

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Instituto de Biologia
Departamento de Microbiologia e Parasitologia
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia



Dissertação

**Revisão sistemática de criptococose em animais domésticos e silvestres,
isolamento e caracterização de espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-
gattii de órgãos de *Columba livia***

Carolina dos Santos Bermann

Pelotas, 2022

Carolina dos Santos Bermann

**Revisão sistemática de criptococose em animais domésticos e silvestres,
isolamento e caracterização de espécies de *Cryptococcus* não-neoformans e não-
gattii de órgãos de *Columba livia***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia do Instituto de Biologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Microbiologia e Parasitologia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Daniela Isabel Brayer Pereira

Pelotas, 2022

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

B516r Bermann, Carolina dos Santos

Revisão sistemática de criptococose em animais domésticos e silvestres, isolamento e caracterização de espécies de *Cryptococcus não-neoformans* e *não-gattii* de órgãos de *Columba livia* / Carolina dos Santos Bermann ; Daniela Isabel Brayer Pereira, orientadora. — Pelotas, 2022.

103 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2022.

1. Micoses oportunistas. 2. Criptococose. 3. Meningite criptocócica. 4. Imunossuprimidos. 5. Columbidae. I. Pereira, Daniela Isabel Brayer, orient. II. Título.

CDD : 589.2

Carolina dos Santos Bermann

Revisão sistemática de criptococose em animais domésticos e silvestres, isolamento e caracterização de espécies de *Cryptococcus não-neoformans* e *não-gattii* de órgãos de *Columba livia*

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 11/02/2022

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Daniela Isabel Brayer Pereira (Orientadora)
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Carla Weiblen
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Prof.^a Dr.^a Renata Osório de Faria
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr.^a Júlia de Souza Silveira
Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr.^a Sônia de Ávila Botton
Doutora em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria

Agradecimentos

À minha família e meu esposo, que me deram forças nos dias mais difíceis e que celebraram cada conquista comigo.

Às minhas amigas, colegas de pesquisa e parceiras do dia-a-dia, Carol e Angelita, que tornaram o ambiente sempre leve e divertido de trabalhar, que me apoiaram durante todo o experimento e não mediram esforços para me ajudar. A nossa parceria com certeza foi a melhor, sempre serei grata!

À minha orientadora Daniela, que tornou tudo isso possível, confiando esse trabalho a mim e sendo meu suporte durante esses anos. Por ter me apoiado a crescer, buscar meu caminho e dar o melhor de mim sempre.

Agradeço ao programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, aos colegas e professores, que fizeram parte dessa caminhada.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro. “O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”;

Resumo

BERMANN, Carolina dos Santos. **Revisão sistemática de criptococose em animais domésticos e silvestres, isolamento e caracterização de espécies de *Cryptococcus* não-neoformans e não-gattii de órgãos de *Columba livia***. 2022. 103f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia e Parasitologia) - Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2022.

Cryptococcus spp. é descrito como um fungo basidiomiceto, leveduriforme e sapróbio, causador da criptococose em humanos e animais. Embora, os complexos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* sejam as espécies mais patogênicas e mais comumente envolvidas na criptococose, nota-se que há um aumento do número de infecções por outras espécies consideradas não comuns ou raras de *Cryptococcus*. *Columba livia* desempenha um importante papel na disseminação de *C. neoformans* através das suas fezes, bem como de espécies atípicas ou não comuns deste fungo. Neste trabalho realizou-se uma revisão sistemática sobre criptococose em animais domésticos e silvestres que se encontra no manuscrito 1. Esta revisão sistemática constatou que o maior número de relatos de criptococose é em espécies de animais domésticos, principalmente felinos. entre as espécies silvestres os ferrets e coalas podem ser considerados importantes sentinelas da presença do fungo no ambiente. Em todas as espécies observa-se a predominância do comprometimento pulmonar ou neurológico e os países com maior número de relatos são Austrália, Brasil, Canadá e Estados Unidos, com prevalência do complexo *C. gattii* dos tipos VGI e VGII. Adicionalmente, no presente estudo objetivou-se relatar o isolamento de espécies não comuns de *Cryptococcus* a partir de cérebro, pulmão e intestino de *Columba livia* capturados em área urbana de um município do sul do Brasil, contemplado no manuscrito 2. *Columba livia* (n=112) foram capturados e eutanasiados. Cérebro, pulmão e intestino foram analisados e submetidos ao cultivo micológico em agar niger, incubados a 30°C/10 dias. Dessas amostras, 13 apresentaram crescimento de colônias compatíveis com *Cryptococcus* spp., porém sem produção de melanina. Ao exame direto com tinta nanquim observou-se leveduras arredondadas a alongadas, com presença de cápsulas evidentes. No teste de CGB, a maioria (92,3%) dos isolados apresentaram reação positiva. A caracterização molecular foi realizada pelo sequenciamento das regiões ITS1 e ITS2 e revelou a identificação de espécies não comuns de *Cryptococcus*, incluindo *Papiliotrema flavescens* (n=5), *Naganishia diffluens* (n=5), *Filobasidiella magnum* (n=2) e *Naganishia randhawai* (n=1). Após, amostras de cérebro e pulmão (n=10) foram submetidas a testes de termotolerância em meio Sabouraud nas temperaturas de -20°C, -5°C, 25°C, 37°C, 42°C e 50°C, no qual todos os isolados apresentaram termotolerância. No presente estudo relata-se pela primeira vez o isolamento de espécies não comuns de *Cryptococcus* de órgãos de *Columba livia*, ressaltando a importância do *Columba livia* como possíveis disseminadores de patógenos fúngicos ocasionais ou emergentes, uma vez que as espécies isoladas expressam relevantes fatores de virulência.

Palavras-chave: micoses oportunistas; criptococose; meningite criptocócica; imunossuprimidos; columbidaes.

Abstract

BERMANN, Carolina dos Santos. **Systematic review of cryptococcosis in domestic and wild animals, isolation and characterization of non-neoformans and non-gattii *Cryptococcus* species from *Columba livia* organs**. 2022. 103f. Dissertation (Master in Microbiology and Parasitology) - Postgraduate Program in Microbiology and Parasitology, Institute of Biology, Federal University of Pelotas, Pelotas.

Cryptococcus spp. is a basidiomycete, yeast-like and saprobic fungus that causes cryptococcosis in humans and animals. Although the *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* complexes are the most pathogenic species and are most involved in cryptococcosis, it is noted that there is an increase in the number of infections by other species considered uncommon or rare of *Cryptococcus*. Pigeons play an important role in the dissemination of *C. neoformans* through their feces, as well as non-common species of this fungus. In this work, a systematic review was carried out on cryptococcosis in domestic and wild animals, found as manuscript 1. This systematic review found that the largest number of reports of cryptococcosis is in domestic animal species, mainly felines. Among the wild species, ferrets and koalas can be considered important sentinels of the presence of the fungus in the environment. In all species, there is a predominance of pulmonary or neurological involvement and the countries with the highest number of reports are Australia, Brazil, Canada and the United States, with a prevalence of the *C. gattii* complex VGI and VGII types. Additionally, the present study aimed to report the isolation of non-common species of *Cryptococcus* from the brain, lung and intestine of *Columba livia* captured in an urban area of a municipality in southern Brazil, included in the manuscript 2. Columbidae (n=112) were captured and euthanized. Brain, lung and intestine were analyzed and submitted to mycological culture on niger agar, incubated at 30°C/10 days. Of these samples, 13 showed growth of colonies compatible with *Cryptococcus* spp., but without melanin production. Upon direct examination with India ink, rounded to elongated yeasts were observed, with the presence of evident capsules. In the CGB test, the majority (12/13) isolates showed a positive reaction. Molecular characterization was performed by sequencing the ITS1 and ITS2 regions and revealed the identification of non-common species of *Cryptococcus*, including. *Papiliotrema flavescens* (n=5), *Naganishia diffluens* (n=5), *Filobasidiella magnum* (n=2) and *Naganishia randhawai* (n=1). Afterwards, brain and lung samples (n=10) were subjected to thermotolerance tests in Sabouraud medium at temperatures -20°C, -5°C, 25°C, 37°C, 42°C and 50°C, where all isolates showed thermotolerance. The present study reports for the first time the isolation of non-common species of *Cryptococcus* from *Columba livia* organs, highlighting the importance of pigeons as possible disseminators of occasional or emerging fungal pathogens, since the isolated species express relevant virulence factors.

Keywords: opportunistic mycoses; cryptococcosis; cryptococcal meningitis; immunosuppressed; columbidae.

Lista de Figuras

Figura 1 - Acúmulo de fezes em ninhos de *Columba livia*. Setas indicam a presença de filhotes de pombos em ninhos contendo grande quantidade de fezes. Fonte: imagem pessoal..... 19

Manuscrito 1

Figura 1 - Diagrama de fluxo das etapas da revisão sistemática.....33

Manuscrito 2

Figura 1 - Características morfológicas das espécies de *Cryptococcus* isoladas de órgãos (cérebro e pulmão) de *Columba livia*. **A:** *Naganishia diffluens*: observam-se leveduras de morfologia arredondada rodeadas por cápsula delgada (setas); **B:** *Filobasidiella magnum* e **C:** *Papiliotrema flavescens*: leveduras apresentavam-se alongadas rodeadas por ampla cápsula (setas). **D:** *Naganishia randhawae*: evidencia-se células leveduriformes grandes e arredondadas com presença de cápsula delgada (setas) Microscopia óptica em preparações com tinta nanquim (Objetiva 40X).....78

Lista de Tabelas

Manuscrito 1

Tabela 1 - Criptococose em espécies domésticas e silvestres descritas no período de 1975 a 2021.....	44
--	----

Manuscrito 2

Tabela 1 – Termotolerância de <i>Papiliotrema flavescens</i> , <i>Naganishia diffluens</i> , <i>Filobasidiella magnum</i> e <i>Naganishia randhawae</i> isolados a partir de cérebro e pulmão de <i>Columba livia</i>	83
---	----

Lista de Quadros

Manuscrito 2

Quadro 1 - Descrição das características morfológicas e fenotípicas e identificação molecular de espécies de <i>Cryptococcus não-neoformans</i> e <i>não-gatti</i> isoladas de órgãos de <i>Columba livia</i> capturados em área urbana do município de Pelotas, RS, Brasil.....	80
--	----

Sumário

1 Introdução.....	14
2 Objetivos.....	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 Revisão da Literatura.....	18
3.1 <i>Columba livia</i>	18
3.2 Gênero <i>Cryptococcus</i>	19
3.3 Espécies não comuns de <i>Cryptococcus</i>	24
3.4 Criptococose no homem.....	26
3.5 Manuscrito 1: Criptococose em animais domésticos e silvestres: uma mini revisão.....	28
4 Manuscrito 2.....	70
4.1 Espécies de <i>Cryptococcus não-neoformans</i> e <i>não-gatti</i> isoladas de órgãos de <i>Columba livia</i>	71
5 Considerações Finais.....	97
6 Referências.....	98
7 Anexos.....	105

Apresentação

Esta dissertação está composta por dois manuscritos a serem submetidos em periódicos científicos. Um dos manuscritos contempla uma revisão sistemática sobre criptococose em animais domésticos e silvestres, o qual se encontra apresentado na seção Revisão bibliográfica (Manuscrito 1). As seções Materiais e Métodos, Resultados e Discussão encontram-se no Manuscrito 2 e representam a íntegra deste estudo. O item 6 Referências refere-se as citações contidas nas seções Introdução e revisão bibliográfica desta dissertação.

1 Introdução

As micoses oportunistas são doenças causadas por fungos com baixo fator de virulência, mas que se tornam de grande risco para indivíduos imunocomprometidos, realidade observada pelo aumento da prevalência dessas enfermidades ao longo dos anos (PARK et al., 2016). Para esse grupo de indivíduos, a criptococose é considerada a micose sistêmica mais importante em endemia no Brasil (COSTA et al., 2019).

A criptococose é predominantemente causada por duas espécies-complexo: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, sendo responsável por aproximadamente 180.000 mortes anuais em todo o mundo (RAJASINGHAM et al., 2017). A aplicação do termo espécie-complexo vem sendo adotada mais recentemente para agregar todas as variantes dos complexos *C. neoformans* e *C. gattii*. Devido ao avanço da tecnologia, diversas nomenclaturas foram utilizadas baseadas em diferentes técnicas de identificação molecular e com isso surgiu uma dificuldade de padronização. Nesse trabalho optou-se por adotar a nomenclatura simplificada sugerida por KWONG-CHUNG et al. (2017).

Espécies atípicas ou não comuns de *Cryptococcus* também são consideradas de importância em saúde pública, pois podem estar associadas a enfermidades comumente observadas em pacientes imunocomprometidos. Entre essas, *Cryptococcus (Papiliotrema) laurentii* e *Cryptococcus (Naganishia) albidus* são as mais frequentes. Todavia várias outras espécies ambientais também foram relatadas nesses tipos de pacientes e expressam fatores de virulência importantes, por isso não devem ser negligenciadas (MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021).

Na área da medicina humana, a criptococose é de grande relevância entre pacientes imunodeprimidos como os portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (VECHI et al., 2019), transplantados de órgãos sólidos (BANSHODANI et al., 2019) e diabéticos (LI et al., 2017). A doença desenvolve-se principalmente como pneumonias, meningites e em menor frequência de forma

cutânea (SIVARAJ et al., 2018). Embora a maioria dos relatos envolvam pacientes imunocomprometidos, nota-se que diversos casos são também relatados em pacientes imunocompetentes (BARBOSA et al., 2006; CHIME et al., 2019).

Esta micose tem importância também na medicina veterinária, afetando diversas espécies de animais domésticos e silvestres cursando com alterações respiratórias e nervosas (BOWLES & FRY, 2011, REIS et al., 2019).

O diagnóstico da enfermidade pode ser realizado mediante a coleta de fluidos corporais para cultura, exame direto e sorológico ou ainda pela análise histopatológica ou citológica de tecidos afetados (MAZIARZ & PERFECT, 2016). Na cultura em ágar Sabouraud o agente apresenta-se como colônias brancacentas a creme, homogêneas, de aspecto mucoide e brilhante, quando incubadas a 25-37°C/ 72 horas. Em meio de cultura contendo extrato de semente de Niger (agar Niger) as colônias podem tomar uma coloração amarronzada devido à produção de melanina, um fator de virulência importante no gênero *Cryptococcus* (KON et al., 2008).

Micromorfologicamente, o fungo é caracterizado pela presença de espessa cápsula de mucopolissacarídeo, sendo esse o seu principal fator de virulência, e que envolve uma estrutura arredondada de até 6 µm que pode apresentar brotamentos (SRIKANTA et al., 2014). No exame direto é possível a visualização do fungo em preparações com tinta nanquim, onde se observa a formação de halos esbranquiçados na região da cápsula a qual se destaca em meio acoorante escuro, sendo um método de identificação bastante utilizado pela sua praticidade, rapidez e baixo custo (MORAES, 2018).

Os pombos (*Columba livia*) apresentam importância epidemiológica na disseminação de *Cryptococcus* spp. Estudos prévios evidenciaram a presença de *C. neoformans* em 10-32% das fezes de pombos analisadas, sendo as aves da família Columbidae as mais reconhecidas disseminadoras do fungo pelo enriquecimento do solo com suas fezes, onde estão presentes as leveduras que, quando inaladas, são capazes de causar a doença nos hospedeiros suscetíveis (FARIA et al., 2010; LIMA et al., 2015; SOUZA et al., 2018). Apesar disso, não existem evidências de que essas aves possam ser acometidos pela enfermidade e alguns estudos apontam que, apesar de algumas cepas apresentarem termotolerância (ŘEZANKA et al., 2018; BLOOM et al., 2019), a eficiência do sistema imunológico dessas aves permite que ocorra a fagocitose e eliminação do fungo, impedindo seu crescimento intracelular (JOHNSTON et al., 2016). Contudo, relatos de criptococose clínica por

C. gattii em aves foram constatados em psitacídeos no Brasil (RASO et al., 2004) e Austrália (KROCKENBERGER et al, 2005).

Na cidade de Pelotas/RS, *Columba livia* (*C. livia*) constitui grande parte da população de aves encontradas em áreas urbanas e estão entre as quatro espécies de maior abundância relativa e com maior frequência de ocorrência, com variação sazonal insignificante (SACCO et al., 2013). Nas áreas urbanas, esses animais se alimentam de restos de comida deixados pelo homem, o que favorece sua reprodução descontrolada e presença em áreas com grande fluxo de pessoas (BRITO et al., 2017). Além disso, a ausência de predadores naturais e a proteção legislativa da espécie, impedem o controle populacional de *Columba livia* (RIBEIRO, 2019).

Considerando a importância do *C. livia* na disseminação de *Cryptococcus* spp. em áreas urbanas, desenvolveu-se este estudo cujo objetivo foi isolar e identificar espécies de *Cryptococcus* spp. presentes em órgãos de *C. livia* e bem como revisar sistematicamente a criptococose em animais domésticos e silvestres.

2 Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Isolar e caracterizar *Cryptococcus* spp. a partir de órgãos de *C. livia* capturados na área urbana do município de Pelotas, RS, Brasil.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão sistemática da criptococose em animais domésticos e silvestres;
- Isolar *Cryptococcus* spp. de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia* capturados em área urbana do município de Pelotas;
- Caracterizar macro e micromorfológicamente os isolados obtidos, bem como verificar a expressão de fatores de virulência, incluindo presença de cápsula, produção de melanina e termotolerância;
- Realizar a identificação molecular dos isolados obtidos.

3 Revisão da Literatura

3.1 *Columba livia*

Columba livia foi trazido para o Brasil no século XVI por ser utilizado como mensageiro e como alimento, principalmente pela facilidade de adaptação e reprodução (RIBEIRO, 2019). Com o tempo, essas aves começaram a apresentar comportamento domesticado e se adaptaram ao ambiente urbano facilmente, inclusive desenvolvendo comportamentos de pedintes, se alimentando de grãos e restos de alimentos que ficam disponíveis no ambiente (LABANHARE & PERRELLI, 2007). Outra característica comportamental que influencia sua aproximação dos humanos é a procura por locais altos e abrigados da chuva para construção de seus ninhos, normalmente buscando prédios mais antigos, pela arquitetura com saliências e fissuras que permitem a instalação de ninhos (BRITO, 2017).

Com a disponibilidade de alimento e abrigo que os seres humanos oferecem para esses animais, a falta de políticas que auxiliem no controle e a ausência de predadores naturais, a população de *C. livia* cresceu exponencialmente e se tornou uma praga urbana, habitando prédios abandonados, onde fazem ninhos e defecam em grande quantidade. Devido a isso ocorre um acúmulo de fezes nos perímetros urbanos (Figura 1), o que possibilita a disseminação de *Cryptococcus* spp. (RIBEIRO, 2019). Dados mostram que cada pombo vive em média três a cinco anos nas cidades e podem ter cinco ou seis ninhadas anuais, sendo que cada animal pode produzir cerca de onze quilos de fezes no período de um ano. Esses excrementos normalmente ficam depositados em prédios e locais de difícil acesso para higienização e retirada das excretas (OLIVEIRA et al., 2017).

O complexo *C. neoformans* é o principal agente etiológico da criptococose humana e está intimamente ligado à superpopulação de pombos no perímetro urbano, visto que o fungo utiliza os compostos nitrogenados e ureia das fezes dos Columbídeos para se multiplicar e, quando o guano resseca, os basidiósporos ficam dispersos no ar e disponíveis para infecção por via inalatória, instalando-se primeiramente nos pulmões (TOPLIS et al., 2020; SIRAG et al., 2021).

Diversos estudos comprovaram o isolamento de *C. neoformans* em guano de *C. livia* (FARIA et al., 2010; SOLTANI et al., 2013; NWEZE et al., 2015; GHADERI et al., 2019; FARRER et al., 2021; SIRAG et al., 2021). Interessantemente, esses pombos podem voar entre dois e 18 quilômetros em busca de alimento (LABANHARE & PERRELLI, 2007), o que pode levar à disseminação do fungo para outros locais. Adicionalmente, *C. livia* pode carrear espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* que apresentam potencial patogênico pouco conhecido (SIRAG et al., 2021).

Outros pássaros e morcegos também podem veicular *Cryptococcus* spp. em suas fezes, porém até então o complexo *C. neoformans*, que é de maior interesse em saúde pública, raramente foi isolado dessas espécies (ROSARIO et al., 2008; DA PAZ et al., 2018).



Figura 1. Acúmulo de fezes em ninhos de *Columba livia*. Setas indicam a presença de filhotes de *Columba livia* em ninhos contendo grande quantidade de fezes. Fonte: imagem pessoal.

3.2 Gênero *Cryptococcus*

Cryptococcus spp. é um fungo basidiomiceto, leveduriforme, cosmopolita e sapróbio, sendo encontrado em compostos orgânicos, árvores e fezes de *C. livia* ou outras aves (COGLIATI, 2013). Esse micro-organismo causa criptococose em inúmeras espécies, incluindo o homem, animais domésticos e silvestres (CHEN et al., 2014).

Dessa forma, os basidiósporos e leveduras são capazes de sobreviver e se multiplicar, sendo suspensas no ar e inaladas pelos hospedeiros suscetíveis (GUGNANI et al., 2020). Este complexo é de grande importância em humanos imunossuprimidos e felinos domésticos, os quais são os hospedeiros mais suscetíveis à infecção (ALMENDROS et al., 2020). *Cryptococcus* do complexo *gattii*, por sua vez, são isolados frequentemente de compostos orgânicos no solo e árvores e, além de ser potencialmente mais patogênico, é responsável pela infecção de uma maior variedade de espécies (KROCKENBERGER et al., 2005).

Entre os fatores de virulência mais conhecidos do gênero estão a presença da cápsula polissacarídica, a produção de melanina, termotolerância e produção das proteínas urease, lacase e fosfolipase (DE SOUSA et al., 2021). Um dos principais fatores de virulência do gênero *Cryptococcus* é a presença de uma espessa cápsula que envolve a levedura, a qual também é uma característica fenotípica importante na identificação morfológica desse gênero, contribuindo para a realização de diagnósticos rápidos e efetivos (ZARAGOZA, 2019). Essa cápsula pode variar de tamanho em decorrência de adversidades ambientais e está comprovado que quanto maior sua espessura, maior a resistência da célula frente a fatores como fagocitose, tratamento com antifúngicos e estresse oxidativo, consequentemente conferindo maior capacidade patogênica a levedura (ZARAGOZA, 2009).

O gênero *Cryptococcus* tem suas características morfológicas bem definidas e de fácil identificação, marcadas pelo crescimento de colônias mucoides e brilhantes de coloração amarelo-creme em agar Sabouraud e agar extrato de malte ou podendo apresentar pigmento amarronzado pela produção de melanina em agar niger (REGO et al., 2019). Na microscopia, sua espessa cápsula polissacarídica é característica do gênero e fica evidenciada em exame direto em preparações com tinta nanquim. Em amostras de tecido, pode apresentar aspecto de bolhas-de-sabão pela não penetração da coloração de hematoxilina-eosina. Para a visualização da cápsula na histopatologia, são necessárias colorações especiais como Mucicarmim de Mayer e Azul Alciano; ou preparações histológicas coradas por Grocott, Ácido Periódico de Schiff (PAS) e Fontana-Masson para marcação da parede da levedura (GAZZONI et al., 2008).

Com o aprofundamento dos estudos em filogenética e a grande variedade de características genotípicas e fenotípicas das espécies do gênero *Cryptococcus*, foram propostos diferentes tipos de classificações que causaram divergência na

utilização de nomenclaturas pela dificuldade de acomodar toda a diversidade genética desse basidiomiceto (KWONG-CHUNG et al., 2017).

Cronologicamente, as primeiras cepas patogênicas identificadas estavam associadas a *C. neoformans* como uma espécie única e assim foi aceito até a descoberta dos diferentes sorotipos nos componentes antigênicos da cápsula polissacarídica, denominados sorotipos A, D e AD, os quais pertenciam a variedade *neoformans*, que a partir de culturas de laboratório chegaram ao seu estado teleomorfo *Filobasidiella neoformans*, e os sorotipos B e C pertencentes a variedade *gattii* e provenientes do teleomorfo *Filobasidiella bacillispora* (KWONG-CHUNG et al., 1975; KWONG-CHUNG et al., 1976a). Estas culturas do estado sexuado apresentam uma característica morfológica diferente das comumente vistas na forma leveduriforme, desenvolvendo um micélio denso e esbranquiçado que microscopicamente formam conexões em grampo e ramificação em pinça, com brotação de blastosporos nas laterais e terminações das hifas. Os basídios são não-septados, delgados e alongados, com alargamento apical arredondado e comumente formam até 15 a 20 basidiósporos por cadeia de basídio aéreo que podem se transformar em massas de esporos (KWONG-CHUNG et al., 1976b).

Com a diferenciação entre as espécies de *Filobasidiella*, estudos passaram a buscar particularidades também em seus anamorfos, que são diferentes em suas características genéticas, ecológicas, epidemiológicas, geográficas, patogênicas e bioquímicas. Com base nisso, posteriormente foram vinculadas à nomenclatura de *C. neoformans* as variedades de sorotipo A, D e AD, enquanto os sorotipos B e C foram vinculados à nova espécie *C. gattii* (KWONG-CHUNG et al., 1975; KWONG-CHUNG et al., 1976a).

Após os anos 2000, os avanços das técnicas de tipificação do DNA trouxeram diferentes métodos que podem ser usados para analisar a estrutura molecular dessas espécies, o que possibilitou a realização de estudos epidemiológicos mais aprofundados nos países mais comumente afetados pela criptococose. Entre esses métodos, os mais amplamente difundidos foram os de PCR *fingerprinting*, polimorfismo no comprimento de fragmento de restrição (RFLP), polimorfismo no comprimento de fragmento amplificado (AFLP), tipificação de toda sequência genômica (WGST) (MEYER, 2015) e sequenciamento *multilocus* (MLST) (MEYER et al., 2009), que comprovaram a enorme variedade genética, mas trouxeram também a dificuldade de padronização das nomenclaturas utilizadas. Atualmente existem

dois complexos de importância para o gênero *Cryptococcus*: complexo *C. neoformans* e complexo *C. gattii* (KWON-CHUNG et al., 2017) que comumente se subdividem em classificações de espécie/variedade, sorotipagem e tipo molecular da seguinte forma: *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A/ VNI, VNII), *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D, VNIV), *C. neoformans* (sorotipo AD/ VNIII) e *C. gattii* (sorotipo B, C/ VGI, VGII, VGIII e VGIV) (HAGEN et al., 2015 adaptado por MAZIARZ & PERFECT, 2016).

Amostras dessa levedura podem apresentar diferentes assimilações bioquímicas, o que capacita a se desenvolver e multiplicar no mundo inteiro (KWONG-CHUNG et al., 1982). Observando-seas características bioquímicas, destaca-se a assimilação de creatinina e ureia ambiental as quais são usadas como fonte de nitrogênio por ambas as espécies (BENNETT et al., 1978), sendo a urease, além de um importante fator de virulência, também responsável pela manutenção do *C. neoformans* nas fezes de pombo e de suma importância para regulação das vias metabólicas intracelulares (TOPLIS et al., 2020). Por outro lado, a glicina pode ser utilizada como única fonte de carbono no complexo *C. gattii*, diferentemente do complexo *C. neoformans*, que não utiliza essa fonte. Esta característica serviu como princípio para a adoção do agar canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) como forma de diferenciação das espécies (POLACHECK & KWONG-CHUNG, 1980; KWONG-CHUNG et al., 1982).

Tendo em vista a superpopulação de *C. livia* no perímetro urbano e o excesso de fezes desses animais pelas ruas, estudos sobre o comportamento da levedura em guano de desses pombos demonstraram que, apesar de *C. gattii* também ter sido isolado desse tipo de amostra, as fezes desses animais não podem ser consideradas um nicho efetivo desta espécie pelo fato do fungo não conseguir se reproduzir sexualmente nesse meio. Diferentemente de *C. neoformans* que consegue completar seu ciclo nesse meio concluindo-se que guanos de pombo são nichos efetivos para o complexo *C. neoformans*. Além disso, o guano dos Columbides apresenta composições nutritivas que favorecem o crescimento da levedura em relação ao guano de outras espécies como morcegos e aves, por ter a glicose como principal fonte de carbono, além de ser rico em nitrogênio (NIELSEN et al., 2007). A enzima urease presente nas cepas de *C. neoformans* também desempenha um importante papel na manutenção do fungo em excretas de

Columba livia, uma vez que permite a degradação da ureia em fonte de nitrogênio e amônia (STEENBERG & CASADEVALL, 2003; TOPLIS et al., 2020).

O complexo *C. gattii* era considerado um patógeno exclusivo de zonas tropicais e subtropicais, porém após a ocorrência de diversos surtos e casos isolados no Canadá e Estados Unidos, este micro-organismo tem sido considerado frequente em zonas temperadas (KIDD et al., 2004; DATTA et al., 2009). Seu nicho ecológico mais conhecido é a árvore *Eucalyptus* spp. mas pode estar em presente em *debris* de inúmeros gêneros de árvores e plantas (NUCCI et al., 2010; KANGOGO et al., 2014; HERKERT et al., 2017). O solo em condições favoráveis de pH ácido, baixa umidade, baixo teor de carbono orgânico também pode aumentar a viabilidade da levedura (KIDD et al., 2007; HERKERT et al., 2017).

Os fatores ambientais também podem influenciar na distribuição dos nichos ecológicos permitindo a diferenciação das espécies-complexo, uma vez que o complexo *C. neoformans* pode suportar temperaturas mais frias no inverno e temporadas de alta precipitação no verão, enquanto o complexo *C. gattii* possui uma maior sensibilidade à essas condições (COGLIATI et al., 2017).

3.3 Espécies não comuns ou atípicas de *Cryptococcus*

Apesar da criptococose ser comumente relacionada às espécies-complexo *C. neoformans* e *C. gattii*, é notório o aumento do número de casos que vêm sendo relatados associados a espécies não-comuns de *Cryptococcus*, eventualmente consideradas não patógenas e saprófitas (MCCURDY et al, 2003; MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021).

Essa disseminação da doença ocasionada por espécies atípicas se dá pelo número expressivo de pacientes imunocomprometidos, tendo em vista que muitas pessoas soropositivas para o HIV ainda não têm acesso às terapias, principalmente em países subdesenvolvidos, e/ou também pelo aumento da expectativa de vida de pacientes imunocomprometidos ou com comorbidades (RAJASINGHAM et al, 2017; MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021). Adicionalmente, o avanço da ciência tem permitido a identificação de patógenos emergentes que anteriormente não eram corretamente identificados e, portanto, eram considerados como parte das espécies-complexo mais comuns (SUGITA et al, 2003).

Embora os casos de criptococose por espécies raras ou não comuns de *Cryptococcus* sejam mais frequentemente relatadas na Europa e Ásia, a presença

dessas espécies em outros territórios não deve ser negligenciada visto que podem ser isoladas de diversas fontes ambientais (MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021), incluindo solo, água, ar, plantas, alimento e até mesmo da microbiota cutânea e vaginal (GHAJARI et al, 2018).

Recentemente, houve uma reclassificação proposta por LIU et al. (2015) após análises filogenéticas de *Tremelomicetos* e reorganização de Famílias e gêneros polifiléticos, possibilitando afiliações taxonômicas mais corretas, visto que anteriormente algumas leveduras basidiomicetas, englobando o gênero *Cryptococcus*, eram classificadas apenas com base em características morfológicas, critérios quimiotaxonômicos e propriedades de assimilação, fermentação e produção de compostos. Essas alterações também foram responsáveis pela abolição de diferentes nomenclaturas para estados teleomorfos e anamorfos. Respeitando essa nova classificação, as espécies citadas no presente estudo consideram ambas as nomenclaturas.

Um dos primeiros relatos na literatura de infecções por espécies raras de *Cryptococcus* foi feito por CASTELLANI (1960) que identificou o fungo como *Cryptococcus ater*, o qual foi posteriormente reclassificado como *Cryptococcus/Filobasidium magnus* (LIU et al, 2015) Essa espécie também foi isolada de cavidade nasal de pacientes pediátricos com câncer e mais recentemente em vulvovaginite em uma paciente imunocompetente (KHAN et al, 2011; GHAJARI et al, 2018). Adicionalmente, na medicina veterinária dois relatos dessa espécie foram encontrados em gatos, um deles como causador de otite externa e outro em lesão de aspecto tumoral em membro pélvico (KANO et al, 2004; POTH et al, 2010).

Infecções por *Cryptococcus não-laurentii* e *não-albida* incluem pelo menos dezesseis diferentes espécies, envolvidas em lesões e alterações do sistema nervoso, fungemias, peritonite, pneumonia, vaginite e infecções oculares, ungueais e urinárias, sendo a maioria desses relatos associados a indivíduos imunocomprometidos (BINDER et al, 1956; MCCURDY & MORROW, 2001; RIMEK et al, 2004; NOWICKA et al, 2006; IM et al, 2014; ANIMALU et al, 2015; HADANO et al, 2015; GHAJARI et al, 2018; TING et al, 2019; MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021).

Naganishia albida está associada a fungemia em crianças imunossuprimidas, otomicoses, pneumonias e meningites, além de criptococose sistêmica em gato doméstico (KANO et al, 2008; ABOUTALEBIAN et al, 2020; CHOE et al, 2020).

Entre as espécies não-*neoformans* e não-*gattii*, *Cryptococcus (Papiliotrema) laurentii* e *Cryptococcus (Naganishia) albidus*, expressam importantes fatores de virulência e são responsáveis pelo maior número de casos de criptococose relacionadas a espécies não comuns, podendo chegar a 80% dos casos relatados na literatura (OLIVEIRA et al, 2021; AL-OTAIBI et al, 2021).

Estudos demonstram o diagnóstico *Papiliotrema laurentii* em fungemia de prematuro na forma de dermatites (AL-OTAIBI et al, 2021; INTRA et al, 2021) bem como evidenciam um aumento do número de casos do mesmo em pacientes oncológicos (LONDERO et al, 2019).

As infecções relatadas por *Cryptococcus diffluens (Naganishia diffluens)* são cutâneas. Esta espécie foi isolada de lesões de aspecto semelhante a esporotricose em paciente hígido, porém também pode colonizar a pele de pacientes com dermatite atópica (SUGITA et al, 2003; KANTARCIOGLU et al, 2007). Os morcegos são importantes reservatórios dessa espécie e a população desses animais pode contribuir para a disseminação na aeromicota (BORZECKA et al, 2021).

Cryptococcus flavescens (Papiliotrema flavescens) possui um único relato de meningite em paciente soropositivo para HIV. Primeiramente foi classificado como *C. laurentii* e após a reclassificação de algumas espécies e revisão do estudo, recebeu a atual nomenclatura (KORDOSSIS et al, 1998).

3.4 Criptococose em humanos

A criptococose em humanos é uma enfermidade fúngica de importância mundial, estimada em aproximadamente 180.000 óbitos anuais, afetando principalmente pacientes imunossuprimidos, como os portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), diabéticos, transplantados de órgãos sólidos e usuários contínuos de medicações corticosteroides (RAJASINGHAM et al., 2017). Com a pandemia ocasionada pelo SARS-Cov-2 (COVID-19), diversos casos de criptococose foram relatados após o tratamento prolongado com dexametasona (GHANEM & SIVASUBRAMANIAN, 2021; ALEGRE-GONZÁLEZ et al., 2021). Apesar da predisposição desses pacientes, indivíduos imunocompetentes também podem ser acometidos, especialmente pelo complexo *C. gattii*. Além disso, estudos apontam que a relação genética fungo/hospedeiro, pode ter um importante papel na epidemiologia da doença (HAGEN et al., 2015; NASCIMENTO et al., 2021).

A criptococose é uma enfermidade de distribuição global, porém estudos epidemiológicos apontam evidente concentração dos casos na África subsaariana, nas Américas, Ásia e Austrália, havendo uma proporção de casos de meningite criptocócica relacionada ao HIV muito mais expressiva no Brasil (95%), Estados Unidos (80%), Europa (77%) e 36,7% na China (CHEN et al., 2020; YANG et al., 2021). Países com alta soroprevalência de HIV apresentam consequentemente um alto índice de criptococose, com alta mortalidade e morbidade (CHEN et al., 2020). Em um estudo realizado na Bolívia, notou-se que entre os pacientes não portadores de HIV com alterações neurológicas, nenhum tinha associação ao *Cryptococcus* spp., isso porque esses indivíduos têm uma suscetibilidade consideravelmente menor a meningites fúngicas (VILLARROEL et al., 2021).

A atividade ocupacional também possui um caráter importante na epidemiologia da doença. Segundo NASCIMENTO et al. (2021), as pessoas com maior exposição aos ambientes rurais e atividades de trabalho com madeira ou pássaros foram mais predispostas à criptococose causada por *C. gattii* uma vez que constituem o nicho ecológico desse fungo.

A criptococose em humanos manifesta-se principalmente na forma de meningites, com sinais clínicos de alterações neurológicas com diminuição cognitiva e física, cefaleias, convulsões, alterações visuais e febre (PEREIRA et al., 2020; MESQUITA et al., 2022; NELLES et al., 2022). Também pode se manifestar como pneumonias que apresentam sinais inespecíficos de tosse, dispneia, dor torácica e febre ou até mesmo assintomática em pacientes imunocompetentes. Nestes casos, deve ser diferenciada de outros agentes fúngicos ou bacterianos (HUSSEIN et al., 2021; LI et al., 2021). Em casos raros pode manifestar-se como lesões cutâneas localizadas ou disseminadas com placas ulceradas, áreas de necrose e pápulas, lesões tumorais, abscessos ou granulomas (JOHN et al., 2021; HU et al., 2021) ou ainda como infecções isoladas em outros órgãos mimetizando tumores com aspectos gelatinoso ou granulomatoso (TAKADA-OWADA et al., 2021). O complexo *C. neoformans* frequentemente é responsável por um número mais expressivo de meningites criptocócicas, enquanto o complexo *C. gattii* tem maior tendência ao desenvolvimento de pneumonias e lesões cutâneas (NASCIMENTO et al., 2021).

3.5 Manuscrito 1

Criptococose em animais domésticos e silvestres: uma mini revisão

Carolina dos Santos Bermann, Caroline Quintana Braga, Lara Baccarin Ianiski,
Sônia de Avila Botton, Daniela Isabel Brayer Pereira

Será submetido à revista Ciência Rural

Criptococose em animais domésticos e silvestres: uma mini revisão

Carolina dos Santos Bermann, Caroline Quintana Braga, Lara Baccarin Laniski,
Sônia de Avila Botton, Daniela Isabel Brayer Pereira

Resumo

A criptococose é uma doença fúngica de relevância em saúde pública, acometendo inúmeras espécies animais, incluindo o homem, determinando a maioria dos casos comprometimento respiratório e neurológico. embora bastante estudada em humanos, na medicina veterinária as infecções por *Cryptococcus* spp. não têm sido sistematicamente revisadas. Para o desenvolvimento dessa revisão sistemática foram consultadas as bases de dados PubMed, Periódicos CAPES, Scielo, Google Scholar e ScienceDirect, incluindo publicações nas Línguas Inglesa e Portuguesa, no período de 1975 a 2021. Considerando os critérios estabelecidos foram selecionados 151 artigos que abordaram relatos da doença em animais domésticos e silvestres. O objetivo dessa revisão é sistematizar e compilar os relatos de casos de criptococose, bem como revisar as principais manifestações clínicas, lesões e espécies de *Cryptococcus* responsáveis pelas infecções em diferentes espécies animais domésticas e silvestres. Constatou-se que o maior número de relatos de criptococose ocorre em espécies de animais domésticos, destacando-se os felinos. Entre as espécies silvestres acometidas, os ferretes e coalas podem ser considerados importantes reservatórios de *Cryptococcus* spp. no ambiente. Em todas as espécies observa-se a ocorrência de comprometimento pulmonar ou neurológico; contudo manifestações clínicas inespecíficas, são descritas em diversas espécies animais dificultando a suspeita clínica e o diagnóstico. Os países com maior número de relatos são Austrália, Brasil, Canadá e Estados Unidos com maior casuística do complexo *C. gattii* dos tipos VGI e VGII. Os dados observados no presente estudo alertam os profissionais da saúde sobre a ocorrência das manifestações clínicas diversas e inespecíficas da criptococose nas diferentes espécies animais, destacando-se a importância dessa enfermidade nos diagnósticos diferenciais na prática clínica, uma vez que a doença é subdiagnosticada.

Palavras-chave: *Cryptococcus* spp.; *C. gattii*; *C. neoformans*; animais silvestres; animais domésticos criptococose; criptococcosis; *Cryptococcus gattii*; *Cryptococcus neoformans*.

Introdução

Cryptococcus spp. é um fungo basidiomiceto, leveduriforme, cosmopolita e sapróbio, encontrado em compostos orgânicos, árvores e fezes de *Columba livia* ou outras aves, principalmente em regiões tropicais, subtropicais e temperadas (COGLIATI, 2013). Este fungo é o agente etiológico da doença denominada criptococose a qual atinge inúmeras espécies, incluindo o homem, animais domésticos e silvestres (CHEN et al, 2014).

Cryptococcus spp. têm suas características morfológicas bem definidas e de fácil identificação, marcadas pelo crescimento de colônias mucoides e brilhantes de coloração amarelo-creme em agar Sabouraud e agar extrato de malte ou podendo apresentar pigmento castanho devido à produção de melanina em agar Níger (REGO et al, 2019). Em microscopia, sua espessa cápsula polissacarídica é característica do gênero e fica evidenciada em exame direto com a preparação em tinta da China. Em amostras de tecido, esta cápsula pode conferir o aspecto similar a “bolhas-de-sabão” pela não penetração dos corantes de hematoxilina-eosina. Desta forma, para um diagnóstico preciso se faz necessária a utilização de colorações especiais de Mucicarmim de Mayer e Azul Alciano para evidenciar a cápsula; ou Grocott, Ácido Periódico de Schiff (PAS) e Fontana-Masson para marcação da parede da levedura (GALIZA et al, 2014).

A grande diversidade de características genotípicas e fenotípicas das espécies do gênero *Cryptococcus*, aliados aos estudos de biologia molecular e filogenia levaram às diferentes classificações das espécies, ocasionando divergência na nomenclatura desse basidiomiceto (KWONG-CHUNG et al, 2017).

Cronologicamente, os primeiros isolados patogênicos estavam associados a *Cryptococcus neoformans* como uma espécie única e assim foi aceito até o surgimento da biologia molecular a qual propiciou a descoberta de diferentes sorotipos, originando as variantes *neoformans* (A, D e AD) e *gattii* (B e C) (KWONG-CHUNG et al, 1975; KWONG-CHUNG et al, 1976a). Atualmente a taxonomia das espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus* envolve o complexo *C. neoformans* e o complexo *C. gattii* (KWON-CHUNG et al, 2017) que se subdividem comumente em classificações de espécie/variedade, sorotipagem e tipo molecular (RFLP-genotype),

da seguinte forma: *C. neoformans* var. *grubii* (sorotipo A/ VNI, VNII), *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D, VNIV), *C. neoformans* (sorotipo AD/ VNIII) e *C. gattii* (sorotipo B, C/ VGI, VGII, VGIII e VGIV) (HAGEN et al, 2015 adaptado por MAZIARZ & PERFECT, 2016; KWON-CHUNG et al, 2017).

A propagação e infecção por *C. neoformans* foi relacionada à superpopulação de *Columba livia* (*C. livia*) que vivem nos centros urbanos e ocasionam um grande acúmulo de fezes em prédios e praças públicas (SOLTANI et al, 2013; NWEZE et al, 2015). Nestes ambientes, *C. neoformans* consegue completar seu ciclo uma vez que as fezes de pombos (*C. livia*) apresentam composições nutritivas que favorecem o crescimento da levedura por conter a glicose como principal fonte de carbono, além de ser rico em nitrogênio (NIELSEN et al, 2007). A enzima urease presente em *C. neoformans* desempenha um importante papel na manutenção do fungo em excretas de pombos, pois degrada a ureia, transformando em fonte de nitrogênio e amônia (STEENBERG & CASADEVALL, 2003; TOPLIS et al, 2020). Este complexo é de grande importância em humanos imunossuprimidos e felinos, que são as espécies mais suscetíveis à infecção (ALMENDROS et al, 2020).

Por outro lado, o complexo *C. gattii* que era considerado um patógeno exclusivo de zonas tropicais e subtropicais, também foi reportado em zonas temperadas, principalmente no Canadá e Estados Unidos (KIDD et al, 2004; DATTA et al, 2009). Seu nicho ecológico mais conhecido é a árvore *Eucalyptus* spp., porém pode estar presente em debris de inúmeros gêneros de árvores e plantas (NUCCI et al, 2010; KANGOGO et al, 2014; HERKERT et al, 2017), bem como em solos com pH ácido, baixa umidade e baixo teor de carbono orgânico que aumentam a viabilidade da levedura (KIDD et al, 2007; HERKERT et al, 2017). *Cryptococcus* do complexo *gattii* são potencialmente mais patogênicos, sendo responsáveis pela infecção de uma maior variedade de espécies animais (KROCKENBERGER et al, 2005).

Entre os fatores de virulência estão inclusos a presença da cápsula polissacarídica, a produção de melanina, a termotolerância e produção das proteínas urease, laccase e fosfolipase, para ambas espécies (DE SOUSA et al, 2021). A espessa cápsula polissacarídica é uma característica fenotípica marcante e auxilia no diagnóstico rápido e efetivo de criptococose (ZARAGOZA, 2019). Essa cápsula pode variar de tamanho em decorrência de adversidades ambientais e a espessura está diretamente relacionada a resistência da célula frente a fagocitose,

antifúngicos e estresse oxidativo, bem como determina a maior capacidade patogênica da levedura (ZARAGOZA, 2009).

A criptococose é uma doença de evolução subaguda a crônica, sendo relatada em várias espécies de animais domésticos e silvestres. A letalidade dessa moléstia nos indivíduos acometidos está associada à evolução sistêmica silenciosa da infecção, aos sinais clínicos inespecíficos que dificultam o direcionamento do diagnóstico, bem como propiciam o progressivo desenvolvimento de resistência de *Cryptococcus* spp. aos antifúngicos (KANO et al, 2015; CARMO et al, 2020).

Apesar de ser uma enfermidade bastante conhecida e discutida, principalmente em casos humanos, constata-se que na medicina veterinária as infecções por *Cryptococcus* spp. não têm sido sistematicamente revisadas. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi sistematizar e compilar os relatos de casos de criptococose, bem como revisar as principais manifestações clínicas, lesões e espécies de *Cryptococcus* responsáveis pelas infecções em diferentes espécies animais domésticas e silvestres.

Desenvolvimento

A pesquisa bibliográfica buscou periódicos científicos indexados nas seguintes bases de dados: PubMed, Periódicos CAPES, Scielo, Google Scholar e ScienceDirect, utilizando os termos de busca: “*Cryptococcus*”, “criptococose”; “criptococcosis”, “*Cryptococcus gattii*”, “*Cryptococcus neoformans*”.

Durante a fase de seleção dos artigos, apenas as publicações nas Línguas Inglesa e Portuguesa foram selecionadas, no período de 1975 a 2021. As publicações repetidas, contidas em mais de uma base de dados, foram removidas. Em uma etapa posterior, os estudos obtidos foram avaliados com base no título e no resumo e, assim, os artigos relacionados aos relatos de casos em humanos ou, ainda, os artigos de revisão de literatura foram excluídos.

Ao final do processo de seleção, os artigos incluídos nesta revisão foram avaliados por meio da leitura na íntegra dos textos abordando os seguintes temas: diagnósticos a partir de exames direto, citológicos, sorológicos, histopatológicos, microbiológicos e/ou moleculares para a confirmação do diagnóstico. Estudos mais antigos que consideravam a criptococose ainda causada apenas por *C. neoformans*,

sem obtenção de provas bioquímicas e moleculares foram atualizados nesta revisão como *Cryptococcus* spp.

As informações dos artigos foram sistematizadas, conforme MOHER et al. (2009), em uma planilha digital (Microsoft Excel®). A figura 1 apresenta o Diagrama de fluxo contendo todas as etapas deste processo.

A busca com os parâmetros empregados, nas bases de dados indexadas, forneceu um total de 297.055 artigos, incluindo 13.795 estudos na PubMed, 36.077 na Periódicos CAPES, 408 na Scielo, 222.000 na base Google Scholar e 24.775 na ScienceDirect. Em seguida, os artigos obtidos passaram por uma triagem e 194 publicações foram selecionadas e lidas na sua íntegra. Ao final do processo de seleção, 194 artigos foram revisados. As referências bibliográficas dos artigos revisados foram verificadas e, adicionalmente, outras 54 publicações científicas foram selecionadas e analisadas. Por critérios de seleção, foram excluídos artigos com informações incompletas. Sendo assim, um total de 151 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

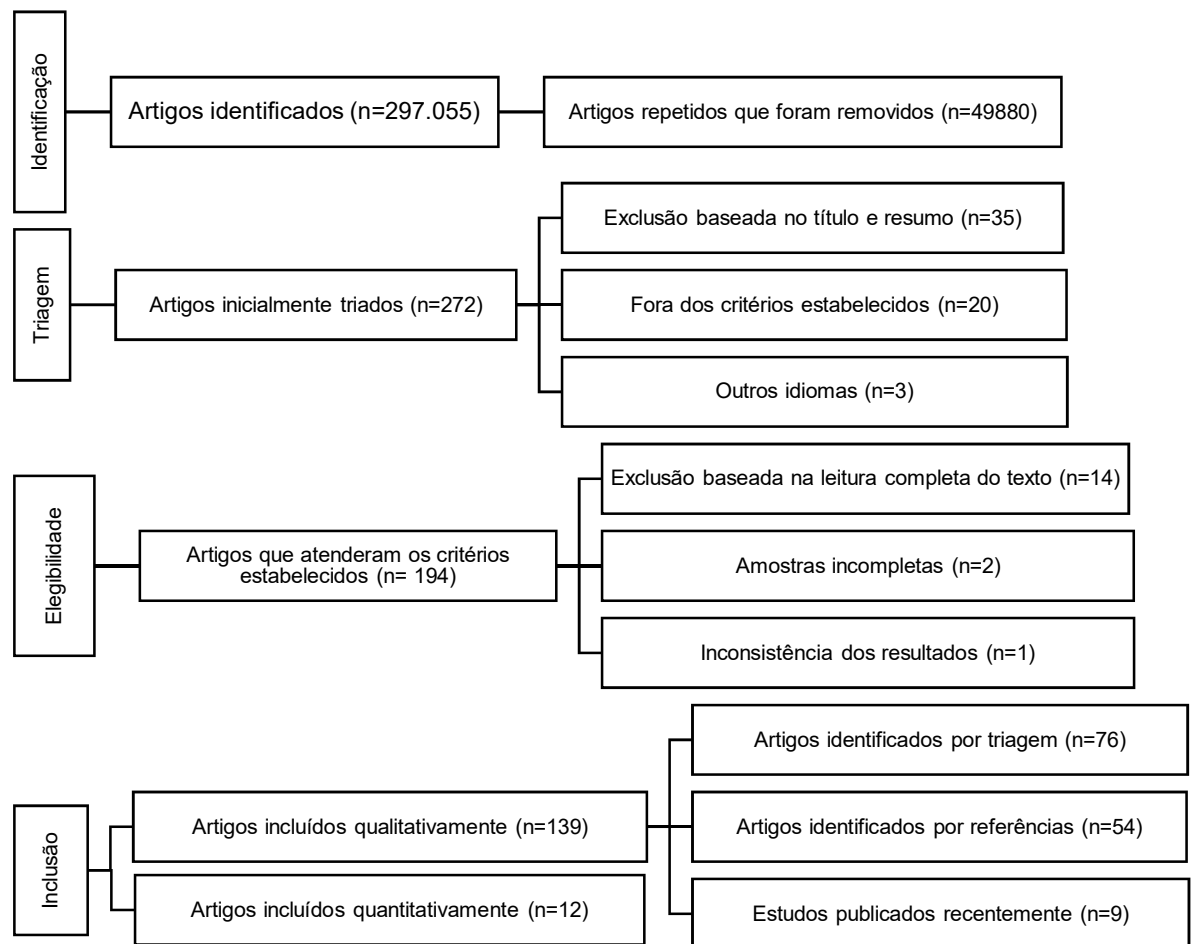


Figura 1: Diagrama de fluxo das etapas da revisão sistemática.

Depois de concluir a avaliação das informações contidas nas publicações incluídas na revisão sistemática, os artigos envolvendo a infecção por *Cryptococcus* spp. em animais domésticos e silvestres foram sumarizados na Tabela 1.

Criptococose em animais domésticos

Felinos (*Felis catus*)

Entre os animais de companhia, os gatos domésticos são os mais afetados pela criptococose, sendo suscetíveis aos complexos *C. gattii* e *C. neoformans*, independente da existência de fatores imunossupressores (TRIVEDI et al, 2011; BENTLEY et al, 2018). Essa doença micótica sistêmica é considerada a mais importante nessa espécie animal (BRITO-SANTOS et al, 2019) e de acordo com estudos retrospectivos realizados, não existem evidências de predisposição por sexo

e idade, mas dentre as raças mais relatadas estão o Siamês, Ragdoll, Sagrado da Birmânia e Himalaio (MALIK et al, 1992; O'BRIEN et al, 2004; MCGILL et al, 2009; SYKES et al, 2010). Não existe maior predisposição em gatos acometidos por FIV/FelV, porém é reconhecido que esses animais imunocomprometidos apresentam um prognóstico menos favorável que os demais (MCGILL et al, 2009).

As lesões frequentemente observadas demonstram um padrão característico, como a formação de massas granulomatosas de aparência polipóide, mucocutâneas ou subcutâneas principalmente na região nasal, podendo atingir a região ocular (TRIVEDI et al, 2011; VIEILLE et al, 2018). Os sinais clínicos mais comumente observados são secreções purulentas nasais e oculares, dificuldade respiratória com estertores e deformações nasais (TRIVEDI et al, 2011; VIEILLE et al, 2018; BRITO-SANTOS et al, 2019;). *Cryptococcus* spp. pode alojar-se nos pulmões, causando pneumonias, desenvolvimento de massas nos lobos pulmonares, cursando com sinais clínicos inespecíficos como letargia, emagrecimento e dificuldade respiratória, que dificultam o diagnóstico precoce e exigem um estudo detalhado para diferenciar de outras enfermidades (SCHLACKS et al, 2021). Outras formas menos comuns da criptococose felina incluem a formação de nódulos cutâneos, sublinguais, interdigitais e em coxins, podendo cursar com alopecia, erosões e ulcerações, bem como são descritas formas oculares com inflamação na úvea, retina, coróide, nervo óptico e pálpebras (RODRIGUES et al, 2020).

Devido à variedade de sinais clínicos relatados na criptococose felina, salienta-se a importância da realização dos diagnósticos diferenciais de outros agentes causadores de rinites fúngicas, virais, bacterianas ou alérgicas (SCHLACKS et al, 2019; RODRIGUES et al, 2020; GRINSTEAD et al, 2021), doenças infecciosas do sistema nervoso central, neoplasias (ESPINO et al, 2015; JOHNSTON et al, 2021), outros processos piogranulomatosos pulmonares (coccidioidomicose, micoplasmose) (SCHLACKS et al, 2019), doenças imunomediadas, esporotricose e nocardiose (RODRIGUES et al, 2020).

As alterações similares a “bolhas-de-sabão” são características na histopatologia das lesões suspeitas de criptococose. Observam-se células leveduriformes centrais levemente basofílicas em hematoxilina e eosina (HE), circundadas por halos não corados que representam a espessa cápsula polissacarídica. Contudo, na coloração de Fontana-Masson evidencia-se a cápsula corada em vermelho intenso (GALIZA et al, 2014). A resposta inflamatória local é

composta principalmente por neutrófilos, macrófagos e células gigantes, constatando-se menor quantidade de plasmócitos e linfócitos, com exceção das lesões no sistema nervoso central que não apresentam uma resposta inflamatória tão evidente, porém há a presença de pseudocistos gelatinosos (TRIVEDI et al, 2011). No interior de macrófagos é possível a visualização de algumas células criptocócicas fagocitadas (GALIZA et al, 2014).

Em felinos, casos de infecção pelo complexo *C. neoformans* (MYERS et al, 2017; KANO, 2017; EVANS et al, 2018; ALMENDROS et al, 2020; RODRIGUES et al, 2020), indicam a maior suscetibilidade desta espécie doméstica às infecções por *Cryptococcus* spp.; todavia, a patogenicidade do complexo *C. neoformans* é considerada mais baixa quando comparada ao complexo *C. gattii* (CHEN et al, 2014). As manifestações clínicas causadas por ambos os complexos são bastante semelhantes; porém as infecções pelo complexo *C. gattii* tendem a apresentar maior resistência aos antifúngicos empregados na rotina clínica (SINGER et al, 2014; KANO et al, 2015).

Embora as infecções por *C. gattii* ainda sejam pouco relatadas, não são consideradas raras, sendo os tipos VGI e VGII os mais comuns no Brasil, VGI na Austrália, VGII nos Estados Unidos e Canadá, VGIII nos Estados Unidos (SYKES et al, 2010; TRIVEDI et al, 2011; BRITO-SANTOS et al, 2019). No Chile, VIEILLE et al (2018) relataram o primeiro caso de infecção por *C. gattii* VGIII em um gato. Contudo, em relatos mais antigos, devido à ausência de estudos moleculares, a caracterização ficou restrita aos complexos *C. neoformans/C.gattii* pela análise bioquímica em ágar canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB).

Caninos (*Canis lupus familiaris*)

Em caninos, a ocorrência de criptococose é menor quando comparada aos gatos domésticos. Alguns estudos indicam uma possível predisposição em raças Cocker Spaniel Americano (MALIK et al, 1995; MCGILL et al, 2009), Dobermann e Dogue Alemão (DUNCAN et al, 2006). A predisposição dessas raças pode ser genética ou comportamental, visto que cães de grande porte têm uma tendência a viver do lado externo de casa, ficando mais expostos aos fatores de risco à infecção (DUNCAN et al, 2006; LESTER et al, 2011). Normalmente afeta cães jovens com quatro anos ou menos, independente do sexo (MALIK et al, 1995; LESTER et al, 2011).

A forma sistêmica é a mais comum e frequentemente pode cursar com meningoencefalite, rinite, pneumonia, linfadenite, periodontite, mielopatia e dermatite ulcerativa (PEREIRA et al, 2013; HEADLEY et al, 2015; HEADLEY et al, 2016; GALBAN & PERKINS, 2018). Lesões macroscópicas incluem a presença de massas granulomatosas, gelatinosas ou pseudocísticas nos órgãos afetados (HEADLEY et al, 2015). A forma ocular frequentemente se manifesta em associação com a forma neurológica, podendo levar a perda de visão pela presença de granulomas que aumentam a pressão intraocular e causam um descolamento da córnea (BARBRY et al, 2019). Por outro lado, diagnósticos de criptococose abdominal em caninos são atípicos e podem ser observados sinais inespecíficos (letargia, inapetência, vômitos e desconforto abdominal), além da presença de granulomas mesentéricos, gástricos, intestinais ou pancreáticos que podem ser confundidos com doenças neoplásicas (TANGEMAN et al, 2015; JOHNSTON et al, 2021).

Nas infecções sistêmicas e gastrointestinais o complexo *C. gattii* VGII é o mais comum no Brasil (HEADLEY et al, 2015; DE ABREU et al, 2017), enquanto na Europa essa variante é considerada incomum em cães (ROBSON & SMITH, 2011; GERONTITI et al, 2017). Contudo, na Austrália, as infecções gastrointestinais foram ocasionadas pelo complexo *C. gattii* VGII e *C. neoformans* var. *grubii* (JOHNSTON et al, 2021).

Bovinos (*Bos taurus*)

Cryptococcus spp. pode ser comumente isolado na microbiota intramamária do gado leiteiro, sendo um importante agente de mastite micótica (FADDA et al, 2013; ZHOU et al, 2013; DU et al, 2018). Observa-se edema dos tetos afetados e linfonodos supramamários, com secreção mucinosa acinzentada no leite, além da diminuição da produção de leite (PAL & MEHROTRA, 1983; PAL, 1991) e em casos mais graves, agalactia, necrose e fibrose do tecido mamário (SPANAMBERG et al, 2009).

No Brasil, casos isolados de meningoencefalite criptocócica em bovinos foram relatados com a presença de cegueira, marcha anormal, anorexia, depressão, ataxia, andar em círculos, tetraparesia flácida, ausência de tônus caudal, diminuição dos reflexos da face e membros e pressão da cabeça contra objetos. Na necropsia são observadas lesões cavitárias no cérebro, espessamento da meninge e presença

de tecidos esponjosos granulares nos ventrículos laterais, com a ausência de comprometimento pulmonar ou de outros órgãos (RIET-CORREA et al, 2011; MAGALHÃES et al, 2012). Nos dois casos foram identificados *C. neoformans* var. *grubii* por imunohistoquímica (RIET-CORREA et al, 2011; MAGALHÃES et al, 2012).

Pequenos ruminantes

As infecções em caprinos (*Capra aegagrus hircus*) são em sua maioria restritas ao sistema respiratório, podendo ocasionar rinite granulomatosa, caracterizada pela descarga purulenta ou hemorrágica e aumento de volume da região nasal (CARMO et al, 2020), formação de nódulos gelatinosos e áreas fibrosadas nos pulmões, causando dilatação e ruptura de alvéolos. As infecções podem disseminar-se até o sistema nervoso central causando bruxismo, letargia, nistagmo, espasmos musculares e incoordenação (STILWELL & PISSARRA, 2014; DA SILVA et al, 2017; HEADLEY et al, 2019). Em caprinos, *Cryptococcus* spp. também deve ser considerado agente de mastites de difícil diagnóstico e tratamento (SINGH et al, 1994).

Nos casos de criptococose caprina relatados na Espanha, foi identificado bioquimicamente *C. gattii* (BARÓ et al, 1998). No Brasil e na Austrália há relatos do complexo *C. gattii* do tipo VGII (MCGILL et al, 2009; VILLARROEL & MAGGIULLI, 2012; DA SILVA et al, 2017); enquanto na Itália foi observado uma predominância do complexo *C. gattii* VGI em relação ao complexo *C. neoformans* VNIV em infecções cerebrais de caprinos (MAESTRALE et al, 2015).

Nos ovinos (*Ovis aries*) a enfermidade também predomina na forma de rinite criptocócica, com presença de secreção purulenta ou sanguinolenta, aumento de volume nasal, podendo ou não apresentar assimetria facial e dispnéia (MACÊDO et al, 2020). As lesões nasais podem ser delimitadas ou infiltrativas, cursando com destruição tecidual dos cornos nasais e/ou óssea (SILVA et al, 2009). Também há descrição de formações tumorais acometendo pulmões (LEMO et al, 2007).

No Brasil, os casos de criptococose em ovinos relataram como etiologia *C. gattii* (MACÊDO et al, 2020), *Cryptococcus* spp. (SILVA et al, 2009) e o complexo *C. neoformans* (LEMO et al, 2007). Na Austrália, os relatos demonstraram o envolvimento do complexo *C. gattii* VGII (SORREL et al, 1996).

Equídeos (*Equus ferus caballus*)

Os equinos são bastante suscetíveis à criptococose e são relatadas diversas formas de apresentação da doença: respiratória, nervosa, reprodutiva, abdominal e sistêmica, no geral de evolução crônica (CRUZ et al, 2009; LEAN & AHERN, 2018).

As formas respiratórias mais comuns são as pneumonias com granulomas criptocócicos, fibrose pleural, secreção traqueal e áreas de consolidação pulmonar e sinais clínicos de intolerância ao exercício e tosse (RILEY et al, 1992; ALLANO et al, 2019). A rinite criptocócica caracteriza-se pelo aumento de volume da face, ruídos respiratórios, obstrução da passagem de ar, dispnéia, secreção mucopurulenta e sangramentos nasais, podendo causar destruição da estrutura respiratória superior e perda de densidade óssea da região e possivelmente expandir-se para a região maxilar, lacrimal da face e nasofaringe (ROBERTS et al, 1981; CRUZ et al, 2009).

Na forma reprodutiva, as éguas infectadas tendem a desenvolver endometrite e placentite, podendo abortar no final da gestação. A infecção do feto ocorre via transplacentária e o neonato pode desenvolver a doença na forma pulmonar ou disseminada (RYAN et al, 1981; PETRITES MURPHY et al., 1996).

A forma nervosa caracteriza-se por meningoencefalite, com presença de exsudato gelatinoso, espessamento das leptomeninges e lesões cavitárias no cérebro (CHO et al, 1986), podendo haver cegueira por neurite óptica (HART et al, 2008). Quando a criptococose se dissemina, ocasiona lesões granulomatosas em diversos órgãos, sendo os mais comumente acometidos pulmões e cérebro (KINNE et al, 2017).

A ocorrência da criptococose em equinos tem ampla distribuição, sendo relatada em países como Austrália, Estados Unidos, Canadá, Brasil e Emirados Árabes (ROBERTS et al, 1981; RILEY et al, 1992; KOMMERS et al, 2005; CRUZ et al, 2009; KINNE et al, 2017; LEAN & AHERN, 2018; ALLANO et al, 2019). Quanto a etiologia, *C. neoformans* e *C. gattii* VGI e VGII foram relatados na Austrália (SORRELL et al, 1996; SECOMBE et al, 2017)), *C. gattii* VGII nos Emirados Árabes (KINNE et al, 2017), *C. gattii* no Canadá (ALLANO et al, 2019), no Brasil, não foi possível a determinação da espécie-complexo pela ausência de provas bioquímicas ou moleculares, bem como alguns relatos em outros países.

Dentre outros equídeos, um relato de caso foi encontrado em asno (*Equus africanus*), ocorrido no Irã, com pequenos nódulos ulcerativos e mucopurulentos de

envolvimento cutâneo e subcutâneo na região das orelhas causado por *Cryptococcus* spp. (KHODAKARAM-TAFTI & DEHGhani, 2006).

Criptococose em animais silvestres

Ferrets (*Mustela putorius furo*)

Nesta espécie a criptococose possui diferentes apresentações clínicas, podendo acometer os sistemas respiratório, digestório, cardíaco, linfóide e nervoso (GREENLEE & STEPHENS, 1984; MALIK et al, 2000; MALIK et al, 2002; STEPHEN et al, 2002; ESHAR et al, 2010; ROPSTAD et al, 2011; MORERA et al, 2011).

Os achados de necropsia descrevem severa pneumonia (MCGILL et al, 2009; ESHAR et al, 2010), esplenomegalia, linfadenomegalia e lesões císticas ou nódulos castanho-amarelados em pele e membros, cavidade nasal, linfonodos e intra-abdominais (ESHAR et al, 2010). Na forma disseminada, pode ocorrer a cegueira por coriorretinite exsudativa, edema subretinal, descolamento de retina e/ou degeneração retinal (ROPSTAD et al, 2011; MORERA et al, 2011). Algumas infecções são brandas, com episódios de vômito e linfadenite e tem um prognóstico mais favorável (HANLEY et al, 2006).

Entre os casos ocorridos na Austrália a predominância foi de *C. gattii* VGI (SCHMERTMANN et al, 2019), no Canadá e Estados Unidos *C. neoformans* var. *grubii* (MALIK et al, 2002; HANLEY et al, 2006; ESHAR et al, 2010), e Espanha *C. gattii* VGI e VGII e *C. neoformans* VNI (MORERA et al, 2011; MORERA et al, 2014).

Os ferrets podem atuar como reservatório (MORERA et al, 2011) e sentinelas ambientais da criptococose (MORERA et al, 2014; SCHMERTMANN et al, 2019).

Répteis e anfíbios

Em 1994 foi descrito pela primeira vez um relato de criptococose infectando uma serpente verde (*Eunectes murinus*) de cativeiro localizado nos Estados Unidos, que apresentava lesões granulomatosas miliares e conteúdo muco-hemorrágico no sistema respiratório (McNAMARA et al., 1994). Posteriormente, HOUGH (1998) relatou criptococose em um lagarto aquático oriental (*Eulamprus quoyii*) na Austrália, que apresentava uma massa tumoral subcutânea.

Os estudos mais recentes descreveram a atividade fungistática do sangue de crocodilo-siamês e da toxina crotamina de cascavel frente a *C. neoformans*. Isto

pode justificar uma possível tolerância dos répteis à patogenicidade do fungo (LEELAWONGTAWON et al, 2010; YAMANE et al, 2013).

Um caso de criptococose pulmonar causada por *C. neoformans* foi relatado em anfíbio (*Bufo bufo*), em Portugal. O animal apresentava pequenos nódulos esbranquiçados e macios nos pulmões e microscopicamente foram observados infiltrados inflamatórios e inúmeras células criptocócicas, confirmado *C. neoformans* por imunohistoquímica e PCR (SEIXAS et al, 2008).

Coalas (*Phascolarctos cinereus*)

Os coalas apresentam um papel importante como sentinelas para estudos sobre as espécies de *Cryptococcus* spp. encontradas no ambiente, uma vez que estão em contato próximo às árvores e transportam o fungo nas patas, pele e cavidade nasal (KROCKENBERGER et al, 2003).

A criptococose é comum e bem caracterizada nesta espécie, sendo a forma clínica mais frequente a respiratória, cursando com pneumonia ou granulomas na cavidade nasal (WYNNE et al, 2012; DANESI et al, 2021). Adicionalmente, estes animais podem ser acometidos pela criptococose na forma neurológica (MARTÍNEZ-NEVADO et al, 2017), bem como apresentar infecções nos tratos reprodutivo, cutâneo, gastrointestinal, linfático, esplênico e renal (SORRELL et al, 1996; KROCKENBERGER et al, 2003; MARTÍNEZ-NEVADO et al, 2017; SCHMERTMANN et al, 2018).

Nos estudos revisados constatou-se que os coalas foram infectados tanto por micro-organismos do complexo *C. neoformans* quanto do complexo *C. gattii* (SORRELL et al, 1996; KROCKENBERGER et al, 2003; KIDO et al, 2012). Interessantemente, o complexo *C. neoformans* foi mais comum em relatos de infecções subclínicas e/ou isolamentos de colonizações transitórias (CONNOLLY et al, 1999; KIDO et al, 2012). Todavia, os coalas com criptococose clínica eram infectados com o complexo *C. gattii* VGI (SORRELL et al, 1996; SCHMERTMANN et al, 2018).

Soricídeos

Durante um período de 30 meses, dezoito soricídeos (*Tupaia tana*, *Tupaia minor* e *Macroscelides proboscides*) foram acometidos por criptococose pulmonar e nervosa em um zoológico nos Estados Unidos, dos quais seis foram identificados

como *C. neoformans* por teste comercial post mortem. Alguns animais não apresentavam sinais clínicos, mesmo aqueles com criptococose disseminada, sendo encontrados mortos; todavia, outros animais apresentaram sinais clínicos respiratórios e neurológicos (TELL et al, 1997).

Camelídeos

Em alpacas (*Vicugna pacos*) foram encontrados dois relatos envolvendo o complexo *C. gattii*. No primeiro relato uma alpaca com sinais clínicos de letargia, depressão, dispnéia e desconforto abdominal, foi eutanasiada e na necropsia apresentou lesões microscópicas restritas ao cérebro, com leptomeningite granulomatosa severa (GOODCHILD et al, 1996). No segundo, o animal foi acometido pela forma disseminada da doença, apresentando lesões ulcerativas na pele e lábios e grande massa cística colabando os pulmões, com o aumento dos linfonodos adjacentes e superfície de corte gelatinosa (ABOELLAIL, 2017).

Em lhamas (*Lama glama*), os sinais clínicos neurológicos relatados foram mais evidentes incluindo decúbito lateral, convulsões e espasmos da cabeça e pescoço e após a necropsia, caracterizado por leptomeningite, ventriculite e vacuolização da substância branca (BILDFELL et al, 2002; STEPHEN et al, 2002).

Primatas não humanos

A criptococose foi descrita em primatas não humanos incluindo: gorila (*Gorilla gorilla*) (MISCHNIK et al, 2014), macaco-rhesus (*Macaca mulatta*) (PAL et al, 1983), macaco-cauda-de-leão (*Macaca silenus*) (MILLER & BOEVER, 1983) e Callitrichidae (MOTA et al, 2021) a exemplo do macaco-esquilo (*Saimiri sciureus*) (ROUSSILHON et al, 1987) e sagui-do-tufo-branco (*Callithrix jacchus*) (JUAN-SALLÉS et al, 1998).

Os sinais clínicos mais evidentes relatados são respiratórios (dispnéia, febre, tosse crônica, descarga nasal) (PAL et al, 1983; MISCHNIK et al, 2014). Em dados observados de necropsia mais frequentes são descritos a presença de nódulos gelatinosos amarelados principalmente em pulmões e cérebro (PAL et al, 1983; MISCHNIK et al, 2014), pneumonias e aderências fibróticas nos pulmões (PAL et al, 1983). Em apenas um relato a espécie fúngica foi caracterizada como *C. neoformans* var. *grubii* (MISCHNIK et al, 2014).

Guepardos (*Acinonyx jubatus*)

A criptococose em guepardos se apresenta principalmente de forma respiratória e nervosa, podendo desenvolver lesões tumorais no pulmão e cérebro (BERRY et al, 1997; MILLWARD et al, 2005). Dentre os isolados foram encontrados *C. gattii* (MILLWARD et al, 2005; BOLTON et al, 1999; LEAL et al, 2010), *C. gattii* VGI (ILLNAIT-ZARAGOZÍ et al, 2011) e *C. neoformans* (BOLTON et al, 1999).

Raposa-vermelha (*Vulpes vulpes*)

O único relato encontrado em canídeos silvestres foi descrito por STAIB et al. (1985), do qual foi isolado *C. neoformans* do cérebro de uma raposa-vermelha em uma área de surto de criptococose humana na Alemanha. Em animais silvestres, principalmente canídeos, os sinais clínicos neurológicos da criptococose costumam ser os mais evidentes e por isso comumente são confundidos com raiva (STAIB et al., 1985).

Mamíferos marinhos

Cetáceos de cativeiro, semi cativeiro e vida livre podem ser afetados pela criptococose e a evolução da doença é bastante parecida em golfinhos e toninhas, normalmente afetando pulmões, linfonodos e trato gastrointestinal (ROTSTEIN et al, 2010). A infecção também pode ocorrer via transplacentária causando morte fetal (NORMAN et al, 2011). Entre as espécies acometidas por criptococose relatadas desses grupos estão: boto-de-dall (*Phocoenoides dalli*) (STEPHEN et al, 2002), toninha comum (*Phocoena phocoena*) (STEPHEN et al, 2002; NORMAN et al, 2011), golfinho-nariz-de-garrafa (*Tursiops truncatus*) (MIGAKI et al, 1978; MILLER et al, 2002) e golfinho-rotador (*Stenella longirostris*) (ROTSTEIN et al, 2010), e leão-marinho-da-Califórnia (*Zalophus californianus*) (McLELAND et al, 2012). As famílias dos delfínídeos e focenídeos parecem apresentar uma suscetibilidade maior ao complexo *C. gattii* (STEPHEN et al, 2002; MILLER et al, 2002; ROTSTEIN et al, 2010; NORMAN et al, 2011).

Aves: Psittaciformes e apterigiformes

Um surto de criptococose por *C. gattii* sorotipo B, em psittaciformes (*Charmosyna papou*, *Lorius lory*, *Trichoglossus goldiei*, *Psittacula krameri* e *Psittacus erithacus*), de criatório, foi reportado no Brasil. As aves apresentaram sinais

nervosos e respiratórios e o fungo foi isolado de bico, coana, seios da face, pulmões, sacos aéreos, coração, fígado, baço, rins, intestinos e cérebro (RASO et al, 2004).

Adicionalmente, *C. gattii* foi relatado em infecções de outros psittacíformes, incluindo papagaio-cinzento (*Psittacus erithacus*) (SORRELL et al, 1996); periquito-rei-australiano (*Alisterus scapularis*) (KROCKENBERGER et al, 2005); cacatua-corella (*Licmetis* sp.) (KROCKENBERGER et al, 2005) e cacatua-rosa (*Lophochroa leadbeateri*) (KROCKENBERGER et al, 2005). *C. neoformans* var. *grubii* foi isolado de cacatua-de-gangue (*Callocephalon fimbriatum*) (KROCKENBERGER et al, 2005).

HILL et al. (1995) descreveram criptococose disseminada por *C. gattii* em um kiwi (*Apteryx australis mantelli*), de cativeiro.

Conclusão

Os países com maior número de relatos são Austrália, Brasil, Canadá e Estados Unidos e o complexo *C. gattii* dos tipos VGI e VGII se destaca na casuística.

Entre os casos relatados de criptococose, observou-se que o maior número de relatos da doença ocorre em espécies de animais domésticos, destacando-se os felinos. Entre as espécies silvestres acometidas por *Cryptococcus* spp., os ferretes e coalas podem ser considerados importantes indicadores da presença do fungo no ambiente. Em todas as espécies observou-se a manifestação predominância do comprometimento pulmonar ou neurológico; contudo manifestações clínicas inespecíficas, incluindo letargia, emagrecimento progressivo, dificuldade respiratória e alterações comportamentais, são relatadas em diversas espécies animais dificultando a suspeita clínica e o diagnóstico. Os dados observados no presente estudo alertamos profissionais da saúde para a presença desses sinais clínicos inespecíficos, devendo a criptococose ser incluída nos diagnósticos diferenciais, uma vez que a doença ainda se encontra subdiagnosticada em muitas regiões

Tabela 1: Criptococose em espécies domésticas e silvestres descritas no período de 1975 a 2021.

Espécie	Manifestações clínicas	Localização das lesões	Aspectos macroscópicos	País	Etiologia	Referências
Espécies domésticas						
Felinos	Aumento de volume e deformação nasal com secreções purulentas, estertores e dificuldade respiratória; alterações de comportamento	Intranasal, pulmones, SNC	Massas ocular, polipóides nasais com ou sem destruição óssea local; massas pulmonares	Brasil, Estados Unidos, Canadá, Japão	Austrália, <i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i> ; <i>C. gattii</i> (VGI*, VGII e VGIII)	SYKES et al, 2010; TRIVEDI et al, 2011; GALIZA et al, 2014; MYERS et al, 2017; KANO, 2017; VIEILLE et al, 2018; EVANS et al, 2018; BRITO-Santos et al, 2019; SCHLACKS et al, 2021; ALMENDROS et al, 2020; RODRIGUES et al, 2020
Caninos	Alterações de comportamento, letargia, perda de visão, nódulos cutâneos e nasais	SNC, pulmões, linfonodos, intranasais cutâneas	Massas gelatinosas ou pseudocísticas encefálicas e pulmonares, lesões ulcerativas cutâneas e aumento de volume nasal	Brasil, Austrália	VGII; <i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	PEREIRA et al, 2013; HEADLEY et al, 2015; DE ABREU et al, 2017; GALBAN & PERKINS, 2018; BARBRY et al, 2019; JOHNSTON et al, 2021.

Caprinos	Timpanismo ou hipotonia ruminal, edema, taquicardia e 45 avitárias, bruxismo, letargia, nistagmo, espasmos musculares, incoordenação	Pulmões, SNC	Nódulos gelatinosos em pulmões com áreas fibrosadas; criptococomas cerebrais	Brasil, Austrália	VGI, VGII, VNIV**	MCGILL et al, 2009; VILLARROEL & MAGGIULLI, 2012; STILWELL & PISSARRA, 2014; MAESTRALE et al, 2015; DA SILVA et al, 2017; DA SILVA et al, 2017; HEADLEY et al, 2019.
Bovinos	Inchaço dos tetos e linfonodos supramamários, secreção mucinosa acinzentada no leite, diminuição da produção	SNC, tecido mamário	Necrose e fibrose do tecido mamário; lesões cavitárias ou massas esponjosas no cérebro; espessamento meníngeo	Brasil, China	<i>C. neoformans var. grubii</i> ; <i>C. laurentii</i>	PAL & MEHROTRA, 1983; PAL, 1991; SPANAMBERG et al, 2009; RIET-CORREA et al, 2011; MAGALHÃES et al, 2012; ZHOU et al, 2013
Ovinos	Secreção nasal purulenta ou sanguinolenta, dispnéia, aumento de volume nasal com ou sem assimetria facial	Nasal, SNC	Massas granulomatosas	Brasil, Austrália	VGII; <i>C. neoformans</i> ; <i>C. gattii</i>	SORREL et al, 1996; LEMOS et al, 2007; MCGILL et al, 2009; SILVA et al, 2010; MACÉDO et al, 2020;

Répteis	Anorexia, tremores, desorientação, ataxia, letargia; massas subcutâneas	Pulmões, cutâneas	Massas císticas ou nodulares	Austrália, Unidos	Estados NI	McNAMARA et al., 1994; HOUGH, 1998
Coalas	Dispneia; alterações neurológicas	SNC, pulmões, cutânea	Nódulos ulcerativos na pele; lesões císticas em órgãos	Austrália	VGI	SORRELL et al, 1996; KROCKENBERGER et al, 2003; SCHMERTMANN et al, 2018
Sorícídeos	Dispneia; alterações neurológicas	Pulmões. SNC	Nódulos gelatinosos ou firmes	Estados Unidos	NI	TELL et al, 1997
Camelídeos	Dispneia; alterações neurológicas	Pulmões, SNC	Massas císticas granulomas	Estados Unidos Canadá	Unidos, VGIa; C. gattii	GOODCHILD et al, 1996; BILDFELL et al, 2002; STEPHEN et al, 2002; ABOELLAIL, 2017.
Aves	Alterações neurológicas; aumento de volume no bico ou coana, dificuldade respiratória	Pulmões	Massas gelatinosas no bico e pulmões	Brasil, Austrália	VGI; C. gattii sorotipo B; C. gattii; C. neoformans var. grubii	SORRELL et al, 1996; RASO et al, 2004; KROCKENBERGER et al, 2005

Primates humanos	não	Dispneia, tosse crônica, anorexia; neurológicos	sinais pulmões, pâncreas, fígado, intestino, rins	SNC, baço, gelatinosos	nódulos	Estados Unidos, Índia, Alemanha, Espanha, Guiana Francesa, Reino Unido	<i>C. neoformans</i> var. <i>grubii</i>	PAL et al, 1983; MILLER & BOEVER, 1983; JUAN-SALLÉS et al, 1998; MISCHNIK et al, 2014.
Guepardo		Sinais neurológicos	Pulmões, cutânea	SNC, Massas granulomatosas		África do Sul, Cuba	VGI, <i>C. neoformans</i> ; <i>C. gattii</i>	BERRY et al, 1997; BOLTON et al, 1999; MILLWARD et al, 2005; ILLNAIT-ZARAGOZÍ et al, 2011
Mamíferos marinhos		Dispneia, cutâneos gastrointestinal	Pulmões, linfonodos, cutânea, gastrointestinal	Massas pneumonia		Estados Unidos, Canadá	VGI; VGII	STEPHEN et al, 2002; MILLER et al, 2002; ROTSTEIN et al, 2010; NORMAN et al, 2011

Referências

- ABOELLAIL, T. Tracking spread of *Cryptococcus gattii* into Colorado camelids, **Project: Natural outbreaks- clinical diagnosis**, 2017. Available at: https://www.researchgate.net/publication/320809182_Tracking_spread_of_Cryptococcus_gattii_into_Colorado_camelids
- ALLANO, M., GRIMES, C., BOIVIN, R., SMITH, G., DUMARESQ, J., & LECLERE, M. *Cryptococcus gattii* pneumonia in an adult horse which had travelled in an endemic area. **The Canadian veterinary journal**, v. 60, n.12, p.1295–1300, 2019.
- ALMENDROS A, MUGUIRO DH, HILL FI, BARRS VR. First case of feline cryptococcosis in Hong Kong, caused by *Cryptococcus neoformans*. **Medical Mycology Case Reports**, v. 29, p. 8-11, 2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477859/>
- AZARVANDI, A., KHOSRAVI, A.R., SHOKRI, H., TALEBKHAN GAROUSSI, M., GHARAHGOUZLOU, F., VAHEDI, G. AND SHARIFZADEH, A. Presence and distribution of yeasts in the reproductive tract in healthy female horses. **Equine Veterinary Journal**, v. 49, p. 614-617, 2017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27931081/>
- BARBRY, J-B, POINSARD, AS, GOMES, E, DURAND, A, BALLAND, O. Cryptococcosis with ocular and central nervous system involvement in a 3-year-old dog. **Clinical Case Reports**, v. 7, p.2349– 2354, 2019. Available at: <https://doi.org/10.1002/ccr3.2491>
- BARÓ T, TORRES-RODRÍGUEZ JM, DE MENDOZA MH, MORERA Y, ALÍA C. First identification of autochthonous *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* isolated from goats with predominantly severe pulmonary disease in Spain. **Journal of clinical microbiology**, v.36, n.2, p.458-61, 1998. Available at: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JCM.36.2.458-461.1998>
- BARÓ, T., TORRES-RODRÍGUEZ, J. M., MORERA, Y., ALÍA, C., LÓPEZ, O., & MÉNDEZ, R. Serotyping of *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Spain. **Journal of clinical microbiology**, v.37, n.4, p.1170-1172, 1999.
- BEGG, L; HUGHES, K; KESSELL, A; KROCKENBERGER, M; WIGNEY, D; MALIK, R. Successful treatment of cryptococcal pneumonia in a pony mare. **Australian veterinary journal**. v.82, p.686-692, 2004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15977613/>
- BENNETT, J.E.; KWON-CHUNG, K.J.; THEODORE, T.S. Biochemical differences between serotypes of *Cryptococcus neoformans*, **Sabouraudia**, v.16, n.3, p.167–174, 1978. Available at: <https://doi.org/10.1080/00362177885380231>

BENTLEY RT; TAYLOR AR; THOMOVSKY SA. Fungal Infections of the Central Nervous System in Small Animals: Clinical Features, Diagnosis, and Management. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.48, n. 1, p.63-83, 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28988704/>

BERRY, W. L., JARDINE, J. E., & ESPIE, I W. Pulmonary cryptococcoma and cryptococcal meningoencephalomyelitis in a king cheetah (*Acinonyx jubatus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, p.485-490, 1997.

BILDFELL RJ, LONG P, SONN R. Cryptococcosis in a llama (*Lama glama*). **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.14, n.4, p.337-339, 2002.

BOLTON, L. A., LOBETTI, R. G., EVEZARD, D. N., PICARD, J. A., NESBIT, J. W., VAN HEERDEN, J., & BURROUGHS, R. E. J. Cryptococcosis in captive cheetah (*Acinonyx jubatus*): two cases. **Journal of the South African Veterinary Association**, v.70, n.1, p.35-39, 1999.

BRITO-SANTOS F, REIS RS, COELHO RA, ALMEIDA-PAES R, PEREIRA SA, TRILLES L, MEYER W, WANKE B, LAZÉRA MDS, GREMIÃO IDF. Cryptococcosis due to *Cryptococcus gattii* VGII in southeast Brazil: The One Health approach revealing a possible role for domestic cats. **Medical Mycology Case Reports**, v.24, p.61-64, 2019.

CARMO PMS DO, UZAL FA, PEDROSO PMO, RIET-CORREA F. Conidiobolomycosis, cryptococcosis, and aspergillosis in sheep and goats: a review. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v.32, n. 6, p.826-834, 2020.

CHEN, S.C.A.; MEYER, W.; SORRELL, T.C. *Cryptococcus gattii* Infections. **Clinical Microbiology Reviews**, v.27, n.4, p.980-1024, 2014; Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00126-13>

CHO, D.Y., PACE, L. W., & BEADLE, R. E. Cerebral Cryptococcosis in a Horse. **Veterinary Pathology**, v. 23, n.2, p.207–209, 1986. Available at: <https://doi.org/10.1177/030098588602300218>

COGLIATI M. Global Molecular Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: An Atlas of the Molecular Types. **Scientifica (Cairo)**. v. 2013, 2013. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2013/675213/>

COGLIATI, M., PUCCIANI, E., MONTAGNA, M. T., DE DONNO, A., SUSEVER, S., ERGIN, C., COLOM, M. F. Fundamental niche prediction of the pathogenic yeasts *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Europe. **Environmental microbiology**, v. 19, n.10, p.4318-4325, 2017.

CONNOLLY JH, KROCKENBERGER MB, MALIK R, CANFIELD PJ, WIGNEY DI, MUIR DB. Asymptomatic carriage of *Cryptococcus neoformans* in the nasal cavity of the koala (*Phascolarctos cinereus*). **Medical Mycology**, v.37, n.5, p.331-338, 1999.

CRUZ VILLAGRAN, C; SOMMARDAHL, C; CHAPMAN, E; FRY, M; SCHUMACHER, J. Successful treatment of a sinonasal cryptococcal granuloma in a horse. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.234, p.509-513, 2009.

DA SILVA EC, GUERRA JM, TORRES LN, LACERDA AM, GOMES RG, RODRIGUES DM, RÉSSIO RA, MELVILLE PA, MARTIN CC, BENESI FJ, DE SÁ LR, COGLIATI B. *Cryptococcus gattii* molecular type VGII infection associated with lung disease in a goat. **BMC Veterinary Research**, v.13, n.1, p.41, 2017. Available at: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-017-0950-6>

DATTA K, BARTLETT KH, BAER R, BYRNES E, GALANIS E, HEITMAN J, HOANG L, LESLIE MJ, MACDOUGALL L, MAGILL SS, MORSHED MG, MARR KA; *Cryptococcus gattii* Working Group of the Pacific Northwest. Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest region of the United States. **Emerging Infectious Diseases**, v.15, n.8, p.1185-1191, 2009.

ROTSTEIN, D.S.; WEST, k.; LEVINE, G; LOCKHART, SR; RAVERTY, S; MORSHED, MG; Rowles, T. *Cryptococcus gattii* VGI in a Spinner Dolphin (*Stenella longirostris*) from Hawaii. **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.41, n.1, p.181-183, 2010.

DE ABREU DPB, MACHADO CH, MAKITA MT, BOTELHO CFM, OLIVEIRA FG, DA VEIGA CCP, MARTINS MDA, BARONI FA. Intestinal Lesion in a Dog Due to *Cryptococcus gattii* Type VGII and Review of Published Cases of Canine Gastrointestinal Cryptococcosis. **Mycopathologia**. v. 182, n.5-6, p.597-602, 2017.

DE SOUSA, H. R.; DE FRAZÃO, S.; DE OLIVEIRA JÚNIOR, G. P.; ALBUQUERQUE, P.; NICOLA, A. M. Cryptococcal virulence in humans: learning from translational studies with clinical isolates. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.11, 2021.

DU, J.; WANG, X.; LUO, H.; WANG, Y.; LIU, X.; ZHOU, X. Epidemiological investigation of non-albicans *Candida* species recovered from mycotic mastitis of cows in Yinchuan, Ningxia of China. **BMC veterinary research**, v.14, n.1, p.1-9, 2018.

DUNCAN, C., SCHWANTJE, H., STEPHEN, C., CAMPBELL, J., & BARTLETT, K. *Cryptococcus gattii* in wildlife of Vancouver Island, British Columbia, Canada. **Journal of Wildlife Diseases**, v.42, n.1, p.175-178, 2006.

ESHAR D, MAYER J, PARRY NM, WILLIAMS-FRITZE MJ, BRADWAY DS. Disseminated, histologically confirmed *Cryptococcus* spp infection in a domestic ferret. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.236, n.7, p.770-774, 2010.

ESPINO, L.; BARREIRO, J. D.; GONZALEZ, A.; SANTAMARINA, G.; MIÑO, N.; VAZQUEZ, S. Intracranial epidural empyema due to *Cryptococcus neoformans* in a 5-year-old neutered male European short hair cat, **Veterinary Quarterly**, v.35, n.1, p.51-55, 2015. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2014.993094>

EVANS, S.J.M; JONES, K; MOORE, A.R. Atypical Morphology and Disparate Speciation in a Case of Feline Cryptococcosis. **Mycopathologia**. v.183, n. 2, p.479-484, 2018. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-017-0183-z>

FADDA, M.E; PISANO, M.B; SCACCABAROZZI, L.; MOSSA, V.; DEPLANO, M; MORONI, P.; LICIARDI, M; COSENTINO, S. Use of PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for identification of yeast species isolated from bovine intramammary infection. **Journal of Dairy Science**, v. 96, n. 12, p.7692-7697, 2013.

FIRACATIVE, C. Molecular epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* in Latin America. In **20th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology**, 2018, July.

FRASÉS, S.; FERRER, C.; SÁNCHEZ, M.; COLOM-VALIENTE, M. F. Molecular epidemiology of isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Spain. **Revista iberoamericana de micología**, v.26, n.2, p.112-117, 2009.

GALBAN E; PERKINS J. Arachnoid diverticulum diagnosis following treatment of cryptococcal meningitis in a dog. **Clinical Case Reports**, v.6, n.4, p.557-563, 2018.

GALIZA, G.J.N.; SILVA, T.M.; CAPRIOLI, R. A.; TOCHETTO, C.; ROSA, F.B.; FIGHERA, R.A.; KOMMERS, G.D. Características histomorfológicas e histoquímicas determinantes no diagnóstico da criptococose em animais de companhia. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.34, n.3, p.261-269, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2014000300011>

GERONTITI, S., OIKONOMIDIS, I.L., KALOGIANNI, L., SOUBASIS, N., KRITSEPI-KONSTANTINO, M., VELEGRAKI, A., KOMNENOU, A. AND TRIANTAFYLLOU, E. First report of canine systemic cryptococcosis owing to *Cryptococcus gattii* in Europe. **Journal of Small Animal Practice**, v.58, p.58-59, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1111/jsap.12594>

GOODCHILD L.M; DART A.J; COLLINS M.B; DART C.M; HODGSON J.L; HODGSON D.R. Cryptococcal meningitis in an alpaca. **Australian Veterinary Journal**, v.74, n.6, p.428-430, 1996.

GREENLEE P.G & STEPHENS E. Meningeal cryptococcosis and congestive cardiomyopathy in a ferret. **Journal of the American Veterinary Medical Association**. v.184, n.7, p.840-841, 1984.

GRINSTEAD C.R; HANZLICEK A.S; LARGURA H.W; WHEAT L.J. Invasive fungal rhinitis with adnexal involvement caused by *Histoplasma capsulatum* in a cat from a non-enzootic location. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v.7, n.1, p. 2055116921993385, 2021. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2055116921993385>

GUGNANI, H.C; HAGEN, F; MEIS, J.F; CHAKRABARTI, A. Occurrence of *Cryptococcus neoformans* and other yeast-like fungi in environmental sources in Bonaire (Dutch Caribbean). **Germes**, v.10, n.4, p.195-200, 2020.

HAGEN, F.; KHAYHAN, K.; THEELEN, B.; KOLECKA, A.; POLACHECK, I.; SIONOV, E.; FALK, R.; PARNMEN, S.; LUMBSCH, H.T.; BOEKHOUT, T. Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. **Fungal Genetics and Biology**, v.78, p.16-48, 2015.

HANLEY, C.S.; MACWILLIAMS, P.; GILES, S.; PARÉ, J. Diagnosis and successful treatment of *Cryptococcus neoformans* variety *grubii* in a domestic ferret. **Canadian Veterinary Journal**, v.47, n.10, p.1015-1017, 2006.

HART, K.; FLAMINIO, M.; LEROY, B.; WILLIAMS, C.; DIETRICH, U.; BARTON, M., Successful Resolution of Cryptococcal Meningitis and Optic Neuritis in an Adult Horse with Oral Fluconazole. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.22, p.1436-1440, 2008. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0189.x>

HEADLEY, S.A.; DI SANTIS G.W.; DE ALCÂNTARA, B.K.; COSTA, T.C.; DA SILVA, E.O.; PRETTO-GIORDANO, L.G.; GOMES, L.A.; ALFIERI, A.A.; BRACARENSE, A.P. *Cryptococcus gattii*-Induced Infections in Dogs from Southern Brazil. **Mycopathologia**, v.180, n.3-4, p.265-275, 2015.

HEADLEY, S.A.; MOTA, F.C.; LINDSAY, S.; DE OLIVEIRA, L.M.; MEDEIROS, A.A.; PRETTO-GIORDANO, L.G.; SAUT, J.P.; KROCKENBERGER, M. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*-Induced Arthritis with Encephalitic Dissemination in a Dog and Review of Published Literature. **Mycopathologia**, v.181, n.7-8, p.595-601, 2016.

HEADLEY, S.A.; PIMENTEL, L.A.; MICHELAZZO, M.Z.; TOMA, H.S.; PRETTO-GIORDANO, L.G.; MARCASSO, R.A.; AMUDE, A.M.; OLIVEIRA, T.E.; SANTOS, M.D.; KROCKENBERGER, M. Pathologic, histochemical, and immunohistochemical findings in pulmonary and encephalitic cryptococcosis in a goat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 31, n.1, p.69-73, 2019.

HERKERT, P.F.; HAGEN, F.; PINHEIRO, R.L.; MURO, M.D.; MEIS, J.F.; QUEIROZ-TELLES, F. Ecoepidemiology of *Cryptococcus gattii* in Developing Countries. **Journal of Fungi (Basel)**, v.3, n.4, p.62, 2017.

HILL, F. I.; WOODGYER, A. J.; LINTOTT, M. A. Cryptococcosis in a North Island brown kiwi (*Apteryx australis mantelli*) in New Zealand. **Journal of medical and veterinary mycology**, v.33, n.5, p.305-309, 1995.

HOUGH I. Cryptococcosis in an eastern water skink. **Australian Veterinary Journal**, v.76, n.7, p.471-472, 1998. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9700399/>

ILLNAIT-ZARAGOZÍ, M. T.; HAGEN, F.; FERNÁNDEZ-ANDREU, C. M.; MARTÍNEZ-MACHÍN, G. F.; POLO-LEAL, J. L.; BOEKHOUT, T.; MEIS, J. F. Reactivation of a *Cryptococcus gattii* infection in a cheetah (*Acinonyx jubatus*) held in the National Zoo, Havana, Cuba. **Mycoses**, v.54, n.6, p.889, 2011.

JOHNSTON, S.; VOELZ, K.; MAY, R. *Cryptococcus neoformans* Thermotolerance to Avian Body Temperature Is Sufficient For Extracellular Growth But Not Intracellular Survival In Macrophages. **Scientific Reports**, v.6, p. 20977, 2016. Available at: <https://doi.org/10.1038/srep20977>

JOHNSTON, L.; MACKAY, B.; KING, T.; KROCKENBERGER, M.B; MALIK, R.; TEBB, A. Abdominal cryptococcosis in dogs and cats: 38 cases (2000-2018). **Journal of Small Animal Practice**, v.62, p.19-27, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1111/jsap.13232>

JUAN-SALLÉS, C; MARCO, A; DOMINGO, M. Intestinal cryptococcosis in a common marmoset (*Callithrix jacchus*). **Journal of Medical Primatology**, v.27, n.6, p.298-302, 1998.

KANGOGO, M; BOGA, H; WANYOIKE, W; BII, C. Isolation and characterization of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from environmental sources in Nairobi, Kenya. **East African Medical Journal**, v.91, n.8, p.281-285, 2014.

KANO, R; OKUBO, M; YANAI, T; HASEGAWA, A; KAMATA, H. First Isolation of Azole-Resistant *Cryptococcus neoformans* from Feline Cryptococcosis. **Mycopathologia**. v.180, n.5-6, p.427-433, 2015. Doi: 10.1007/s11046-015-9919-9.

KANO, R. Small Animal Aspergillosis and Cryptococcosis in Japan. **Medical Mycology Journal**, v.58, n.4, p.J121-J126, 2017.

KHODAKARAM-TAFTI, A. & DEHGHANI, S. Cutaneous cryptococcosis in a donkey. **Comparative Clinical Pathology**, v.15, p.271-273, 2006.

KIDO, N; MAKIMURA, K; KAMEGAYA, C; SHINDO, I; SHIBATA, E; OMIYA, T; YAMAMOTO, Y. Long-term surveillance and treatment of subclinical cryptococcosis and nasal colonization by *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii* species complex in captive koalas (*Phascolarctes cinereus*). **Medical Mycology**, v.50, n.3, p.291-298, 2012.

KIDD, S.E; HAGEN, F; TSCHARKE, R.L; HUYNH, M; BARTLETT, K.H; FYFE, M; MACDOUGALL, L; BOEKHOUT, T; KWON-CHUNG, K.J; MEYER, W. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). **National Academy of Sciences of the United States of America**, v.101, n.49, p.17258-63, 2004.

KIDD, S.E; CHOW, Y; MAK, S; BACH, P.J; CHEN, H; HINGSTON, A.O; KRONSTAD, J.W; BARTLETT, K.H. Characterization of environmental sources of the human and animal pathogen *Cryptococcus gattii* in British Columbia, Canada, and the Pacific Northwest of the United States. **Applied and Environmental Microbiology**, v.73, n.5, p.1433-43, 2007.

KINNE, J; JOSEPH, M; WERNERY, U; NOGRADI, N; HAGEN, F. Disseminated *Cryptococcus deuterogattii* (AFLP6/VGII) infection in an Arabian horse from Dubai, United Arab Emirates. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.34, n.4, p.229-232, 2017.

- KOMMERS, G; SOUZA, T; SOUTO, M; DE LA CÔRTE, F; DE BARROS, C.S. Granulomatous cryptococcal pneumonia in a horse. **Ciência Rural**, v.35, p.938-940, 2005.
- KROCKENBERGER, M.B; CANFIELD, P.J; MALIK, R. *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* in the koala (*Phascolarctos cinereus*): a review of 43 cases of cryptococcosis. **Medical Mycology**, v.41, n.3, p.225-234, 2003.
- KROCKENBERGER, M; STALDER, K; MALIK, R; CANFIELD, P. Cryptococcosis in Australian Wildlife. **Microbiology Australia**. v.26, n.69, 2005.
- KWON-CHUNG KJ. A new genus, *Filobasidiella*, the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. **Mycologia**, v.67, n.6, p.1197-1200, 1975.
- KWON-CHUNG, K.J. A New Species of *Filobasidiella*, The Sexual State of *Cryptococcus Neoformans* B and C Serotypes, **Mycologia**, v.68, n.4, p.942-946, 1976a
- KWON-CHUNG, K.J. Morphogenesis of *Filobasidiella neoformans*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans*. **Mycologia**, v.68, n.4, p.821-33, 1976b.
- KWON-CHUNG, K.J; POLACHECK, I; BENNETT, J.E. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). **Journal of Clinical Microbiology**, v.15, n.3, p.535-537, 1982.
- KWON-CHUNG, K.J; BENNETT, J.E; WICKES, B.L; MEYER, W; CUOMO, C.A; WOLLENBURG, K.R; BICANIC, T.A; CASTAÑEDA, E; CHANG, Y.C; CHEN, J; COGLIATI, M; DROMER, F; ELLIS, D; FILLER, S.G; FISHER, M.C; HARRISON, T.S; HOLLAND, S.M; KOHNO, S; KRONSTAD, J.W; LAZERA, M; LEVITZ, S.M; LIONAKIS, M.S; MAY, R.C; NGAMSKULRONGROJ, P; PAPPAS, P.G; PERFECT, J.R; RICKERTS, V; SORRELL, T.C; WALSH, T.J; WILLIAMSON, P.R; XU, J; ZELAZNY, A.M; CASADEVALL, A. The Case for Adopting the “Species Complex” Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **mSphere**, v.2, n.1, e00357-16, 2017. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSphere.00357-16>
- LEAN, N.E; AHERN, B.J. Antifungal non-invasive soak under general anaesthetic to treat fungal rhinitis in an Australian Quarter Horse gelding at pasture. **Australian Veterinary Journal**, v.96, n.8, p.297-301, 2018.
- LEELAWONGTAWON, R; SIRUNTAWINETI, J; CHAEYCHOMSRI, W; SATTAPONPAN, C. Antibacterial and antifungal activities from Siamese crocodile blood. **Journal Of The Medical Association Of Thailand**, v. 93, Suppl 7:S58-64, 2010. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21294399/>
- LEMONS, L.S.; SANTOS, A; VIEIRA-DA-MOTTA, O; TEIXEIRA, G; CARVALHO, E. Pulmonary cryptococcosis in slaughtered sheep: Anatomopathology and culture. **Veterinary microbiology**, v.125, p.350-354, 2008.

- LEMP, C.; SEEHUSEN, F.; KUMMROW, M.; GRÜTZMACHER, K.; BAUMGÄRTNER, W. Unusual Manifestation of Cryptococcosis in a Swamp Wallaby (*Wallabia bicolor*). **Journal of Comparative Pathology**, v.1, n.146, p.71, 2012.
- LENARD, Z.; LESTER, N.; O'HARA, A.; HOPPER, B; LESTER, G. Disseminated cryptococcosis including osteomyelitis in a horse. **Australian Veterinary Journal**, v.85, p.51-55, 2007. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2006.00060.x>
- LUVIZOTTO, M.C.R; CARREIRA, V.S; FERRARI, H.F; RIBEIRO, D; VALLIM, M.A; AZEVEDO, V; CARDOSO, T.C. Brain and lung cryptococcoma and concurrent *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in a goat: a case report. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.15, n.3, p.553-561, 2009. Available at: <https://doi.org/10.1590/S1678-91992009000300015>
- MACÊDO, A.; PEIXOTO, T; CARVALHO, V; NAKAZATO, L; MENESES, I; F.F. MENDONÇA; SILVA, ANTONIO; MADUREIRA, K. M. Criptococose nasal causada por *Cryptococcus gattii* em ovino na Bahia, Nordeste do Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.48, p.561, 2020.
- MAESTRALE, C; MASIA, M; PINTUS, D; LOLLAI, S; KOZEL, T.R; GATES-HOLLINGSWORTH, M.A; CANCEDDA, M.G; CABRAS, P; PIRINO, S; D'ASCENZO, V; LIGIOS, C. Genetic and pathological characteristics of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* from meningoencephalitis in autochthonous goats and mouflons, Sardinia, Italy. **Veterinary Microbiology**, v.177, n.3-4, p.409-413, 2015.
- MAGALHÃES, G.M; SAUT, J.P; BENINATI, T; MEDEIROS, A.A; QUEIROZ, G.R; TSURUTA, S.A; KROCKENBERGER, M; HEADLEY, S.A. Cerebral cryptococcomas in a cow. **Journal of Comparative Pathology**, v. 147, n.2-3, p.106-110, 2012.
- MALIK, R.; WIGNEY, D. I.; MUIR, D. B.; GREGORY, D. J.; LOVE, D. N. Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment using orally administered fluconazole. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v.30, n.2, p.133-144, 1992.
- MALIK, R; DILL-MACKY, E; MARTIN, P; WIGNEY, D.I; MUIR, D.B; LOVE, D.N. Cryptococcosis in dogs: a retrospective study of 20 consecutive cases. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v, 33, n.5, p.291-297, 1995.
- MALIK, R; ALDERTON, B; FINLAISON, D; KROCKENBERGER, M.B; KARAOGLU, H; MEYER, W; MARTIN, P; FRANCE, M.P; MCGILL, J; LESTER, S.J; O'BRIEN, C.R; LOVE, D.N. Cryptococcosis in ferrets: a diverse spectrum of clinical disease. **Australian Veterinary Journal**, v.80, n.12, p.749-55, 2002.
- MALIK, R; MARTIN, P; MCGILL, J; MARTIN, A; LOVE, D.N. Successful treatment of invasive nasal cryptococcosis in a ferret. **Australian Veterinary Journal**, v. 78, n.3, p.158-159, 2000.

MARTÍNEZ-PÉREZ, P. A.; FLEMING, P. A.; HYNDMAN, T. H. Isolation of *Cryptococcus neoformans* var. grubii (serotype A) and *C. magnus* from the nasal lining of free-ranging quokkas (*Setonix brachyurus*). **Australian Veterinary Journal**, v.98, n.12, p. 610-615, 2020a.

MARTÍNEZ-PÉREZ, P.A; HYNDMAN, T.H; FLEMING, P.A. Haematology and blood chemistry in free-ranging quokkas (*Setonix brachyurus*): Reference intervals and assessing the effects of site, sampling time, and infectious agents. **PLoS One**. v. 15, n.9, p.e0239060, 2020b.

MAZIARZ, E.K; PERFECT, J.R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v.30, n.1, p.179-206, 2016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26897067/>

MEYER, W.; AANENSEN, D. M.; BOEKHOUT, T.; COGLIATI, M.; DIAZ, M. R.; ESPOSTO, M. C., FISHER, M; GILGADO, F; HAGEN, F; KAOCHAROEN, S; LITVINTSEVA, A.P; MITCHELL, T.G.; SIMWAMI, S.P; TRILLES, L; VIVIANE, M.A.; Kwon-Chung, J. Consensus multi-locus sequence typing scheme for *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. **Medical mycology**, v.47, n.6, p.561-570, 2009.

MEYER, W. *Cryptococcus gattii* in the Age of Whole-Genome Sequencing. **mBio**, v.6, n.6, p.e01761-15, 2015. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mBio.01761-15>

MCGILL, S; MALIK, R; SAUL, N; BEETSON, S; SECOMBE, C; ROBERTSON, I; IRWIN, P. Cryptococcosis in domestic animals in Western Australia: a retrospective study from 1995-2006. **Medical Mycology**, v. 47, n.6, p.625-639, 2009.

MCLELAND, S.; DUNCAN, C.; SPRAKER, T.; WHEELER, E.; LOCKHART, S. R.; GULLAND, F. *Cryptococcus albidus* infection in a California sea lion (*Zalophus californianus*). **Journal of wildlife diseases**, v.48, n.4, p.1030-1034, 2012.

MCMANARA, T.; COOK, R.; BEHLER, J.; AJELLO, L.; PADHYE, A. Cryptococcosis in a Common Anaconda (*Eunectes murinus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.25, n.1, p.128-132, 1994. Available at: <http://www.jstor.org/stable/20095345>

MIGAKI, G; GUNNELS, R.D; CASEY, H.W. Pulmonary cryptococcosis in an Atlantic bottlenosed dolphin (*Tursiops truncatus*). **Laboratory Animal Science**, v.28, n.5, p.603-606, 1978.

MILLER, R.; BOEVER, W. Cryptococcosis in a Lion-Tailed Macaque (*Macaca silenus*). **The Journal of Zoo Animal Medicine**, v.14, n.3, p.110-114, 1983.

MILLER, W. G.; PADHYE, A. A.; VAN BONN, W.; JENSEN, E.; BRANDT, M. E.; RIDGWAY, S. H. Cryptococcosis in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) caused by *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.40, n.2, p.721-724, 2002.

MILLWARD I.R; WILLIAMS M.C. *Cryptococcus neoformans* granuloma in the lung and spinal cord of a free-ranging cheetah (*Acinonyx jubatus*). A clinical report and literature review. **Journal of the South African Veterinary Association**, v. 76, n.4, p.228-232, 2005.

MISCHNIK, A.; STOCKKLAUSNER, J.; HOHNEDER, N.; JENSEN, H.E., ZIMMERMANN, S.; REUSS, D.E.; RICKERTS, V.; TINTELNOT, K.; STOCKKLAUSNER, C. First case of disseminated cryptococcosis in a Gorilla gorilla. **Mycoses**, v.57, p.664-671, 2014. Available at: <https://doi.org/10.1111/myC.12215>

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. G., & PRISMA GROUP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v.6, n.7, p.e1000097, 2009.

MORERA, N; HAGEN, F; JUAN-SALLÉS, C; ARTIGAS, C; PATRICIO, R; SERRA, J.I; COLOM M.F. Ferrets as sentinels of the presence of pathogenic *Cryptococcus* species in the Mediterranean environment. **Mycopathologia**. v.8, n.1-2, p.145-151, 2014.

MORERA, N; JUAN-SALLÉS, C; TORRES, J.M; ANDREU, M; SÁNCHEZ, M; ZAMORA, M.Á; COLOM, M.F. *Cryptococcus gattii* infection in a Spanish pet ferret (*Mustela putorius furo*) and asymptomatic carriage in ferrets and humans from its environment. **Medical Mycology**. v.49, n.7, p.779-784, 2011.

MOTA, S; STIDWORTHY, M; GUTHRIE, A; SPIRO, S; DENK, D. *Cryptococcus* Infection in Captive Callitrichids in the United Kingdom. **Journal of Comparative Pathology**. v.183, p.1-8, 2021.

MYERS, A.; MEASON-SMITH, C.; MANSELL, J.; KROCKENBERGER, M.; PETERS-KENNEDY, J.; ROSS PAYNE, H.; RODRIGUES HOFFMANN, A. Atypical cutaneous cryptococcosis in four cats in the USA. **Veterinary Dermatology**, v.28, p.405-e97, 2017. Available at: <https://doi.org/10.1111/vde.12423>

NIELSEN, K; DE OBALDIA A.L; HEITMAN, J. *Cryptococcus neoformans* mates on pigeon guano: implications for the realized ecological niche and globalization. **Eukaryot Cell**. v.6, n.6, p.949-959, 2007.

NORMAN, S. A.; RAVERTY, S.; ZABEK, E.; ETHERIDGE, S.; FORD, J. K.; HOANG, L. M.; MORSHED, M. Maternal-fetal transmission of *Cryptococcus gattii* in harbor porpoise. **Emerging infectious diseases**, v. 17, n.2, 304–305, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3201/eid1702.101232>

NUCCI, M; QUEIROZ-TELLES, F; TOBÓN, A.M; RESTREPO, A; COLOMBO, A.L. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. **Clinical Infectious Diseases**, v.51, n.5, p.561-570, 2010.

NWEZE, E.I; KECHIA, F.A; DIBUA, U.E; EZE, C; ONOJA, U.S. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from environmental samples collected in Southeastern

Nigeria. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.57, n. 4, p.295-298, 2015.

O'BRIEN, C. R.; KROCKENBERGER, M. B.; WIGNEY, D. I.; MARTIN, P.; MALIK, R. Retrospective study of feline and canine cryptococcosis in Australia from 1981 to 2001: 195 cases. **Medical mycology**, v.42, n.5, p.449-460, 2004.

PAL, M; MEHROTRA, B.S. Cryptococcal mastitis in dairy animals. **Mykosen**, v.26, 12, 615-616, 1983.

PAL, M; RANDHAWA, H.S. Caprine mastitis due to *Cryptococcus neoformans*. **Sabouraudia**. v.14, n.3, p.261-263, 1976.

PAL, M.; DUBE, G.D.; MEHROTRA, B.S. Pulmonary Cryptococcosis in a Rhesus Monkey (*Macaca Mulatta*). **Mycoses**, v.27, p.309-312, 1984. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1984.tb02035.x>

PAL, M. Mastitis in a water buffalo (*Bubalus bubalis*) due to *Cryptococcus neoformans* var *neoformans*. **Revista Iberoamericana De Micologia**, v.8, p.89-91, 1991.

PETRITES-MURPHY, M.B; ROBBINS, L.A; DONAHUE, J.M; SMITH, B. Equine cryptococcal endometritis and placentitis with neonatal cryptococcal pneumonia. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.8, n.3, p.383-386, 1996.

PEREIRA, M.F; SANTOS, B.M; SILVA, V.C.L; PEREIRA, H.N.S; SILVA, L.B.G; PAIVA, B.H.A.; BARROS, R.B; DIAS, M.B.M.C; NEVES, A.K.R; OLIVEIRA, A.A.F. Aspectos clínicos e anatomopatológicos da criptococose nasal com disseminação sistêmica em cão: relato de caso. **Medicina Veterinária**, Recife, v.7, n.2, p.7-15, 2013.

POLACHECK, I; KWON-CHUNG, K.J. Creatinine metabolism in *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus bacillisporus*. **Journal of Bacteriology**, v.142, n.1, p.15-20, 1980.

POLO LEAL, J.L; FERNÁNDEZ ANDREU, C.M; MARTÍNEZ MACHÍN, G; ILLNAIT ZARAGOZI, M.T; PERURENA LANCHI, M.R. *Cryptococcus gattii* aislado de un guepardo (*Acinonyx jubatus*) del Parque Zoológico Nacional de Cuba [*Cryptococcus gattii* isolated from a cheetah (*Acinonyx jubatus*) in the National Zoo of Cuba]. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v.62, n. 3, p.257-260, 2010.

RAMADAN, R. O.; FAYED, A. A.; EL-HASSAN, A. M. Cryptococcosis in a camel (*Camelus dromedarius*). **Veterinary Medical Journal, Cairo Univ.(Egypt)**, v. 37, n.1, p.77-82, 1989.

RASO, T.F; WERTHER, K; MIRANDA, E.T; MENDES-GIANNINI, M.J. Cryptococcosis outbreak in psittacine birds in Brazil. **Medical Mycology**. v.42, n. 4, p.355-362, 2004.

REGO, M.F.; FONTES, R.E.R; NASCIMENTO, W.S.; SILVA, H.M. Análise bibliográfica dos principais aspectos da criptococose. **Brazilian Journal of health Review**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 3797-3807, 2019

RIET-CORREA, F; KROCKENBERGER, M; DANTAS, A; OLIVEIRA, D. Bovine cryptococcal meningoencephalitis. **Journal of veterinary diagnostic investigation: official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians**, Inc. 23. p.1056-60, 2011.

RILEY, C.; BOLTON, J.; MILLS, J.; THOMAS, J. Cryptococcosis in seven horses. **Australian Veterinary Journal**, v.69, p.135-139, 1992. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1992.tb07482.x>

ROBERTS, M.C.; SUTTON, R.H; LOVELL, D.K. A protracted case of cryptococcal nasal granuloma in a stallion. **Australian Veterinary Journal**, v.57, p.287-291, 1981. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1981.tb05817.x>

ROBSON, K. & SMITH, P.M. Cryptococcal meningoencephalitis in a dog. **Veterinary Record**, v.168 p.538-538, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1136/vr.d438>

RODRIGUES, T. C.; STROOBANTS, L. R.; VANDENABEELE, S. I. Feline cutaneous nodular and ocular *Cryptococcus neoformans* in Belgium. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 6, n. 1, p. 2055116920912560, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1177/2055116920912560>

ROPSTAD, E.O.; LEIVA, M.; PEÑA, T.; MORERA, N.; MARTORELL, J. *Cryptococcus gattii* chorioretinitis in a ferret. **Veterinary Ophthalmology**, v.14, p.262-266, 2011. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1463-5224.2011.00885.x>

ROUSSILHON, C.; POSTAL, J.-M; RAVISSE, P. Spontaneous Cryptococcosis of a Squirrel Monkey (*Saimiri sciureus*) in French Guyana. **Journal of Medical Primatology**, v.16, p.39-47, 1987. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0684.1987.tb00315.x>

RYAN M.J. & WYAND D.S. *Cryptococcus* as a Cause of Neonatal Pneumonia and Abortion in Two Horses. **Veterinary Pathology**. v.18, n. 2, p.270-272, 1981.

SCHLACKS, S; BOOZER, T; DIAL, S; EICHELBERGER, B. CT identifies pulmonary cryptococcosis in a domestic feline. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 62, n. 5, p. E54-E57, 2021.

SCHMERTMANN, L.J; STALDER, K; HUDSON, D; MARTIN, P; MAKARA, M; MEYER, W; MALIK, R; KROCKENBERGER, M.B. Cryptococcosis in the koala (*Phascolarctos cinereus*): pathogenesis and treatment in the context of two atypical cases. **Medical Mycology**. v.56, n.8, p. 926-936, 2018.

SCHMERTMANN, L. J.; WARDMAN, A.; SETYO, L.; KAN, A.; MEYER, W.; MALIK, R.; KROCKENBERGER, M. B. Identification of the environmental source of infection for a domestic ferret with cryptococcosis. **Journal of Veterinary Diagnostic**

Investigation, v.31, n.6, p.828–835, 2019. Available at:
<https://doi.org/10.1177/1040638719876968>

SECOMBE, C.J.; LESTER, G.D.; KROCKENBERGER, M.B. Equine Pulmonary Cryptococcosis: A Comparative Literature Review and Evaluation of Fluconazole Monotherapy. **Mycopathologia**, v.182, n.3-4, p.413-423.

SEIXAS, F.; MARTINS, M. L.; DE LURDES PINTO M; TRAVASSOS, P.J; MIRANDA, M; PIRES M. A. A case of pulmonary cryptococcosis in a free-living toad (*Bufo bufo*). **Journal of Wildlife Diseases**, v.44, n. 2, p. 460-463, 2008.

SILVA, S.T.; SOUZA, J; IZABEL, M; RIET-CORREA, F; ROSEANA, P; DANTAS, A; MENDONÇA, C; AFONSO, J. Criptococose em ovino – relato de caso. **Ciência Animal Brasileira**. v.1, p. 707-713, 2009.

SINGER, L. M.; MEYER, W.; FIRACATIVE, C.; THOMPSON, G. R.; 3RD, SAMITZ, E.; SYKES, J. E. Antifungal drug susceptibility and phylogenetic diversity among *Cryptococcus* isolates from dogs and cats in North America. **Journal of clinical microbiology**, v.52, n.6, p.2061–2070, 2014. Available at:
<https://doi.org/10.1128/JCM.03392-13>

SINGH, M.; GUPTA, P.P; RANA, J.S.; JAND, S.K. Clinico-pathological studies on experimental cryptococcal mastitis in goats. **Mycopathologia**. v.126, n.3, p.147-155, 1994.

SINGH, S. M.; NAIDU, J.; SHARMA, A.; NAWANGE, S. R.; SINGH, K. First case of cryptococcosis in a new species of bandicoot (*Bandicota indica*) caused by *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*. **Medical mycology**, v.45, n.1, p.89-93, 2007.

SOLTANI, M.; BAYAT, M.; HASHEMI, S.J; ZIA, M; PESTECHIAN, N. Isolation of *Cryptococcus neoformans* and other opportunistic fungi from pigeon droppings. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.18, n.1, p. 56-60, 2013.

SORRELL, T.C; BROWNLEE, A.G; RUMA, P; MALIK, R; PFEIFFER, T.J; ELLIS, D.H. Natural environmental sources of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Journal of Clinical Microbiology**, v.34, n.5, p.1261-1263, 1996.

SPANAMBERG, A.; SANCHES, E. M. C.; SANTURIO, J. M.; FERREIRO, L. Mastite micótica em ruminantes causada por leveduras. **Ciência Rural**, v.39, p.282-290, 2009.

SPRINGER, D. J.; CHATURVEDI, V. Projecting global occurrence of *Cryptococcus gattii*. **Emerging infectious diseases**, v.16, n.1, p.14, 2010.

STAIB, F.; WELLER, W.; BREM, S.; SCHINDLMAYR, R.; SCHMITTDIEL, E. A *Cryptococcus neoformans* strain from the brain of a wildlife fox (*Vulpes vulpes*) suspected of rabies: mycological observations and comments. **Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology**, v. 260, n.4, p. 566-571, 1985.

STEENBERGEN, J.N; CASADEVALL A. The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. **Microbes and Infection**, v.5, n.7, p.667-675, 2003.

STEPHEN, C; LESTER, S; BLACK, W; FYFE, M; RAVERTY S. Multispecies outbreak of cryptococcosis on southern Vancouver Island, British Columbia. **Canadian Veterinary Journal**, v.43, n.10, p.792-4, 2002.

STILWELL, G; PISSARRA, H. Cryptococcal meningitis in a goat--a case report. **BMC Veterinary Research**, v.10, p.84, 2014.

SUCHODOLSKI, J.S; MORRIS, E.K; ALLENSPACH, K; JERGENS, A.E; HARMOINEN, J.A; WESTERMARCK, E; STEINER, J.M. Prevalence and identification of fungal DNA in the small intestine of healthy dogs and dogs with chronic enteropathies. **Veterinary Microbiology**, v.132, n. 3-4, p.379-388, 2008.

SYKES, J.; STURGES, B.; CANNON, M.; GERICOTA, B.; HIGGINS, R.; TRIVEDI, S; DICKINSON, P.; VERNAU, K.; MEYER, W.; WISNER, E. Clinical Signs, Imaging Features, Neuropathology, and Outcome in Cats and Dogs with Central Nervous System Cryptococcosis from California. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.24, p. 1427-1438, 2010. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2010.0633.x>

TANGEMAN, L; DAVIGNON, D; PATEL, R; LITTMAN, M. Abdominal cryptococcosis in two dogs: diagnosis and medical management. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.51, n.2, p.107-113. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695555/>

THURBER, M.I; GJELTEMA, J; SHELEY, M; WACK, R.F. *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*-associated renal amyloidosis causing protein-losing nephropathy in a red kangaroo (*Macropus rufus*). **Journal of Zoo and Wildlife Medicine**, v.48, n.3, p.929-932, 2017.

TOPLIS, B; BOSCH, C; SCHWARTZ, I.S; KENYON, C; BOEKHOUT, T; PERFECT, J.R; BOTHA, A. The virulence factor urease and its unexplored role in the metabolism of *Cryptococcus neoformans*. **FEMS Yeast Research**, v.20, n.4, p.foaa031, 2020. Available at: <https://academic.oup.com/femsyr/article/20/4/foaa031/5850754>

TRIVEDI, S.R; MALIK, R; MEYER, W; SYKES, J.E. Feline cryptococcosis: impact of current research on clinical management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.13, n.3, p.163-172, 2011.

VIEILLE P; CRUZ, R; LEÓN, P; CÁCERES, N; GIUSIANO G. Isolation of *Cryptococcus gattii* VGIII from feline nasal injury. **Medical Mycology Case Reports**, v.22, p.55-57, 2018.

VILLARROEL, A; MAGGIULLI, T.R. Rare *Cryptococcus gattii* infection in an immunocompetent dairy goat following a cesarean section. **Medical Mycology Case Reports**, v. 1, n. 1, p.91-94, 2012.

VILLARROEL, P.M.S; SOTO, M.D.R.C; FLORES, O.M; LANDÍVAR, A.P.; CALDERÓN, M.E; LOAYZA, R; BOUCRAUT, J; THIRION, L; DUBOT-PÉRÈS, A; NINOVE, L; DE LAMBALLERIE, X. A clinical, aetiological, and public health perspective on central nervous system infections in Bolivia, 2017-2018. **Scientific Reports**. v.11, n.1, p. 1-11, 2021.

YAMANE, E.S; BIZERRA, F.C; OLIVEIRA, E.B; MOREIRA, J.T; RAJABI, M; NUNES, G.L; DE SOUZA, A.O; DA SILVA, I.D; YAMANE, T; KARPEL, R.L; SILVA, P.I.JR; HAYASHI, M.A. Unraveling the antifungal activity of a South American rattlesnake toxin crostamine. **Biochimie**, v.95, n.2, p.231-240, 2013.

ZARAGOZA, O; RODRIGUES, M.L; DE JESUS, M; FRASES, S; DADACHOVA, E; CASADEVALL, A. The capsule of the fungal pathogen *Cryptococcus neoformans*. **Advances in Applied Microbiology**, v.68, p.133-216, 2009. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19426855/>

ZARAGOZA, O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. **Virulence**, v.10, n. 1, p. 490-501, 2019. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31119976/>

ZHOU, Y; REN, Y.; FAN, C; SHAO, H.; ZHANG, Z; MAO, W; WEI, C; NI, H; ZHU, Z; HOU, X; PIAO, F; CUI, Y. Survey of mycotic mastitis in dairy cows from Heilongjiang Province, China. **Tropical Animal Health and Production**, v.45, p.1709–1714, 2013. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0419-y>

4 Manuscrito 2

Espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gatti* isoladas de órgãos de *Columba livia*

Carolina dos Santos Bermann, Caroline Quintana Braga, Júlia de Souza Silveira, Angelita Milech, Carolina Caetano dos Santos, Lara Baccarin Laniski, Aline Fontanella Maciel, Carla Weiblen, Sônia de Ávila Botton, Daniela Isabel Brayer Pereira

Manuscrito em construção

Espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* isoladas de órgãos de *Columba livia*

Carolina dos Santos Bermann, Caroline Quintana Braga, Júlia de Souza Silveira, Angelita Milech, Carolina Caetano dos Santos, Lara Baccarin Laniski, Aline Fontanella Maciel, Carla Weiblen, Sônia de Ávila Botton, Daniela Isabel Brayer Pereira

Resumo

Cryptococcus spp. é uma levedura capsulada de relevante importância em saúde pública. Embora, os complexos *C. neoformans* e *C. gattii* sejam as espécies mais patogênicas e mais comumente envolvidas na criptococose, nota-se que há um aumento do número de infecções por espécies emergentes de *Cryptococcus*. *Columba livia* desempenha um importante papel na disseminação de *Cryptococcus* do complexo *neoformans*, bem como de outras espécies atípicas ou não comuns. Este estudo relata o isolamento de espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* a partir de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia* (pombos) capturados em área urbana de um município do sul do Brasil. Pombos adultos e jovens (n=112) foram capturados, eutanasiados e os órgãos (cérebro, pulmão e intestino) foram analisados e submetidos ao cultivo micológico em agar niger, incubados a 30°C/10 dias. Das amostras analisadas, 13 apresentaram crescimento de colônias mucoides de coloração creme e brilhantes sugestivas de *Cryptococcus* spp. A análise microscópica com tinta nanquim revelou leveduras arredondadas a alongadas e de cápsulas evidentes. A maioria dos isolados (12/13) apresentaram reação positiva no agar canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB) e nenhum evidenciou a produção de melanina em agar niger. A análise molecular foi realizada por amplificação da região ITS via reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando primers ITS1 e ITS4 e revelou a identificação de espécies não comuns de *Cryptococcus*, incluindo *Papiliotrema flavescens* (n=5), *Naganishia diffluens* (n=5), *Filobasidiella magnum* (n=2) e *Naganishia randhawai* (n=1). As amostras de cérebro e pulmão (n=10) foram submetidas a testes de termotolerância em meio Sabouraud nas temperaturas de -20°C, -5°C, 25°C, 37°C, 42°C e 50°C, onde todos os isolados apresentaram termotolerância. Este é o primeiro estudo a relatar o

isolamento de espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia*. Destaca-se a importância dos pombos como possíveis disseminadores de patógenos fúngicos ocasionais ou emergentes. Considerando que essas espécies expressaram relevantes fatores de virulência como cápsula e termotolerância, é necessária a continuidade de estudos para entender a relação parasito-hospedeiro, bem como para determinar a expressão de outros fatores de virulência.

Palavras-chave: micoses oportunistas; criptococose; imunossuprimidos; *Papiliotrema* spp., *Naganishia* spp., *Filobasidiella* spp..

Introdução

A criptococose é uma enfermidade fúngica de relevância em saúde pública, sendo responsável por aproximadamente 180.000 óbitos/ano de pessoas no mundo (RAJASINGHAM et al, 2017). Afeta principalmente pacientes imunocomprometidos, todavia casos da doença em indivíduos imunocompetentes também são relatados (NASCIMENTO et al, 2021). Na medicina veterinária a criptococose é descrita em diversas espécies de animais domésticos e silvestres (DANESI et al, 2021).

A enfermidade é causada pelo fungo do gênero *Cryptococcus* spp., um basidiomiceto, leveduriforme, sapróbio e cosmopolita (OLIVARES et al, 2021). As espécies-complexo mais comumente envolvidas na etiologia da doença pertencem ao complexo *Cryptococcus neoformans* e ao complexo *Cryptococcus gattii* (YAN et al, 2021). Por outro lado, *Cryptococcus* (*Papiliotrema*) *laurentii* e *Cryptococcus* (*Naganishia*) *albidus* são responsáveis por cerca de 80% dos casos relatados de infecção por espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans*/não-*gattii*. Os 20% restantes das infecções são causados por outras espécies (denominadas não comuns ou raras) de *Cryptococcus* (MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021). Neste sentido, vários relatos descritos em humanos incluem as espécies *Cryptococcus laurentii* (atualmente *Papiliotrema laurentii*) em fungemias de prematuros e neonatos, peritonites e infecções circulatórias (CHENG et al, 2001; ASANO et al, 2015; GUPTA et al, 2018; LONDERO et al, 2019; CANO et al, 2020; AL-OTAIBI et al, 2021), *Cryptococcus albidus* (*Naganishia*

albida) em otomicoses, lesões cutâneas, peritonites, encefalites, pneumonias e infecções circulatórias (LIU et al, 2014; RAGUPATHI & REYNA, 2015; GHAREHBOLAGH et al, 2017; RODRÍGUEZ-LEGUIZAMÓN et al, 2020; ABOUTALEBIAN et al, 2020; OLIVEIRA et al, 2021), *Cryptococcus diffluens* (atualmente *Naganishia diffluens*) em dermatites (SUGITA et al, 2003), bem como *Cryptococcus magnus* (atualmente *Filobasiella magnum*) em vulvovaginite e infecção nasal (KHAN et al, 2011; GHAJARI et al, 2018). A patogenicidade dessas espécies está normalmente associada a casos de pacientes com comorbidades e imunocomprometidos, todavia podem causar doenças de forma branda em pacientes imunocompetentes (CANO et al, 2020).

Columba livia (*C. livia*) apresenta um importante papel na disseminação de *Cryptococcus* do complexo *neoformans*, visto que este patógeno transita pelo trato digestório dessas aves sendo eliminado pelas fezes. No guano desses animais, o fungo encontra o nicho ecológico ideal para sobrevivência, uma vez que há disponibilidade de glicose, nitrogênio e ureia, que propicia sua multiplicação, manutenção no ambiente e disseminação (NIELSEN et al, 2007; TOPLIS et al, 2020). A contaminação dos hospedeiros suscetíveis ocorre pela inalação dos basidiósporos que são mantidos em suspensão no ar a partir do guano ressecado (GUGNANI et al, 2020). O complexo *C. gattii* por sua vez, é frequentemente isolado de árvores e plantas, além de solos com pH ácido, baixa umidade e baixo teor de carbono orgânico (HERKERT et al, 2017). Adicionalmente, as espécies consideradas não comuns ou atípicas de *Cryptococcus* também são isoladas de ambientes ricos em matéria orgânica, contendo restos de árvores e excrementos de pássaros (PEDROSO et al., 2009; CANÓNICO-GONZÁLEZ et al., 2013; PRAKASH et al., 2017; BRITO et al, 2019, OLIVEIRA et al., 2021).

Apesar dos pombos (*C. livia*) atuarem na disseminação de *Cryptococcus* do complexo *neoformans*, esta família é bastante resistente ao fungo. A principal hipótese para a resistência à infecção nas aves deve-se à eficiência do sistema imunológico em fagocitar e eliminar a levedura, impedindo seu crescimento intracelular, bem como a alta temperatura corporal desses animais, em torno de 42-44°C, que age de forma complementar na contenção da levedura no organismo (JOHNSTON et al, 2016). Todavia, estudos prévios comprovaram a sobrevivência de isolados de *C. neoformans*

em temperaturas de 42°C (ŘEZANKA et al, 2018; BLOOM et al, 2019). Interessantemente, em Psittaciformes é relatado o isolamento de *Cryptococcus* do complexo *gattii* em aves que foram a óbito logo após apresentação de sinais clínicos neurológicos de incoordenação e paralisia com presença de massas tumorais localizadas no bico superior e seio infraorbital (RASO et al, 2004; KROCKENBERGER et al, 2005). Adicionalmente, a literatura relata um caso de criptococose por *C. neoformans* var. *grubii* em cacatua-de-gangue (KROCKENBERGER et al, 2005).

Em *C. livia* não há dados da ocorrência da enfermidade, todavia, estudos demonstram o isolamento de *C. neoformans* e de outras espécies de *Cryptococcus* spp. a partir das fezes desses animais, os quais são as principais fontes de disseminação do fungo (FARIA et al, 2010; SOLTANI et al, 2013; BRITO et al, 2019; FARRER et al, 2021; SIRAG et al, 2021).

O objetivo do presente estudo foi relatar o isolamento de espécies não comuns de *Cryptococcus* a partir de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia* capturados em área urbana de um município do sul do Brasil.

Materiais e métodos

Coleta de amostras

A metodologia de coleta e eutanásia dos animais foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Pelotas (CEUA, protocolo nº 12860-2018) e SISBIO (protocolo nº 61235-2).

Columba livia adultos e jovens (n=112) foram capturados na área central e bairros do município de Pelotas/RS/ Brasil (31°46'34" S, 52° 21' 34"W). Após a captura, os animais foram submetidos à eutanásia e imediatamente submetidos à necropsia. Cérebro, pulmão e intestino foram coletados e avaliados quanto a possíveis lesões macroscópicas. Os órgãos foram congelados separadamente a -20°C até o processamento de cultura micológica e isolamento de *Cryptococcus* spp.

Isolamento fúngico e identificação morfológica e bioquímica preliminar

Fragmentos de cada órgão (aproximadamente um grama) foram macerados separadamente e transferidos para tubos tipo Falcon contendo 9mL de solução salina a 0,9%, agitados em vórtex e incubados em estufa de agitação constante a 150 rpm/37°C/60 minutos. Após descanso de 15 minutos, um volume de 100µL foi retirado do sobrenadante e semeado em placas de ágar níger, em duplicata e incubados em estufa bacteriológica a 30°C/10 dias, com acompanhamento diário do crescimento fúngico. As colônias que apresentaram características semelhantes às colônias de *Cryptococcus* spp. foram isoladas e encubadas em placas de Petri contendo agar Sabouraud dextrose a 30°C/10 dias. Posteriormente, realizou-se a avaliação para presença de cápsula, empregando exame direto com tinta nanquim sob microscopia óptica e identificação preliminar em nível de espécie pela semeadura em ágar CGB (Canavanina-Glicina-Azul de Bromotimol).

Identificação molecular

Os isolados previamente confirmados pelas análises morfológica e bioquímica foram cultivados em placas de Petri contendo ágar Sabouraud dextrose, incubados a 37°C durante 48 horas, de acordo com Ferrer et al. (2001), com modificações. Após o cultivo, aproximadamente 50 mg da cultura celular foi transferida para microtubo e congelado a -20°C overnight. Adicionalmente, 500µL de solução de lise [1,5% NaCl, 0,5% sulfato de dodecil de sódio, 0,25 M ácido tetraacético de etilenodiamina (EDTA) pH 8.0 e Tris-HCl 10 mM, pH 7,5] e 5 µL de 2-mercapto-etanol (Sigma Aldrich, Inc. St. Louis, EUA) foram adicionados ao microtubo. Seguiram-se sob agitação vigorosa em vórtex e incubação a 65°C em banho-maria, durante 1 hora, com agitação a cada 30 minutos. Em seguida, foram adicionados 500µL de fenol:clorofórmio:álcool isoamílico (25:24:1, v:v:v) e seguiu-se agitação em vórtex até obtenção de suspensão homogênea. A amostra foi centrifugada por 15 minutos a 13.500 rpm e 400 µL do sobrenadante foi retirado e colocado em novo microtubo. Adicionou-se igual volume de isopropanol (Sigma Aldrich, Inc. St. Louis, EUA) e leve homogeneização foi realizada. O DNA foi precipitado a -20°C overnight e depois centrifugado a 13.500 rpm por 15 minutos. A fase líquida foi desprezada e adicionou-se 500µL de etanol 70% (Sigma

Aldrich, Inc. St. Louis, EUA), seguindo em centrifugação a 13.500 rpm por 10 minutos. Após, a fase líquida foi novamente retirada para secar o precipitado. O DNA foi suspenso em 100µL de TE estéril (10 mM Tris-HCL, pH 7.5, 0,5M EDTA, pH 8.0). As concentrações de DNA foram determinadas por espectrofotometria.

Realizou-se sequenciamento das regiões dos espaçadores transcritos internos (ITS1 e ITS2) para identificar as espécies. As amplificações da região ITS foram realizadas via reação em cadeia da polimerase (PCR), utilizando os primers ITS1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') e ITS4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATG-3'), de acordo com White et al. (1990). Para a PCR, utilizou-se termociclador PTC-100 (Programable Thermal Controller, MJ Research), nas seguintes condições: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, 35 ciclos compostos por: desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 53°C por 1 minuto, extensão a 72°C por 2 minutos, além de uma extensão final a 72°C por 5 minutos. Os produtos de amplificação foram verificados em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídeo e visualizados sob luz ultravioleta (UV). Após, foi realizada a purificação em coluna com o Kit Pure Link PCR Purification (Invitrogen®) e as amostras purificadas foram enviadas para o sequenciamento de DNA. O sequenciamento dos produtos de PCR foi efetuado no sequenciador automático ABI-Prism 3500 GeneticAnalyzer e com o mesmo par de *primers* utilizado nas reações de PCR.

As sequências obtidas foram analisadas nos programas: BLAST (GenBank) e Staden package software (STADEN, 1996), para determinar a identificação de espécies com alta similaridade.

Teste de termotolerância

O teste de termotolerância foi realizado com os isolados de *Cryptococcus* spp. obtidos do cérebro (n=04) e pulmão (n=07). Como controle utilizou-se um isolado de *C. neoformans* e um isolado de *C. gattii*. Todos os isolados de *Cryptococcus* avaliados foram cultivados em agar sabouraud dextrose e incubadas a 30°C/72 horas. Após, uma alíquota de 1 mL contendo 10⁸ UFC/mL foi transferido para tubos tipo falcon contendo 9mL de caldo Sabouraud dextrose e incubados nas seguintes temperaturas: -20°C, -5°C, 25°C, 37°C, 42°C e 50°C durante 24 horas, 10 dias e 20 dias. A leitura considerou

a turbidez do meio de cultura após condições de incubação e foi realizada em 24 horas, 10 dias e 20 dias. Para avaliar a viabilidade da levedura, após cada leitura, os tubos com as culturas eram centrifugados a 2000rpm/10 minutos para a sedimentação das células e 20µL dos pellets eram semeados, em duplicata, em placas de agar sabouraud dextrose e incubados por 10 dias/30°C. O teste de temperatura foi realizado em duplicata em dois momentos distintos.

Resultados

Foram capturados e necropsiados 112 *C. livia*. Os animais capturados apresentavam comportamento normal, sem sinais de debilidade e ausência de alterações macroscópicas dos órgãos analisados. Em 6,25% dos animais (17/112) houve o crescimento de colônias de coloração creme, brilhantes e mucoides em pelo menos um órgão, sendo possível realizar a caracterização molecular de 13 isolados, dos quais foram identificados *Papiliotrema flavescens* (*Cryptococcus flavescens*) (n=5), *Naganishia diffluens* (*Cryptococcus diffluens*) (n=5), *Filobasidiella magnum* (*Cryptococcus magnum*) (n=2) e *Naganishia randhawai* (*Cryptococcus randhawai*) (n=1). A revisão de taxonomia de LIU et al (2015) foi utilizada neste estudo. O órgão de origem, bem como as características morfológicas, bioquímicas e número de acesso das sequências no GenBank dos isolados obtidos estão apresentadas no Quadro 1. Observou-se que os isolados avaliados não produziram colônias de coloração acastanhada em agar níger, indicando que não houve produção de melanina. No entanto, todos eram capsulados e degradadores de glicina, alterando a coloração do meio CGB para azul-cobalto, com exceção de um isolado de *N. diffluens* (306P) (Quadro 1). Adicionalmente, verificou-se que a morfologia das leveduras e espessura das cápsulas variaram entre as espécies. Em *P. flavescens* e *F. magnum* as leveduras apresentavam-se alongadas e com ampla cápsula, enquanto em *N. diffluens* as leveduras eram de morfologia arredondada e apresentavam cápsula mais delgada. O isolado de *N. randhawai* apresentou células leveduriformes grandes e arredondadas com presença de cápsula delgada (Quadro 1, Figura 1). Ainda foi observado que em agar sabouraud dextrose, as colônias de *N. diffluens*, *F. magnum* e *N. randhawai*

adquiriam coloração rósea após acondicionamento em refrigeração (5°C) para conservação.

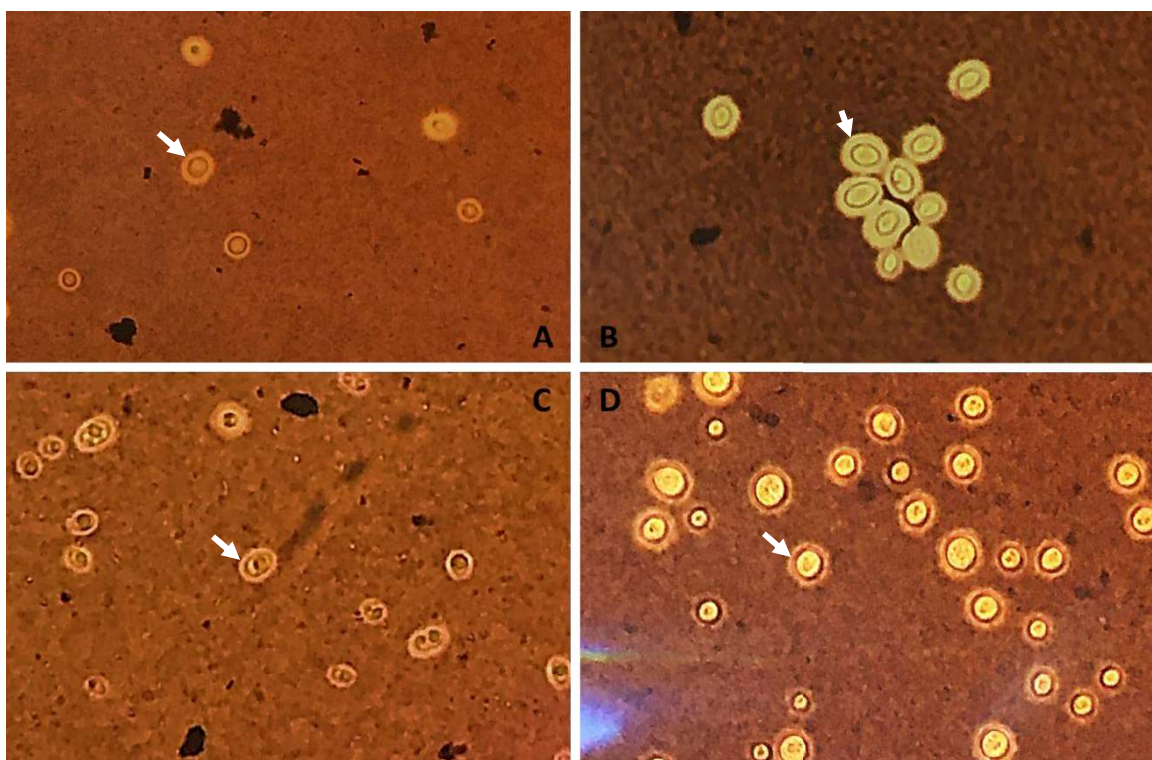


Figura 1: Características morfológicas das espécies de *Cryptococcus* isoladas de órgãos (cérebro e pulmão) de *Columba livia*. **A:** *Naganishia diffluens*: observam-se leveduras de morfologia arredondada rodeadas por cápsula delgada (setas) ; **B:** *Filobasidiella magnum* e **C:** *Papiliotrema flavescens*: leveduras apresentavam-se alongadas rodeadas por ampla cápsula (setas). **D:** *Naganishia randhawae*: evidencia-se células leveduriformes grandes e arredondadas com presença de cápsula delgada (setas) Microscopia óptica em preparações com tinta nanquim (Objetiva 40X).

Os resultados do teste de termotolerância estão apresentados na Tabela 1.

Observou-se que todos os isolados avaliados apresentaram crescimento e viabilidade celular em 24 horas, 10 dias e 20 dias de avaliação nas temperaturas de -20°C, -5 °C, 25 °C e 37°C. Por outro lado, nas temperaturas de 42°C e 50°C, a viabilidade celular variou entre os isolados oriundos de cérebro e pulmão de *C. livia*, e entre os tempos avaliados, porém constatou-se que todos os isolados evidenciaram crescimento fúngico e viabilidade celular quando mantidos durante 20 dias na temperatura de 50 °C (Tabela 1). Os isolados de *C. neoformans* e *C. gattii* utilizados como controle evidenciaram viabilidade celular quando mantidos a 42°C nos diferentes tempos avaliados, com

exceção de *C. neoformans* que não apresentou crescimento quando cultivado durante 20 dias nessa temperatura. Adicionalmente apenas *C. gattii* evidenciou crescimento quando cultivado a 50 °C por 24 horas (Tabela 1).

Quadro 1: Descrição das características morfológicas e fenotípicas e identificação molecular de espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gatti* isoladas de órgãos de *Columba livia* capturados em área urbana do município de Pelotas, RS, Brasil.

Identificação do animal/Estágio de vida	Órgão de origem	Morfologia das colônias em ágar Sabouraud dextrose	Características microscópicas	Produção de melanina em agar níger	CGB#	Identificação molecular	Acesso GenBank
291/adulto	Cérebro	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras alongadas	-	+	<i>P. flavescentis</i> */ <i>C. flavescentis</i>	OL451933
298/filhote	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoides, de contorno irregular	presença de fina cápsula, leveduras arredondadas	-	+	<i>N. diffluens</i> */ <i>C. diffluens</i>	OL451934
299/adulto	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e não tão densas, mais liquefeitas e de contorno irregular	presença de fina cápsula, leveduras arredondadas	-	+	<i>N. diffluens</i> */ <i>C. diffluens</i>	OL451935
	Cérebro	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoides, de contorno irregular	presença de ampla cápsula, leveduras alongadas	-	+	<i>F. magnum</i> */ <i>C. magnum</i>	OL451939
	Intestino	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras alongadas	-	+	<i>F. magnum</i> */ <i>C. magnum</i>	OL451940
295/filhote	Cérebro	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de fina cápsula, leveduras arredondadas	-	+	<i>N. diffluens</i> */ <i>C. diffluens</i>	OL451936
284/adulto	Intestino	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras alongadas	-	+	<i>P. flavescentis</i> */ <i>C. flavescentis</i>	OL451937
	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras alongadas	-	+	<i>P. flavescentis</i> */ <i>C. flavescentis</i>	

310/adulto	Pulmão	Colônias de coloração branco-acinzentadas, brilhantes e secas	presença de fina cápsula, leveduras arredondadas e grandes	-	+	<i>N. randhawae</i> */ <i>C. randhawai</i>	OL451938
306/adulto	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e não tão densas, mais liquefeitas e de contorno irregular	presença predominante de fina cápsula, leveduras arredondadas	-	-	<i>N. diffluens</i> */ <i>C. diffluens</i>	OL451941
288/adulto	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras pequenas e alongadas	-	+	<i>P. flavescens</i> */ <i>C. flavescens</i>	OL451942
289/adulto	Cérebro	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de ampla cápsula, leveduras arredondadas	-	+	<i>P. flavescens</i> */ <i>C. flavescens</i>	OL451943
297/filhote	Pulmão	Colônias de coloração creme, brilhantes e mucoidemucoides	presença de fina cápsula, leveduras arredondadas	-	+	<i>N. diffluens</i> */ <i>C. diffluens</i>	OL451944

#Agar Canavanina Azul de Bromotimol; *Nomenclaturas atualizadas com base na revisão taxonômica dos fungos proposta por LIU et al. (2015); *P. flavescens* (*Papiliotrema flavescens*); *C. flavescens* (*Cryptococcus flavescens*); *N. diffluens* (*Naganishia diffluens*); *C. diffluens* (*Cryptococcus diffluens*); *F. magnus* (*Filobasidiella magnus*); *C. magnus* (*Cryptococcus magnus*); *N. randhawai* (*Naganishia randhawai*); *C. randhawai* (*Cryptococcus randhawai*).

Tabela 1: Termotolerância de *Papiliotrema flavescens*, *Naganishia diffluens*, *Filobasidiella magnum* e *Naganishia randhawae* isolados a partir de cérebro e pulmão de *Columba livia*.

Isolado	Tempo de incubação	-20°C	-5°C	25°C	37°C	42°C	50°C
<i>C. neoformans</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	+	-
	20 dias	+	+	+	+	-	-
<i>C. gattii</i>	24 horas	+	+	+	+	+	+
	10 dias	+	+	+	+	+	-
	20 dias	+	+	+	+	+	-
291C* <i>P. flavescens</i> / <i>C. flavescens</i>	24 horas	+	+	+	+	-	-
	10 dias	+	+	+	+	-	-
	20 dias	+	+	+	+	+	+
288P** <i>P. flavescens</i> / <i>C. flavescens</i>	24 horas	+	+	+	+	-	-
	10 dias	+	+	+	+	-	-
	20 dias	+	+	+	+	+	+
289C <i>P. flavescens</i> / <i>C. flavescens</i>	24 horas	+	+	+	+	-	-
	10 dias	+	+	+	+	-	-
	20 dias	+	+	+	+	+	+
298P <i>N. diffluens</i> / <i>C. diffluens</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	-	+
	20 dias	+	+	+	+	+	+
299P <i>N. diffluens</i> / <i>C. diffluens</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	-	-
	20 dias	+	+	+	+	+	+
306P <i>N. diffluens</i> / <i>C. diffluens</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	-	+
	20 dias	+	+	+	+	+	+
295C <i>N. diffluens</i> / <i>C. diffluens</i>	24 horas	+	+	+	+	+	+
	10 dias	+	+	+	+	+	+
	20 dias	+	+	+	+	+	+
297P <i>N. diffluens</i> / <i>C. diffluens</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	+	+
	20 dias	+	+	+	+	-	+
310P <i>N. randhawae</i> / <i>C. randhawai</i>	24 horas	+	+	+	+	+	-
	10 dias	+	+	+	+	+	+
	20 dias	+	+	+	+	+	+

299C	24 horas	+	+	+	+	+	-	+
<i>F. magnum</i> /C.	10 dias	+	+	+	+	+	+	-
<i>magnum</i>	20 dias	+	+	+	+	+	+	+

(+) presença de crescimento fúngico após incubação nas diferentes condições e cultivo em agar Sabouraud dextrose; (-) ausência de crescimento fúngico após incubação nas diferentes condições e cultivo em agar Sabouraud dextrose. C* : isolado de cérebro; P* : isolado de pulmão

Discussão

O gênero *Cryptococcus* inclui várias espécies distribuídas mundialmente encontradas em diferentes ambientes, como excrementos de pássaros (principalmente pombos), solo, água, vegetação em decomposição e *debris* de árvores (OLIVEIRA et al., 2021).

Estudos realizados durante a última década têm demonstrado que as excretas de *C. livia* apresentam um papel relevante na disseminação de *Cryptococcus* do complexo *neoformans* (FARIA et al, 2010; SOLTANI et al, 2013; FARRER et al, 2021; SIRAG et al, 2021). Adicionalmente, outras espécies de *Cryptococcus* consideradas potencialmente patogênicas, incluindo *Cryptococcus laurentii* (atualmente *Papiliotrema laurentii*), *Cryptococcus albidus* (atualmente *Naganishia albida*) e *Cryptococcus flavescens* (atualmente *Papiliotrema flavescens*) também foram isolados de ambientes ricos em matéria orgânica, contendo restos de árvores e excrementos de pássaros (Pedroso et al., 2009; Canónico-González et al., 2013; Prakash et al., 2017; Brito et al, 2019, Oliveira et al., 2021). Contudo, tais pesquisas não avaliaram o isolamento de espécies de *Cryptococcus* a partir de órgãos de animais reservatórios, como *C. livia*. O diferencial do presente estudo foi pesquisar a presença de espécies de *Cryptococcus* em cérebro, pulmão e intestino de pombos capturados na área urbana de um município do sul do Brasil. A partir do cultivo desses órgãos foi possível obter isolados de *Papiliotrema flavescens* (*Cryptococcus flavescens*), *Naganishia diffluens* (*Cryptococcus diffluens*), *Filobasidiella magnum* (*Cryptococcus magnum*) e *Naganishia randhawai* (*Cryptococcus randhawai*). Entretanto *Cryptococcus* do complexo *neoformans* e *Cryptococcus* do complexo *gattii* não foram encontrados. Destaca-se que todos os isolados encontrados foram previamente classificados como *Cryptococcus* spp.. No entanto, Liu et al. (2015) reclassificaram vários isolados de Tremellomycetes, incluindo os descritos neste estudo, com base em análises filogenéticas de um conjunto de dados de sete genes.

Columba livia está principalmente relacionado ao complexo *C. neoformans* mas, assim como outras aves, podem carrear espécies não-*neoformans* nas fezes (KAMARI et al, 2017). Previamente, Brito et al. (2019) e Oliveira et al (2021) relataram a recuperação de espécies de *Papiliotrema* e *Naganishia* de excretas de *Columba livia*, porém não recuperaram espécies do Complexo *C. neoformans* e *C. gattii*.

C. neoformans e *C. gattii* são as espécies-complexo patogênicas mais comuns e importantes do gênero *Cryptococcus*. Por outro lado, *Cryptococcus* (*Papiliotrema*) *laurentii* e *Cryptococcus* (*Naganishia*) *albidus* são responsáveis por cerca de 80% dos casos relatados de infecção por espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans*/não-*gattii*. Os 20% restantes das infecções são causados por outras espécies (denominadas não comuns) de *Cryptococcus*. Essas espécies são consideradas sapróbias e de baixa virulência, sendo raramente relatadas como patógenos humanos, no entanto, observa-se que sua incidência está aumentando (Morales-López; Garcia-Effron, 2021).

Em nosso estudo espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gattii* foram obtidas de cérebro, pulmão e intestino de pombos, evidenciando que essas leveduras podem se estabelecer no organismo desses animais. Os exemplares de *C. livia* capturados neste estudo eram visivelmente saudáveis e os órgãos coletados não apresentavam alterações macroscópicas, sugerindo a ausência de lesões nesses tecidos. Todavia, uma análise histopatológica seria necessária para comprovar a não ocorrência de lesões teciduais. Infelizmente, não foi possível realizar-se essa análise neste estudo.

Por outro lado, JOHNSTON et al (2016) sugerem que a resistência das aves à infecção por *Cryptococcus* spp. deve-se à eficiência do sistema imunológico desses animais em fagocitar e eliminar a levedura, impedindo seu crescimento intracelular, bem como a alta temperatura corporal, em torno de 42-44°C, que atua de forma complementar na proliferação da levedura no organismo. Todavia, estudos prévios comprovaram a sobrevivência de isolados de *C. neoformans* em temperaturas de 42°C (ŘEZANKA et al, 2018; BLOOM et al, 2019). Curiosamente, criptococose por *Cryptococcus* do complexo *gattii* foi relatada em aves da Ordem Psittaciformes (RASO et al, 2004; KROCKENBERGER et al, 2005) e em cacatua-de-gangue foi descrito um caso da doença por *C. neoformans* var. *grubii* (KROCKENBERGER et al, 2005).

Interessantemente, no presente estudo, todos os isolados de *P. flavescens*, *N. diffluens*, *F. magnum* e *N. randhawae* avaliados foram aptos a crescer e apresentaram viabilidade celular quando cultivados por um período de 20 dias em temperaturas de 37 °C, 42 °C e 50°C. Diferente de nossos resultados, Oliveira et al (2021) não evidenciaram crescimento a 37°C de isolados de *P. laurentii*, *N. liquefasciens*, *N. albidosimilis*, *N. albida* e *N. adeliensis* analisados em seu estudo.

Por outro lado, Brito et al (2019) relataram que 11 espécies de *Cryptococcus* não-*gattii*/não-*neoformans* oriundos de excretas de *Columba livia*, incluindo um isolado de *P. flavescens*, apresentaram crescimento nesta temperatura.

O comportamento instável de crescimento apresentado pode estar associado à dificuldade de adaptação em temperaturas elevadas, visto que as leveduras sofrem estresse oxidativo e alteram seu parâmetro cinético, como MEJÍA-BARAJAS et al (2017) demonstraram em seu estudo. Apesar disso, pode-se considerar as amostras como termotolerantes por se manterem viáveis durante o período do experimento.

Morfológicamente, observou-se que *P. flavescens*, *N. diffluens*, *F. magnum* e *N. randhawae* apresentaram-se como células leveduriformes em brotamento e capsulados. A produção de melanina não foi evidenciada quando cultivados em agar níger. Recentemente, Oliveira et al (2021) demonstraram que espécies de *Cryptococcus* não-*gattii*/não-*neoformans*, incluindo *P. laurentii*, *N. liquefasciens*, *N. albidosimilis*, *N. albida* e *N. adeliensis* podem expressar uma gama de fatores de virulência *in vitro*. Estes autores relataram a presença de capsula, formação de biofilme, produção de fosfolipase e hemolisina. A produção de melanina variou, com alguns isolados produzindo pequena ou nenhuma quantidade de melanina em agar níger. É comprovado que as espécies patogênicas do complexo *C. neoformans* e *C. gattii* expressam importantes fatores de virulência, como cápsula e melanina, que interferem com o sistema imunológico do hospedeiro. Além disso, é amplamente documentado que a capacidade de crescer à temperatura fisiológica humana é também um importante fator de virulência em *Cryptococcus* spp. (Zaragoza, 2019). Sendo assim, sugere-se que as espécies de *Cryptococcus* não comuns descritas nesta pesquisa tem potencial patogênico, uma vez que expressaram dois importantes fatores de virulência: cápsula e termotolerância. Contudo, outros estudos são requeridos para determinar a expressão de outros fatores de virulência nesses isolados fúngicos.

A criptococose por espécies não-*neoformans* e não-*gattii* são raras em humanos e animais. *P. laurentii* está entre os fungos potencialmente patogênicos e associado a diversos relatos de infecção invasiva em humanos (CHENG et al, 2001; ASANO et al, 2015; GUPTA et al, 2018; LONDERO et al, 2019; CANO et al, 2020; AL-OTAIBI et al, 2021; MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021). Entre as espécies atípicas de *Cryptococcus* relatadas em nosso estudo, *F. magnum* foi

descrito como causa de vulvovaginite em humanos por GHAJARI et al (2018) e isolada de um paciente pediátrico portador de leucemia linfoblástica aguda (KHAN et al, 2011). Adicionalmente, foi descrito um caso de otite externa crônica (KANO et al., 2004) e um relato de tumor em membro e linfonodo (POTH et al., 2010) causados por *F. magnum* em gatos.

N. diffluens normalmente está relacionado a casos de dermatites em humanos (SUGITA et al, 2003; KANTARCIOGLU et al, 2007; ZHANG et al, 2011) e *P. flavescens* pode levar à meningite (MORALES-LÓPEZ & GARCIA-EFFRON, 2021). Infecções causadas por *N. randhawai* não são descritas na literatura, apesar do seu potencial patogênico para imunocomprometidos (SYAKALIMA et al, 2019).

Conclusões

Este estudo é pioneiro ao relatar o isolamento de espécies de *Cryptococcus* não *neoformans* e não *gattii*, incluindo *P. flavescens*, *N. diffluens*, *F. magnum* e *N. randhawai* de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia* sem alterações clínicas. Todos os isolados expressam importantes fatores de virulência como cápsula e termotolerância, indicando seu potencial patogênico. Destaca-se a importância do *C. livia* como possível disseminador de patógenos fúngicos ocasionais ou emergentes. No entanto, outras pesquisas são necessárias para entender a patogenia e a relação parasito-hospedeiro dessas espécies no organismo de *C. livia*, bem como para determinar a expressão de outros fatores de virulência.

Referências

- ABOUTALEBIAN, S; MAHMOUDI, S; OKHOVAT, A; KHODAVAISY, S; MIRHENDI, H. Otomycosis Due to the Rare Fungi *Talaromyces purpurogenus*, *Naganishia albida* and *Filobasidium magnum*. **Mycopathologia**, v.185, n.3, p. 569-575, 2020.
- AL-OTAIBI H, ASADZADEH M, AHMAD S, AL-SWEIH N, JOSEPH L. Papiliotrema laurentii fungemia in a premature, very low-birth-weight neonate in Kuwait successfully treated with liposomal amphotericin B. **Journal of Medical Mycology**, v.31, n.2, p.101123. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1156523321000135>
- ARCHULETA, S; GHARAMTI, AA; SILLAU, S; CASTELLANOS, P; CHADALAWADA, S; MUNDO, W; BANDALI, M; OÑATE, J; MARTÍNEZ, E; CHASTAIN, D.B; DESANTO, K; SHAPIRO, L; SCHWARTZ, I.S; FRANCO-PAREDES, C; HENAO-MARTÍNEZ, A.F. Increased mortality associated with uncontrolled diabetes mellitus in patients with pulmonary cryptococcosis: a single US cohort study. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v.8, p.20499361211004367, 2021. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20499361211004367>
- ASANO, M; MIZUTANI, M; NAGAHARA, Y; INAGAKI, K; KARIYA, T; MASAMOTO, D; URAI, M; KANEKO, Y; OHNO, H; MIYAZAKI, Y; MIZUNO, M; ITO, Y. Successful treatment of *Cryptococcus laurentii* peritonitis in a patient on peritoneal dialysis. **Internal Medicine**, v.54, n.8, p. 941-4, 2015.
- BLOOM, A.L.M; JIN, R.M; LEIPHEIMER, J; BARD, J.E; YERGEAU, D; WOHLFERT, E.A; PANEPINTO, J.C. Thermotolerance in the pathogen *Cryptococcus neoformans* is linked to antigen masking via mRNA decay-dependent reprogramming. **Nature Communications**, v.10, n.1, p. 4950, 2019. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12907-x>
- BORZECKA, J; PIECUCH, A; KOKUREWICZ, T; LAVOIE, K.H; OGÓREK, R. Greater Mouse-Eared Bats (*Myotis myotis*) Hibernating in the Nietoperek Bat Reserve (Poland) as a Vector of Airborne Culturable Fungi. **Biology (Basel)**, v.10, n.7, p. 593, 2021. Available at: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/7/593>
- BRITO, M. O; BESSA, M.A.S; MENEZES, R.P; RÖDER, D.V.D.B; PENATTI, M.P.A; PIMENTA, J.P; AGUIAR, P.A.D.F; PEDROSO, R.S. Isolation of *Cryptococcus* species from the external environments of hospital and academic areas. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v.13, p.545-553, 2019. Available at: <https://jidc.org/index.php/journal/article/view/32058990>
- CANO, E.J; YETMAR, Z.A; RAZONABLE, R.R. *Cryptococcus* Species Other Than *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*: Are They Clinically Significant? **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n.12, p.ofaa527, 2020. Available at: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/12/ofaa527/5942614>

CANÓNICO-GONZÁLEZ, Y; ADAME-RODRÍGUEZ, J.M; MERCADO-HERNÁNDEZ, R; ARÉCHIGA-CARVAJAL, E.T. *Cryptococcus* spp. isolation from excreta of pigeons (*Columba livia*) in and around Monterrey, Mexico. **Springerplus**, v.2,p.632, 2013.

CHENG, M.F; CHIOU, C.C; LIU, Y.C; WANG, H.Z; HSIEH, K.S. *Cryptococcus laurentii* fungemia in a premature neonate. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, n.4, p.1608-1611, 2001. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JCM.39.4.1608-1611.2001>

DANESI, P; FALCARO, C; SCHMERTMANN, L.J; DE MIRANDA, L.H.M; KROCKENBERGER, M; MALIK, R. *Cryptococcus* in Wildlife and Free-Living Mammals. **Journal of Fungi (Basel)**, v.7, n.1, p. 29, 2021.

FARIA, R; NASCENTE, P.S; MEINERZ, A.R.M; CLEFF, M.B; ANTUNES, T.A; SILVEIRA, E.S; NOBRE, M.O; MEIRELES, M.C.A; MELLO, J.R.B. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]**, v. 43, n. 2, 2010.

FARRER, R.A; BORMAN, A.M; INKSTER, T; FISHER, M.C; JOHNSON, E.M; CUOMO, C.A. Genomic epidemiology of a *Cryptococcus neoformans* case cluster in Glasgow, Scotland, 2018. **Microb Genom**, v.7, n.3, p.mgen000537, 2021. doi: 10.1099/mgen.0.000537.

FERRER, C.; COLOM, F.; FRASES, S.; MULET, E.; ABAD, J. L.; ALIO, J. L. Detection and identification of fungal pathogens by PCR and by ITS2 and 5.8S ribosomal DNA typing in ocular infections. **Journal of Clinical Microbiology**, v.39, p. 2873-2879, 2001.

GHAJARI, A; LOTFALI, E; NOROUZI, M; ARAB-MAZAR, Z. First report of Vulvovaginitis due to *Cryptococcus magnus* in Iran. **Current Medical Mycology**, v.4, n.1, p.30-33, 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30186991/>

GHAREHBOLAGH, S.A.; NASIMI, M; AFSHARI, S.A.K; GHASEMI, Z; REZAIE, S. First case of superficial infection due to *Naganishia albida* (formerly *Cryptococcus albidus*) in Iran: A review of the literature. **Current Medical Mycology**, v.3, n.2, p.33-37, 2017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29354779/>

GUPTA, M; MISHRA, A.K; SINGH, S.K. *Cryptococcus laurentii* fungemia in a low birth weight preterm neonate: India. **Journal of Infection and Public Health**, v.11, n.6, p.896-897, 2018. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118300480>

HERKERT, P.F; HAGEN, F; PINHEIRO, R.L; MURO, M.D; MEIS, J.F; QUEIROZ-TELLES, F. Ecoepidemiology of *Cryptococcus gattii* in Developing Countries. **Journal of Fungi (Basel)**, v.3, n.4, p.62, 2017. Available at: <https://www.mdpi.com/2309-608X/3/4/62>

KAMARI, A; SEPAHVAND, A; MOHAMMADI, R. Isolation and molecular characterization of *Cryptococcus* species isolated from pigeon nests and Eucalyptus trees. **Current Medical Mycology**, v.3, n.2, p.20-25, 2017.

KANO, R; HOSAKA, S; HASEGAWA, A. First isolation of *Cryptococcus magnus* from a cat. **Mycopathologia**, v.157, n. 3, p.263-264, 2004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180152/>

KANTARCIOGLU, A.S.; BOEKHOUT, T.; DE HOOG, G.S.; THEELEN, B.; YÜCEL, A.; EKMEKCI, T.R.; FRIES, B.C.; IKEDA, R.; KOSLU, A.; ALTAS, K. Subcutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus diffluens* in a patient with sporotrichoid lesions case report, features of the case isolate and in vitro antifungal susceptibilities. **Medical Mycology**, v.45, p.173–181, 2007.

KHAN, Z.; MOKADDAS, E.; AHMAD, S.; BURHAMAH, M.H.A. Isolation of *Cryptococcus magnus* and *Cryptococcus chernovii* from nasal cavities of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, **Medical Mycology**, v.49, n.4, p. 439–443, 2011. Available at: <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.530696>

KROCKENBERGER, M; STALDER, K; MALIK, R; CANFIELD, P. Cryptococcosis in Australian Wildlife. **Microbiology Australia**. v26, n.2, p.69-73, 2005.

LABANHARE, L. L. & PERRELLI, M. A. S. Pombos urbanos: Biologia, Ecologia e métodos de controle populacional. **Multitemas**, n. 35, 2007.

LI, Y; FANG, L; CHANG, F.Q; XU, F.Z; ZHANG, Y.B. *Cryptococcus* infection with asymptomatic diffuse pulmonary disease in an immunocompetent patient: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, v.9, n.11, p. 2619-2626, 2021. Available at: <https://www.wjgnet.com/2307-8960/full/v9/i11/2619.htm>

LIU, Y; MA, S; WANG, X; XU, W; TANG, J. *Cryptococcus albidus* encephalitis in newly diagnosed HIV-patient and literature review. **Medical Mycology Case Reports**, v.3, p.8-10, 2013.

LIU, X. Z.; WANG, Q. M.; GÖKER, M.; GROENEWALD, M.; KACHALKIN, A. V.; LUMBSCH, H. T.; MILLANES, A. M.; WEDIN, M.; YURKOV, A. M.; BOEKHOUT, T; BAI, F. Y. Towards an integrated phylogenetic classification of the *Tremellomycetes*. **Studies in mycology**, v.81, p.85–147, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2015.12.001>

LONDERO, M. R.; ZANROSSO, C. D.; CORSO, L. L.; MICHELIN, L.; SOLDERA, J. Catheter-Related Infection Due to *Papiliotrema laurentii* in an Oncologic Patient: Case Report and Systematic Review. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.23, n.6, p.451–461, 2019.

MEJÍA-BARAJAS, J.A; MONTOYA-PÉREZ, R; SALGADO-GARCIGLIA, R; AGUILERA-AGUIRRE, L; CORTÉS-ROJO, C; MEJÍA-ZEPEDA, R; ARELLANO-PLAZA, M; SAAVEDRA-MOLINA, A. Oxidative stress and antioxidant response in a thermotolerant yeast. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.48, n.2, p.326-332, 2017.

MORALES-LÓPEZ, S.E. & GARCIA-EFFRON, G. Infections due to Rare *Cryptococcus* Species. A Literature Review. **Journal of Fungi**, v.7, p.279, 2021. Available at: <https://doi.org/10.3390/jof7040279>

MYERS, D; MCVANEY, B; HIGGINBOTHAM, Z. A case of disseminated *Cryptococcus* in an immunocompetent individual necessitating ventriculoperitoneal shunt. **Medical Mycology Case Reports**, v.32, p.53-55, 2021.

NAGORNAYA, S.S; BABICH, T.V; PODGORSKY, V.S; BEHARAV, A; NEVO, E; WASSER, S.P. Yeast interslope divergence in soils and plants of "Evolution Canyon", Lower Nahal Oren, Mount Carmel, Israel. **Israel Journal of Plant Sciences**, v.51, n.1, p.55-57, 2003.

NASCIMENTO, E; BARIÃO, P.H.G; KRESS, M.R.V.Z; VILAR, F.C; SANTANA, R.C; GASPAR, G.G; MARTINEZ, R. Cryptococcosis by *Cryptococcus neoformans*/*Cryptococcus gattii* Species Complexes in non-HIV-Infected Patients in Southeastern Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.54, p.e01692021, 2021. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8437442/>

OLIVARES, R.W.I; MORA, K.Q; BASS, L.G; MATAMOROS, V.C; ÁLVAREZ, P.P; HERRERA, F.D.R; CORTÉS, D.S.Z. First report of a subcutaneous infection by *Cryptococcus neoformans* (former *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*) in a cat in Costa Rica. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 4, p. 2535-2540, 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34185280/>

OLIVEIRA, L.S.S; PINTO, L.M; DE MEDEIROS, M.A.P; TOFFALETTI, D.L; TENOR, J.L; BARROS, T.F; NEVES, R.P; NETO, R.G.L; MILAN, E.P; PADOVAN, A.C.B; ROCHA, W.P.D.S; PERFECT, J.R; CHAVES, G.M. Comparison of *Cryptococcus gattii*/*neoformans* Species Complex to Related Genera (*Papiliotrema* and *Naganishia*) Reveal Variances in Virulence Associated Factors and Antifungal Susceptibility. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.11, p.642658, 2021. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.642658/full>

PEDROSO, R.S; FERREIRA, J.C; CANDIDO, R.C. The isolation and characterization of virulence factors of *Cryptococcus* spp. from saprophytic sources in the city of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil. **Microbiological Research**, v.164, p.221–227, 2009.

POTH, T.; SEIBOLD, M.; WERCKENTHIN, C.; HERMANN, W. First report of a *Cryptococcus magnus* infection in a cat, **Medical Mycology**, v.48, n.7, p.1000–1004, 2010. Available at: <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.489584>

PRAKASH, A; RANDHAWA, H.S; KHAN, Z.U; AHMAD, S; HAGEN, F; MEIS, J.F; CHOWDHARY, A. Environmental distribution of *Cryptococcus* species and some other yeast-like fungi in India. **Mycoses**, v.61, p.305-313, 2017.

RAGUPATHI, L. & REYNA, M. Case Report of *Cryptococcus albidus* Peritonitis in a Peritoneal Dialysis Patient and a Review of the Literature. **Peritoneal Dialysis International**, v.35, n.4, p.421-427, 2015. Available at: <https://journals.sagepub.com/doi/10.3747/pdi.2013.00134>

RAJASINGHAM, R.; SMITH, R.M.; PARK, B.J.; JARVIS, J.N.; GOVENDER, N.P.; CHILLER, T.M.; DENNING, D.W.; LOYSE, A.; BOULWARE, D.R. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 17, n. 8, p. 873-881, 2017.

RASO, T.F; WERTHER, K; MIRANDA, E.T; MENDES-GIANNINI, M.J. Cryptococcosis outbreak in psittacine birds in Brazil. **Medical Mycology**, v.42, n.4, p.355-362, 2004. Available at: <https://academic.oup.com/mmy/article/42/4/355/1053107>

ŘEZANKA, T.; KOLOUCHOVÁ, I.; GHARWALOVÁ, L.; DOLEŽALOVÁ, J.; NEDBALOVÁ, L; SIGLER, K. Sphingolipidomics of Thermotolerant Yeasts. **Lipids**, v.53, p.627-639, 2018. Available at: <https://doi.org/10.1002/lipd.12076>

RODRÍGUEZ-LEGUIZAMÓN, G; COQUE-BURGOS, E; ESPITIA-CASTRO, O; FIRACATIVE, C. Fatal fungaemia due to *Cryptococcus albidus* in an elderly diabetic woman presenting with pleural effusion. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 62, p.e34, 2020. Available at: <https://www.scielo.br/j/rimtsp/a/Jb5zBTqdMZmCB3LgV5VPz3h/?lang=en>

SIRAG, B; KHIDIR, E.S; DUMYATI, M; SINDI, B; ALSINNARI, M; FAIDAH, H; AHMED, A. *Cryptococcus neoformans* and Other Opportunistic *Cryptococcus* Species in Pigeon Dropping in Saudi Arabia: Identification and Characterization by DNA Sequencing. **Frontiers in Microbiology**, v.12, p.726203, 2021. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.726203/full>

SOLTANI, M; BAYAT, M; HASHEMI, S.J; ZIA, M; PESTECHIAN, N. Isolation of *Cryptococcus neoformans* and other opportunistic fungi from pigeon droppings. **Journal of Research in Medical Sciences**, v.18, n.1, p.56-60, 2013.

STADEN, R. The Staden sequence analysis package. **Molecular Biotechnology**, v.5, n.3, p. 233-241, 1996.

SUGITA, T; SAITO, M.; ITO, T.; KATO, Y.; TSUBOI, R.; TAKEUCHI, S.; NISHIKAWA, A. The Basidiomycetous Yeasts *Cryptococcus diffluens* and *C. liquefaciens* Colonize the Skin of Patients with Atopic Dermatitis. **Microbiology and Immunology**, 47: 945-950, 2003. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2003.tb03468.x>

SYAKALIMA, M; RAMATLA, T; LUBANZA, N. Opportunistic pathogenic fungi isolated from feces of feral pigeons in Mafikeng, North West Province of South Africa. **Veterinary World**, v.12, n.7, p.1066-1069, 2019. Available at: <http://www.veterinaryworld.org/Vol.12/July-2019/21.html>

TOIVONEN, A; ERIKSSON, M; FRIBERG, N; HAUTALA, T; KÄÄRIÄINEN, S; LEPPÄAHO-LAKKA, J; MIKKOLA, J; NIEMINEN, T; OKSI, J; SALONEN, J.H; SUOMALAINEN, P; VÄNTTINEN, M; JARVA, H; JÄÄSKELÄINEN, A.J. Clinical characteristics and evaluation of the incidence of cryptococcosis in Finland 2004-2018. **Infectious Diseases (London)**, v.53, n.9, p.684-690, 2021.

VERCELLI, C; PEANO, A; PIOVANO, G; CORONA, A; GAMBINO, G; RE, G. Diagnostic and therapeutic management of Cryptococcosis in a kitten with practical considerations to veterinary pediatric therapeutic approach. **Medical Mycology Case Reports**, v.32, p.61-63, 2021.

WHITE, T. J.; BRUNS, T.; LEE, S. J. W. T.; TAYLOR, J. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. **PCR protocols: a guide to methods and applications**, v.18, n.1, p.315-322, 1990.

YAN, Z; DENG, W; WANG, Y; LIU, Y; SUN, H; XIA, R; ZENG, W; GENG, J; CHEN, G; HE, X; XU, J; WU, C.L; MIAO, Y. Case Report: Malacoplakia Due to *E. coli* With *Cryptococcus albidus* Infection of a Transplanted Kidney in a Patient With Recurrent Urinary Tract Infection. **Frontiers of Medicine (Lausanne)**, v.8, p.721145, 2021. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.721145/full>

ZARAGOZA, O. Basic principles of the virulence of *Cryptococcus*. **Virulence**, v.10, n.1, p.490-501, 2019.

ZHANG, E.; TANAKA, T.; TAJIMA, M.; TSUBOI, R.; NISHIKAWA, A.; SUGITA, T. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. **Microbiology and Immunology**, v.55, p.625–632, 2011.

ZHAO, J; WENG, W; CHEN, C; ZHANG, J. The prevalence and mortality of cryptococcal meningitis in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v.40, n.12, p.2515-2523, 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34258688/>

5 Conclusões

- A criptococose possui um número maior de relatos em felinos domésticos, ferretes e coalas.

- A predominância em todas as espécies acometidas por criptococose é da forma pulmonar e neurológica da doença, porém os sinais clínicos inespecíficos dificultam o diagnóstico.

- Os países com maior número de relatos de criptococose em animais domésticos e silvestres são Austrália, Brasil, Canadá e Estados Unidos e o complexo *C. gattii* dos tipos VGI e VGII se destaca na casuística.

- Foi possível isolar a partir de cérebro, pulmão e intestino de *C. livia* espécies de *Cryptococcus* não *neoformans* e não *gattii*, as quais foram caracterizadas molecularmente como *P. flavescens*, *N. diffluens*, *F. magnum* e *N. randhawae*. Apesar do fungo estar presente nestes órgãos os animais não apresentavam sinais de criptococose;

- Macromorfolologicamente *P. flavescens* destaca-se pelo desenvolvimento de colônias de coloração creme, brilhantes e mucoides. *N. diffluens* e *F. magnum* apresentam colônias semelhantes à *P. flavescens*, porém com tendência a serem menos densas e de contorno irregular; enquanto o crescimento de colônias de coloração branco-acinzentadas, brilhantes e secas caracterizam o isolado de *N. randhawae*.

- Micromorfolologicamente todas as amostras possuem cápsula. Os isolados de *P. flavescens* e *F. magnum* apresentam cápsulas amplas e leveduras predominantemente alongadas; *N. diffluens* apresenta cápsulas menos proeminentes e leveduras arredondadas; e *N. randhawae* apresenta fina cápsula, porém com leveduras grandes e arredondadas.

- Todas as amostras apresentam fatores de virulência, incluindo a presença de cápsula e termotolerância, porém nenhuma é capaz de produzir melanina;

- *Columba livia* pode atuar na disseminação de espécies de *Cryptococcus* não-*neoformans* e não-*gatti* importantes em saúde pública;

-Diante dos fatos, faz-se necessária a criação de campanhas de conscientização junto à sociedade para evitar a disseminação e aproximação ainda maior desses animais nas regiões peridomiciliares e praças públicas os quais representam um risco à saúde da população humana e animais domésticos.

-Os dados demonstram que são necessários mais estudos sobre isolamento e o potencial patogênico dos fungos veiculados por esses animais.

Referências

- ALEGRE-GONZÁLEZ, D; HERRERA, S; BERNAL, J; SORIANO, A; BODRO, M. Disseminated *Cryptococcus neoformans* infection associated to COVID-19. **Medical Mycology Case Reports**, v.34, p.35-37, 2021.
- AL-OTAIBI, H; ASADZADEH, M; AHMAD, S; AL-SWEIH, N; JOSEPH, L. *Papiliotrema laurentii* fungemia in a premature, very low-birth-weight neonate in Kuwait successfully treated with liposomal amphotericin B, **Journal of Medical Mycology**, v.31, n.2, 2021.
- ANIMALU, C.; MAZUMDER, S.; CLEVELAND, K.O.; GELFAND, M.S. *Cryptococcus uniguttulatus* meningitis. **The American Journal of the Medical Sciences**, v.350, p.421–422, 2015.
- BANSHODANI, M.; MARUBAYASHI, S.; SHINTAKU, S.; MORIISHI, M.; TSUCHIYA, S.; OH DAN, H.; KAWANISHI, H. Isolated pulmonary cryptococcosis confused with lung tumor 5 years after kidney transplantation: a case report. **Transplantation Proceedings**, v. 51, p. 561-564, 2019.
- BARBOSA, A.T.F.; COLARES, F.A.; GUSMÃO, E.S.; BARROS, A.A.; CORDEIRO, C.G.; ANDRADE, M.C.T. Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 6, p. 476-480, 2006.
- BLOOM, A.L.M; JIN, R.M; LEIPHEIMER, J; BARD, J.E; YERGEAU, D; WOHLFERT, E.A; PANEPINTO, J.C. Thermotolerance in the pathogen *Cryptococcus neoformans* is linked to antigen masking via mRNA decay-dependent reprogramming. **Nature Communications**, v.10, n.1, p. 4950, 2019. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-12907-x>
- BOWLES, D.B.; FRY, D.R. Nasal cryptococcosis in two dogs in New Zealand. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 57, n. 1, p. 53-57, 2009.
- BRITO, R.L. ***Cryptococcus* spp. e ectoparasitos associados a pombos (*Columba livia*) em hospitais, escolas, praças, igrejas e prédios antigos na cidade de Salvador, Bahia**. 2017. 93f. Tese (Doutorado em Ciência Animal nos Trópicos)- Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2017.
- CHIME, C.; ISHAK, C.; KUMAR, K.; KAMAL, M.; KRISHNA, S.; KELLY, P.; CHILIMURI, S. Cryptococcal Meningitis in a HIV Seronegative Patient: A Rare Complication of Cerebrospinal Fluid Leak Detected with a New Cisternographic Technique. **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 1, p.1-5, 2019.
- COSTA, M. C.; DE SÁ, N. P; JOHANN, S.; SANTOS, D. A. Social, environmental and microbiologic aspects of endemic mycoses in Brazil. **New microbes and new infections**, v. 29, p. 100496, 2019.

DA PAZ, G.S; ADORNO, B.M.V; RICHINI-PEREIRA, V.B; BOSCO, S.M.G; LANGONI, H. Infection by *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus* spp. and *Paracoccidioides brasiliensis* in bats collected in urban areas. **Transboundary and Emerging Diseases**, v.65, n.6, p.1797-1805, 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30296014/>

FARIA, R.O.; NASCENTE, P.S.; MEINERZ, A.R.M.; CLEFF, M.B.; ANTUNES, T.A.; SILVEIRA, E.S.; NOBRE, M.O.; MEIRELES, M.C.A.; MELLO, J.R.B. Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em excretas de pombos na Cidade de Pelotas, Estado do Rio Grande do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n. 2, p. 198-200, 2010.

GAZZONI, Alexandra Flávia; PEGAS, Karla Lais; SEVERO, Luiz Carlos. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 1, p. 76-78, 2008.

GHADERI, Z; EIDI, S; RAZMYAR, J. High Prevalence of *Cryptococcus neoformans* and Isolation of Other Opportunistic Fungi From Pigeon (*Columba livia*) Droppings in Northeast Iran. **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v.33, n.4, p.335-339, 2019.

GHAJARI A, LOTFALI E, NOROUZI M, ARAB-MAZAR Z. First report of Vulvovaginitis due to *Cryptococcus magnus* in Iran. **Current Medical Mycology**, v.4, n.1, p.30-33, 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6101150/>

GHANEM, H.; SIVASUBRAMANIAN, G. "*Cryptococcus neoformans* Meningoencephalitis in an Immunocompetent Patient after COVID-19 Infection", **Case Reports in Infectious Diseases**, v. 2021, Article ID 5597473, 3 pages, 2021. Available at: <https://doi.org/10.1155/2021/5597473>

HADANO, Y.; YOSHII, H.; HAYASHI, M.; OONO, H.; TANAKA, R. Case report: A rare case report of central line-associated bloodstream infection caused by *Cryptococcus arboriformis*. **Internal Medicine**, v.54, p.1141–1143, 2015.

HU, M; CHAI, S; LEI, W; LIAO, K; ZHANG, R. Mediastinal Small Cell Carcinoma with Primary Cutaneous Cryptococcosis: A Rare Case Report. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, p.3693-3697, 2021. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34526789/>

HUSSEIN, M; HAQ, I.U; HAMEED, M; ALABBAS, A; HADI, H.A; ELARABI, A; AL-BOZOM, I. Isolated pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease treated with infliximab: A case report and literature review. **Respirology Case Reports**, v.33, p.101459, 2021. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213007121001210>

IM, H.; CHAE, J.D.; YOO, M.; LEE, S.-Y.; SONG, E.J.; SUNG, S.-A.; HWANG, Y.H.; SHIN, J.H.; CHO, Y.-U. First case of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis-Related peritonitis caused by *Cryptococcus arboriformis*. **Annals of Laboratory Medicine**, v.34, p.328–331, 2014.

JOHN, M; NORSWORTHY, S; RICHARDS, L. Cutaneous lesions in the setting of disseminated *Cryptococcus neoformans* infection. **Southern African Journal of HIV Medicine**, v.22, n.1, p.1315, 2021.

JOHNSTON, S.; VOELZ, K.; MAY, R. *Cryptococcus neoformans* Thermotolerance to Avian Body Temperature Is Sufficient For Extracellular Growth But Not Intracellular Survival In Macrophages. **Scientific Reports**, v.6, p. 20977, 2016.

KANO, R; HOSAKA, S; HASEGAWA, A. First isolation of *Cryptococcus magnus* from a cat. **Mycopathologia**, v.157, n.3, p. 263-4, 2004. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15180152/>

KANO, R; KITAGAWA, M; OOTA, S; OOSUMI, T; MURAKAMI, Y; TOKURIKI, M; HASEGAWA, A. First case of feline systemic *Cryptococcus albidus* infection. **Medical Mycology**, v.46, n.1, p. 75-77, 2008.

KANTARCIOGLU, A.S.; BOEKHOUT, T.; DE HOOG, G.S.; THEELEN, B.; YÜCEL, A.; EKMEKCI, T.R.; FRIES, B.C.; IKEDA, R.; KOSLU, A.; ALTAS, K. Subcutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus diffluens* in a patient with sporotrichoid lesions case report, features of the case isolate and in vitro antifungal susceptibilities. **Medical Mycology**, v.45, p.173–181, 2007.

KHAN, Z.; MOKADDAS, E.; AHMAD, S.; BURHAMAH, M.H.A. Isolation of *Cryptococcus magnus* and *Cryptococcus chernovii* from nasal cavities of pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. **Medical Mycology**, v.49, p.439–443, 2011.

KON, A.S.; GRUMACH, A.S.; COLOMBO, A.L.; PENALVA, A.C.O.; WANKE, B.; TELLES, F.Q.; SEVERO, L.C.; ARANHA, L.F.; LAZÉRA, M.S.; RESENDE, M.R.; SALMITO, M.A.; SHIKANAI-YASUDA, M.A.; MORETTI, M.L.; FERREIRA, M.S.; SILVA-VERGARA, M.L.; ANDRADE, N.M.P.; TRABASSO, P.; MENDES, R.P.; MARTINEZ, R.; PONZIO, V. Consenso em Criptococose – 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008.

KORDOSSIS, T.; AVLAMI, A.; VELEGRAKI, A.; STEFANO, I.; GEORGAKOPOULOS, G.; PAPALAMBROU, C.; LEGAKIS, N.J. First report of *Cryptococcus laurentii* meningitis and a fatal case of *Cryptococcus albidus* cryptococcaemia in AIDS patients. **Medical Mycology**, v.36, p.335–339, 1998.

KROCKENBERGER, M; STALDER, K; MALIK, R; CANFIELD, P. Cryptococcosis in Australian Wildlife. **Microbiology Australia**. v.26, n.69,2005. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069395/>

KWON-CHUNG, K.J. A new genus, *Filobasidiella*, the perfect state of *Cryptococcus neoformans*. **Mycologia**. v.67, n.6, p.1197-1200, 1975.

KWON-CHUNG, K.J. A New Species of *Filobasidiella*, The Sexual State of *Cryptococcus Neoformans* B and C Serotypes. **Mycologia**, v.68, n.4, p.942-946, 1976a.

KWON-CHUNG, K.J. Morphogenesis of *Filobasidiella neoformans*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans*. **Mycologia**. v.68, n.4, p.821-833, 1976b.

KWON-CHUNG, K.J.; POLACHECK, I.; BENNETT, J.E. Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotypes A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotypes B and C). **Journal of Clinical Microbiology**, v.15, n.3, p.535-537, 1982.

KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E.; WICKES, B.L.; MEYER, W.; CUOMO, C.A.; WOLLENBURG, K.R.; BICANIC, T.A.; CASTAÑEDA, E.; CHANG, Y.C.; CHEN, J.; COGLIATI, M.; DROMER, F.; ELLIS, D.; FILLER, S.G.; FISHER, M.C.; HARRISON, T.S.; HOLLAND, S.M.; KOHNO, S.; KRONSTAD, J.W.; LAZERA, M.; LEVITZ, S.M.; LIONAKIS, M.S.; MAY, R.C.; NGAMSKULRONGROJ, P.; PAPPAS, P.G.; PERFECT, J.R.; RICKERTS, V.; SORRELL, T.C.; WALSH, T.J.; WILLIAMSON, P.R.; XU, J.; ZELAZNY, A.M.; CASADEVALL, A. The Case for Adopting the "Species Complex" Nomenclature for the Etiologic Agents of Cryptococcosis. **MSphere**, v.2, n.1, p. e00357-16, 2017.

LI, Y. FANG, W.; JIANG, W.; HAGEN, F.; LIU, J.; ZHANG, L.; HONG, N.; ZHU, Y.; XU, X.; LEI, X.; DENG, D.; XU, J.; LIAO, W.; BOEKHOUT, T.; CHEN, M.; PAN, W. Cryptococcosis in patients with diabetes mellitus II in mainland China: 1993- 2015. **Mycoses**, v. 60, p. 706-713, 2017.

LI, Y; FANG, L; CHANG, F.Q; XU, F.Z; ZHANG, Y.B. *Cryptococcus* infection with asymptomatic diffuse pulmonary disease in an immunocompetent patient: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, v.9, n.11, p. 2619-2626, 2021.

LIMA, C.T.; KLAFKE, G.B.; XAVIER, M.O. *Cryptococcus* spp. em excretas de Columba livia (pombos domésticos) provenientes de um hospital universitário no Sul do Brasil. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 82, p. 1-4, 2015.

MAZIARZ, E.K.; PERFECT, J.R. Cryptococcosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, p. 179-206, 2016.

MCCURDY, L. H. & MORROW, J. D. Infections due to non-*neoformans* cryptococcal species. **Comprehensive Therapy**, v.29, n.2-3, p.95–101, 2003.

MCCURDY, L.H. & MORROW, J.D. Ventriculitis due to *Cryptococcus uniguttulatus*. **Southern Medical Journal**, v.94, p.65–66, 2001.

MESQUITA, A.L; COUTINHO, J.V.S.C; FILHO, L.A.F; MARQUES, S.M; BORGES, M.A.S.B. Cranial Base Pachymeningitis in Children: Beyond Tuberculosis. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v.1, n.1, 2022. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35027513/>

MICELI, M. H.; DÍAZ, J. A.; LEE, S. A. Emerging opportunistic yeast infections. **The Lancet infectious diseases**, v.11, n.2, p.142-151, 2011.

MORAES, G.Y.B.; RODRIGUES, A.G.; MORAES, T.I. Fisiopatologia da criptococose em pacientes com HIV/AIDS e o papel do biomédico. **Revista Saúde em Foco**, v.10, p. 308-318, 2018.

MORALES-LÓPEZ, S.E. & GARCIA-EFFRON, G. Infections due to Rare *Cryptococcus* Species. A Literature Review. **Journal of Fungi**, v.7, p.279, 2021. Available at: <https://doi.org/10.3390/jof7040279>

NELLES, R; BRITTON, S;JOHN, G.T; DENARO, C. Parkinsonism and prolonged cognitive decline as a manifestation of cryptococcal meningitis in a renal transplant patient. **BMJ Case Reports**, v.15, n.1, p. e245788, 2022. Available at: <https://casereports.bmj.com/content/15/1/e245788>

NOWICKA, J.; NAWROT, U.; HAUS, O.; KULICZKOWSKI, K.; FONTEYNE, P.A.; NOLARD, N. *Cryptococcus curvatus* in peritoneal fluid of gastric lymphoma patient with complex chromosome aberrations—Case report. **Medical Mycology**, v.14, p.285–287, 2006.

NWEZE. E.I; KECHIA, F.A; DIBUA, U.E; EZE, C; ONOJA, U.S. Isolation of *Cryptococcus neoformans* from environmental samples collected in Southeastern Nigeria. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v.57, n.4, p. 295-298, 2015. Available at: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000400004>

OLIVEIRA, R. P.; DELVAUX, J. C.; MIGUEL, P. S.; JARDIM, V. P.; JUNIOR, N. P. D. Ocorrência de pombos (*Columba livia*) e excretas em locais considerados potencialmente de risco para criptococose. **Veterinária Notícias**, p.33-46, 2017.

PARK, J.; CHO, S.; YOUN, S.; BAK, Y.; YU, Y.; KIM, Y.K. Epidemiological Characterization of Opportunistic Mycoses between the Years 2006 and 2010 in Korea. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 26, n. 1, p. 145-150, 2016.

PEREIRA, T.C; RB-SILVA, R; SOARES, R.F; DOMINGUES, N; MARIZ, J. Case Report: Cryptococcal meningitis in Hodgkin's Lymphoma patient receiving brentuximab-vedotin therapy. **F1000Research**. v.9, p.687, 2020. Available at: <https://f1000research.com/articles/9-687>

POTH, T; SEIBOLD, M; WERCKENTHIN, C; HERMANNNS, W. First report of a *Cryptococcus magnus* infection in a cat. **Medical Mycology**, v.48, n.7, p. 1000-4, 2010. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20513171/>

RASO, T.F.; WERTHER, K.; MIRANDA, E. T.; MENDES-GIANNINI, M.J.S. Cryptococcosis outbreak in psittacine birds in Brazil. **Medical Mycology**, v. 42, p. 355-362, 2004.

RAJASINGHAM, R.; SMITH, R.M.; PARK, B.J.; JARVIS, J.N.; GOVENDER, N.P.; CHILLER, T.M.; DENNING, D.W.; LOYSE, A.; BOULWARE, D.R. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 17, n. 8, p. 873-881, 2017.

REIS, P.S.B.; FRANCO, D.Q.S.; SOUSA, H.R.; TORRES, M.L.M. Leptomeningite e pneumonia por *Cryptococcus* spp. em felino: relato de caso. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 1, n. 1, p. 49-60, 2019.

ŘEZANKA, T.; KOLOUCHOVÁ, I.; GHARWALOVÁ, L.; DOLEŽALOVÁ, J.; NEDBALOVÁ, L.; SIGLER, K. Sphingolipidomics of Thermotolerant Yeasts. **Lipids**, v.53, p.627-639, 2018. <https://doi.org/10.1002/lipd.12076>

RIBEIRO, C.L. Criptococose e pombos urbanos (*Columba livia*): uma reflexão social, ambiental e de políticas públicas. **Multitemas**, p. 205-222, 2019.

RIMEK, D.; HAASE, G.; LU, A.; CASPER, J.; PODBIELSKI, A. First report of a case of meningitis caused by *Cryptococcus adeliensis* in a patient with acute myeloid leukemia. **Journal of Clinical Microbiology**, v.42, p.481–483, 2004.

ROSARIO, I; ACOSTA, B; COLOM, M.F. La paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus* spp [Pigeons and other birds as a reservoir for *Cryptococcus* spp]. **Revista Iberoamericana de Micología**, v.25, n.1, p. S13-8, 2008. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130140608700202>

SACCO, A.G., BERGMANN, F.B. & RUI, A.M. Bird assemblages in the urban area in the city of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. **Biota Neotropica**, v. 13, n. 2, p. 153-162, 2013.

SIVARAJ, V.; KULASEGARAM, R.; RICKABY, W.; DWYER, E. Rare presentation of cutaneous cryptococcosis in advanced HIV. **BMJ Case Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-3, 2018.

SOUZA, N.P.; VALIATTI, T.B.; NOVAIS, V.P.; ROMÃO, N.F.; SOBRAL, F.O.S. Avaliação De *Cryptococcus* Neoformans Em Excretas De Pombos (*Columba Livia*) No Perímetro Urbano Do Município De Ji-paraná, Rondônia, Brasil. **Saúde (Santa Maria)**, v. 44, n. 3, p. 1-7, 2018.

SRIKANTA, D.; SANTIAGO-TIRADO, F.H.; DOERING, T.L. *Cryptococcus* neoformans: Historical curiosity to modern pathogen. **Yeast Author Manuscript**, v. 31, n. 2, p. 47-60, 2014.

TAKADA-OWADA, A; FUCHIZAWA, H; KIJIMA, T; ISHIKAWA, M; TAKAOKA, M; NOZAWA, Y; NAKAZATO, Y; KAMAI, T; ISHIDA, K. Cryptococcal Prostatitis Forming Caseous and Suppurative Granulomas Diagnosed by Needle Biopsy: A Case Report. **International Journal of Surgical Pathology**, Dec 31, p.10668969211070170, 2021.

TING, D.S.J.; BIGNARDI, G.; KOERNER, R.; IRION, L.D.; JOHNSON, E.; MORGAN, S.J.; GHOSH, S. Polymicrobial keratitis with *Cryptococcus curvatus*, *Candida parapsilosis*, and *Stenotrophomonas maltophilia* after penetrating keratoplasty: A Rare Case Report With Literature Review. **Eye Contact Lens**, v. 45, n. 2, p. e5-e10, 2019.

TOPLIS, B.; BOSCH, C.; SCHWARTZ, I. S.; KENYON, C.; BOEKHOUT, T.; PERFECT, J. R.; BOTHA, A. The virulence factor urease and its unexplored role in the metabolism of *Cryptococcus neoformans*. **FEMS yeast research**, v.20, n.4, p. foaa031, 2020.

YANG, C; BIAN, Z; BLECHERT, O; DENG, F; CHEN, H; LI, Y; YANG, Y; CHEN, M; ZHAN, P. High Prevalence of HIV-Related Cryptococcosis and Increased Resistance to Fluconazole of the *Cryptococcus neoformans* Complex in Jiangxi Province, South Central China. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v.11, p. 723251, 2021. doi: 10.3389/fcimb.2021.723251.

VECHI, H.T.; THEODORO, R.C.; OLIVEIRA, A.L.; GOMES, R.M.O.S.; SOARES, R.D.A.; FREIRE, M.G.; BAY, M.B. Invasive fungal infection by *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* with bone marrow and meningeal involvement in a HIV infected patient: a case report. **BMC Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 220-228, 2019.

Anexos

Número: 61235-2

Data da Emissão: 12/07/2019 08:07:42

Data da Revalidação*: 10/03/2019

De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.

Dados do titular

SISBIO

Nome: Carolina Caetano dos Santos

CPF: 029.070.440-52

Título do Projeto: Levantamento microbiológico e parasitológico em pombos (Columba livia) da cidade de Pelotas

Nome da Instituição: Universidade Federal de Pelotas

CNPJ: 92.242.080/0001-00

Cronograma de atividades

#	Descrição da atividade	Início (mês/ano)	Fim (mês/ano)
1	Captura e coleta de amostras	11/2017	02/2019
2	Análise dos dados	11/2017	02/2019
3	Análise histopatológica	11/2017	02/2019
4	Cultivo in vitro	11/2017	02/2019
5	Análise de dados	07/2019	02/2022
6	Processamento de amostras	07/2019	02/2022
7	Coleta de espécimes	07/2019	02/2022

Equipe

#	Nome	Função	CPF	Nacionalidade
1	Nara Amélia da Rosa Farias	Coordenadora do Projeto	259.252.370-72	Brasileira
2	Paulo Roberto Silveira dos Santos	Captura e coleta de amostras	200.226.540-20	Brasileira
3	Sara Patron da Motta	Captura e coleta de amostras/ Processamento	023.997.610-06	Brasileira
4	Bruna Baccega	Captura e coleta de amostras/ Processamento	018.614.110-65	Brasileira
5	MIRIAN PINHEIRO BRUNI	Processamento de amostras	020.559.600-24	Brasileira
6	Luciana Siqueira Silveira dos Santos	Captura e coleta de amostras	007.495.820-81	Brasileira
7	Hugo Leonardo da Cunha Amaral	Captura e coleta de amostras	006.342.680-31	Brasileira
8	Carolina dos Santos Bermann	Coleta de espécimes e processamento de amostras	035.252.240-28	Brasileira
9	Kimberly Tuane da Silveira Teixeira	Coleta de espécimes e processamento de amostras	022.408.290-60	Brasileira
10	Ariane real Lansini	Coleta de espécimes e processamento de amostras	030.949.210-60	Brasileira
11	Tainá Ança Evaristo Mendes Cardoso	Coleta de espécimes e processamento de amostras	036.461.990-24	Brasileira
12	Daniela Isabel Brayer Pereira	Coleta de espécimes e processamento de amostras	571.019.730-00	Brasileira
13	Natália Soares Martins	Coleta de espécimes e processamento de amostras	030.889.700-54	Brasileira

Número: 61235-2

Data da Emissão: 12/07/2019 08:07:42

Data da Revalidação*: 10/03/2019

De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.

Dados do titular



Nome: Carolina Caetano dos Santos

CPF: 029.070.440-52

Título do Projeto: Levantamento microbiológico e parasitológico em pombos (Columba livia) da cidade de Pelotas

Nome da Instituição: Universidade Federal de Pelotas CNPJ: 92.242.080/0001-00 **Observações e ressalvas**

1	A autorização não eximirá o pesquisador da necessidade de obter outras anuências, como: I) do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador quando as atividades forem realizadas em área de domínio privado ou dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso; II) da comunidade indígena envolvida, ouvido o órgão indigenista oficial, quando as atividades de pesquisa forem executadas em terra indígena; III) do Conselho de Defesa Nacional, quando as atividades de pesquisa forem executadas em área indispensável à segurança nacional; IV) da autoridade marítima, quando as atividades de pesquisa forem executadas em águas jurisdicionais brasileiras; V) do Departamento Nacional da Produção Mineral, quando a pesquisa visar a exploração de depósitos fossilíferos ou a extração de espécimes fósseis; VI) do órgão gestor da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, dentre outras.
2	Em caso de pesquisa em UNIDADE DE CONSERVAÇÃO, o pesquisador titular desta autorização deverá contactar a administração da unidade a fim de CONFIRMAR AS DATAS das expedições, as condições para realização das coletas e de uso da infraestrutura da unidade.
3	O titular de autorização ou de licença permanente, assim como os membros de sua equipe, quando da violação da legislação vigente, ou quando da inadequação, omissão ou falsa descrição de informações relevantes que subsidiaram a expedição do ato, poderá, mediante decisão motivada, ter a autorização ou licença suspensa ou revogada pelo ICMBio, nos termos da legislação brasileira em vigor.
4	Este documento somente poderá ser utilizado para os fins previstos na Instrução Normativa ICMBio nº 03/2014 ou na Instrução Normativa ICMBio nº 10/2010, no que especifica esta Autorização, não podendo ser utilizado para fins comerciais, industriais ou esportivos. O material biológico coletado deverá ser utilizado para atividades científicas ou didáticas no âmbito do ensino superior.
5	As atividades de campo exercidas por pessoa natural ou jurídica estrangeira, em todo o território nacional, que impliquem o deslocamento de recursos humanos e materiais, tendo por objeto coletar dados, materiais, espécimes biológicos e minerais, peças integrantes da cultura nativa e cultura popular, presente e passada, obtidos por meio de recursos e técnicas que se destinem ao estudo, à difusão ou à pesquisa, estão sujeitas a autorização do Ministério de Ciência e Tecnologia.
6	O titular de licença ou autorização e os membros da sua equipe deverão optar por métodos de coleta e instrumentos de captura direcionados, sempre que possível, ao grupo taxonômico de interesse, evitando a morte ou dano significativo a outros grupos; e empregar esforço de coleta ou captura que não comprometa a viabilidade de populações do grupo taxonômico de interesse em condição in situ.
7	Esta autorização NÃO exige o pesquisador titular e os membros de sua equipe da necessidade de obter as anuências previstas em outros instrumentos legais, bem como do consentimento do responsável pela área, pública ou privada, onde será realizada a atividade, inclusive do órgão gestor de terra indígena (FUNAI), da unidade de conservação estadual, distrital ou municipal, ou do proprietário, arrendatário, posseiro ou morador de área dentro dos limites de unidade de conservação federal cujo processo de regularização fundiária encontra-se em curso.
8	Este documento não dispensa o cumprimento da legislação que dispõe sobre acesso a componente do patrimônio genético existente no território nacional, na plataforma continental e na zona econômica exclusiva, ou ao conhecimento tradicional associado ao patrimônio genético, para fins de pesquisa científica, bioprospecção e desenvolvimento tecnológico. Veja maiores informações em www.mma.gov.br/cgen .

Locais onde as atividades de campo serão executadas

#	Descrição do local	Município-UF	Bioma	Caverna?	Tipo
1	Zona rural	Pelotas-RS	Pampa	Não	Fora de UC Federal
2	Regiões urbanas de Pelotas	Pelotas-RS	Pampa	Não	Fora de UC Federal

Número: 61235-2

Data da Emissão: 12/07/2019 08:07:42

Data da Revalidação*: 10/03/2019

De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.

Dados do titular



Nome: Carolina Caetano dos Santos

CPF: 029.070.440-52

Título do Projeto: Levantamento microbiológico e parasitológico em pombos (Columba livia) da cidade de Pelotas

Nome da Instituição: Universidade Federal de Pelotas

CNPJ: 92.242.080/0001-00

Atividades X Táxons

#	Atividade	Táxon	Qtde.
1	Coleta/transporte de amostras biológicas ex situ	Columba livia	-
2	Captura de animais silvestres in situ	Columba livia	-
3	Coleta/transporte de amostras biológicas in situ	Columba livia	-
4	Coleta/transporte de espécimes da fauna silvestre in situ	Columba livia	100

Materiais e Métodos

#	Tipo de Método (Grupo taxonômico)	Materiais
1	Amostras biológicas (Aves)	Fragmento de tecido/órgão, Outras amostras biológicas(secreção oral), Sangue, Fezes, Ectoparasita
2	Método de captura/coleta (Aves)	Rede de neblina, Outros métodos de captura/coleta(Coleta manual em ninhos e tarrafa), Puçá
3	Método de marcação (Aves)	Anilha

Destino do material biológico coletado

#	Nome local destino	Tipo destino
1	Universidade Federal de Pelotas	Laboratório
2	Universidade Federal de Pelotas	Laboratório

Número: 61235-2

Data da Emissão: 12/07/2019 08:07:42

Data da Revalidação*: 10/03/2019

De acordo com o art. 28 da IN 03/2014, esta autorização tem prazo de validade equivalente ao previsto no cronograma de atividades do projeto, mas deverá ser revalidada anualmente mediante a apresentação do relatório de atividades a ser enviado por meio do Sisbio no prazo de até 30 dias a contar da data do aniversário de sua emissão.

Dados do titular

Nome: Carolina Caetano dos Santos

SISBIO

CPF: 029.070.440-52

Título do Projeto: Levantamento microbiológico e parasitológico em pombos (Columba livia) da cidade de Pelotas

Nome da Instituição: Universidade Federal de Pelotas

CNPJ: 92.242.080/0001-00

Registro de coleta imprevista de material biológico

De acordo com a Instrução Normativa nº03/2014, a coleta imprevista de material biológico ou de substrato não contemplado na autorização ou na licença permanente deverá ser anotada na mesma, em campo específico, por ocasião da coleta, devendo esta coleta imprevista ser comunicada por meio do relatório de atividades. O transporte do material biológico ou do substrato deverá ser acompanhado da autorização ou da licença permanente com a devida anotação. O material biológico coletado de forma imprevista, deverá ser destinado à instituição científica e, depositado, preferencialmente, em coleção biológica científica registrada no Cadastro Nacional de Coleções Biológicas (CCBIO).

Táxon*	Qtde.	Tipo de Amostra	Qtde.	Data

* Identificar o espécime do nível taxonômico possível.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
PELOTAS

PARECER Nº 60/2018/CEEA/REITORIA
PROCESSO Nº 23110.012860/2018-81
INTERESSADO: NARA AMELIA DA ROSA FARIAS

Pelotas, 15 de maio de 2018

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada “Fauna parasitária de Columba livia (GMELIN, 1789) (Aves: Columbidae) capturados no município de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil” registrada com o nº 23110.012860/2018-81, sob a responsabilidade de Nara Amélia da Rosa Farias - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) – encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer FAVORÁVEL a sua execução pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 07/05/2018.

Finalidade	(X) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	15/05/2018 a 31/03/2020
Espécie/linhagem/raça	Columba livia
Nº de animais	384
Idade	Jovens e Adultos
Sexo	Machos e Fêmeas
Origem	Praças públicas e prédios públicos e privados da área urbana de Pelotas/RS
Nº Sisbio	61235-1
Método de captura	Adultos serão capturados com auxílio de rede de neblina, enquanto que os jovens serão capturados manualmente dos ninhos

https://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=172290&infra_sistema=100000100&17/05/2018 SEI/UFPel - 0143750 - Parecer

Código para cadastro nº CEEA 12860-2018

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA



Documento assinado eletronicamente por ANELIZE DE OLIVEIRA CAMPELLO FELIX , Médico Veterinário, em 15/05/2018, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [h p://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](http://p://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador 0143750 e o código CRC F4601F38.

https://sei.ufpel.edu.br/sei/controlador.php?acao=documento_imprimir_web&acao_origem=arvore_visualizar&id_documento=172290&infra_sistema=100000100&