

ADJUVANTES NO DESENVOLVIMENTO DE VACINAS CONTRA A ESPOROTRICOSE FELINA: DESAFIOS E PERSPECTIVAS

**TATIÉLEN HERNANDEZ SEVERO¹; VITÓRIA XAVIER CABRAL²; STHÉPHANI
ALVES BRANCO CAMARGO³, SIMONE ZARICHTA RAKULOSK⁴
RODRICO CASQUERO CUNHA⁵, SÉRGIO JORGE⁶**

¹ Universidade Federal de Pelotas, FaVet, Laboratório ClinPet – tatihssevero@gmail.com

² Universidade Federal de Pelotas, FaVet, Laboratório ClinPet – vitoriaxc@hotmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas, Favet, LabMol- sthephanicamargo@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas, IB, Laboratório ClinPet – simonezrakuloski@gmail.com

⁵ Universidade Federal de Pelotas, FaVet, LabMol – rodrigo.cunha@ufpel.edu.br

⁶ Universidade Federal de Pelotas, FaVet, Laboratório ClinPet – sergiojorgevet@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

A esporotricose é uma micose subcutânea de importância crescente na saúde pública, veterinária e humana, causada por espécies do gênero *Sporothrix*, em animais especialmente *S. brasiliensis*, que apresenta elevada virulência e associação a surtos zoonóticos no Brasil (GREMIÃO et al., 2017). Os gatos domésticos desempenham papel central na epidemiologia da doença, atuando como reservatórios e transmissores do fungo, com repercussões significativas no conceito de Saúde Única (GREMIÃO et al., 2021).

O tratamento convencional com antifúngicos, como itraconazol, é limitado por custo, tempo prolongado, efeitos adversos e falhas terapêuticas (RODRIGUES et al., 2020). Dessa forma, vacinas representam uma alternativa promissora no controle da esporotricose, visando prevenir a infecção ou reduzir sua gravidade. Porém, não existe uma vacina comercialmente disponível contra a esporotricose. O sucesso de uma vacina não depende apenas da escolha do antígeno, mas também do adjuvante utilizado na formulação.

Os adjuvantes vacinais são substâncias que potencializam a resposta imune, modulando seu perfil (humoral, celular ou misto), ampliando a duração da proteção e permitindo a redução da dose antigênica necessária (REED, S. G.; ORR, M. T.; FOX, C. B. 2013). Em felinos, a escolha do adjuvante é particularmente crítica, pois a espécie apresenta peculiaridades imunológicas, além da reconhecida associação entre alguns adjuvantes, especialmente sais de alumínio, e a ocorrência de sarcomas de aplicação em gatos (VAFS) (WOJTKOWSKA et al., 2024; DAY et al., 2016). Assim, compreender o papel dos diferentes adjuvantes já utilizados em vacinas experimentais e licenciadas para gatos é fundamental para subsidiar o desenvolvimento de formulações seguras e eficazes contra a esporotricose felina.

2. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura, com levantamento em bases indexadas como PubMed, Scopus, Scielo e Web of Science. Foram utilizados os descritores “*feline vaccine adjuvants*”, “*cats*”, “*immunization*”, “*experimental vaccines*” e “*licensed vaccines*”. Foram priorizados artigos publicados entre 2000 e 2024, além de documentos técnicos da *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)* e da *American Association of Feline Practitioners (AAFP)*, que abordam recomendações sobre o uso de adjuvantes em gatos.

A seleção contemplou estudos sobre vacinas licenciadas (contra panleucopenia, herpesvírus, calicivírus, raiva, FeLV) e experimentais (contra

agentes como *Toxoplasma gondii*, *Leishmania infantum*, coronavírus felino e infecções fúngicas), com foco na caracterização do tipo de adjuvante empregado, resposta imune induzida e aspectos de segurança.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Adjuvantes clássicos em vacinas felinas licenciadas

Historicamente, os sais de alumínio (hidróxido e fosfato de alumínio) foram amplamente empregados em vacinas felinas licenciadas, sobretudo contra a raiva e a leucemia viral felina (FeLV). Esses adjuvantes promovem resposta predominantemente humoral, com forte produção de anticorpos neutralizantes (TIZARD, 2021). No entanto, sua utilização em gatos passou a ser questionada após a associação entre vacinas adjuvadas com alumínio e o desenvolvimento de sarcomas de aplicação (WOJTKOWSKA et al., 2024).

Como consequência, houve um esforço para substituir adjuvantes inflamatórios por alternativas mais seguras. A vacina contra FeLV, por exemplo, possui versões com adjuvante alumínico (Merial®) e não adjuvada (recombinante canarypox-vectored, Purevax®), sendo esta última considerada preferencial em diretrizes internacionais (DAY et al., 2016). A vacina antirrábica licenciada para gatos também exemplifica a transição: versões recombinantes sem adjuvante já estão disponíveis, demonstrando eficácia semelhante às formulações alumínicas (WEIDINGER et al., 2024).

3.2. Emulsões oleosas e adjuvantes modernos

Em pesquisas experimentais, emulsões oleosas como o Freund Incompleto (FIA) têm sido empregadas para induzir forte resposta celular, especialmente do tipo Th1, crucial no controle de agentes intracelulares e fúngicos (BILLIAU, 2001). Entretanto, sua toxicidade e reatogenicidade inviabilizam o uso clínico em animais de companhia.

Em contraste, emulsões seguras como MF59 (baseada em esqualeno) vêm ganhando espaço, com uso consolidado em vacinas humanas licenciadas (O'HAGAN et al., 2007). Em gatos, ainda são poucos os estudos, mas evidências indicam que emulsões de esqualeno apresentam potencial em induzir imunidade balanceada (Th1/Th2), sem os efeitos adversos observados com FIA (CARVALHO, 2012).

3.3. Adjuvantes baseados em imunomoduladores moleculares

Agonistas de receptores do tipo Toll (TLRs), como o CpG-ODN (agonista de TLR9), vêm sendo testados em vacinas experimentais felinas, com resultados promissores. Em formulações contra FeLV, a combinação de CpG-ODN com proteínas recombinantes mostrou-se capaz de ampliar a resposta celular, favorecendo linfócitos T CD8+ citotóxicos (EL GARCH et al., 2006). Outro exemplo é o uso de Monofosforil lipídio A (MPL), derivado detoxificado do LPS, que estimula TLR4 e apresenta perfil de segurança elevado. Apesar de poucos estudos em gatos, o MPL já foi avaliado em vacinas contra *Leishmania infantum*, demonstrando aumento de IFN-γ e redução da parasitemia em modelos experimentais (LOPES et al., 2024).

3.4. Adjuvantes aplicados em vacinas experimentais em gatos

Além dos exemplos anteriores, estudos experimentais em gatos testaram diferentes adjuvantes: Os Complexos imunoestimulantes (Immunostimulating

Complexes ISCOMs), são estruturas de nanopartículas avaliados em vacinas contra coronavírus felino, com boa indução de resposta celular (BALINT et al., 2014). Os Lipossomas (vesículas lipídicas) e nanopartículas poliméricas: promissores em carregar antígenos recombinantes, favorecendo resposta mista (humoral e celular) (MINGO et al., 2021). Os Carbômeros e emulsões poliméricas são utilizados em vacinas comerciais como adjuvantes alternativos ao alumínio, com menor inflamação local (DAY et al., 2016). Esses resultados evidenciam que a pesquisa em adjuvantes para gatos caminha na direção de formulações seguras, capazes de balancear eficácia e redução do risco de VAFS.

3.5. Implicações para a esporotricose felina

No caso específico da esporotricose, o perfil ideal de resposta imune envolve tanto a produção de anticorpos opsonizantes quanto a indução de uma resposta mediada por células, estimulando a ativação de células T auxiliares do tipo Th1 e Th17, que participam do controle da infecção fúngica (RODRIGUES et al., 2020). Assim, adjuvantes que induzem imunidade celular robusta, como MF59, CpG-ODN e MPL, configuraram opções mais promissoras do que sais de alumínio. Embora ainda não existam vacinas licenciadas para esporotricose felina, o conhecimento acumulado sobre adjuvantes já empregados em vacinas felinas pode orientar futuras formulações.

4. CONCLUSÕES

A escolha do adjuvante é fator determinante para o sucesso de vacinas felinas, especialmente diante das particularidades imunológicas da espécie e dos riscos de sarcomas de aplicação. Enquanto sais de alumínio, tradicionalmente utilizados, demonstraram eficácia em induzir resposta humoral, sua associação com efeitos adversos impulsionou a busca por alternativas seguras. Adjuvantes modernos, como emulsões oleosas seguras (MF59), agonistas de TLRs (CpG-ODN, MPL) e sistemas de liberação nanoparticulados, têm mostrado potencial em estudos experimentais, promovendo resposta celular protetora com menor reatogenicidade.

No contexto da esporotricose felina, cujo controle depende da ativação celular efetiva, tais adjuvantes configuraram candidatos estratégicos para formulações vacinais futuras. A incorporação de evidências da literatura sobre vacinas licenciadas e experimentais em gatos fornece bases sólidas para o desenvolvimento de uma vacina recombinante contra *Sporothrix* spp., com impacto direto na saúde animal, humana e ambiental.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BALINT, A. et al. Recombinant feline coronaviruses as vaccine candidates confer protection in SPF but not in conventional cats. **Veterinary Microbiology**, v. 169, n. 3-4, p. 154-162, 2014.

BILLIAU, A. Modes of action of Freund's adjuvants in experimental models of autoimmune diseases. **Journal of Leukocyte Biology**, Bethesda, v. 70, n. 6, p. 849-860, 2001.

CARVALHO, M. A. **Avaliação do uso de óleos de origem vegetal para formulação de adjuvantes vacinais.** 2012. Tese (Doutorado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Ciências, Universidade de São Paulo.

DAY, M. J. et al. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. **Journal of Small Animal Practice**, London, v. 57, n. 1, p. E1-E45, 2016.

EL GARCH, H. et al. Feline Leukemia Virus (FeLV)-Specific IFNgamma+ T-Cell Responses Are Induced in Cats Following Transdermal Vaccination With a Recombinant FeLV Vaccine. **International Journal Of Applied Research In Veterinary Medicine**, v. 4, n. 2, p. 100, 2006.

GREMIÃO, I. D. F. et al. Zoonotic epidemic of sporotrichosis: cat to human transmission. **PLoS pathogens**, v. 13, n. 1, p. e1006077, 2017.

GREMIÃO, I. D. F. et al. Guideline for the management of feline sporotrichosis caused by *Sporothrix brasiliensis* and literature revision. **Brazilian journal of microbiology**, v. 52, n. 1, p. 107-124, 2021.

LOPES, K. F. et al. Efficacy of vaccines based on chimeric or multiepitope antigens for protection against visceral leishmaniasis: A systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 12, p. e0012757, 2024.

MINGO, J. et al. Adjuvantes baseados em nanopartículas em vacinas veterinárias: aplicações em gatos. **Veterinary Research**, Paris, v. 52, n. 1, p. 1–12, 2021.

O'HAGAN, Derek T. MF59 is a safe and potent vaccine adjuvant that enhances protection against influenza virus infection. **Expert review of vaccines**, v. 6, n. 5, p. 699-710, 2007.

REED, S. G.; ORR, M. T.; FOX, C. B. Key roles of adjuvants in modern vaccines. **Nature medicine**, v. 19, n. 12, p. 1597-1608, 2013.

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

TIZARD, I.R. **Veterinary Immunology**. 10. ed. St. Louis: Elsevier, 2021.

WEIDINGER, A. et al. Anti-rabies humoral immune response in cats after concurrent vs separate vaccination against rabies and feline leukaemia virus using canarypox-vectored vaccines. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 26, n. 2, p. 1098612X231218643, 2024.

WOJTKOWSKA, A. et al. Comparison of MMP-2, MMP-9, COX-2, and PGP Expression in Feline Injection-Site and Feline Noninjection-Site Sarcomas—Pilot Study. **Animals**, v. 14, n. 14, p. 2110, 2024.