

CRIOCOCOSE - UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

[*Cryptococcosis - a bibliographic review*]

João Paulo Araújo Fernandes de Queiroz*, Francisco David Nascimento Sousa, Regiana Araújo Lage, Marisa de Alencar Izael, Anderson Gurgel dos Santos

Médicos veterinários autônomos.

RESUMO - *Cryptococcus neoformans* é o agente etiológico da criptococose, uma doença infecciosa cosmopolita que acomete o homem, animais domésticos e silvestres. Este patógeno é frequentemente isolado de excrementos de pombos e psitacídeos, possuindo inúmeras fontes ambientais. A infecção ocorre por inalação de esporos e a doença se manifesta com mais frequência em pessoas e animais com baixa imunidade celular. Os sinais clínicos podem ser divididos em quatro síndromes principais as quais podem ocorrer isoladas ou associadas.

Palavras-Chave: Doença infecciosa, fungo, aves, imunidade celular.

ABSTRACT - *Cryptococcus neoformans* is the etiologic agent of the cryptococosis, a cosmopolitan infectious disease that attacks man, and domestic and wild animals. This agent is frequently isolated of the pigeons and parrots excrements, possessing countless environmental sources. The infection happen for inhalation of spores and the disease manifests with more frequency in people and animals with low cellular immunity. The clinical signs can be divided in four main syndromes which can happen isolated or associated.

Keywords: Infectious disease, fungus, birds, cellular immunity.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa fúngica potencialmente fatal (Malik et al., 1997), cosmopolita (Honsho et al., 2003; Reolon et al., 2004) que acomete mamíferos domésticos, principalmente o gato e o cão (Malik et al., 1997; Larsson et al., 2003), animais silvestres e o homem (Pereira & Coutinho, 2003; Honsho et al., 2003; Taboada, 2004), sendo também conhecida como torulose ou blastomicose européia (Darzé et al., 2000). O agente etiológico é o *Cryptococcus neoformans*, a forma assexuada do basidiomiceto *Filobasidiella neoformans*, uma levedura encapsulada (Reolon et al., 2004).

Este patógeno oportunista (Pereira & Coutinho, 2003; Taboada, 2004) ocorre em frutas, mucosa oronasal, pele de animais e pessoas saudáveis e, principalmente, no solo rico em excretas de aves (Malik et al., 1997; Nelson & Couto, 2001; Larsson et al., 2003; Pereira & Coutinho, 2003), onde pode

permanecer viável por mais de dois anos (Marcasso et al., 2005). É uma micose sistêmica, subaguda a crônica (Sant'Ana et al., 1999), sem predisposição por sexo ou raça. Entretanto, Bava e Negroni (1992), avaliando 105 casos de criptococose na Argentina, observaram a predominância do sexo masculino entre os soropositivos do que entre aqueles não portadores de SIDA. A transmissão entre animais e o homem não foi comprovada (Pereira & Coutinho, 2003; Nelson & Couto, 2001).

Em humanos, a criptococose é mais frequente em adultos, mas apesar de rara pode afetar crianças. Esta micose é comumente diagnosticada em pacientes com imunodepressão celular, como os soropositivos. Nos últimos anos, o aumento do número de casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) foi acompanhado pelo aumento da incidência de criptococose (Pappalardo & Melhem, 2003). Dessa forma, a criptococose é atualmente considerada a doença oportunista com maior morbidade e mortalidade entre os pacientes soropositivos (Moreira et al., 2006).

* Autor para correspondência. E-mail: jp.fernandes@yahoo.com.br.

EPIDEMIOLOGIA

Atualmente são conhecidos os sorotipos A, B, C, D e AD do *C. neoformans* que se encontram distribuídos em três variedades: *C. neoformans* variedade *neoformans* (sorotipos A, AD, D), *C. neoformans* variedade *gattii* (sorotipos B, C) (Kwon-Chung & Bennett, 1984) e *C. neoformans* variedade *grubii* (sorotipo A) os quais diferem em aspectos bioquímicos, ecológicos, antigênicos e genéticos. A variedade *neoformans* tem distribuição cosmopolita e está relacionada a fontes ambientais como solos contaminados naturalmente com excretas de aves, principalmente pombos (Reolon et al., 2004).

O *C. neoformans* var. *gattii* teria alcançado várias partes do mundo através de sementes do *Eucalyptus camaldulensis* oriundos da Austrália, os quais continham micélios dicarióticos. Nesse país, o *C. neoformans* var. *gattii* foi isolado a partir de folhas, sementes, flores e cascas de eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*). O principal propágulo responsável pela infecção corresponde aos basidiósporos encontrados nas flores dessa árvore que funcionaria como hospedeiro para o fungo em uma associação biotrófica (Melo et al., 1993). No entanto, recentemente tem sido observada a presença de *C. neoformans* em ocos de diferentes árvores como *Cassia grandis*, *Senna multijuga* e *Ficus microcarpa*, independente de sua variedade, indicando novas fontes naturais desse fungo. Dessa forma, pode não haver uma relação definida entre o fungo e um tipo específico de habitat (Lázera et al., 1998 apud Fernandes et al., 2000).

Foram isolados *C. neoformans* var. *neoformans* e *C. neoformans* var. *gattii* de fezes de morcegos e em ocos de árvores (*Syzygium jambolana*), sendo as amostras estudadas em ágar CGB (Melo et al., 1993). O *C. neoformans* var. *gattii* já foi isolado no Uruguai a partir de restos de uma colméia de vespa comunitária (*Polybia occidentalis*), empregando os meios de cultura CGP e CGB (Gezuele et al., 1989 apud Melo et al., 1993).

A manutenção de animais selvagens ou exóticos em cativeiro é uma atividade bastante comum no Brasil, sendo os passeriformes e psittaciformes muito populares como animais de estimação. Entretanto, as excretas dessas aves representam uma fonte de contaminação dos ambientes domésticos e públicos pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, tornando-se um fator de risco para a ocorrência da criptococose (Lugarini, 2007). Dessa forma, a titulação de anticorpos é elevada em indivíduos expostos e após o manejo de aves e habitats contaminados com propágulos do *C. neoformans*. No entanto, a doença

pode não evoluir devido à baixa patogenicidade da variedade *neoformans*, a qual é essencialmente oportunista (Mitchel & Perfect, 1995).

Na cidade de Campo Grande foi comprovada a contaminação de excretas de aves de cativeiro por *C. neoformans* var. *neoformans* sorotipo A. Foram observadas elevadas concentrações de até 46.000 propágulos viáveis do fungo por grama de material seco, revelando a existência de fontes ambientais na forma de microfocos deste fungo. Nestes locais pode haver dispersão desse fungo no ar e, conseqüentemente, inalação. O nível de contaminação observado pode estar relacionado à grande movimentação de aves nas gaiolas, a utilização de uma mesma para higienização das gaiolas ou viveiros, e a presença de substrato para o crescimento do fungo como sementes de níger, painço, alpiste e girassol nos locais (Filiú et al., 2002).

Dentre as aves sinantrópicas de interesse em saúde pública encontra-se o pombo comum (*Columba livia domestica*) que é uma ave exótica de origem européia, introduzida no Brasil no século XVI. Essa ave é encontrada em grande número nos centros urbanos devido a diversos fatores como a facilidade de encontrar alimento e abrigo. Tem preferência por grãos e sementes, entretanto comem também restos de alimentos e lixo. Nos centros urbanos, a expectativa de vida é de 3 a 5 anos. Colocam de 1 a 2 ovos por ninhada e podem ter 5 a 6 ninhadas ao ano. A incubação dos ovos demora de 17 a 19 dias (Bonini, 2003). Além da grande capacidade de adaptação e de sua prolificidade, o principal problema é que o *C. neoformans* permanece viável nas fezes secas dessa ave durante muitos anos, tornando-se um reservatório de partículas infectantes passíveis de inalação (Baroni et al., 2006).

Diversos autores relataram a identificação do *C. neoformans* em fezes e ambientes freqüentados por pombos. Machado et al. (1993) isolaram o *C. neoformans* em 5 das 59 amostras de solo contaminados com fezes de pombos no Rio Grande do Sul, sendo uma amostra proveniente de Porto Alegre. A amostra coletada na capital do estado foi identificada através do meio canavanina-glicina-azul de bromotinol (C.G.B.) e teste de aglutinação específico como pertencente ao sorotipo A.

Reolon et al. (2004) analisaram 88 amostras de excretas de pombos em cinco praças de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Os resultados mostraram que todas as amostras foram positivas para *C. neoformans* nos cinco ambientes estudados pelos autores. Concentrações superiores a 10 mil unidades

formadoras de colônias por grama de material como foram observadas, revelam a existência de fontes ambientais desse fungo. A presença nessa concentração possibilita a dispersão e inalação de grande quantidade de propágulos, o que pode determinar a doença em imunocompetentes e imunocomprometidos.

Kobayashi et al. (2005) coletaram um total de 290 amostras de excretas de pombos e outras aves, de árvores ornamentais e materiais vegetais de *Eucalyptus* para estudar possíveis fontes ambientais de *Cryptococcus spp.*, na cidade de Goiânia, Goiás. O *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A) foi a única isolada, ocorrendo em 36 (20.3%) das 177 amostras fecais de pombos e em 5 (14.3%) das 35 amostras de *Eucalyptus*.

Soares et al. (2005) examinaram 79 amostras de excretas de pombos na cidade de Santos, São Paulo, das quais 11 (13,9%) foram positivas para a presença de *C. neoformans*. Dessas 11 amostras, quatro foram provenientes de torres de igreja e sete de outros lugares. Todas as amostras foram classificadas como pertencentes ao sorotipo A, ou seja, todos os isolados foram de *C. neoformans* var. *grubii*.

Baroni et al. (2006) avaliaram a presença de *C. neoformans* em dez igrejas do Rio de Janeiro, coletando amostras de fezes de pombos, amostras de ar das torres das igrejas e de áreas vizinhas durante um ano. Os resultados obtidos revelaram que o fungo estava presente em todas as igrejas e em 37,8% das 219 amostras de excretas de pombos. Quinze das amostras de ar foram positivas. Além disso, o *C. neoformans* foi isolado do solo, insetos, ovos e ninhos de pombos. As amostras foram identificadas através do cultivo em meio C.G.B. como *C. neoformans* variedade *neoformans*, sendo 98,8% pertencentes ao sorotipo A. A ocorrência do agente etiológico da criptococose em torres de igrejas e áreas adjacentes poderia estar relacionada às condições ambientais que favorecem o crescimento do fungo, como temperatura moderada do ar, grande quantidade de excreta de pombos, abrigo contra a radiação solar e um pH próprio.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

Sua espessa cápsula de polissacarídeos não se cora pela hematoxilina-eosina, apresentando um aspecto característico de “bolhas de sabão”. No entanto, a cápsula pode ser visualizada pelas colorações PAS, azul alciano ou mucicarmim (Kommers et al., 2005). Os cortes histológicos corados pela hematoxilina-

eosina permitem apenas a visualização dos basidiósporos de *C. neoformans* que se apresentam esféricos, ovais ou elípticos, com parede fina rósea ou azul pálido com 5 a 15 µm de diâmetro. Além disso, dada a dificuldade em diferenciar algumas células leveduriformes pequenas e não encapsuladas pela hematoxilina-eosina ou mucicarmim, preconiza-se a utilização de anticorpos fluorescentes para células de *C. neoformans* (Bivanco et al., 2006).

A utilização da tinta de Nanquim para coloração de esfregaços do material gelatinoso fresco permite a visualização da coloração negativa da cápsula, cujos polissacarídeos conferem esse aspecto gelatinoso observado nas lesões macroscópicas (Dungworth, 1993 apud Kommers et al., 2005). Além disso, brotamentos de base estreita são comumente observados nas lesões causadas pelo *C. neoformans* (Rian & Wyand, 1981). Dessa forma, a morfologia típica do fungo permite o diagnóstico definitivo de criptococose através da microscopia. (Dungworth, 1993 apud Kommers et al., 2005).

TRANSMISSÃO

A infecção ocorre geralmente pela inalação de esporos do *C. neoformans* presentes em poeiras contaminadas, levando à infecção primária do sistema respiratório, afetando mais frequentemente a cavidade nasal do que os pulmões (Kommers et al., 2005; Malik et al., 1997; Pereira & Coutinho, 2003; Honsho et al., 2003). Esse fungo pode disseminar-se sistemicamente por via hematogênica ou linfática. A disseminação da infecção e a apresentação do quadro clínico estão intimamente relacionadas ao grau de imunidade do hospedeiro (Honsho et al., 2003; Nelson & Couto, 2001; Larsson et al., 2003; Taboada, 2004).

PATOGENIA

Os fatores que induzem a patogenicidade do *C. neoformans* são divididos em dois grupos: um relacionado às características do estabelecimento de infecção e capacitação de sobrevivência no hospedeiro, e outro relacionado aos fatores de virulência afetando o grau de patogenicidade (Reolon et al., 2004).

A criptococose é pleomórfica, possuindo acentuado tropismo pelo sistema nervoso central, normalmente manifestando-se como meningite criptocócica em humanos, sendo a imunossupressão celular o principal fator predisponente (Sáez et al., 2006;

Ramos-Barbosa et al., 2004). No entanto, diversos órgãos e tecidos podem ser afetados, sendo a resposta tecidual à presença do *C. neoformans* extremamente variável. Nos indivíduos imunossuprimidos, há crescimento de massas gelatinosas desse fungo nos tecidos devido à ausência de reação inflamatória. Nos casos de imunossupressão grave, há disseminação da infecção para a pele, órgãos parenquimatosos e ossos. Em indivíduos imunocompetentes ou com doença crônica, ocorre uma reação granulomatosa composta por macrófagos, linfócitos e células gigantes multinucleadas (Samuelson, 1999 apud Kommers et al., 2005). Acredita-se que a predominância da variedade *neoformans* do *Cryptococcus neoformans* em pacientes imunodeprimidos em decorrência da SIDA deva-se provavelmente à maior exposição dos indivíduos ao habitat natural deste fungo (Fernandes et al., 2000).

Na patogenicidade do *C. neoformans* possuem papel significativo a formação da cápsula de polissacarídeos (Chang & Kwon-Chung, 1994), a inibição da ação de macrófagos alveolares e à produção de fenol oxidase, uma enzima que protege o fungo contra o sistema oxidativo da epinefrina do hospedeiro (Samuelson, 1999 apud Kommers et al., 2005). Os polissacarídeos capsulares (glucuronoxiloman, galactoxilomanan e manoproteínas) apresentam vários efeitos imunomodulatórios sobre a resposta do hospedeiro, como inibição da fagocitose, supressão da imunidade mediada por células T e tolerância imunogênica. Entre os mecanismos que resultam neste fenômeno, encontra-se a interferência desses polissacarídeos na migração de leucócitos e neutrófilos por quimiotaxia devido à dessensibilização de seus receptores, impedindo que os mesmos deixem a circulação sanguínea e migrem para o local da inflamação. Além disso, os polissacarídeos prejudicam a adesão de leucócitos durante a migração pelo endotélio. São responsáveis também por aumentar a produção do anti-inflamatório interleucina-10 (IL-10) e induz a perda de receptores para o fator de necrose tumoral-alfa (TNF α) na superfície dos neutrófilos (Ellerbroek et al., 2004).

Os animais imunossuprimidos, à semelhança dos humanos, são os mais comumente afetados pela criptococose. Diversos fatores têm sido associados à criptococose em animais, dentre eles encontram-se: debilidade, desnutrição, uso prolongado de corticosteróides e infecções virais como aquelas causadas pelo vírus da imunodeficiência e da leucemia felinas (Dungworth, 1993 apud Kommers et al., 2005). Nos animais não há resposta inflamatória celular marcada típica, geralmente são

observados poucos macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Ryan & Wyand, 1981). As granulomas nos pulmões são mais típicas, contendo células epitelióides e células gigantes multinucleadas (Dungworth, 1993 apud Kommers et al., 2005).

SINAIS CLÍNICOS

Os sinais clínicos da criptococose podem ser divididos em quatro síndromes principais que podem ocorrer isoladas ou associadas em um mesmo animal.

Os sinais clínicos presentes na síndrome respiratória incluem estertores respiratórios, corrimento nasal mucopurulento, seroso ou sangüinolento, dispnéia inspiratória e espirros. Nessa síndrome, que ocorre com mais frequência nos felinos domésticos, observa-se a formação de massas firmes ou pólipos no tecido subcutâneo, principalmente sobre a região nasal, conferindo um aspecto característico de “nariz de palhaço”. Cães podem apresentar tosse (Pereira & Coutinho, 2003; Marcasso et al., 2005).

Com relação ao comprometimento orgânico, o sistema nervoso central e os olhos são os mais severamente afetados (Larsson et al., 2003). A síndrome neurológica manifesta-se principalmente nos cães como uma meningoencefalomielite, estando os sinais clínicos relacionados ao local da lesão (Marcasso et al., 2005). Observa-se principalmente depressão, desorientação, vocalização, diminuição da consciência, ataxia, espasticidade, andar em círculos, paresia, paraplegia, convulsões, anisocoria, dilatação pupilar, déficit visual, cegueira, surdez, perda de olfato dor cervical (Honsho et al., 2003; Nelson & Couto, 2001; Pereira & Coutinho, 2003).

Na síndrome ocular os achados clínicos mais frequentemente observados são uveíte anterior, coriorretinite granulomatosa, hemorragia de retina, edema papilar, neurite óptica, midríase, fotofobia, blefarospasmo, opacidade de córnea, edema inflamatório da íris e/ou hifema, cegueira (Honsho et al., 2003; Larsson et al., 2003).

A síndrome cutânea ocorre preferencialmente nos gatos, sendo pouco comum em cães. As lesões estão localizadas principalmente na pele da cabeça e pescoço dos gatos. As lesões cutâneas observadas correspondem a erosões e ulcerações, as quais podem ser nasais, linguais, palatinas, gengivais, labiais, podais e no leito ungueal (Marcasso et al., 2005; Larsson et al., 2003).

Com relação à infecção humana, dos sorotipos conhecidos de *C. neoformans*, o sorotipo A é o mais freqüente no Brasil, caracterizando-se por apresentar um acentuado dermatotropismo. Nos casos de criptococose sistêmica as lesões cutâneas são observadas em 10 a 15% dos pacientes. A criptococose cutânea primária pode ocorrer forma mais rara, como resultado da inoculação primária na pele. No entanto, devido à variação dessas lesões, para o correto diagnóstico é necessário considerar a história clínica e exames laboratoriais complementares (Bivanco et al., 2006). A criptococose cutânea generalizada em pacientes soropositivos manifesta-se através de lesões múltiplas, predominando como agente etiológico o *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, sorotipo A (Lacaz et al., 2002).

DIAGNÓSTICO

O método mais indicado para o diagnóstico é a pesquisa do antígeno polissacarídeo circulante no soro e líquido através da prova de látex. Essa prova geralmente possui alta sensibilidade e especificidade, entretanto há casos de falsos positivos devido à presença de fator reumatóide, neoplasias, infecção por bactérias como *Stomatococcus mucilaginosus* que pode provocar quadros de meningite e *Trichosporon spp.* que produz os mesmos polissacarídeos da cápsula do *C. neoformans*, além disso, pode ocorrer contaminação durante pipetagem no laboratório. Há também reações falsonegativas, devido ao efeito prozone, infecção por microorganismos pobremente encapsulados ou por problemas no kit do teste. A detecção de antígenos específicos dessa levedura também pode ser obtida pela técnica imunoenzimática ELISA (Bivanco et al., 2006).

O diagnóstico auxiliar da criptococose em humanos pode ser feito por meio da prova intradérmica de leitura tardia utilizando a criptococcina, um antígeno peptídeo-polissacarídeo, obtida a partir do antígeno extraído por autoclavagem de culturas da levedura *Cryptococcus neoformans* em ágar Sabourand, não tipadas sorologicamente (Bivanco et al., 2006).

Os achados hematológicos e bioquímicos normalmente não são sugestivos. O diagnóstico definitivo é baseado na identificação do agente por citologia e cultura do exudato nasal, fluido cerebrospinal e tecidos como pele, unhas e nodos linfáticos, ou através de exame histopatológico. A necropsia pode fornecer dados complementares no diagnóstico dessa doença. Os órgãos freqüentemente afetados pela infecção são os olhos, sistema nervoso

central e respiratório, principalmente os seios nasais e pulmões (Honsho et al., 2003).

Corrêa et al. (2002) revisando tomografias computadorizadas de 11 crianças imunocompetentes com infecção do sistema nervoso central por *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*, demonstraram que a lesão mais evidente são nódulos hipodensos múltiplos, localizados principalmente na região ganglionar basal da massa branca cerebral. Segundo esses autores, aparentemente, esse quadro pode progredir para atrofia da massa branca associada com dilatação ventricular e proeminência do sulci cerebral, com hidrocefalia compensatória ou devido à hipertensão. Também foram observadas mudanças moderadas no córtex cerebral, sendo freqüentes as seqüelas neurológicas nos pacientes sobreviventes.

Lambertucci et al. (2005) também observaram a presença de nódulos múltiplos em gânglios de base através da tomografia computadorizada em um paciente não portador de SIDA. Assim, essa técnica, bem como as lesões descritas, devem ser consideradas no diagnóstico definitivo da criptococose. Dessa forma, deve ser incentivada e difundida a utilização da tomografia computadorizada como exame complementar na rotina clínica veterinária para diagnóstico da criptococose e outras desordens neurológicas.

Na clínica veterinária, além da anamnese e dos achados do exame físico, exames complementares como citológico, sorológico, histológicos e isolamento fúngico podem auxiliar no diagnóstico. No exame citológico são utilizados líquido, exsudatos, aspirados teciduais, humor aquoso, fragmentos de biópsia decalcados e corados pelo Wright, Gram ou tinta-da-china. O sorológico é realizado pelo método de aglutinação em partículas de látex e ELISA, fazendo uso de amostras de soro, urina ou líquido. Para o exame histológico amostras de tecidos podem ser coradas empregando o PAS, azul alciano, metenammina argêntica, Masson-Fontana e pelo eletivo mucicarmin de Mayer. O fungo pode ser isolado e identificado a partir de amostras de líquido (Corrêa et al., 2002), exsudato, líquido sinovial e amostras teciduais; sendo semeadas em meios clássicos sem adição de impedimentos como a cicloeximida (Larsson et al., 2003).

No diagnóstico diferencial devem constar outras patologias que manifestem o mesmo quadro clínico, sejam elas infecciosas ou inflamatórias, como: encefalite viral (cinomose), encefalite bacteriana, meningoencefalite protozoária (toxoplasmose, neospora, hepatozoose) e rickettsia, meningoencefalite granulomatosa, neoplasias

(Marcasso et al., 2005).

TRATAMENTO

No tratamento de humanos imunocompetentes e imunocomprometidos a anfotericina B é utilizada em associação com a 5-flucitosina, em infecções disseminadas, ou fluconazol e itraconazol, como alternativa para o tratamento de infecções cutâneas (Bivanco et al., 2006).

Entretanto, devido a grande incidência de criptococose como resultado do aumento crescente de indivíduos imunodeprimidos aliada aos efeitos colaterais causados pelos fármacos utilizados no tratamento desta infecção, pesquisas buscando desenvolver novos agentes antifúngicos são cada vez mais numerosas. A atividade antifúngica in vitro de diferentes constituintes de *Caryocar brasiliensis* sobre o *C. neoformans* foi avaliada através da técnica de diluição em ágar, sendo verificada atividade antifúngica da cera epicuticular retirada da folha, inibindo o crescimento em 21 dos 23 isolados desse fungo em concentração inferior ou igual a 250µg/mL (Passos et al., 2002).

Até o momento, os dados existentes sugerem que a causa principal para o fracasso da terapia contra a criptococose nervosa associada à SIDA seja devido à baixa imunidade do hospedeiro. Além disso, pouco se sabe sobre a farmacocinética de antifúngicos no CNS do hospedeiro na presença de hipertensão intracraniana, do papel de exo-enzimas, da virulência, ou até mesmo da genética ou mecanismos fisiológicos que implicam na resistência do agente etiológico. É desconhecido até mesmo o papel de cada um destes fatores na evolução da criptococose (Pappalardo & Melhem, 2003).

Há hipóteses para a existência de fenótipos resistentes a terapia, os quais podem ser identificados em populações de vários agentes etiológicos por meio de testes de sensibilidade que podem ser feitos através de vários métodos: diluição em meio líquido, diluição e difusão em meio ágar (Pappalardo & Melhem, 2003).

A resistência a drogas, como o fluconazol, é possível principalmente durante tratamentos supressivos prolongados como nos casos de meningite por *C. neoformans* (Posteraro et al., 2003). Alves et al. (1997) relataram a não melhora clínica e micológica de um paciente soropositivo apresentando meningite por *Cryptococcus neoformans* após tratamento de manutenção com fluconazol. Além disso, o teste de suscetibilidade in vitro revelou aumento progressivo da concentração inibitória mínima (CIM),

evidenciando o desenvolvimento de resistência secundária ao fármaco utilizado. Entretanto, não foi observada resistência cruzada com outros derivados azólicos.

Na terapêutica veterinária são recomendados antifúngicos sistêmicos como anfotericina B, fluocitosina, cetoconazol, itraconazol, fluconazol, isoladamente ou em associações como, por exemplo, cetoconazol-fluocitosina, anfotericina B-fluocitosina (Larsson et al., 2003). No entanto, a utilização da anfotericina B, cetoconazol e flucitosina para o tratamento da criptococose no sistema nervoso central não geraram resultados satisfatórios por não alcançarem concentrações eficazes sem a ocorrência de efeitos adversos. Determinados triazóis, como o itraconazol e o fluconazol apresentam alta disponibilidade quando administrados por via oral e boa penetração no sistema nervoso central, entretanto a utilização desses fármacos ainda não foi amplamente testada, sendo desconhecido o tempo de tratamento necessário bem como seus efeitos colaterais (Pereira & Coutinho, 2003).

CONCLUSÕES

Embora rara, a criptococose é uma doença potencialmente fatal, principalmente para os hospedeiros imunocomprometidos, sejam pessoas ou animais. Como possuem diversas fontes ambientais, estudos epidemiológicos sobre o *Cryptococcus neoformans* são indispensáveis à identificação de microfocos desse fungo, facilitando a adoção de medidas preventivas como o controle de portadores, especialmente as aves sinantrópicas.

REFERÊNCIAS

- Alves S.H., Lopes J.O., Costa J.M. & Klock C. 1997. Development of secondary resistance to fluconazole in *Cryptococcus neoformans* isolated from a patient with AIDS. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 39(6):359-362.
- Baroni F.A., Paula C.R., Silva E.G., Viani F.C., Rivera I.N.G., Oliveira M.T.B. & Gambale W. 2006. *Cryptococcus neoformans* strains isolated from church towers in Rio de Janeiro city, RJ, Brazil. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 48(2):71-75.
- Bava A.J. & Negroni R. 1992. Características epidemiológicas de 105 casos de criptococose diagnosticados en la república Argentina entre 1981-1990. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 34(4):335-340.
- Bivanco F.C., Machado C.D.S. & Martins E.L. 2006. Criptococose cutânea. Arq. Méd. ABC, 31(2):102-9.
- Chang Y.C. & Kwon-Chung K.J. Complementation of a capsule-deficient mutation of *Cryptococcus neoformans* restores its virulence. Mol. Cell. Biol., 14(7):4912-4919.

- Corrêa M.P.S.C., Severo L.C., Oliveira F. M., Irion K. & Londero A.T. 2002. The spectrum of computerized tomography (CT) findings in central nervous system (CNS) infection due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in immunocompetent children. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 44(5):283-287.
- Darzé C., Lucena R., Gomes I. & Melo A. 2000. Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 33(1):21-26.
- Ellerbroek P.M., Walenkamp A.M., Hoepelman A.I. & Coenjaerts F.E. 2004. Effects of the capsular polysaccharides of *Cryptococcus neoformans* on phagocyte migration and inflammatory mediators. Curr. Med. Chem., 11(2):253-266.
- Fernandes O.F.L., Costa T.R., Costa M.R., Soares A.J., Pereira A.J.S.C. & Silva M.R.R. 2000. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 33(1):75-78.
- Filiú W.F.O., Wanke B., Agüena S.M., Vilela V.O., Macedo R.C.L. & Lazéra M. 2002. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 35(6):591-595.
- Honsho C.S., Mine S.Y., Oriá A.P., Benato N., Camacho A.A., Alessi A.C. & Laus J.L. 2003. Generalized systemic cryptococcosis in a dog after immunosuppressive corticotherapy. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., 55(2):155-159.
- Kobayashi C.C.B.A., Souza L.K.H., Fernandes O.F.L., Brito S.C.A., Silva A.C., Sousa E.D. & Silva M.R.R. 2005. Characterization of *Cryptococcus neoformans* isolated from urban environmental sources in Goiânia, Goiás State, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 47(4):203-207.
- Kommers G.D., Souza T.M., Souto M.A.M., La Corte F.D. & Barros C.S.L. 2005. Granulomatous cryptococcal pneumonia in a horse. Cienc. Rural., 35(4):938-940.
- Kwon-Chung K.J. & Bennett J.E. 1984. Epidemiologic differences between the varieties of *Cryptococcus neoformans*. Am. J. Epidemiol., 120(6):123-130.
- Lacaz C.S., Heins-Vaccari E.M., Hernández-Arriagada G.L., Martins E.L., Prearo C.A.L., Corim S.M. & Martins M.A. 2002. Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype B in an immunocompetent patient. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 44(4):225-228.
- Lambertucci J.R., Franco R. & Queiroz L.C. 2005. Cryptococcal meningoencephalitis and pulmonary nodule in a non-HIV-infected immunocompetent patient. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 38(2):207-208.
- Larsson C.E., Otsuka M., Michalany N.S., Barroa P.S.M., Gambale W. & Safatle A.M.V. 2003. Canine ocular cryptococcosis: a case report. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., 55(5):533-538.
- Lugarini C. 2007. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* a partir de excretas de passeriformes e psittaciformes no estado do Paraná. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 107p.
- Machado C.C., Amaral A.A., Severo L.C. 1993. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* isolado do solo. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 35(1):77-79.
- Malik R., Wigney D.I., Muir D.B. & Love D.N. 1997. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of dogs and cats. J. Med. Vet. Mycol., 35(1):25-31.
- Marcasso R.A., Sierra S., Arias M.V.B., Bracarense A.P.F.R.L., Yamamura A.A.M., Biasi F., Lopes B.A., Amude A.M. & Cortêz D.E.A. 2005. Criptococose no sistema nervoso de cães - relato de três casos. Semina: Ciências Agrárias, 26(2):229-238.
- Melo N.T., Lacaz C.S., Charbel C.E., Pereira A.D., Heins-Vaccari E.M., França-Neto A.S., Machado L.R. & Livramento J.A. 1993. Quimiotipagem do *Cryptococcus neoformans*. Revisão de Literatura. Novos dados epidemiológicos sobre a criptococose. Nossa experiência com o emprego do meio C.G.B. no estudo daquela levedura. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 35(5):469-478.
- Mitchel T.G. & Perfect J.R. 1995. Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin. Microbiol. Rev., 8(7):515-48.
- Nelson R.W. & Couto C.G. 2001. Doenças micóticas polissistêmicas, p.1023-1030. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (eds.). Medicina Interna de Pequenos Animais. 2 ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Nunes V.F.P. 2003. Pombos urbanos: o desafio de controle. O Biológico, 60:89-92.
- Pappalardo M.C.S.M. & Melhem M.S.C. 2003. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 45(6):299-305.
- Passos X.S., Santos S.C., Ferri P.H., Fernandes O.F.L., Paula T.F., Garcia A.C.F. & Silva M.R.R. 2002. Atividade antifúngica do *Caryocar brasiliensis* (Caryocaraceae) sobre *Cryptococcus neoformans*. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 35(6):623-627.
- Pereira A.P.C. & Coutinho S.D.A. 2003. Criptococose em cães e gatos - revisão. Rev. Clin. Vet., 8(45):24-32.
- Posteraro B., Sanguinetti M., Sanglard D., La Sorda M., Boccia S., Romano L., Morace G. & Fadda G. 2003. Identification and characterization of a *Cryptococcus neoformans* ATP binding cassette (ABC) transporter-encoding gene, *CnAFRI*, involved in the resistance to fluconazole. Mol. Microbiol., 47(2):357-371.
- Ramos-Barbosa S., Guazzelli L.S. & Severo L.C. 2004. Criptococose mamária manifestada após corticoterapia. Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 37(1):65-66.
- Reolon A., Perez L.R.R. & Mezzari A. 2004. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. J. Bras. Patol. Med. Lab., 40(5):293-298.
- Ryan M.J. & Wyand D.S. 1981. *Cryptococcus* as a cause of neonatal pneumonia and abortion in two horses. Vet. Pathol., 18(2):270-272.
- Sáez D., Bahamondes L., Lam G., Arellano L. & Lillo P. 2006. Síndrome de restauración inmune asociado a tratamiento antirretroviral y criptococosis meníngea. Caso clínico. Rev. Méd. Chile, 134(10):1310-1314.
- Sant'Ana J.F., Maia F.C.L., Gomes Filho J.B., Silveira A.B. & Silva V.R. 1999. Criptococose em felino. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., 51(4):333-334.
- Soares M.C.B., Paula C.R., Dias A.L.T., Caseiro M.M. & Costa S.O.P. 2005. Environmental strains of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in the city of Santos, SP, Brazil. Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 47(1):31-36.
- Taboada J. 2004. Micoses Sistêmicas, p.478-503. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (eds.). Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato. 5. ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.