were identified in the study from Brazil, cats (158 isolates) and dogs (52 isolates). The most prevalent species on the continent was *S. brasiliensis* (199 isolates), followed by *S. schenckii* (6 isolates). In Argentina 4 isolates *S. brasiliensis* and 2 isolates *S. schenckii* were identified and isolated from cats and other animals (equine and mouse), respectively. For species identification, the most used molecular method was the CAL gene (55%), followed by T3B fingerprinting (44%), ITS region (7%), β -tubulin gene (5%), RFLP-CAL (Restriction Fragment Length Polymorphism- Calmodulin gene) (2%), and CHS gene (1%) (Table 1).

3.2.2. Asia

A total of 28 isolates were described in Japan and Malaysia. In Malaysia, 25 isolates of *S. schenckii*, and in Japan 3 isolates *S. globosa* from the clinical clade of cats were identified. For species, the most commonly used molecular method was the PCR with the sequencing of CAL gene (100%), followed by ITS region (68%), and other molecular methods (71%) (Table 1).

3.2.3. Europe

The total number of *Sporothrix* sp. species reported in Europe was 12 isolates. Germany was the country with the highest number of isolates

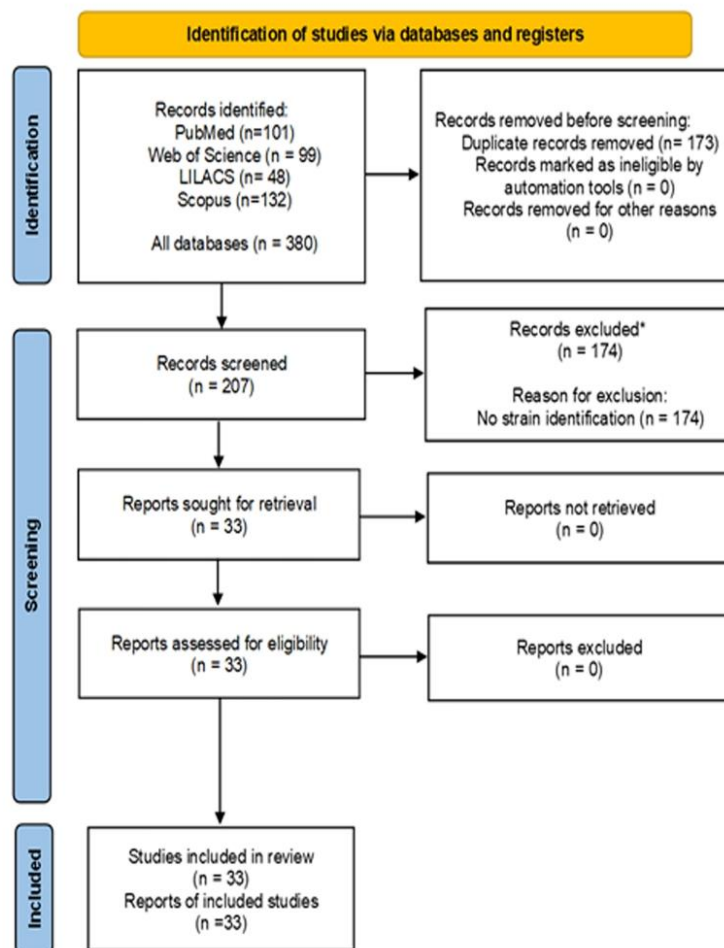


Fig. 1. PRISMA 2020, flow diagram of the search and inclusion process in the study.

with six strains identified, followed by Italy (1 isolate), Spain (3 isolates), Sweden (1 isolate), and the United Kingdom (1 isolate). Only Italy isolated samples from dogs, the United Kingdom isolated cat samples, and other countries obtained samples from insects. All countries isolated species from the environmental clade: *S. cantabriensis*, *S. euskadiensis*, *S. mexicana*, *S. nebularis*, *S. pallida*, *S. humicola* and *Ophiostoma stenoceras*. For species identification, the most used molecular method was the CAL gene (100%), followed by ITS region, β -tubulin gene (50%), and CHS gene (17%) (Table 1).

3.2.4. North America

In the United States, two isolates of *Sporothrix* sp. were reported from the environmental clade (*S. brunneovilacea* and *S. rossii*). The isolates were obtained from insects. Molecular methods, PCR with the ITS region and β -tubulin gene, (100%), CAL gene and other molecular methods (50%) were used to identify the species (Table 1).

3.2.5. Africa

In South Africa, six isolates of *Sporothrix* sp. from the environmental clade (*S. aurorae*, *S. gemella*, *S. gemellus* and *S. varicibatus*), were identified from insects. For species identification, the most commonly used molecular method was PCR followed by the ITS region (100%), β -tubulin gene, and other molecular methods (67%) CAL gene (50%) (Table 1).

3.2.6. Central America

In Mexico, a strain of the environmental clade (*S. abietina*) was reported as isolated also from insects. Identification to species level by the ITS region, β -tubulin gene, CAL gene, and other molecular methods with 100% each (Table 1).

3.2.7. Oceania

In Tasmania, an isolates from environmental clade *S. humicola*, was identified from *Dasyurus maculatus*. The identification at the species level by the ITS region, β -tubulin gene and CAL gene with 100% each.

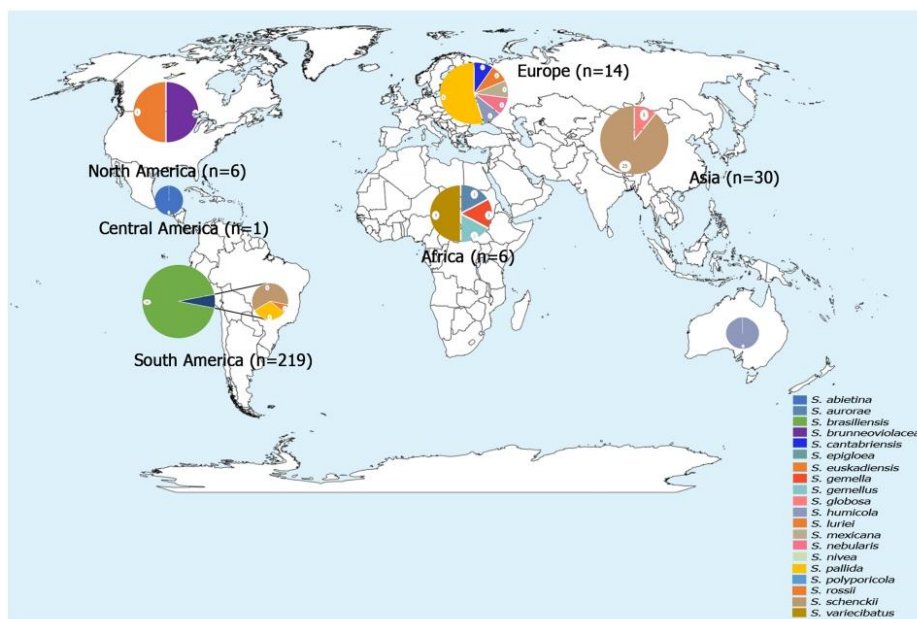


Fig. 2. Case reports of animal sporotrichosis all over the world. The sizes of the graphs represent quantitative differences of the cases, in highest number in South America, followed by Asia and Europe. North America and Africa reported the same number of cases and Central America was the continent with fewest reported cases. Only one case was reported in Oceania.

4. Discussion

Sporotrichosis is considered an emerging zoonosis with significant human and animal health implications. This mycosis usually causes nodules and ulcers on the skin and mucosa membranes, affecting lymph nodes and regional lymphatic vessels. It can even spread to other organs and cause severe forms that can lead to death, especially in cats and immunosuppressed humans (Gremião et al., 2020; Barros et al., 2011). In recent years, the evolution of this fungal disease has been gradually changing, not only in terms of frequency but also in modes of transmission, and geographic distribution. This can partly be explained by environmental changes, increased urbanization, poverty, and improved diagnoses (Montenegro et al., 2014).

The present study shows reports of 266 *Sporothrix* sp. isolates from animals worldwide for the period 2007–2021. Most isolates were reported from South America ($n = 216$ or 81%), followed by Asia ($n = 28$ or 10%), and Central America and Oceania ($n = 1$ or 0,37%) less frequently. After the description of new species of the genus *Sporothrix*, the identification of clinical isolates has been carried out worldwide, especially in regions where a large number of sporotrichosis cases occurs (Boechat et al., 2021), such as in southeastern Brazil, considered a zoonotic epidemic area of sporotrichosis (Gremião et al., 2017).

Phylogenetic analysis of *Sporothrix* species has traditionally been carried out using sequencing data of single or multiple conserved genes, mainly CHS, β -tubulin and the CAL gene. The latter is considered the reference standard for molecular identification of species of the genus *Sporothrix* (Marimon et al., 2007; New et al., 2019). The most commonly used molecular method in Europe, Asia, North, Central, and South America identified species by the CAL gene. On the African continent they were identified by the ITS region.

The species isolated with the higher number of samples and characterized by molecular tools, was *S. brasiliensis* (Brazil and Argentina)

followed by *S. schenckii* (Argentina, Brazil, Japan, and Malaysia). These results corroborate studies that identified that zoonotic transmission by *S. brasiliensis* does not occur outside Brazil (Gremião et al., 2017), except in Argentina (Etcheopaz et al., 2019).

Fungal infections are often neglected (Seyedmousavi et al., 2015), and public health policies and strategic plans to prioritize these infections are lacking. Inadequate surveillance of fungal infections leads to unnoticed occurrences, as seen in zoonotic sporotrichosis. Several reports have shown alarming concern about the occurrence of zoonotic sporotrichosis cases in non-endemic regions, such as the case of *S. brasiliensis* in Argentina, due to a potential transboundary expansion of the species. Despite regulations implemented for pet travel, a poor control of road transport can contribute to the spread of sporotrichosis in Brazil and worldwide (Gremião et al., 2020). Many studies have also identified that more than one species can be isolated within the same endemic area (Oliveira et al., 2011a, 2011b), as occurs in the city of Rio de Janeiro (Gremião et al., 2017).

Species of the environmental clade were isolated in all continents, and only in South America and Asia were species from the clinical clade isolated from animals. Due to this, we cannot ignore that even species belonging to the environmental clade present a relative risk of infection to animals. Corrêa-Moreira et al. (2020), demonstrated that the differences in virulence levels among these species might not be related to their taxonomic classification, considering that their results were quite heterogeneous when comparing "pathogenic" and "environmental" clade species in the experimental mice model, acting as an essential factor in the immunoregulatory mechanisms. For this reason, the species of the environmental clade can be virulent, possibly due to the interspecific variability that occurs between species of the genus *Sporothrix*. The second country with most feline isolated cases after Brazil was Malaysia. According to the study by Kano et al. (2015b), a genotype of *S. schenckii* that is adapting to the feline host may be occurring in Malaysia, similar

Table 1

Sporothrix species identified by different molecular methods and described all over the world. Absolute number and percentages of the species determined by each technique are demonstrated.

COUNTRY	SPECIES	CLADE	MOLECULAR METHOD							ANIMAL			
			β -Tub	CAL	CHS	ITS	T3B	RFLP	OTHERS	CAT	DOG	OTHER	
USA	<i>S. brunneoviolacea</i>	ENV	2(100%)	1(50%)	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)	0(0%)	0(0%)	1(50%)
	<i>S. rossii</i>									0(0%)	0(0%)	1(50%)	
Mexico	<i>S. abietina</i>	ENV	1(100%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Argentina	<i>S. brasiliensis</i>	CLI		6(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(33%)	4(67%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	0(0%)							0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(33%)
Brasil	<i>S. brasiliensis</i>	CLI								150(71%)	49(23%)	0(0%)	0(0%)
	<i>S. luriei</i>	ENV								0(0%)	1(0.47%)	0(0%)	0(0%)
	<i>S. pallida</i>	ENV	11(5%)	114(54%)	3(1%)	15(7%)	92(44%)	4(2%)	72(34%)	4(2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
	<i>S. schenckii</i>	CLI								4(2%)	2(0.94%)	0(0%)	0(0%)
Sweden	<i>Ophiostoma stenoceras</i>	ENV	1(100%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
Spain	<i>S. cantabriensis</i>	ENV								0(0%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)
	<i>S. euskadiensis</i>	ENV	3(100%)	3(100%)	0(0%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)
	<i>S. nebularis</i>	ENV								0(0%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)
Italy	<i>S. mexicana</i>	ENV	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)
Germany	<i>S. pallida</i>	ENV	1(17%)	6(100%)	2(33%)	1(17%)	0(0%)	0(0%)	3(50%)	0(0%)	0(0%)	6(100%)	0(0%)
UK	<i>S. humicola</i>	ENV	1(100%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)
South Africa	<i>S. aurorae</i>	ENV								0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
	<i>S. gemella</i>	ENV								0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
	<i>S. gemellus</i>	ENV	4(67%)	3(50%)	0(0%)	6(100%)	0(0%)	0(0%)	4(67%)	0(0%)	0(0%)	1(17%)	0(0%)
	<i>S. varicibatatus</i>	ENV								0(0%)	0(0%)	3(50%)	0(0%)
Malaysia	<i>S. schenckii</i>	CLI	0(0%)	25(100%)	0(0%)	18(72%)	1(4%)	0(0%)	18(72%)	25(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
	<i>S. globosa</i>	CLI	0(0%)	3(100%)	0(0%)	1(33%)	0(0%)	0(0%)	2(67%)	3(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Tasmania	<i>S. humicola</i>	CLI	1(100%)	1(100%)	0(0%)	1(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(100%)

β -Tub – Beta tubulin gene; CAL – Calmodulin gene; CHS – chitin synthase gene; ITS – Internal transcribed spacer; T3B – T3B fingerprinting; RFLP - Restriction Fragment Length Polymorphism

to that reported for *S. brasiliensis* in Brazil, where an increase in the number of feline sporotrichosis cases caused by *S. schenckii* is occurring. Reports of feline cases have increased over the decades in many geographic areas in Brazil (Montenegro et al., 2014; Gremião et al., 2017). It was assumed that the thermal resistance exhibited by *S. brasiliensis* may be a vital adaptive mechanism of this fungus in cats (body temperature of 39°C) and may partially explain the success of infection of this species over other etiologic agents (Rodrigues et al., 2013a), such as *S. globosa*, which is more sensitive to temperatures above 35°C, but with case reports in humans (Oliveira et al., 2011b). This is easily observed in epidemiological studies, which showed that *S. brasiliensis* is feline host-dependent due to its occurrence in southern and southeastern Brazil (Rodrigues et al., 2013b). The increase in the number of cases in cats is often followed by an increase in the number of cases in humans, representing a serious public health problem. Although the increase in the number of cases of sporotrichosis in animals is proportional to the number of infections in humans, one of the limitations of this study is the scarcity of data on cases of animal infection. This loss of data regarding the clinical aspects, drugs used and outcome of the infection, combined with the small number of studies identifying the fungus at the species level using molecular methodologies, is a major obstacle not only to our work, but also to the management of the disease.

For this reason, it is necessary to identify which species cause sporotrichosis, since each species has a specific virulence. Phenotypic and genotypic characteristics of different isolates within the genus *Sporothrix* were associated with their geographic distribution, virulence capacity, or clinical manifestation of sporotrichosis (Marimon et al., 2006; Oliveira et al., 2011b; Chakrabarti et al., 2015). However, there are few studies on animals, which are the main agents of human sporotrichosis, especially cat owners and veterinarians. The latter becoming a new risk group for acquiring sporotrichosis, due to the increased zoonotic potential, mainly from cats to humans in endemic

regions of the disease. Nevertheless, in endemic areas, more people are at risk of acquiring zoonotic sporotrichosis due to the proximity between humans and cats (Gremião et al., 2015; Rodrigues et al., 2020). On the other hand, it is known that therapeutic measures for the treatment of animals, especially cats, take a long time and do not always respond well to treatment, with abandonment, recurrence of the lesion, or therapeutic failure, which may lead to death of the animal (Gremião et al., 2021).

When we refer to dogs, other important domestic animals with strict relationship with humans, only Italy (*S. mexicana*) and Brazil (*S. brasiliensis*, *S. schenckii* and *S. luriei*) samples of these animals were isolated in our study, as shown by Boechat et al. (2021) and Viana et al. (2018). Here, the dogs were also affected by sporotrichosis. However, the low fungal load observed in canine skin lesions appears to be a limiting factor for transmission compared to transmission in cats (Boechat et al., 2021; Viana et al., 2018). In the present study, all continents isolated samples from “other animals”, such as armadillos, insects, equines, and mice).

It should be noted that, although several authors report cases of sporotrichosis worldwide (Chakrabarti et al., 2015; Rodrigues et al., 2020), there are insufficient data on the molecular identification of species-level of the isolates obtained from animal. This has been one of the limitations of our study. Therefore, further studies on animal sporotrichosis and the molecular identification of species are needed. As an example, despite the estimated 22 million cats and 52 million dogs in Brazil (Junqueira and Galera, 2019), since 1988 only 244 canine cases (until 2014) and 5.113 feline cases (until 2017) were diagnosed and registered by the Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases (Rio de Janeiro). We believe that this number of cases is underestimated. It is mainly because animal sporotrichosis (like human sporotrichosis) was subject to mandatory reporting only in some states or municipalities of Brazil. Additionally, molecular tools are not available in the routine diagnosis of human and animal cases worldwide as

shown in this study. As a result, the number of animal cases diagnosed by molecular tools does not constitute a significant portion of the real cases in hyperendemic area of Rio de Janeiro.

The Brazilian picture of animal sporotrichosis can be extrapolated using worldwide occurrences, and in this context, as seen in the Covid-19 pandemic, with an increase in the number of new cases of fungi diseases by new or emerging fungus identified by molecular tools, we reinforce the need for more epidemiological studies using these tools. The One Health concept advocates the definition, identification, and monitoring of species potentially pathogenic to humans and animals.

Coordinated action between veterinarians, physicians, laboratory professionals, surveillance authorities and other health professionals, will ensure broader investigations and promote prevention, detection and assistance of human and animal cases (Gremião et al., 2020). Thus, epidemiological characterization of sporotrichosis for both animals and humans is necessary to implement health promotion, decrease sporotrichosis cases and confront this public health threat.

5. Conclusion

Our study confirmed a difficulty in obtaining the frequency of *Sporothrix* species, as seen in the molecular identification that has only been published in 13 countries. The most identified species were *S. brasiliensis*, isolated from cats in Brazil. And *S. schenckii* isolated from cats in Malaysia. This systematic review analyzed the geographic distribution of the species causing sporotrichosis in animals. We have shown the lack of studies in global areas and reinforced the need to use molecular tools to identify and monitor potential pathogens. This identification of *Sporothrix* at the species level by molecular tools in animals will strengthen the "One Health Concept", which is a health promotion policy based on the integration between the health of humans, animals, and the environmental.

CRedit authorship contribution statement

Debora Salgado Morgado: Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – original draft. **Rodolfo Castro:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – review & editing. **Marcelo Ribeiro-Alves:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Formal analysis, Writing – review & editing. **Danieli Corrêa-Moreira:** Supervision, Visualization, Writing – review & editing. **Julio Castro-Alves:** Investigation, Formal analysis, Writing – review & editing. **Sandro Antonio Pereira:** Writing – review & editing. **Rodrigo Caldas Menezes:** Supervision, Writing – review & editing. **Manoel Marques Evangelista Oliveira:** Conceptualization, Resources, Supervision, Project administration, Funding acquisition, Writing – review & editing.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

The authors are grateful to [E-26/200.496/2021] the State Funding Agency Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ - Grants: JCNE E-26/203.301/2017; JCNE E-26/201.433/2021 –MMEQ; E-26/200.496/2021 – DSM fellowship), CAPES (D.C.-M fellowship 88882.317297/2019-01), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Grant Proc. 409227/2016-1).

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.crmicr.2022.100140.

References

- Ansel, M., Thibaut, M., 1970. Une nouvelle endomycetaceae: *dolichoascus* nov. gen. Découverte de la reproduction sexuée par asques chez *Sporotrichum schenckii* (Hektoen et Perkins, 1900). C. R. Hebd. Séances l'Acadé Sci. 270, 2171–2173 v.
- Arrillaga-Moncrieff, I., Capilla, J., Mayayo, E., Marimon, R., Mariné, M., et al., 2009. Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. Clin. Microbiol. Infect. 651–655. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02824.x> [S. l.], v. 15, n. 7.
- Barros, M.B.L., Almeida-Paes, R., Schubach, A.O., 2011. *Sporothrix schenckii* and sporotrichosis. Clin. Microbiol. Ver. 24 <https://doi.org/10.1128/CMR.00007-11>. Rio de Janeiro, v.
- Beurmann, L., Gougerot, H., 1911. Les *Sporotrichum* pathogènes. *Classif. Bot. Arch. Parasitol.* 15, 5–109 v.
- Boechat, J.S., Oliveira, M.M.E., Almeida-Paes, R., Gremião, I.D.F., Machado, A.C.S., Oliveira, R.V.C., et al., 2018. Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 113 (3), 185–196. <https://doi.org/10.1590/0074-02760170407> [S. l.], vn.
- Boechat, J.S., Pereira, S.A., Machado, A.C.S., Vianna, P.G., Almeida-Paes, R., Zancopé-Oliveira, R.M., Gremião, I.D.F., Oliveira, M.M.E., 2021. Canine sporotrichosis: polyphasic taxonomy and antifungal susceptibility profiles of *Sporothrix* species in an endemic area in Brazil. Braz. J. Microbiol. 52 (1), 135–143. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00328-8> [publication of the Brazilian Society for Microbiology], [S. l.], vn.
- Chakrabarti, A., Bonifaz, A., Gutierrez-Galhardo, M.C., Mochizuki, T., Li, S., 2015. Global epidemiology of sporotrichosis. Med. Mycol. 53 (1), 3–14. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu062>. India, vn.
- Correa-Moreira, D., De Luca, P.M., Romeo, O., Menezes, R.C., Paes, R.A., Zancopé-Oliveira, R., et al., 2020. Tregs in the immune response of BALB/c mice experimentally infected with species of the *Sporothrix* genus. Future Microbiol. 15, 1217–1225. <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0046> [S. l.], vn.
- Correa-Moreira, D., Menezes, R.C., Romeo, O., Borba, C.M., Oliveira, M.M.E., 2021. Clinical and anatomopathological evaluation of balb/c murine models infected with isolates of seven pathogenic *Sporothrix* species. Pathogens 10. <https://doi.org/10.3390/pathogens10121647>. Rio de Janeiro, v.
- Crothers, S.L., White, S.D., Ihrie, P.J., Affolter, V., 2009. Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987–2007). Vet. Dermatol. 20 (4), 249–259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00763.x>. USA, vn.
- De Beer, Z.W., Duong, T.A., Wingfield, M.J., 2016. The divorce of *Sporothrix* and *Ophiostoma*: solution to a problematic relationship. Stud. Mycol. S. Afr. 83, 165–191. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2016.07.001> v.
- Duangkaew, L., Yurayart, C., Limsivilai, O., Chen, C., Kasornrorkbua, C., 2018. Cutaneous sporotrichosis in a stray cat from Thailand. Med. Mycol. Case Rep. <https://doi.org/10.1016/j.mycr.2018.12.003>. Thailand, vn.
- Etcheopaz, A.N., Lanza, N., Toscanini, M.A., Devoto, T.B., Pola, S.J., 2019. Sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* in Argentina: case report, molecular identification and *in vitro* susceptibility pattern to antifungal drugs. J. Mycol. Med. 30 (1), 100–908. <https://doi.org/10.1016/j.jmycmed.2019.100908> [S. l.], vn.
- Gremião, I.D.F., Menezes, R.C., Schubach, T.M.P., Figueiredo, A.B.F., Cavalcanti, M.C.H., Pereira, S.A., 2015. Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. Med. Mycol. <https://doi.org/10.1093/mmy/myu061>. Rio de Janeiro.
- Gremião, I.D.F., Miranda, L.H.M., Reis, E.G., Rodrigues, A.M., Pereira, S.A., 2017. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. PLOS Pathog. 13 (1), 100–6077. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077>. Rio de Janeiro, v.n.
- Gremião, I.D.F., Oliveira, M.M.E., Miranda, L.H.M., Freitas, D.F.S., Pereira, S.A., 2020. Geographic expansion of sporotrichosis, Brazil. Emerg. Infect. Dis. 26 (3), 621–624. <https://doi.org/10.3201/eid2603.190803> [S. l.], vn.
- Gremião, I.D.F., Rocha, E.M.S., Montenegro, H., Carneiro, A.J.B., Xavier, M.O., Farias, M. R., et al., 2021. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. Braz. J. Microbiol. 52 (1), 107–124. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3> [S. l.], vn.
- Hektoen, L., Perkins, C.F., 1900. Refractory subcutaneous abscesses caused by *Sporothrix schenckii*, a new pathogenic fungus. J. Exp. Med. 5, 77–89. v.pg.
- Junqueira, A.N.N., Galera, P.D., 2019. Characteristics of the population of dogs and cats in Brazil. Acta Vet. Brasil. 13, 77–86. <https://doi.org/10.21708/avb.2019.13.2.8028>. Brasília, v.
- Kano, R., Okubo, M., Siew, H.H., Kamata, H., Hasegawa, A., 2015b. Molecular typing of *Sporothrix schenckii* isolates from cats in Malaysia. Mycoses 58 (4), 220–224. <https://doi.org/10.1111/myc.12302> [S. l.], vn.
- Kano, R., Tsui, C.K.M., Hamelin, R.C., Anzawa, K., Mochizuki, T., Nishimoto, K., et al., 2015a. The Mat1-1:Mat1-2 ratio of *Sporothrix globosa* isolates in Japan. Mycopathologia 179, 81–86. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9808-7> [S. l.], vn1–2.
- Makri, N., Paterson, G.K., Gregg, F., Urquhart, C., Nuttall, T., 2020. First case report of cutaneous sporotrichosis (*Sporothrix* species) in a cat in the UK. JFMS Open Rep. 6 (1), 20551169–22090600. <https://doi.org/10.1177/2055116920906001> [S. l.], vn.
- Marimon, R., Cano, J., Gené, J., Sutton, D.A., Kawasaki, M., Guarro, J., 2007. *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical

- interest. *J. Clin. Microbiol.* 45 (10), 3198–3206. <https://doi.org/10.1128/JCM.00808-07> [S. L.], vn.
- Marimon, R., Gené, J., Cano, J., Trilles, L., Lazéra, M.D.S., Guarro, J., 2006. Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *J. Clin. Microbiol.* 44 (9), 3251–3256. <https://doi.org/10.1128/JCM.00081-06> [S. L.], vn.
- Montenegro, H., Rodrigues, A.M., Dias, M.A.G., Silva, E.A., Bernardi, F., Camargo, Z.P., 2014. Feline sporotrichosis due to *Sporothrix brasiliensis*: an emerging animal infection in São Paulo, Brazil. *BMC Vet. Res.* 10, 269. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0269-5> [S. L.], v.
- New, D., Beukers, A.G., Kidd, S.E., Merritt, A.J., Weeks, K., Hal, S.J.V., et al., 2019. Identification of multiple species and subpopulations among Australian clinical *Sporothrix* isolates using whole genome sequencing. *Med. Mycol.* 57 (7), 905–908. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy126> [S. L.], vn.
- Oliveira, D.C., Lopes, P.G.M., Spader, T.B., Mahl, C.D., Tronco-Alves, G.R., Lara, V.M., et al., 2011a. Antifungal susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* complex identified in Brazil. *J. Clin. Microbiol.* 49 (8), 3047–3049. <https://doi.org/10.1128/JCM.00255-11> [S. L.], vn.
- Oliveira, M.M.E., Almeida-Paes, R., Muniz, M.M., Gutierrez-Galhardo, M.C., Zancoppe-Oliveira, R.M., 2011b. Phenotypic and molecular identification of *Sporothrix* isolates from an epidemic area of sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia* 172 (4), 257–267. <https://doi.org/10.1007/s11046-011-9437-3> [S. L.], vn.
- Rodrigues, A.M., Choappa, R.C., Fernandes, G.F., Hoog, G.S., Camargo, Z.P., 2016. *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biol.* 120 (2), 246–264. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.05.006>. São Paulo, v.n.
- Rodrigues, A.M., De Hoog, S., De Camargo, Z.P., 2013a. Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Med. Mycol.* 51 (4), 405–412. <https://doi.org/10.3109/13693786.2012.719648>. São Paulovn.
- Rodrigues, A.M., Teixeira, M.M., Hoog, G.S., Schubach, T.M.P., Pereira, S.A., Fernandes, G.F., et al., 2013b. Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 7 (6), 2281. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281>. São Paulovn.
- Rodrigues, A.M., Terra, P.P.D., Gremião, I.D., Pereira, S.A., Orofino-Costa, R., Camargo, Z.P., 2020. The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia* 185 (5), 813–842. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00425-0> [S. L.], vn.
- Schubach, T.M.P., Schubach, A., Okamoto, T., Barros, M.B.L., Figueiredo, F.B., Cuzzi, T., Fialho-Monteiro, P.C., Reis, R.S., Perez, M.A., Wanke, B., 2004. Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 224 (10), 1623–1629. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623>. Rio de Janeiro, v.n.
- Seyedmousavi, S., Guillot, J., Tolooe, A., Verweij, P.E., Hoog, G.S., 2015. Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. *Clin. Microbiol. Infect.* 21 (5), 416–425. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.031>. The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, [S. L.], vn.
- Siew, H.H., 2017. The current status of feline sporotrichosis in Malaysia. *Med. Mycol.* J. 58 (3), E107–E113. <https://doi.org/10.3314/mmj.17.014> [S. L.], vn.
- Viana, P.G., Figueiredo, A.B.F., Gremião, I.D.F., Miranda, L.H.M., Antonio, I.M.S., Boechat, J.S., et al., 2018. Successful treatment of canine sporotrichosis with terbinafine: case reports and literature review. *Mycopathologia* 183 (n. 2), 471–478. <https://doi.org/10.1007/s11046-017-0225-6>. Rio de Janeiro, v.
- Weijman, A.C.M., De Hoog, G.S., 1985. Carbohydrate patterns and taxonomy of *Sporothrix* and *Blastobotrys*. *Antonie van Leeuwenhoek* 51, 111–120 v.

6. CAPÍTULO 2

Revisão sistemática da esporotricose no mundo e a avaliação das cepas de *Sporothrix* armazenadas em coleções de cultura.

Nesse segundo capítulo, apresentamos um estudo, onde foi realizada uma revisão sistemática da esporotricose no mundo e avaliamos as cepas de *Sporothrix* sp. armazenadas em coleções de cultura, o qual foi submetido à revista *Journal Applied Microbiology*.

Um total de 617 artigos foram analisados no estudo e 1.424 isolados de *Sporothrix* sp. foram identificadas de acordo com a sua espécie, região geográfica de isolamento, origem da cepa e coleção de cultura. Embora vários autores relatem a existência de casos de esporotricose em todo o mundo não há dados suficientes sobre a epidemiologia molecular das espécies, uma vez que os estudos são por regiões. Assim, o objetivo do estudo foi analisar a distribuição geográfica da esporotricose humana, animal e amostras ambientais no mundo por meio da identificação molecular. E avaliar a distribuição de isolados armazenados em coleção de cultura. Neste estudo identificamos que maioria dos isolados foi relatada na América do Sul (55%). Em comparação, o continente que mais armazenou cepas em coleções de cultura foi Oceania (100%), seguido pela África (82%). Esta revisão sistemática confirmou a dificuldade de se obter a frequência de *Sporothrix* sp. armazenadas em coleção de cultura e a escassez de dados sobre a identificação molecular principalmente da esporotricose animal e amostras ambientais isoladas de *Sporothrix* sp..

Systematic Review: Sporotrichosis in the world and evaluation of strains deposit in culture collection

Running title: Systematic review of sporotrichosis

Debora Salgado Morgado^{a,e}, Rodolfo Castro^{b,c}, Marcelo Ribeiro-Alves^d, Danielly Corrêa-Moreira^{e,f}, Júlio Castro Alves de Lima e Silva^g, Rodrigo Caldas Menezes^a, and Manoel Marques Evangelista Oliveira^f.

^a. Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonoses in Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

^b. Sergio Arouca National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

^c. Institute of Collective Health, Federal University of the State of Rio de Janeiro, Brazil.

^d. Laboratory of AIDS and Molecular Immunology, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

^e. Department of Education, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

^f. Laboratory of Taxonomy, Biochemistry and Bioprospecting of Fungi, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

^g. Clinical Research Platform, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brazil. Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Laboratory of Clinical Research on Dermatозoonoses in Domestic Animals, Evandro Chagas National Institute of Infectious Diseases, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence and reprints:

Laboratory of Taxonomy, Biochemistry and Bioprospecting of Fungi, Oswaldo Cruz Institute, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.

manoel.marques@ioc.fiocruz.br

Abstract

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by fungi of the genus *Sporothrix* sp.. Phenotypic and genotypic differences have been associated with their geographic distribution, virulence, or clinical manifestation of sporotrichosis. In the last decade, the interest in identifying species of the *Sporothrix* sp. has been increasing, due to its epidemiological importance and, in consequence, is important to know how to preserve them for future studies, in culture collection. Aims: To analyze the global distribution of environmental isolates and/or causal agents of sporotrichosis identified by polyphasic taxonomy, with mandatory use of molecular identification, and to evaluate the percentages and distribution of isolates stored in culture collections. Methods: A systematic review of articles on animal and human sporotrichosis and/or environmental isolation of the fungus, from 2007 to 2017, was done. Results: Our results demonstrated that *S. schenckii*, *S. globosa*, and *S. brasiliensis* were the most identified species. With respect to the deposit and maintenance of species, were observed that only 34% of the strains of *Sporothrix* sp. isolated in the world are preserved in a culture collection. Conclusions: This systematic review confirmed a difficulty in obtaining the frequency of *Sporothrix* species stored in culture collection and insufficient data on the molecular identification mainly of animal sporotrichosis and isolation of *Sporothrix* sp. in environmental samples.

Keywords: *Sporothrix* sp, sporotrichosis, culture collections, preservation, polyphasic taxonomy, systematic review

INTRODUCTION

Sporotrichosis is a subcutaneous mycosis caused by thermodimorphic fungi of the *Sporothrix* genus. This fungal infection is globally distributed, however actual incidence of the disease is difficult to measure, since sporotrichosis is not a notifiable disease in most countries (Barros *et al.*, 2011, Gremião *et al.*, 2021). The “classic” transmission of the etiological agent occurs through the skin by traumatic inoculation of the fungus present in vegetal or organic matter containing conidia of *Sporothrix* sp. (Schubach *et al.*, 2004).

On the other hand, the zoonotic transmission occurs through scratching, biting or contact with exudates from cutaneous lesions of infected animals, mainly cats (Barros *et al.*, 2011; Gremiao *et al.*, 2015). These animals are the most affected by endemic that occurs in the city of Rio de Janeiro (Brazil) for more than two decades. They present respiratory signs, such as sneezing, which may be related to lesions located in the nasal region, including the mucous (Schubach *et al.*, 2004). However, the most common lesions in cats are skin nodules and ulcers, and most of these lesions are located on the head and extremities of the limbs and tail (Rosser and Dunstan 2006; Reis *et al.*, 2016).

Similarly, to humans, that presente clinical forms such as fixed cutaneous, cutaneous lymphatic, and disseminated forms, dogs can develop cutaneous lesions on the head,

including ears and chest (Pereira *et al.*, 2015). Osteoarticular involvement and the occurrence of disseminated forms are rarely described in dogs. The most frequently observed lesions are ulcers and nodules (Schubach *et al.*, 2006; Viana *et al.*, 2018; Boechat *et al.*, 2020).

Based on molecular studies, it was demonstrated that isolates of *Sporothrix schenckii*, could not be considered as a single species, but a complex of species causing sporotrichosis (Marimon *et al.*, 2006). According to De Beer *et al.* (2016), these complex is distributed all over the world and divided in two clades: The clinical or pathogenic clade to refer to *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. globosa* and *S. luriei* (former *S. schenckii* var. *luriei*) and the environmental clade, composed by *S. pallida* complex (*S. chilensis*, *S. mexicana*, *S. humicola* and *S. pallida*) and the *S. stenoceras* complex. (Rodrigues *et al.*, 2020).

Several studies describe the global distribution of these species in cases of human and animal sporotrichosis in addition to environmental isolation. (Feeney *et al.*, 2007; Marimon *et al.*, 2008; Madrid; *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2011a; Chakrabarti *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015; Mcguinness *et al.*, 2016; New *et al.*, 2019). Similarly, studies have been reported cases of sporotrichosis cases by species belonging to the environmental clade (Oliveira *et al.*, 2011a; Rodrigues *et al.*, 2013a; Rodrigues *et al.*, 2016; Nessler *et al.*, 2019; MAKRI *et al.*, 2020; Valeriano *et al.*, 2020).

In Latin America, the south and southeast of Brazil have predominance of zoonotic transmission, through infected dogs and cats (Barros *et al.*, 2011; Gremiao *et al.*, 2015). The central-southern Peru (Abancay), in the mountainous region, is the second largest area of the disease, associated the classical transmission (Pappas *et al.*, 2000; Ramírez Soto 2015). Finally, the third area with the highest number of cases are the mountainous and central region of Mexico, where the infection occurs mainly by *S. schenckii* and in rare cases the species *S. globosa*, mainly in women and children (Chakrabarti *et al.*, 2015; Estrada-Castañón *et al.*, 2018).

Due to its epidemiological importance, its taxonomic evolution and its geographical distribution, the interest in identifying species of the *Sporothrix* complex in different regions of the world has been increasing in the last decade (Chakrabarti *et al.*, 2015). Because of this, is important to know how to preserve them for future studies. Culture collections are conservation centers whose function is to collect relevant organisms for scientific studies and technological applications, making them available to interested users. There are numerous culture collections around the world, ranging from enormous and well-known collections, to smaller. They are affiliated with government agencies, universities, or are privately operated. In common, they have expertise cultivation, preservation and identification of the yeasts, and their distribution to researchers. The collections differ in their areas of focus, which often results from a history of expertise in a certain area. (Boundy-Mills, 2012).

Based on this, the aim of this study was to analyze the global distribution of environmental isolates and/or causal agents of animal and human sporotrichosis, identified by polyphasic taxonomy, with mandatory use of molecular identification. In addition, to evaluate the percentages and distribution of isolates stored in culture collections.

Methods

Searching activities - Five bibliographic databases were searched (PubMed, Web of Science, Lilacs, Medline, and Scopus). The Search equation was described as follow: (((*Sporothrix brasiliensis*[Title/Abstract] OR *S. brasiliensis*[Title/Abstract] OR *Sporothrix schenckii*[Title/Abstract] OR *S. schenckii*[Title/Abstract] OR *Sporothrix globosa*[Title/Abstract] OR *S. globosa*[Title/Abstract] OR *Sporothrix mexicana*[Title/Abstract] OR *S. mexicana*[Title/Abstract] OR *Sporothrix pallida*[Title/Abstract] OR *S. pallida*[Title/Abstract] OR *Sporothrix albicans*[Title/Abstract] OR *S. albicans*[Title/Abstract] OR *Sporothrix luriei*[Title/Abstract] OR *S. luriei*[Title/Abstract] OR *Sporothrix complex*[Title/Abstract])) AND (PCR or Polymerase Chain Reaction or molecular OR calmodulin OR beta-Tubulin OR beta Tubulin OR Chitin Synthase[MeSH Terms])) AND ("2006/01/01"[Date - Publication] : "2017/01/01"[Date - Publication])

Screening process - According to PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement, accessed in <http://www.prisma-statement.org>, two independent reviewers screened titles and abstracts after excluding the repeated publications. The eligibility criteria followed to include the articles were: a) articles in English; b) articles on animal sporotrichosis of human sporotrichosis and environmental isolates of *Sporothrix* sp. from 2006 to 2017; c) all articles should identify the disease as sporotrichosis or reported the occurrence of isolation of *Sporothrix* sp. in environmental samples; d) it was necessary to identify the species, however, identification of the isolate's location was not mandatory. The isolates described as unknown (not known) were analyzed and reported as unknown. The exclusion criteria used were the non-inclusion of the thesis, dissertations, monographs, publications with no strain identification (without a verification code), experimental model and unavailable full texts.

The year 2006 was chosen to start the analysis, due to the description of new pathogenic species of *Sporothrix* sp., based on molecular and phenotypic studies that demonstrated intraspecific variability among the isolates morphologically identified as *S. schenckii*, indicating that this should not be considered a single species causing sporotrichosis, but rather a complex of species.

Data extraction and epidemiological analysis - Two reviewers independently extracted the following variables: the number of the identified strain; country of origin; origin city (not obligatory); species identification; clinical or environmental clade; strain of origin; stored in collection; and specific collection (ATCC, CBS, CMW, IFM, IHEM, MUM and IOC). Data analysis was conducted in the R environment version 4.1.2.

Results:

Study selection process - Figure 1 shows the flowchart of the study selection process. Total of 64 articles were analyzed, and for the evaluation of these articles, was identified the number the strain; country of origin; origin city (not obligatory); species identification;

clinical or environmental clade; origin of the strain (human, animals, plants, soil or unknown, as well as the number these strains in culture collections.

Distribution of species by continent – Figures 2 shows the distribution of isolates of each by continent. South America was the continent where the highest number of cases of sporotrichosis were reported, followed by Asia, Europe and Africa. North America and Central America reported the similar number of cases. Oceania reported lower number of cases.

South America

A total of 790 isolates of *Sporothrix* sp. have been reported in seven countries in South America: Argentina, Brazil, Bolivia, Chile, Colombia, Peru, and Venezuela (Figure 3A). In the South American continent, the largest number of cases of sporotrichosis was identified in the study. Most of the strains identified in this evaluation were isolated from Brazil (682 strains), where the South and Southeast regions of the country are considered endemic areas of the disease.

The countries with the most reported cases in Latin America after Brazil were Venezuela with 39 isolates and Peru with 27 isolates. Argentina (15 strains), Colombia (15 strains), Chile (10 strains) and Bolivia (2 strains) had the lowest number of cases. *S. brasiliensis* (377 strains) was the species with the highest number of identified isolates, followed by *S. schenckii* with 349 isolates. The species of the environmental clade isolated on the mainland were *S. bragantina*, *S. cabrallii*, *S. chilensis*, *S. curviconia*, *S. dimorphospora*, *S. dombeyi*, *S. inflata*, *S. lignivora*, *S. mexicana* and *S. pallida*. The species were isolated from humans, animals (cat and dog) and environmental (plant and soil). Two hundred and eleven isolates from the South American continent are stored in a collection (27%). The *CAL* gene (70%) was the most usable molecular method. Followed by, *ITS* region (40%), β -tubulin (8%), *CHS* gene and T3B *fingerprinting* (5%), RFLP-*CAL* (1%) and others molecular methods (45%).

North America

North American countries reported a total of 44 cases in the period evaluated (Figure 3B). The country with the most cases of sporotrichosis was in United States (42 strains identified). In Canada were identified 2 isolates. Eighty-two percent of the isolates were from clinical source. *S. schenckii* (31 strains), was the most isolated in the continent. Twenty percent of the species identified on the North American continent belong to the environmental clade: *S. brunneoviolacea*, *S. dimorphospora*, *S. eucastanea*, *S. gossypina*, and *S. rossii*. These species were isolated human, animals (ant, and beetle) environmental (plant and soil). North American 13 isolates are stored in a collection (30%). For the identification of the species, most used molecular method was *CAL* gene (75%), followed by *ITS* region (41%), β -tubulin (36%), *CHS* gene and RFLP-*CAL* (Restriction Fragment Length Polymorphism- Calmodulin gene) (2%), and others molecular methods (16%).

Central America

Isolation of 44 *Sporothrix* sp. strains was reported from Central America (Figure 3C): Mexico was the country with the highest number of isolates (40), while in Guatemala and Costa Rica, 3 and 1 isolate were described, respectively. Eighty percent of the isolates were from the clinical clade and *S. schenckii* was the species with the highest number of isolates (36 strains), followed by *S. mexicana* with 4 isolates. *S. abietina*, *S. globosa*, *S. mexicana* and *S. schenckii* species isolated on the continent. Samples were collected from humans, animals (beetle) and environmental (plant and soil). Seven isolates identified on this continent are stored in a collection (16%). The *CAL* gene (77%) was the most usable molecular method. Followed by, *ITS* region (30%), β -tubulin (27%), *CHS* gene (7%), and other molecular methods (11%).

Asia

A total of 366 isolates were found of Asian continent, from six Asian countries: Azerbaijan, China, India, Iran, Malaysia, and Japan (Figure 4A). China was the country in which were reported the most cases (216 isolates), followed by Japan (107 isolates). In Malaysia was reported 19 isolates and India, 13 isolates. Iran and Azerbaijan had 9 and 2, respectively.

The most isolated species on the Asian continent were *S. globosa* (316 isolates) and *S. schenckii* (45 isolates). Ninety-nine percent of the isolates were from clinical source. From the environmental clade were collected 1% of species on the continent (*S. fusiformis*, *S. fusiforme*, *S. guttiliformis*, *S. nigrograna*, and *S. pallida*), isolated from plant, soil and cats. In this continent, 82 isolates are stored in a collection (22%). For the identification of the species, the most used molecular method was *CAL* gene with 62%. Followed by, *ITS* region (46%), β -tubulin (39%), *Chitin synthase* gene (*CHS*) (2%), and others molecular methods (45%).

Europe

The total strains of *Sporothrix* sp. reported in Europe was 87 isolates (Figure 4B). The country with the highest number of isolates was Spain (31 strains), followed by Italy and Netherlands (12 strains), Germany (10 isolates) and Austria (9 isolates). In the other countries in which sporotrichosis was reported, the number of isolates was small: United Kingdom (3 strains), Portugal, Norway, and Sweden (2 strains), Greece, Hungary, Poland, and France (1 strain).

In this continent was observed the identification of higher percentages of species from the environmental than clinical clade, with 73% and 27%, respectively. In the environmental clade, the genera *Ophiostoma stenoceras* and *S. brunneoviolacea*, *S. cantabriensis*, *S. dentifunda*, *S. dimorphospora*, *S. euskadiensis*, *S. humicola*, *S. inflata*, *S. luneta*, *S. lunatum*, *S. mexicana*, *S. narcissi*, *S. nebularis*, *S. nivea*, *S. pallida* and *S. prolifera* were identified. Samples were collected from humans, animals (cat, dog, insect, beetle and weevil) and environmental (plant and soil). On the European continent, 50 isolates are stored in a collection (57% of the isolates). For the identification of the species, most used molecular

method was *CAL* gene (73%), followed by *ITS* region (40%), β -tubulin (37%), *CHS* gene (31%), T3B fingerprinting (1%) and others molecular methods (22%).

Africa

Isolation of 91 *Sporothrix* sp. strains were reported in five countries of the African continent: Zambia (2 isolates), Mozambique, Ivory Coast and Kenya (1 isolate in each country) and South Africa, the country with the highest number of cases (86 isolates) (Figure 5A). The species with the highest number of isolates found on the African continent was *S. schenckii* (18 isolates). Twenty-five species of the environmental clade, *S. aemulophila*, *S. africana*, *S. africanum*, *S. aurorae*, *S. candida*, *S. curviconia*, *S. fumea*, *S. gemella*, *S. gemellus*, *S. humicola*, *S. itsvo*, *S. lignivora*, *S. mexicana*, *S. pallida*, *S. palmiculminata*, *S. phasma*, *S. protea-sedis*, *S. protearum*, *S. rapanae*, *S. splendens*, *S. stylites*, *S. thermara*, *S. uta*, *S. variecibatus*, *S. zambiensis* and one isolate of the genus *Ophiostoma stenoceras*. The samples were collected from human, animals (mite and insect) and environmental (plant, and soil). On the African continent, 75 isolates are stored in a collection, therefore, 82% of isolates on the continent are preserved. The identification at the species level by the *ITS* region was 80%, followed by β -tubulin (69%), *CAL* gene (59%), *CHS* gene (1%), and others molecular methods (23%).

Oceania

In Australia and New Zealand were reported the isolation of two different *Sporothrix* sp. Strains, belonging to the environmental clade (Figure 5B). *S. eucalyptigena* was isolated from Australia and *S. nothofagi* from New Zealand. Both were isolated from the plant and stored in a collection (100%). For the identification of the species, molecular methods were used: Sequencing of specific regions of the rRNA *ITS*, β -tubulin (*Beta*), *Calmodulin* gene (*CAL*) and others molecular methods with 100%..

Discussion

The present study shows the isolation reports of 1.424 *Sporothrix* sp. strains in the world for the 2007-2017 period. The majority of the isolates were reported from South America (n=790 / 55%), followed by Asia (n= 366 / 26%), and Oceania (n=2 / 0.14%) with less frequency. After the description of new species from the genus *Sporothrix* sp., the identification of clinical isolates has been performed worldwide, especially in regions where a large number of sporotrichosis cases occurs (Boechat *et al.*, 2020), for example, in southeastern Brazil, an area of zoonotic epidemic of sporotrichosis (Gremião *et al.*, 2017) and Japan. Corroborating with our data, where countries with number of isolates were Brazil (n= 682), China (n=216), Japan (n= 107) and South Africa (n= 86). On the contrary, data are completely lacking from many countries of Africa and Europe.

Fungal isolates are preserved in culture collections and the storage time varies around 10 years or more, depending on the species being preserved and the storage method (Nakasone *et al.*, 2004). According with study, 440 strains were stored in collection, the continents that

most preserved strains were, Oceania (n= 2/100%), followed by Africa (n= 75/ 82%), Europe (n= 50/ 57%), North America (n= 13/ 30%), South America (n= 211/ 27%), Asia (n= 82/ 22%), and Central America (n= 7/ 16%).

The culture collections that most stored *Sporothrix* sp strains were CBS Filamentous fungi and Yeast Collection (n=276) and CMW - Culture Collection of Innovation Africa from the University of Pretoria (n=77), respectively. In the CBS collection, the continents that deposited it most isolated were South America and Asia, although this collection is European. And in the CMW collection, which is located in South Africa, it corroborates our data that the African continent has preserved the largest number of strains in this collection. In relation to the other continents of the world, the number of strains stored in the two collections was proportional.

Another point that should be highlighted is the importance of preserving multiple lineages of a species, as there is genetic diversity within microbial species. This intraspecific diversity results in differences in antibiotic resistance, sterilization temperature, and pathological impacts (Boundy-Mills, 2012). Therefore, in our study, the most preserved species in a collection in the world was *S. schenckii* with 108 strains, followed by *S. brasiliensis* (106 strains), *S. globosa* (91 strains), *S. pallida* (12 strains) and *S. mexicana* (8 strains).

Phylogenetic analysis of *Sporothrix* species has traditionally been carried out using sequencing data of single or multiple conserved genes, most notably *CHS*, β -tubulin and the *CAL* gene, the latter is considered the reference standard for molecular identification of species of the genus *Sporothrix* sp (Marimon *et al.*, 2007; New *et al* 2019). The molecular method most used in Europe, Asia, North, Central and South America was the identification of species by the *CAL* gene and African continent was the identification by sequencing of specific regions of the rRNA ITS. This study used only articles that performed molecular characterization to identify species of the genus *Sporothrix* sp..

It is necessary to emphasize that, although several authors report the existence of cases of sporotrichosis throughout the world (Rodrigues *et al.*, 2020; Chakrabarti *et al.*, 2014), there is not enough data on the molecular epidemiology of the species. Mainly on animal sporotrichosis and isolation of *Sporothrix* sp. In the environmental samples in which our study identified insufficient data on the molecular identification, constituting one of the limitations of our study. Therefore, further studies about animal and human sporotrichosis, the presence and isolation of this fungus in the environment and molecular identification of species, are necessary. Even though mycoses are neglected diseases, pandemics such as COVID-19 reinforce the need for more epidemiological studies using molecular tools, since the definition, identification, and monitoring of species potentially pathogenic to humans and animals is advocated by the concept "One health", promotes the integration between public policies and human health, animal, and environment.

S. brasiliensis has been described as emerging, highly pathogenic and is considered the most virulent species among species (Marimon *et al.*, 2007; Oliveira *et al.*, 2011b; Rodrigues *et al.*, 2013b; Boechat *et al.*, 2018), followed by *S. schenckii sensu stricto*, considered the

second most pathogenic species of genus *Sporothrix* sp. according to experimental models of infection (Arrillaga-Moncrieff *et al.*, 2009). However, it is important to note that these virulence degrees cannot be species-specific, but strain-specific, as demonstrated by Corrêa-Moreira *et al.* (2021), that observed more severity in the course of experimental sporotrichosis caused by *S. schenckii*, *S. mexicana* and *S. pallida*, the last two, belonging to the environmental clade. This data further highlight the need for an accurate identification of the etiologic agent.

The species of the environmental clade were isolated in all continents. Due to this, as mentioned, we cannot ignore that even species belonging to the environmental clade present a relative risk of infection. In addition to the various reports of isolation of these species as agents of sporotrichosis in humans and animals on all continents, Corrêa-Moreira *et al.* (2020; 2021), as previously cited, demonstrated that differences of virulence grades among these species may not be related to their taxonomic classification, since their results were quite heterogeneous comparing "pathogenic" and "environmental" clade species in experimental mice model, acting like an important factor in the immunoregulatory mechanisms.

Although the absolute number of isolates deposited in collections is higher in South America, we must consider that the African continent has the highest percentages of isolates in collections. Furthermore, contrary to what was observed in South America, where most of the isolates are of clinical origin, especially due to the hyperendemic sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil, on the African continent were observed a predominance of isolates of environmental origin (59 isolates), the which reinforces the relative risk offered by these species.

Sporotrichosis on the African continent showed outbreaks in the 40s (Quintal 2000) and an outbreak in a gold mine in South Africa (Govender *et al.*, 2015), however, there is no evidence of the disease's reemergence on the continent, which may justify the lower number of clinical cases in the region. On the other hand, African countries are underdeveloped, and due to the lack of resources for health, it may be difficult to identify the disease. In comparison, South America had a higher prevalence of strains of human origin (681 strains) and animals (87 strains). Although South American countries are underdeveloped countries, there is a greater investment in the identification and confirmation of the disease, mainly in the identification of species through molecular methods. According to Albuquerque *et al.* (2020), Brazil is the current leader in annual publications on sporotrichosis in the world. The worldwide prevalence according to the origin of the strains was human and environmental with Europe (26 strains and 54 strains), Central America (30 strains and 12 strains), North America (36 strains and 6 strains) isolated, respectively.

In our study, the most isolated species in the world was *S. schenckii* (487 isolates), followed by *S. globosa* (385 isolates) and *S. brasiliensis* (378 isolates). According to Zhang and collaborators (2015) most frequent species in the world are *S. globosa* and *S. schenckii*, since *S. brasiliensis* species is abundant only in South America It is known that *S. brasiliensis* seems to be the most virulent species among them and is associated with the most severe

form of the disease, including disseminated skin infection in immunocompetent hosts and systemic infection (Ameida-Paes *et al.*, 2014; Orofino-Costa *et al.*, 2017). However, the appearance of sporotrichosis by *S. brasiliensis* may be the result of multifactorial events, including: (1) the evolution of *Sporothrix* sp. over time (eg mutability and natural selection); (2) high virulence of *S. brasiliensis* to warm-blooded vertebrate hosts; (3) recent introduction of *S. brasiliensis* into a host with a susceptible population (for example, lack of natural resistance); (4) behavioral aspects of cats and a body temperature of 39°C (licking, scratching, etc.); and (5) human practices (growing population; rural-to-urban migration; poverty; ecological factors; increasing numbers of cats as pets; use of cats as a means of rodent control, deforestation, global warming) (Rodrigues *et al.*, 2020).

According to Alzuguir *et al.* (2019), social and geocological factors can affect the incidence and prevalence of fungal diseases. For example, the increase in temperature induces greater microbial adaptation, since its geographic expansion promotes an increase in contact with the host. The effects of climate change create cycles of dispersal of fungal pathogens by nature, due to the increase in evaporation, clouds, and precipitation, which lead to extreme winds, potential dispersers of the fungi (Mendes *et al.*, 2017). In addition, human activity can also contribute to the emergence of fungal diseases. In this context, according to epidemiological studies, was identified that *S. brasiliensis* is dependent on feline hosts for its emergence in southern and southeastern Brazil, as it is seen that the increase in the number of cases in cats is usually followed by an increase in the number of human cases (Rodrigues *et al.*, 2013b; Rodrigues *et al.*, 2014). Thus, One Health is the key to effective surveillance and successful disease control. Coordinated actions between veterinarians, laboratory professionals, surveillance authorities and other health professionals will ensure broader investigations and promote prevention, detection and assistance for human and animal cases (Gremião *et al.*, 2020).

Finally, we would like to highlight the huge discrepancy regarding fungal species. It is estimated that there are over 1.5 million species of fungi in the world, but only about 70,000 have ever been formally described (Hawksworth 2001; Casadevall 2005), only 34% of the strains of *Sporothrix* sp isolated in the world are preserved in a culture collection. More than 65% of the isolates described in this study are not stored in a biological collection, which can lead to contamination and loss of these isolates. Thus, we emphasize the importance of depositing in collections, as they are repositories of information on biodiversity that have facilities and expertise to ensure the correct identification of species, and to minimize the genetic drift that often occurs as a result of the repetitive transfer of strains, maintaining thus pure and viable cultures, to be used in the future for experimental, educational, industrial or comparative studies.

CONCLUSION

Our study confirmed a difficulty in obtaining the frequency of *Sporothrix* species, stored in culture collection and where our study identified insufficient data on the molecular identification of animal sporotrichosis and isolation of *Sporothrix* sp. in environmental samples, being this is one of the limitations of our study. And the countries with the large

number of isolates were Brazil with 682 strains and China with 216 strains. In conclusion, this systematic review analyzed the geographic distribution of species causing sporotrichosis identified by polyphasic taxonomy. These data reinforce the need to use these tools in the identification and monitoring of potential pathogens, in order to strengthen the “One Health Concept”, which acts as a promoter of health policies based on the integration between men and animals. We also consider the importance of the environment as part of this whole since climate change can be considered determining factors in the frequency and distribution of these species. And the importance of preserving organisms in culture collections, to ensure their survival, stability and purity over prolonged periods of time, conserving genetic characteristics and physiological/morphological properties.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to [E-26/200.496/2021] the State Funding Agency Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ - Grants: JCNE E-26/203.301/2017; JCNE E-26/201.433/2021 –MMEO; E-26/200.496/2021 – DSM fellowship), CAPES (D.C.-M fellowship 88882.317297/2019-01), and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq - Grant Proc. 409227/2016-1).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interests.

REFERENCES:

Albuquerque, P.C., Fonseca, B.P., Zicker, F., Zancopé-Oliveira, R.M., Almeida-Paes, R.M. (2020). Bibliometric assessment and key messages of sporotrichosis research (1945-2018). *F1000Research*. v. 29, n. 9, p. 654. [DOI: 10.12688/f1000research.24250.2](https://doi.org/10.12688/f1000research.24250.2).

Almeida-Paes, R., Oliveira, M.M.E., Freitas, D.F.S., Valle, A.C.F., Zancopé-Oliveira, R.M., Gutierrez-Galhardo, M.C. (2014). Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* Is Associated with Atypical Clinical Presentations. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, [S. l.], v. 8, n. 9, p. e3094. [DOI: 10.1371/journal.pntd.0003094](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003094)

ALZUGUIR, C.L.C., Pereira, S.A., Magalhães, M.A., Almeida-Paes, R., Freitas, D.F.S., Oliveira, L.F.A., Pimentel, M.F. (2019). Geo-epidemiology and socioeconomic aspects of human sporotrichosis in the municipality of Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil, between 2007 and 2016. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, [S. l.], v. 114, n. 2, p. 81. [DOI: 10.1093/trstmh/trz081](https://doi.org/10.1093/trstmh/trz081)

Arrillaga-Moncrieff, I., Capilla, J., Mayayo, E., Marimon, R., Mariné, M., Gené, J., Cano, J., Guarro, J. (2009). Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. *Clin Microbiol and Infectious.*, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 651–655. [DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02824.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02824.x)

Barros, M.B.D.L., De Almeida Paes, R., Schubach, A.O. (2011). *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. *Clinical Microbiology Reviews*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 633–654. DOI: [10.1128/CMR.00007-11](https://doi.org/10.1128/CMR.00007-11)

Boechat, J.S., Oliveira, M.M.E., Almeida-Paes, R., Gremião, I.D.F., Machado, A.C.S., Oliveira, R.V.C., Figueiredo, A.B.F., Rabello, V.B.S., Silva, K.B.L., Zancopé-Oliveira, R.M., Schubach, T.M.P., Pereira, S.A. (2018). Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, [S. l.], v. 113, n. 3, p. 185–196. DOI: [10.1590/0074-02760170407](https://doi.org/10.1590/0074-02760170407)

Boechat, J.S., Pereira, S.A., Machado, A.C.S., Viana, P.G., Almeida-Paes, R., Zancopé-Oliveira, R.M., Gremião, I.D.F., Oliveira, M.M.E. (2021). Canine sporotrichosis: polyphasic taxonomy and antifungal susceptibility profiles of *Sporothrix* species in an endemic area in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 135–143. DOI: [10.1007/s42770-020-00328-8](https://doi.org/10.1007/s42770-020-00328-8)

Boundy-Mills, K. (2012). Yeast culture collections of the world: meeting the needs of industrial researchers. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*. [S.l.], v. 39, p. 673–680. DOI [10.1007/s10295-011-1078-5](https://doi.org/10.1007/s10295-011-1078-5)

Casadevall, A. (2005). Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection? *Fungal Genetics and Biology*, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 98–106. DOI: [10.1016/j.fgb.2004.11.008](https://doi.org/10.1016/j.fgb.2004.11.008)

Chakrabarti, A., Bonifaz, A., Gutierrez-Galhardo, MC., Mochizuki, T., Li, S. (2015). Global epidemiology of sporotrichosis. *Medical Mycology*, India, v. 53, n. 1, p. 3–14. DOI: [10.1093/mmy/myu062](https://doi.org/10.1093/mmy/myu062)

Corrêa-Moreira, D., De Luca, P.M., Romeo, O., Menezes, R.C., Paes, R.A., Zancopé-Oliveira, R., Moraes, A.M.I, Neto, R. G. L., Borba, C. M., Oliveira, M.M.E. (2020). Tregs in the immune response of BALB/c mice experimentally infected with species of the *Sporothrix* genus. *Future Microbiol.*, [S. l.], v. 15, p. 1217–1225. DOI: [10.2217/fmb-2020-0046](https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0046)

Corrêa-Moreira, D., Menezes, RC., Romeo, O., Borba, CM., Oliveira, MME. (2021). Clinical and anatomopathological evaluation of balb/c murine models infected with isolates of seven pathogenic *Sporothrix* species. *Pathogens*, Rio de Janeiro, v. 10. DOI: [10.3390/pathogens10121647](https://doi.org/10.3390/pathogens10121647)

De Beer, Z.W., Duong, T.A., Wingfield, M.J. (2016). The divorce of *Sporothrix* and Ophiostoma: solution to a problematic relationship. *Studies in Mycology*, South Africa, v. 83, p. 165–191. DOI: [10.1016/j.simyco.2016.07.001](https://doi.org/10.1016/j.simyco.2016.07.001)

Estrada-Castañón, R., Chávez-López, G., Estrada-Chávez, G., Bonifaz, A. (2018). Report of 73 cases of cutaneous sporotrichosis in Mexico. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 907–909. DOI: [10.1590/abd1806-4841.20187726](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187726)

Feeney, K.T., Arthur, I.A., Whittle, A.J., Altman, A.S., Speers, D.J. (2007). Outbreak of Sporotrichosis, Western Australia. *Emerging Infectious Diseases*, [S. l.], v. 13, n. 8, p. 1228–1231. [DOI: 10.3201/eid1308.061462](https://doi.org/10.3201/eid1308.061462)

Gremião, I.D.F., Menezes, R.C., Schubach, T.M.P., Figueiredo, A.B.F., Cavalcanti, M.C.H., Pereira, S.A. (2015). Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. *Medical Mycology*, Rio de Janeiro. [DOI: 10.1093/mmy/myu061](https://doi.org/10.1093/mmy/myu061)

Gremião, I.D.F., Miranda, L.H.M., Reis, E.G., Rodrigues, A.M., Pereira, S.A. (2017). Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. *PLOS Pathogens*, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. 100-6077. [DOI: 10.1371/journal.ppat.1006077](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006077)

Gremião, I.D.F., Oliveira, M.M.E., Miranda, L.H.M., Freitas, D.F.S., Pereira, S.A. (2020). Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. *Emerging Infectious Diseases*, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 621–624. [DOI: 10.3201/eid2603.190803](https://doi.org/10.3201/eid2603.190803)

Gremião, I. D. F., Rocha, E. M. S., Montenegro, H., Carneiro, A. J. B., Xavier, M. O., Farias, M. R., Monti, F., Mansho, W., Pereira, R.H.M.A., Pereira, S.A., Lopes-Bezerra, L.M. (2021). Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. *Brazilian Journal Microbiology*, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 107–124. [DOI: 10.1007/s42770-020-00365-3](https://doi.org/10.1007/s42770-020-00365-3)

Govender N.P., Maphanga T.G., Zulu T.G., Patel J., Walaza S., Jacobs C., Ebonwu, J.I., Ntuli, S., Naicker, S.D., Thomas, J. (2015). An outbreak of lymphocutaneous sporotrichosis among mine-workers in South Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 9, n. 9., p. 40-96. [DOI: 10.1371/journal.pntd.0004096](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004096)

Hawksworth, D.L. (2001). The magnitude of fungal diversity: the 1.5 million species estimate revisited. *Mycology*. 105, 1422–1432.

Madrid, H., Cano, J., Gené, J., Bonifaz, A., Toriello, C., Guarro, J. (2009). *Sporothrix globosa*, a pathogenic fungus with widespread geographical distribution. *Revista Iberoamericana de Micología*, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 218–222. [DOI: 10.1016/j.riam.2009.02.005](https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.02.005)

Makri, N., Paterson, G. K., Gregge, F. Urquhart, C., Nuttall, T. (2020). First case report of cutaneous sporotrichosis (*Sporothrix* species) in a cat in the UK. *JFMS Open Reports*, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 20551169 -2090600. [DOI: 10.1177/2055116920906001](https://doi.org/10.1177/2055116920906001)

Marimon, R., Cano, J. Gené, J., Sutton, D. A., Kawasaki, M., Guarro, J. (2007). *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, three new *Sporothrix* species of clinical interest. *Journal Clinical Microbiology*, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 3198–3206. [DOI: 10.1128/JCM.00808-07](https://doi.org/10.1128/JCM.00808-07)

Marimon, R., Gené, J., Cano, J., Guarro, J. (2008). *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. *Medical Mycology*, Spain, v. 46, n. 6, p. 621–625. DOI: [10.1080/13693780801992837](https://doi.org/10.1080/13693780801992837)

Marimon, R., Gené, J., Cano, J., Trilles., L., Lazéra, M. D. S., Guarro, J. (2006). Molecular phylogeny of *Sporothrix schenckii*. *Journal Clinical Microbiology*, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 3251–3256. DOI: [10.1128/JCM.00081-06](https://doi.org/10.1128/JCM.00081-06)

Mcguinness, S. L., Boyd, R., Kidd, S., McLeod, C., Krause, V.L., Ralph, A.P. (2016). Epidemiological investigation of an outbreak of cutaneous sporotrichosis, Northern Territory, Australia. *BMC Infectious Diseases*, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 16. DOI: [10.1186/s12879-016-1338-0](https://doi.org/10.1186/s12879-016-1338-0)

Mendes, R., Taketani, N.F., Taketani, R.G. (2017). Effect of global warming on soil microbial community. *Embrapa Meio Ambiente*, [S. l.], p. 27.

Nakasone K.K., Peterson A.W., Jong S. (2004) Preservation and distribution of fungal cultures. In: Mueller, G. M.; Bills, G. F.; Foster, M. S. *Biodiversity of fungi, inventory and monitoring methods Elsevier*, San Diego, p. 37-47.

Nessler, A., Schauerte, N., Geiger, C., Kaerger, K., Walther, G., Kurzai, O., Eisenberg, T. (2019). *Sporothrix humicola* (Ascomycota: Ophiostomatales) - A soil-borne fungus with pathogenic potential in the eastern quoll (*Dasyurus viverrinus*). *Medical Mycology Case Report*, v. 25, p. 39–44. DOI: [10.1016/j.mmcr.2019.07.008](https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2019.07.008).

New, D., Beukers, A.G., Kidd, S.E., Merritt, A.J., Weeks, K., Hal, S.J.V. Arthur, I. (2019). Identification of multiple species and subpopulations among Australian clinical *Sporothrix* isolates using whole genome sequencing. *Medical Mycology*, [S. l.], v. 57, n. 7, p. 905–908. DOI: [10.1093/mmy/myy126](https://doi.org/10.1093/mmy/myy126)

Oliveira, M. M. E., Almeida-Paes, R., Muniz, M. M., Gutierrez-Galhardo, M. C., Zancope-Oliveira, R. M. (2011a). Phenotypic and Molecular Identification of *Sporothrix* Isolates from an Epidemic Area of Sporotrichosis in Brazil. *Mycopathologia*, [S. l.], v. 172, n. 4, p. 257–267. DOI: [10.1007/s11046-011-9437-3](https://doi.org/10.1007/s11046-011-9437-3)

Oliveira, D. C., Lopes, P. G. M, Spader, T. B., Mahl, C. D., Tronco-Alves, G. R., Lara, V. M., Santurio, J.M., Alves, S.H. (2011b). Antifungal Susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* Complex Identified in Brazil. *Journal Clinical Microbiology*, [S. l.], v. 49, n. 8, p. 3047–3049. DOI: [10.1128/JCM.00255-11](https://doi.org/10.1128/JCM.00255-11)

Orofino-Costa, R., Macedo, P.M., Rodrigues, A.M., Bernardes-Engemann, A.R. (2017). Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, [S. l.], v. 92, n. 5, p. 606–620. DOI: [10.1590/abd1806-4841.2017279](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.2017279)

Pappas, P. G., Tellez, I., Deep, A.E., Nolasco, D., Holgado, W., Bustamante, B. (2000). Sporotrichosis in Peru: Description of an Area of Hyperendemicity. *Clinical Infectious Diseases*, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 65–70. DOI: [10.1086/313607](https://doi.org/10.1086/313607)

Pereira, S. A., Gremião, I. D. F., Menezes, R. C. (2015). Sporotrichosis in Animals: Zoonotic Transmission. In: ZEPPONE CARLOS, I. (org.). *Sporotrichosis*. Cham: Springer International Publishing, p. 83–102.

Quintal, D. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2000 jan. V. 4, n. 1 p.51. doi: [10.1177/120347540000400113](https://doi.org/10.1177/120347540000400113).

Ramírez Soto, M. C. (2015) Sporotrichosis: The Story of an Endemic Region in Peru over 28 Years (1985 to 2012). *PLOS ONE*, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 0127924. DOI: [10.1371/journal.pone.0127924](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127924)

Reis, E. G., Schubach, P.T.A., Pereira, S.A., Silva, J.N., Carvalho, B.W. Quintana, M.S.B., Gremião, I.D.F. (2016). Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. *Medical Mycology*, Rio de Janeiro, v. 54, n. 7, p. 684–690. DOI: [10.1093/mmy/myw027](https://doi.org/10.1093/mmy/myw027)

Rodrigues, A. M., Choappa, R. C., Fernandes, G. F., Hoog G. S., Camargo Z. P. (2016). *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. *Fungal Biology*. São Paulo, v. 120, n. 2, p. 246–264. DOI: [10.1016/j.funbio.2015.05.006](https://doi.org/10.1016/j.funbio.2015.05.006)

Rodrigues, A. M., De Hoog, G. S., De Camargo, Z. P. (2014). Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. *Diagnostic Microbiology Infectious Diseases.*, [S. l.], v. 78, n. 4, p. 383–387. DOI: [10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.004](https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.01.004)

Rodrigues, A. M., Teixeira, M. M., Hoog, G. S., Schubach, T. M. P., Pereira, S. A., Ferandes, G. F., Bezerra, L.M.L., Felipe, M.S., Camargo, Z.P. (2013a). Phylogenetic analysis reveals a high prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in feline sporotrichosis outbreaks. *PLoS Negl Trop Dis*, São Paulo, v. 7, n. 6, p. 2281. DOI: [10.1371/journal.pntd.0002281](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002281)

Rodrigues, A. M., De Hoog, S., De Camargo, Z. P. (2013b). Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. *Medical Mycology.*, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 405–412. DOI: [10.3109/13693786.2012.719648](https://doi.org/10.3109/13693786.2012.719648)

Rodrigues, A. M., Terra, P. P. D., Gremião, I. D., Pereira, S. A., Orofino-Costa, R., Camargo, Z. P. (2020). The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. *Mycopathologia*, [S. l.], v. 185, n. 5, p. 813–842. DOI: [10.1007/s11046-020-00425-0](https://doi.org/10.1007/s11046-020-00425-0)

Rosser, E. J. and Dunstan, R. W. (2006). Sporotrichosis. In *Greene CE (ed): Infectious diseases of the dog and cat*. 3. ed. [S. l.]: WB Saunders, Philadelphia. p. 608–612.

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

Schubach, T. M. P., Schubach, A., Okamoto, T., Barros, M. B. L., Figueiredo, F. B., Cuzzi, T., Fialho-Monteiro, P. C., Reis, R. S., Perez, M. A., Wanke, B., (2004). Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, Rio de Janeiro, v. 224, n. 10, p. 1623–1629. DOI: [10.2460/javma.2004.224.1623](https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1623)

Valeriano, C. A. T. (2020). Is *Sporothrix chilensis* circulating outside Chile? *PLOS Neglected Tropical Diseases*, [S. l.], v. 14, n. 3, p. e0008151.

Viana, P. G., Figueiredo, A. B. F., Gremião, I. D. F., Miranda, L. H. M., Antonio, I. M. S., Boechat, J. S., Machado, A.C.S., Oliveira, M.M.E., Pereira, S.A. (2018). Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review. *Mycopathologia*, Rio de Janeiro, v. 183, n. 2, p. 471–478. DOI: [10.1007/s11046-017-0225-6](https://doi.org/10.1007/s11046-017-0225-6)

Zhang, Y., Hagen, F., Stielow, B., Rodrigues, A. M., Samerpitak, K., Zhou, X., Feng, P., Yang, L., Chen, M., Deng, S., Li, S., Liao, W., Li, R., Li, F., Meis, J.F., Guarro, J., Teixeira, M., Al-Zahrani, H.S., Camargo, Z.P., Zhang, L., Hoog, G.S. (2015). Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. *Persoonia*, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 1–20. DOI: [10.3767/003158515X687416](https://doi.org/10.3767/003158515X687416)

Legends:

Figure 1. PRISMA 2020, flow diagram of the search and inclusion process in the study.

Figure 2: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in the world from period of 2007-2017. The darkest green in the figure represents the largest number of isolates identified, in highest number in South America, followed by Asia, Africa and Europe. North America and Central America reported the same number of cases. Only two cases were reported in Oceania.

Figure 3: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in American continent from period of 2007-2017. A) South America – 790 isolates; B) North America – 44 isolates; C) Central America – 44 isolates.

Figure 4: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in the Asia and European continent from period of 2007-2017. A) Asia – 366 isolates; B) Europe – 87 isolates.

Figure 5: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in African continent and Oceania from period of 2007-2017. A) Africa – 91 isolates; B) Oceania – 2 isolates.



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	✓ 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	✓ 2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	✓ 3
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	✓ 5
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	✓ 5-6
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	✓ 5-6
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	✓ 5-6
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✓ 5-6
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✓ 5-6
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	✓ 5-6
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	✓ 5-6
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	✓ 5-6
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	✓ 5-6
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (Item #5)).	✓ 5-6
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	✓ 5-6
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	✓ 5-6
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	✓ 5-6
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	✓ 5-6
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	✓ 5-6
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	✓ 5-6
Certainty	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	✓ 5-6



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist Item	Location where item is reported
assessment			
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	✓ 6-11
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	✓ 6-11
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	✓ 6-11
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	✓ 6-11
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	✓ 6-11
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	✓ 6-11
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	✓ 6-11
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	✓ 6-11
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	✓ 6-11
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	✓ 6-11
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	✓ 6-11
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	✓ 11-16
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	✓ 12
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	✓ 12
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	✓ 12
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	N/A
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	N/A
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	N/A
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	✓ 17
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	✓ 17
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	N/A

From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

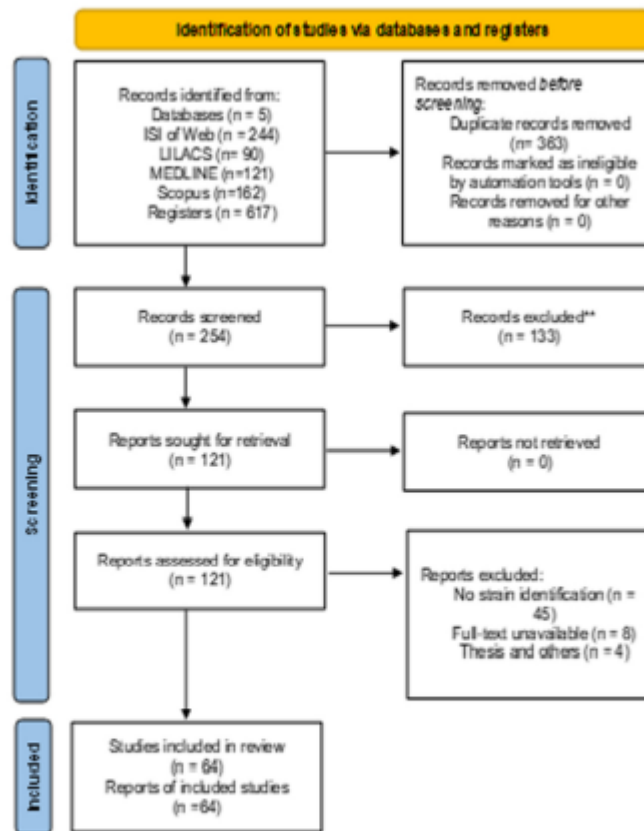


Figure 1. PRISMA 2020, flow diagram of the search and inclusion process in the study.

80x99mm (300 x 300 DPI)

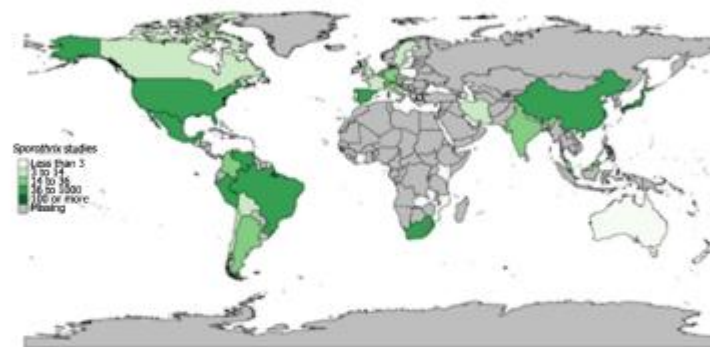


Figure 2: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in the world from period of 2007-2017. The darkest green in the figure represents the largest number of isolates identified, in highest number in South America, followed by Asia, Africa and Europe. North America and Central America reported the same number of cases. Only two cases were reported in Oceania.

149x90mm (300 x 300 DPI)

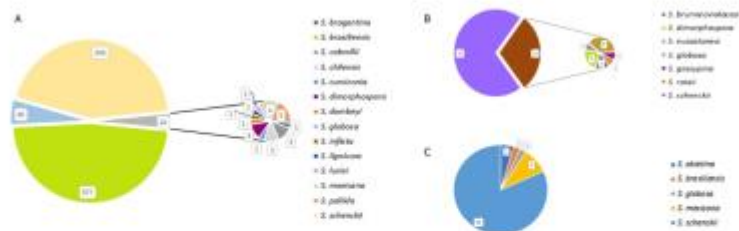


Figure 3: Number of *Sporothrix* sp. isolates described in American continent from period of 2007-2017. A) South America – 790 isolates; B) North America – 44 isolates; C) Central America – 44 isolates.

180x60mm (300 x 300 DPI)

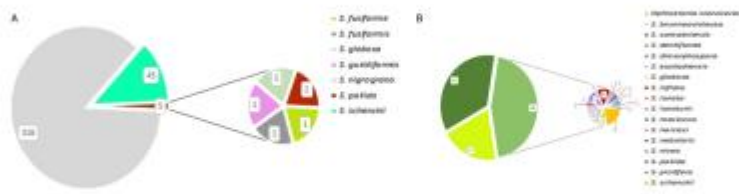


Figure 4: Number of Sporothrix sp. isolates described in the Asia and European continent from period of 2007-2017. A) Asia – 366 isolates; B) Europe – 87 isolates.

180x50mm (300 x 300 DPI)

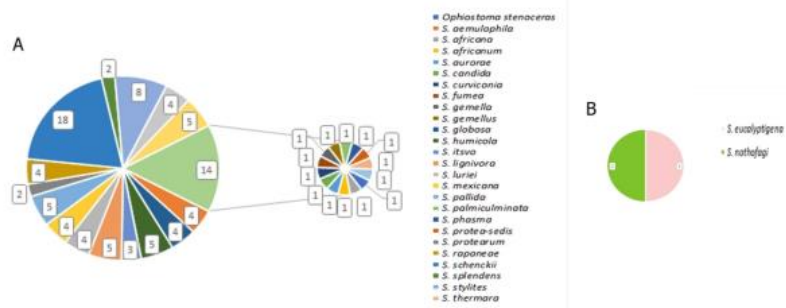


Figure 5: Number of Sporothrix sp. isolates described in African continent and Oceania from period of 2007-2017. A) Africa – 91 isolates; B) Oceania – 2 isolates.

149x64mm (300 x 300 DPI)

	<i>S. pallida</i>	ENV	1	0	4	0	1	4	0	0	0	100% (5)
	<i>S. palmiculminata</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. phasma</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. protearum</i>	ENV	0	0	2	0	1	1	0	0	0	100% (2)
	<i>S. raponeae</i>	ENV	0	0	4	0	0	4	0	0	0	100% (4)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	17	0	0	0	2	4	0	0	0	35% (6)
	<i>S. splendens</i>	ENV	0	0	2	0	1	1	0	0	0	100% (2)
	<i>S. stylites</i>	ENV	0	0	8	0	6	2	0	0	0	100% (8)
	<i>S. thermara</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. uta</i>	ENV	0	0	4	0	0	4	0	0	0	100% (4)
Zambia (n=2)	<i>S. variecibatus</i>	ENV	0	Mite -2	3	0	4	1	0	0	0	100% (5)
	<i>S. proteo-sedis</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. zambiensis</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
ASIA												
Azerbaijan (n= 2)	<i>S. fusiformis</i>	ENV	0	0	1	0		1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. fusiforme</i>	ENV	0	0	1	0	1	0	0	0	0	100% (1)
China (n=216)	<i>S. globosa</i>	CLI	207	0	5	0	9	0	0	0	0	4% (9)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	4	0	0	1	0	0	0	0	0	25% (1)
India (n=13)	<i>S. globosa</i>	CLI	13	0	0	0	0	1	0	0	0	8% (1)
Iran (n=9)	<i>S. globosa</i>	CLI	4	0	2	0	0	0	0	0	0	0% (0)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0% (0)
Japan (n= 107)	<i>S. globosa</i>	CLI	84	Cat - 1	0	0	3	0	58	0	0	72% (61)
	<i>S. nigrograna</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. pallida</i>	ENV	0	0	1	0	1	0	0	0	0	100% (1)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	20	0	0	0	3	0	11	0	1	75% (15)
Malasya (n=19)	<i>S. guttiformis</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)
	<i>S. schenckii</i>	CLI	0	Cat - 18	0	0	0	0	0	0	0	0% (0)

OCEANIA												
Australia (n=1)	<i>S. eucalyptigena</i>	ENV	0	0	1	0	1	0	0	0	0	100% (1)
New Zeland (n=1)	<i>S. nothofagi</i>	ENV	0	0	1	0	0	1	0	0	0	100% (1)

Legend: HMN: Human; ANM: Animal; ENV: Environment. ATCC - American Type Culture Collection; CBS - Filamentous fungi and Yeast Collection; CMW - Culture Collection of Innovation Africa at the University of Pretoria; IFM - Medical Mycology Research Center, Chiba University; IHEM - BCCM/IHEM Fungi collection: Human and Animal Health; MUM - Micoteca da Universidade do Minho; IOC - Institute Oswaldo Cruz.

DO NOT USE YOUR BROWSER BACK BUTTON. TO EXIT THIS PAGE, PLEASE CLOSE YOUR BROWSER WINDOW OR CLICK ON THE RETURN TO DASHBOARD BUTTON, IF AVAILABLE.

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Journal of Applied Microbiology

Manuscript ID

JAMICRO-2022-0859

Title

Systematic Review: Sporotrichosis in the world and evaluation of strains deposit in culture collection

Authors

Morgado, Débora

Castro, Rodolfo

Ribeiro-Alves, Marcelo

Corrêa-Moreira, Danielly

Lima, Julio

Menezes, Rodrigo

Oliveira, Manoel

Date Submitted

17-May-2022

Author Dashboard

© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2022. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) | [System Requirements](#) | [Privacy Statement](#) | [Terms of Use](#)

7. DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos e extração dos dados, a maioria dos isolados de *Sporothrix* sp. foram reportados na América do Sul (n= 790 ou 55%) e Ásia (n= 366 ou 26%), sendo o continente com a menor frequência de cepas identificados a Oceania (n= 2 ou 0,14%). Após a descrição de novas espécies do gênero *Sporothrix*, a identificação de isolados clínicos tem sido realizada em todo o mundo, principalmente em regiões onde ocorre grande número de casos de esporotricose (BOECHAT *et al.*, 2018), por exemplo, no sudeste do Brasil, uma área da epidemia zoonótica de esporotricose (GREMIÃO *et al.*, 2017) e Japão. Corroborando nossos dados, onde os países com maior número de isolados reportados foram Brasil (n= 682), China (n= 216), Japão (n= 107), África do Sul (n= 86) e Espanha (n= 31). Em contrapartida, é escasso o número de resultados em relação aos países dos continentes da África e Europa.

Coleções de cultura são centros de preservação cuja função é armazenar organismos relevantes para estudos científicos e aplicações tecnológicas, disponibilizando-os aos usuários interessados. O tempo de armazenamento varia em torno de 10 anos ou mais, dependendo da espécie que está sendo preservada e do método de armazenamento (NAKASONE *et al.*, 2004). Em nossos estudos, os continentes que mais preservaram as cepas foram Oceania (n= 2 ou 100%), África (n= 75 ou 82%), seguido pela Europa (n= 50 ou 57%), América do Norte (n= 13 ou 30%), América do Sul (n= 211 ou 27%), Ásia (n= 82 ou 22%) e América Central (n= 7 ou 16%). Outro ponto que deve ser destacado é a importância da preservação de múltiplas linhagens de uma espécie, pois existe diversidade genética dentro das espécies microbianas. Essa diversidade intraespecífica resulta em diferenças na resistência antifúngicos, temperatura de esterilização e impactos patológicos. Portanto, em nosso estudo, a espécie mais preservada em coleções no mundo foi *S. schenckii* com 108 cepas, seguida por *S. brasiliensis* (106 cepas), *S. globosa* (91 cepas), *S. pallida* (12 cepas) e *S. mexicana* (8 cepas). As coleções de culturas que mais armazenaram cepas de *Sporothrix* foram CBS *Filamentous fungi and Yeast Collection* (n=276) e CMW - *Culture Collection of Innovation Africa at the University of Pretória* (n=77), respectivamente. Na coleção da CBS, os continentes que mais preservaram isolados foram América do Sul e Ásia, embora essa coleção seja europeia (Holanda). E na coleção CMW, que está localizada na África do Sul, corrobora nossos dados que o continente africano preservou o maior número de cepas nesta

coleção. Em relação aos demais continentes do mundo, o número de cepas armazenadas nas duas coleções foi proporcional.

É necessário ressaltar que, embora vários autores relatem a existência de casos de esporotricose em todo o mundo (RODRIGUES *et al.*, 2020; CHACKRABARTI *et al.*, 2015), não há dados suficientes sobre a epidemiologia molecular das espécies. E como os testes fenotípicos por si só não são suficientes para identificar as espécies do gênero *Sporothrix*, devido à imprecisão dos testes, é necessário o uso de metodologias moleculares (OLIVEIRA *et al.*, 2011a). Este estudo iniciou apenas artigos nos quais foi descrita a caracterização molecular para a identificação de espécies do gênero *Sporothrix*. Por meio de metodologias como, PCR-RFLP de calmodulina, técnica também utilizada para distinguir espécies entre os dois clados (RODRIGUES *et al.*, 2014). A técnica de PCR *fingerprinting* T3B, que apresenta bandas distintas para *S. brasiliensis*, *S. schenckii*, *S. mexicana*, *S. globosa*, *S. luriei* e *S. pallida* permitindo assim a diferenciação entre as espécies, com 100% de correlação com o sequenciamento parcial do gene da calmodulina (OLIVEIRA *et al.*, 2013). Com isso, o método molecular mais utilizado na Europa, Ásia e Américas foi à identificação das espécies pelo gene da calmodulina, sendo este método considerado o padrão de referência para identificação molecular de espécies do gênero *Sporothrix*. No continente africano o método molecular mais utilizado foi à identificação pela região específica *ITS*.

A esporotricose apresenta distribuição cosmopolita, principalmente em regiões de clima tropical, subtropical ou temperado, com áreas de hiperendemicidade (BRILHANTE *et al.*, 2017). A especiação dentro do gênero *Sporothrix* é desconhecida, porém hipotetizamos que a deriva continental, uma separação física de uma população ancestral de *S. schenckii*, que ocupou uma região do supercontinente Pangéia, foi o gatilho inicial para a especiação das espécies. Além disso, especulamos que a distribuição geográfica dessas espécies ao redor do mundo, seja o resultado de eventos subsequentes da introdução e dispersão do fungo, causados pelos ventos, seres humanos e animais contaminados (CASADEVALL *et al.*, 2017). Em suma, as espécies do gênero *Sporothrix* apresentam uma frequência de distribuição diferenciada em cada região do mundo. Assim, identificamos que a espécie *S. schenckii* foi mais frequente na América do Norte, América Central e África. A espécie *S. brasiliensis* foi a mais isolada na América do Sul. E no continente asiático a espécie mais frequente foi *S. globosa*. Nossos dados estão de acordo com a meta-análise realizada por

Zhang e colaboradores (2015), contribuindo com a informação de que a espécie mais frequente na Europa é *S. pallida*.

Com relação á forma de transmissão clássica ou zoonótica, nosso estudo identificou a origem das cepas, separando-as em amostras clínicas e amostras ambientais, podendo ser oriundas de solo e plantas. Dessa forma, na Europa foram isoladas 26 amostras de humanos e 54 amostras ambientais; América Central isolou 30 amostras de humanos e 12 amostras ambientais; e América do Norte isolou 36 amostras de humanos e 6 amostras ambientais.

O continente africano apresentou discrepância em relação aos outros continentes pois, identificou mais espécies pertencentes ao clado ambiental, das 91 cepas identificadas, 59 eram de origem ambiental. A esporotricose no continente africano apresentou surtos na década de 40 (QUINTAL, 2000) e um surto em uma mina de ouro na África do Sul (GOVENDER *et al.*, 2015), porém, não há evidências do ressurgimento da doença no continente, o que pode justificar o pouco número de casos clínicos na região. Por outro lado, os países africanos são subdesenvolvidos e, devido à falta de recursos para a saúde, pode ser um fator desafiador realizar o diagnóstico laboratorial para identificar a doença. Em comparação, a América do Sul que teve uma prevalência maior de cepas clínicas de origem humana (681 cepas) e de animais (87 cepas). Embora os países sul-americanos sejam países subdesenvolvidos, há um maior investimento na caracterização e confirmação da doença, principalmente na identificação de espécies por métodos moleculares. De acordo com Albuquerque *et al.* (2020), o Brasil é o atual líder em publicações anuais sobre a esporotricose no mundo.

Em nosso estudo, a espécie mais isolada no mundo foi *S. schenckii* (487 isolados), seguido por *S. globosa* (385 isolados) e *S. brasiliensis* (378 isolados). De acordo com Zhang e colaboradores (2015) as espécies mais frequentes no mundo são *S. globosa* e *S. schenckii*, sendo a espécie *S. brasiliensis* abundante apenas na América do Sul. Sabe-se que *S. brasiliensis* é a espécie mais virulenta entre as espécies e está associado à forma mais grave da doença, incluindo infecção cutânea disseminada em hospedeiros imunocompetentes e infecção sistêmica (ALMEIDA-PAES *et al.*, 2014; OROFINO-COSTA *et al.*, 2017). De acordo com estudos epidemiológicos, *S. brasiliensis* é dependente de hospedeiros felinos para sua emergência/reemergência no sul e sudeste do Brasil, visto que o aumento do número de casos em gatos geralmente é acompanhado por um aumento no número de casos humanos (RODRIGUES *et al.*, 2013a; RODRIGUES *et al.*, 2014).

Em relação aos animais, nosso estudo detectou amostras de isolados de *Sporothrix* sp. Oriundos de cães, gatos, marsupiais, equinos, camundongos, insetos e ácaros identificados por cientistas ao redor do mundo. Devido a grande importância dos animais, principalmente os felinos, na endemia de esporotricose no mundo, realizamos uma revisão sistemática utilizando dados até o ano de 2021. Apesar do aumento do número de casos da doença, são poucos estudos referente aos animais, sendo que esses animais estão envolvidos na transmissão zoonótica, principalmente em veterinários e tutores de gatos. Com isso as espécies mais isolado mundo provenientes de animais foram, *S. brasiliensis* identificadas no Brasil, e Argentina, seguido por *S. schenckii* identificadas na Argentina, Brasil, Japão e Malásia. Esses resultados corroboram com estudos que identificaram que a transmissão zoonótica por *S. brasiliensis* não ocorre fora do Brasil (GREMIÃO *et al.*, 2017), exceto na Argentina e Paraguai (GARCIA *et al.*, 2017; ETCHECOPAZ *et al.*, 2020).

Um dos principais fatos conhecido da esporotricose animal, é que as infecções zoonóticas causadas por esporotricose felina tem aumentado ao longo das décadas em muitas áreas geográficas do Brasil (GREMIÃO *et al.*, 2020). O sudeste do Brasil é uma área de epidemia de esporotricose, por cães e gatos infectados (RODRIGUES, *et al.*, 2013b). Corroborando nossos dados, onde o país com maior número de isolados de origem animal foi o Brasil, com 158 isolados de gatos e 52 cães. Ademais, o Brasil é o país com o maior número de casos relatados da doença e a espécie mais prevalente foi *S. brasiliensis*.

No continente asiático, a Malásia foi o país que mais identificou amostras de gatos e a espécie mais frequente foi *S. schenckii*. A Malásia foi o segundo país com mais casos de felinos isolados no estudo, e de acordo com o estudo Kano e colaboradores (2015b), no país, pode estar ocorrendo um genótipo de *S. schenckii* que está se adaptando ao hospedeiro felino, semelhante ao que foi relatado por *S. brasiliensis* no Brasil.

Em relação aos cães, em nosso estudo apenas os países da Itália e Brasil isolaram amostras desses animais. Corroborando os estudos de Boechat *et al.* (2020) e Viana *et al.*, (2018) onde cães também são afetados pela esporotricose, porém a baixa carga fúngica observada nas lesões cutâneas caninas, parece ser um fator limitante para sua transmissão em comparação com a transmissão em gatos.

A vigilância inadequada das infecções fúngicas leva ao seu aparecimento despercebido, como visto na esporotricose zoonótica. Além disso, diversos relatos têm mostrado a

alarmante preocupação com a ocorrência de casos de esporotricose zoonótica em regiões não endêmicas. Como é o caso de *S. brasiliensis* na Argentina (4 isolados provenientes de gatos), devido a um potencial expansão transfronteiriça da espécie. Apesar das regras implementadas para viagens de animais de estimação, o controle deficiente do transporte rodoviário pode contribuir para a disseminação da esporotricose no Brasil e países que com ele fazem fronteira (GREMIÃO *et al.*, 2017) Além disso, diversos estudos identificaram que mais de uma espécie pode ser isolada dentro de uma mesma área endêmica (OLIVEIRA *et al.*, 2011a; OLIVEIRA *et al.*, 2011b; BOECHAT *et al.*, 2020) como ocorre na cidade do Rio de Janeiro (GREMIÃO *et al.*, 2017).

A caracterização de isolados de *Sporothrix* sp. por meio de técnicas moleculares em isolados provenientes de cães e gatos ao redor do mundo são escassos. Embora o aumento do número de casos de esporotricose em animais seja proporcional ao número de infecções em humanos, uma das limitações deste estudo é a escassez de relatos de casos da infecção animal. Essa perda de dados quanto aos aspectos clínicos, aos medicamentos utilizados no tratamento e o desfecho da infecção, aliada ao baixo número de estudos que identificam o fungo em nível de espécie usando metodologias moleculares, constitui um obstáculo importante não só para o nosso trabalho, mas também para o manejo da doença.

Apesar das doenças fúngicas serem doenças negligenciadas, pandemias como a COVID-19 salienta a necessidade de mais estudos epidemiológicos utilizando ferramentas moleculares. Como também a necessidade de mais estudos sobre a esporotricose humana e animal e sua caracterização molecular. Uma vez que o conceito “One Health” é a chave para uma vigilância eficaz e controle de doenças com ações coordenadas entre veterinários, profissionais de laboratório, autoridades de vigilância e outros profissionais de saúde que irão garantir investigações mais amplas e promover a prevenção, detecção e assistência para casos humanos e animais (GREMIÃO *et al.*, 2021). Com isso, observamos a necessidade de fortalecer o “Conceito One Health”, que atua como promotor de políticas de saúde baseadas na integração entre homens, animais e meio ambiente, prevenindo assim doenças e promovendo a saúde.

8. CONCLUSÃO

Sporothrix schenckii foi mais frequente na América do Norte, América Central e África. *Sporothrix brasiliensis* foi a mais isolada na América do Sul. *Sporothrix globosa* foi mais frequente na Ásia, e *Sporothrix pallida* foi mais isolada na Europa.

Espécies do clado clínico, foram as cepas mais identificadas no estudo proveniente de amostras ambientais, humana e animal.

Sporothrix schenckii foi a espécie mais isolada no estudo proveniente de amostras ambientais, humana e animal.

O método molecular mais utilizado na, Ásia, América e Europa foi a identificação das espécies pelo gene da calmodulina. E na África, o método molecular mais utilizado foi a identificação pela região específica *ITS*.

Os continentes da Oceania e África, foram aqueles com maior número de depósitos de isolados de *Sporothrix* sp. em coleções de cultura.

Sporothrix schenckii, seguida por *S. brasiliensis*, *S. globosa*, *S. pallida* e *S. mexicana*, respectivamente estão em maior número preservadas em coleções de cultura.

Há carência de estudos de epidemiologia molecular sobre esporotricose animal.

Não existem estudos sobre a esporotricose em todos os países do mundo, mesmo sendo uma micose de distribuição mundial.

9. REFERÊNCIAS

- ALBERICI, F. *et al.* *Sporothrix schenckii* var *luriei* as the cause of sporotrichosis in Italy. **Eur. J. Epidemiol.**, [S. l.], v. 5, p. 5, 1989.
- ALBUQUERQUE, P. C. *et al.* Bibliometric assessment and key messages of sporotrichosis research (1945-2018). **F1000Res.** v. 29, n. 9, p. 654, jun. 2020. DOI: 10.12688/f1000research.24250.2.
- ALMEIDA-PAES, R. *et al.* Phenotypic Characteristics Associated with Virulence of Clinical Isolates from the *Sporothrix* Complex. **BioMed Research International**, Rio de Janeiro, v. 15, p. 1–10, 2015.
- ALMEIDA-PAES, R. *et al.* Sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: *Sporothrix brasiliensis* Is Associated with Atypical Clinical Presentations. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 8, n. 9, p. e3094, 18 set. 2014.
- ALVES, S. H. *et al.* *Sporothrix schenckii* associated with armadillo hunting in Southern Brazil: epidemiological and antifungal susceptibility profiles. **Revista Da Sociedade Brasileira De Medicina Tropical**, [S. l.], v. 43, n. 5, p. 523–525, out. 2010.
- ARRILLAGA-MONCRIEFF, I. *et al.* Different virulence levels of the species of *Sporothrix* in a murine model. **Clinical Microbiology and Infection**, [S. l.], v. 15, n. 7, p. 651–655, jul. 2009.
- AUNG, A. K. *et al.* Pulmonary sporotrichosis: case series and systematic analysis of literature on clinico-radiological patterns and management outcomes. **Medical Mycology**, [S. l.], v. 51, n. 5, p. 534–544, jul. 2013.
- BARROS, M. *et al.* An epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: epidemiological aspects of a series of cases. **Epidemiology and Infection**, [S. l.], v. 136, n. 9, p. 1192–1196, set. 2008.
- BARROS, M. *et al.* *Sporothrix schenckii* and Sporotrichosis. **Clinical Microbiology Reviews**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 633–654, 1 out. 2011.
- BHUTIA, P. Y. *et al.* A case series and review of sporotrichosis in Sikkim. **Journal of Infection in Developing Countries**, [S. l.], v. 5, n. 8, p. 603–608, 12 ago. 2011.
- BOECHAT, J. S. *et al.* Canine sporotrichosis: polyphasic taxonomy and antifungal susceptibility profiles of *Sporothrix* species in an endemic area in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], 2 jul. 2020.
- BOECHAT, J. S. *et al.* Feline sporotrichosis: associations between clinical-epidemiological profiles and phenotypic-genotypic characteristics of the etiological agents in the Rio de Janeiro epizootic area. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 113, n. 3, p. 185–196, mar. 2018.

BRILHANTE, R. S. N. *et al.* Antifungal susceptibility of *Sporothrix schenckii* complex biofilms. **Medical Mycology**, Ceará, v. 56, n. 3, p. 297–306, 1 abr. 2017.

CAFARCHIA, C. *et al.* Lymphocutaneous and nasal sporotrichosis in a dog from Southern Italy: Case Report. **Mycopathologia**, Italy, v. 163, n. 2, p. 75–79, 2007.

CASADEVALL A, F. *et al.* Continental drift and speciation of the *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes. **Sphere**, v. 2, n. 1, p. 03-17, 2017

CHAKRABARTI, A. *et al.* Global epidemiology of sporotrichosis. **Medical Mycology**, India, v. 53, n. 1, p. 3–14, 18 ago. 2015.

CHAVES, A. R. *et al.* Treatment Abandonment in Feline Sporotrichosis - Study of 147 Cases: Feline Sporotrichosis Abandonment Therapy. **Zoonoses and Public Health**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 149–153, mar. 2013.

COIACETTO F. *et al.* Disseminated Sporotrichosis in a Bilby (*Macrotis lagotis*). **J Comp Pathol**, v. 170, p. 74-77, 2019. DOI: 10.1016/j.jcpa.2019.06.001.

CORRÊA-MOREIRA, D. *et al.* 2020. Clinical and anatomopathological evaluation of balb/c murine models infected with isolates of seven pathogenic *Sporothrix* species. **Pathogens**, Rio de Janeiro, v. 10. DOI: 10.3390/pathogens10121647

CROTHERS, S. L. *et al.* Sporotrichosis: a retrospective evaluation of 23 cases seen in northern California (1987-2007). **Veterinary Dermatology**, USA, v. 20, n. 4, p. 249–259, ago. 2009.

CRUZ, L. C. H. Complexo *Sporothrix schenckii*. Edição Comemorativa. [S. l.]: **Veterinária e Zootecnia**, v. 20, 2013.

DE BEER, Z. W. *et al.* The divorce of *Sporothrix* and Ophiostoma: solution to a problematic relationship. **Studies in Mycology**, South Africa, v. 83, p. 165–191, mar. 2016.

DE OLIVEIRA, M. M. E. *et al.* First autochthone case of sporotrichosis by *Sporothrix globosa* in Portugal. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 78, n. 4, p. 388–390, abr. 2014.

DONADEL, K. *et al.* Esporotricose: revisão. **Anuais Bras Dermato**, v. 68, n. 1, p. 45-52, 1993.

DUANGKAEW, L. *et al.* Cutaneous sporotrichosis in a stray cat from Thailand. **Med Mycol Case Rep.**, v. 21, n. 23, p. 46-49, dez 2019. DOI: 10.1016/j.mmcr.2018.12.003.

ESTRADA-CASTAÑÓN, R. *et al.* Report of 73 cases of cutaneous sporotrichosis in Mexico. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 93, n. 6, p. 907–909, dez. 2018.

- ETCHECOPAZ, A. N. *et al.* Sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* in Argentina: Case report, molecular identification and in vitro susceptibility pattern to antifungal drugs. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 30, n. 1, 2020.
- FRANCESCONI, G. *et al.* Terbinafine (250 mg/day): an effective and safe treatment of cutaneous sporotrichosis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, [S. l.], v. 23, n. 11, p. 1273–1276, nov. 2009.
- FRANCESCONI, G. *et al.* Comparative study of 250 mg/day terbinafine and 100 mg/day itraconazole for the treatment of cutaneous sporotrichosis. **Mycopathologia**, [S. l.], v. 171, n. 5, p. 349–354, maio 2011.
- FREITAS, D. F. *et al.* Increase in virulence of *Sporothrix brasiliensis* over five years in a patient with chronic disseminated sporotrichosis. **Virulence**, [S. l.], v. 6, n. 2, p. 112–120, 17 fev. 2015.
- FREITAS, D. F. S. *et al.* Sporotrichosis: an emerging neglected opportunistic infection in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS neglected tropical diseases**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. e3110, ago. 2014.
- FREITAS, D. *et al.* Esporotricose - Observação de caso espontâneo em gato doméstico (F. catus). **Ver Facul Med Vet**, São Paulo, v. 5, p. 601–604, 1956.
- GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M.G. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v.23, n.1, mar. 2014.
- GARCÍA DUARTE J.M. *et al.* Esporotricose transmitida por gato doméstico. Reporte de un caso familiar. **Rev. Nac.** 2017; v. 9, p. 67-76.
- GORDON, M. A. *et al.* Susceptibility of zoopathogenic fungi to phytoalexins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 120–123, fev. 1980.
- GOVENDER, N. P. *et al.* An Outbreak of Lymphocutaneous Sporotrichosis among Mine-Workers in South Africa. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, [S. l.], v. 9, n. 9, 25 set. 2015.
- GREMIAO, I. D. F. *et al.* Feline sporotrichosis: epidemiological and clinical aspects. **Medical Mycology**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 1, p. 15–21, 1 jan. 2015.
- GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Zoonotic Epidemic of Sporotrichosis: Cat to Human Transmission. **PLOS Pathogens**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 1, p. e1006077, 19 jan. 2017.
- GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Geographic Expansion of Sporotrichosis, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, [S. l.], v. 26, n. 3, p. 621–624, mar. 2020.
- GREMIÃO, I. D. F. *et al.* Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian Journal of Microbiology**, [S. l.], v. 52, n. 1, p. 107–124, mar. 2021.

HEKTOEN, L.; PERKINS, C. F. Refractory Subcutaneous Abscesses Caused By *Sporothrix schenckii*. A New Pathogenic Fungus. **The Journal of Experimental Medicine**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 77–89, 1 out. 1900.

KAMAL AZAM, N. K. *et al.* Molecular epidemiology of *Sporothrix schenckii* isolates in Malaysia. **Medical Mycology**, [S. l.], v. 58, n. 5, p. 617–625, 1 jul. 2020.

KANO, R. *et al.*, The Mat1-1:Mat1-2 Ratio of *Sporothrix globosa* isolates in Japan. **Mycopathologia**, [S. l.], v. 179, n. 1–2, p. 81–86, fev. 2015a. DOI: 10.1007/s11046-014-9808-7

KANO, R. *et al.* Molecular typing of *Sporothrix schenckii* isolates from cats in Malaysia. **Mycoses**, [S. l.], v. 58, n. 4, p. 220–224, abr. 2015b. DOI: 10.1111/myc.12302

KAUFFMAN, C. A. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of sporotrichosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 1255–1265, 15 nov. 2007.

LEÃO, A.; SILVA, J.; PROENÇA, M. Sur un cas de sporotrichose a *Sporotrichum Beurmanni*, observé pour la première fois chez un mulet a Rio de Janeiro. **C R Soc Biol**, v. 116, p. 1157– 1158, 1934.

LINDE K., WILLICH S.N. How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. **J R Soc Med**, v. 96, p. 17-22, 2003.

LIU, X. *et al.* Rapid identification of *Sporothrix schenckii* in biopsy tissue by PCR. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 27, n. 12, p. 1491-1497, 2013.

LOPES-BEZERRA, L. M. *et al.* Sporotrichosis between 1898 and 2017: The evolution of knowledge on a changeable disease and on emerging etiological agents. **Medical Mycology**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 1, p. 126–143, 1 abr. 2018.

LUTZ, A., SPLENDORE, A. In vitro susceptibility of antifungal drugs against *Sporothrix brasiliensis* recovered. Sobre uma micose observada em homens e ratos. São Paulo, v. 21, n. **Revista Médica de São Paulo**. Jornal Prático de Medicina, Cirurgia e Higiene, p. 443–450, 1907.

MACEDO, P. M. *et al.* New posology of potassium iodide for the treatment of cutaneous sporotrichosis: study of efficacy and safety in 102 patients. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 719–724, abr. 2015.

MACÊDO-SALES, P. A. *et al.* Domestic feline contribution in the transmission of *Sporothrix* in Rio de Janeiro State, Brazil: a comparison between infected and non-infected populations. **BMC Veterinary Research**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 1, p. 19, dez. 2018.

MAGAND, F. *et al.* Autochthonous cutaneous sporotrichosis in France. **Annales De Dermatologie Et De Venereologie**, [S. l.], v. 136, n. 3, p. 273–275, mar. 2009.

MAHAJAN, V. K. Sporotrichosis: an overview and therapeutic options. **Dermatology Research and Practice**, [S. l.], v. 2014, p. 272376, 2014.

MAKRI, N. *et al.* First case report of cutaneous sporotrichosis (*Sporothrix* species) in a cat in the UK. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 20551169- 2090600, jan. 2020.

MARIMON, R. *et al.* Molecular Phylogeny of *Sporothrix schenckii*. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 44, n. 9, p. 3251–3256, 1 set. 2006.

MARIMON, R. *et al.* *Sporothrix brasiliensis*, *S. globosa*, and *S. mexicana*, Three New *Sporothrix* Species of Clinical Interest. **Journal of Clinical Microbiology**, [S. l.], v. 45, n. 10, p. 3198–3206, 1 out. 2007.

MARIMON, R. *et al.* *Sporothrix luriei*: a rare fungus from clinical origin. **Medical Mycology**, [S. l.], v. 46, n. 6, p. 621–625, jan. 2008.

MASCARENHAS, M. B. *et al.* Canine sporotrichosis: report of 15 advanced cases. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 477–481, mar. 2018.

MCGUINNESS, S. L. *et al.* Epidemiological investigation of an outbreak of cutaneous sporotrichosis, Northern Territory, Australia. **BMC Infectious Diseases**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 16, dez. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Esporotricose Humana: sintomas, causas e tratamento. 16 ago. 2019. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/esporotricose-humana>. Acesso em: 4 ago. 2020.

MIRANDA, L. *et al.* Monitoring Fungal Burden and Viability of *Sporothrix* spp. in Skin Lesions of Cats for Predicting Antifungal Treatment Response. **Journal of Fungi**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 3, p. 92, 7 ago. 2018.

MIRANDA, L. H. M. *et al.* Evaluation of immunohistochemistry for the diagnosis of sporotrichosis in dogs. **Vet Journal**, v. 190, n. 3, p. 408-411, 2011.

MIRANDA, L. H. M. *et al.* Feline sporotrichosis: Histopathological profile of cutaneous lesions and their correlation with clinical presentation. **Comp Immunol Microbiol Infect Dis**, v. 36, n. 4, p. 425-432, 2013.

MJ, MCKENZIE, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**. V.372, n71, 2021.

NAKASONE K. K. *et al.* Preservation and distribution of fungal cultures. In: Mueller, G. M.; Bills, G. F.; Foster, M. S. **Biodiversity of fungi, inventory and monitoring methods** Elsevier, San Diego, p. 37-47, 2004.

NESSELER A. *et al.* *Sporothrix humicola* (Ascomycota: Ophiostomatales) - A soil-borne fungus with pathogenic potential in the eastern quoll (*Dasyurus viverrinus*). **Med Mycol Case Rep**, v. 30, n. 25, p. 39-44, jul 2019. DOI: 10.1016/j.mmcr.2019.07.008.

NEW, D. *et al.* Identification of multiple species and subpopulations among Australian clinical *Sporothrix* isolates using whole genome sequencing. **Medical Mycology**, [S. l.], v. 57, n. 7, p. 905–908, 1 out. 2019.

OLIVEIRA, M. M. E. *et al.* Molecular identification of *Sporothrix* species involved in the first familial outbreak of sporotrichosis in the state of Espírito Santo, southeastern Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, [S. l.], v. 108, n. 7, p. 936–938, nov. 2013.

OLIVEIRA, M. M. E. *et al.* Molecular identification of the *Sporothrix schenckii* complex. **Revista Iberoamericana de Micología**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 2–6, jan. 2014.

OLIVEIRA, M. M. E.; *et al.* Phenotypic and Molecular Identification of *Sporothrix* Isolates from an Epidemic Area of Sporotrichosis in Brazil. **Mycopathologia**, [S. l.], v. 172, n. 4, p. 257–267, out. 2011a.

OLIVEIRA, D. C. *et al.* Antifungal Susceptibilities of *Sporothrix albicans*, *S. brasiliensis*, and *S. luriei* of the *S. schenckii* Complex Identified in Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, Brazil, v. 49, n. 8, p. 3047–3049, 1 ago. 2011b.

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Pulmonary cavitation and skin lesions mimicking tuberculosis in a HIV negative patient caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Medical Mycology Case Reports**, [S. l.], v. 2, p. 65–71, 2013.

OROFINO-COSTA, R. *et al.* Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S. l.], v. 92, n. 5, p. 606–620, out. 2017.

PAPPAS, P. G. *et al.* Sporotrichosis in Peru: Description of an Area of Hyperendemicity. **Clinical Infectious Diseases**, [S. l.], v. 30, n. 1, p. 65–70, 2000.

PEREIRA, S. A. *et al.* Response to azolic antifungal agents for treating feline sporotrichosis. **Veterinary Record**, Rio de Janeiro, v. 166, n. 10, p. 290–294, 6 mar. 2010.

PEREIRA, S. A. *et al.* The epidemiological scenario of feline sporotrichosis in Rio de Janeiro, State of Rio de Janeiro, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 3, p. 392–393, mar. 2014.

PEREIRA, S. A. *et al.* Sporotrichosis in Animals: Zoonotic Transmission. **Sporotrichosis**, p. 83–102, 2015.

POWELL, K.; HODGES, B. E. Epidemic sporotrichosis. **JAMA**, [S. l.], v. 217, n. 3, p. 340, 19 jul. 1971.

QUINTAL, D. Sporotrichosis infection on mines of the Witwatersrand. **J Cutan Med Surg**, v. 4, n. 1, p.51, 2000 jan. DOI: 10.1177/120347540000400113.

RAMÍREZ SOTO, M. C. Sporotrichosis: The Story of an Endemic Region in Peru over 28 Years (1985 to 2012). **PLOS ONE**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. e0127924, 1 jun. 2015.

REIS, É. G. *et al.* Association of itraconazole and potassium iodide in the treatment of feline sporotrichosis: a prospective study. **Medical Mycology**, Rio de Janeiro, v. 54, n. 7, p. 684–690, 1 out. 2016.

RIOS M. E. *et al.* Zoonotic Sporotrichosis Related to Cat Contact: First Case Report from Panama in Central America. **Cureus**, v. 10, n. 7, jul 2018. DOI:10.7759/cureus.2906

RIPPON, J. W. Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes. [S. l.]: **W.B. Saunders Co.**, Philadelphia, v. 3, 1988.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Phylogenetic Analysis Reveals a High Prevalence of *Sporothrix brasiliensis* in Feline Sporotrichosis Outbreaks. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, São Paulo, v. 7, n. 6, p. 22-81, 20 jun 2013a.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Emergence of pathogenicity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Medical Mycology**, São Paulo, v. 51, n. 4, p. 405–412, maio 2013b.

RODRIGUES, A. M. *et al.* Genotyping species of the *Sporothrix schenckii* complex by PCR-RFLP of calmodulin. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, [S. l.], v. 78, n. 4, p. 383–387, abr. 2014.

RODRIGUES, A. M. *et al.* *Sporothrix chilensis* sp. nov. (Ascomycota: Ophiostomatales), a soil-borne agent of human sporotrichosis with mild-pathogenic potential to mammals. **Fungal Biology**, São Paulo, v. 120, n. 2, p. 246–264, fev. 2016.

RODRIGUES, A. M. *et al.* The threat of emerging and re-emerging pathogenic *Sporothrix* species. **Mycopathologia**, [S. l.], v. 185, n. 5, p. 813–842, out. 2020.

ROSA, C. S. *et al.* TERAPÊUTICA DA ESPOROTRICOSE: REVISÃO. **Science And Animal Health**, [S. l.], v. 5, n. 3, p. 212–228, 2017.

ROSSER, E. J.; DUNSTAN, R. W. Sporotrichosis. In **Greene CE (ed): Infectious diseases of the dog and cat**. 3. ed. [S. l.]: WB Saunders, Philadelphia., 2006. p. 608–612.

SAMPAIO R.F.; MANCINI M.C. Estudos De Revisão Sistemática: Um Guia Para Síntese Criteriosa Da Evidência Científica. **Revista brasileira de fisioterapia**., São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan 2007.

SCHENCK, B. On refractory subcutaneous abscesses caused by a fungus possibly related to the Sporotrichosis. [S. l.], v. 93, n. **Johns Hopkins Hospital Bulletin**, p. 286–290, 1898.

SCHEUFEN, S. *et al.* Clinical manifestation of an amelanotic *Sporothrix schenckii* complex isolate in a cat in Germany. **JMM Case Rep**, v. 2, 2015

SCHUBACH, T. M. P. *et al.* Canine sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil: clinical presentation, laboratory diagnosis and therapeutic response in 44 cases (1998–2003). **Medical Mycology**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 1, p. 87–92, jan. 2006.

SCHUBACH, T. M. P. *et al.* Evaluation of an epidemic of sporotrichosis in cats: 347 cases (1998–2001). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Rio de Janeiro, v. 224, n. 10, p. 1623–1629, maio 2004.

SCHUBACH, T. M. *et al.* Esporotricose. **In: Greene, C. E. Doenças Infeciosas em cães e gatos**. 4. ed. [S. l.]: Guanabara Koogan, Cap. 61, p. 678-684, 2015.

SCHUBACH, T. M. *et al.* Sporotrichosis. **In: greene ec. Infectious diseases of the dog and cats**. [S. l.]: Missouri: Elsevier p. 645–650, 2012

SCHUBACH, T. M. *et al.* Epidemic sporotrichosis. **Current opinion in infectious disease**, [S. l.], 2008.

SCOTT, D. *et al.* Doenças fúngicas da pele. **Dermatologia de pequenos animais**. [S. l.]: 5. Ed, Interlivros Edições Ltda, p. 301–369, 1996

SEYEDMOUSAVI, S. *et al.* Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. **Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 416–425, maio 2015.

SILVA, *et al.* Diagnostic accuracy assessment of cytopathological examination of feline sporotrichosis. **Medical Mycology**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 8, p. 880–884, 1 nov. 2015.

SILVA, J. N. *et al.* Comparison of the sensitivity of three methods for the early diagnosis of sporotrichosis in cats. **J Comp Path**, v. 160, p. 72-78, 2018.

SOUZA, E. W. *et al.* Clinical features, fungal load, coinfections, histological skin changes, and itraconazole treatment response of cats with sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis*. **Scientific Reports**, v. 8, p. 9074, 2018.

VIANA, P. G. *et al.* Successful Treatment of Canine Sporotrichosis with Terbinafine: Case Reports and Literature Review. **Mycopathologia**, Rio de Janeiro, v. 183, n. 2, p. 471–478, 2018.

VAZOLLER, R. F.; CANHOS, V. P. Coleções de Culturas e Serviços e Centros de Recursos Biológicos. **Centro de Gestão e Estudos Estratégicos**, São Paulo, 2005, p. 1-18.

VISMER, H. F.; HULL, P. R. Prevalence, epidemiology and geographical distribution of *Sporothrix schenckii* infections in Gauteng, South Africa. **Mycopathologia**, [S. l.], v. 137, n. 3, p. 137–143, 1997.

ZHANG, Y. *et al.* Phylogeography and evolutionary patterns in *Sporothrix* spanning more than 14 000 human and animal case reports. **Persoonia - Molecular Phylogeny and Evolution of Fungi**, [S. l.], v. 35, n. 1, p. 1–20, 23 dez. 2015.

ZHOU, X. *et al.* Global ITS diversity in the *Sporothrix schenckii* complex. **Fungal Diversity**, [S. l.], 31 jan. 2013.