

CRIOCOCOSE CANINA: RELATO DE CASO

*Autora: Isabela Mota de Oliveira, graduada pela Universidade de Uberaba.
Orientadora: Prof(a). Dra. Isabel Rodrigues Rosado, Universidade de Uberaba.
Motaisabela285@gmail.com*

RESUMO

A criptococose é uma doença infecciosa, sistêmica, oportunista, de distribuição mundial, cujo agente etiológico é uma levedura encapsulada do gênero *Cryptococcus*. As duas principais espécies de importância para clínica de cães e gatos são *C. neoformans* encontrada em excretas de aves e *C. gatii* presente em troncos e restos vegetais de eucaliptos. A infecção é adquirida por inalação de propágulos do ambiente, que desenvolvem a doença em pacientes imunocomprometidos ou com comorbidades. Não há predileção sexual, mas ocorre com mais frequência em cães de grande porte a partir de quatro anos de idade. O presente trabalho objetivou relatar o caso de uma cadela, sem raça definida, de quatro anos de idade, castrada, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de aumento de volume em ponte nasal e espirros frequentes com dois dias de evolução. A citologia dos nódulos por punção aspirativa por agulha fina confirmou o diagnóstico de criptococose. Prescreveu-se tratamento com itraconazol, mas o animal apresentou rápida piora do quadro com envolvimento de sistema nervoso central e veio a óbito posteriormente. A disseminação da criptococose para esse sistema é bastante comum, sendo 52% dos casos com acometimento do trato respiratório e SNC, simultaneamente. O tratamento com itraconazol nessa situação não é o mais eficaz para a regressão da doença devido à instabilidade da formulação, insuficiente concentração plasmática e baixa penetração de barreira hematocefálica. Concluiu-se que a citologia é um bom método confirmatório e o uso de itraconazol no protocolo terapêutico do animal não foi o mais satisfatório, devendo ser substituído por fluconazol ou anfotericina B. O prognóstico nem sempre é favorável, principalmente se houver acometimento em sistema nervoso central.

Palavras chaves: meningoencefalite fúngica; anfotericina B; fluconazol.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an infectious, systemic, opportunistic disease, with worldwide distribution whose etiologic agent is an encapsulated yeast of the genus *Cryptococcus*. The two main species of importance for the clinical practice of dogs and cats are *C. neoformans*, found in bird excreta, and *C. gatii*, present in trunks and plant debris of eucalypts. Infection is acquired by inhaling propagules of the fungus from the environment, which develop the disease in immunocompromised patients or patients who have comorbidities. There is no gender predilection, but it occurs more often in large dogs with four years or more. The present study aimed to describe a neutered mixed-breed four-year-old female canine, treated at the Veterinary Hospital of Uberaba with a history of swelling in the nasal bridge and frequent sneezing with two days of evolution. Fine-needle aspiration cytology of the nodules confirmed the diagnosis of cryptococcosis. Treatment with itraconazole was prescribed, but the animal showed a rapid worsening of the condition with involvement of the central nervous system and eventually passed away. The spread of cryptococcosis to this system is quite common, with 52% of cases affecting the respiratory tract and CNS simultaneously. Treatment with itraconazole in this situation is not the most effective for disease regression due to formulation instability, insufficient plasma concentration and low blood-brain barrier penetration. It was concluded that cytology is a good confirmatory method and the use of itraconazole in the animal's therapeutic protocol was not the most satisfactory, and should be replaced by fluconazole or amphotericin B. The prognosis is not always favorable, especially if there is involvement of the central nervous system.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Perfil hematológico de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. Exame realizado no dia 13 outubro de 2020..... 10
- Tabela 2: Perfil Bioquímico de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. Exame realizado no dia 13 outubro de 2020..... 11
- Tabela 3: Tabela comparativa entre resultados do leucograma realizados nos dias 13 e 22 de outubro de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes..... 12
- Tabela 4: Perfil Bioquímico de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com criptococose e acometimento de sistemas respiratório e nervoso. Exame realizado no dia 28 outubro de 2020 15
- Tabela 5: Urinálise de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com criptococose e acometimento de sistemas respiratório e nervoso. Exame realizado no dia 28 outubro de 2020 15

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Fotografia de um cão, S.R.D, com quatros anos de idade, pesando 22,5 Kg, atendido no Hospital Veterinário de Uberaba, com queixa de aumento de volume em plano nasal e episódios de espirros frequentes. Notar tumefações em ponte nasal. 10
- Figura 2: Fotomicroscopia de lâmina obtida por PAAF de nódulos em plano nasal de um cão, S.R.D, com quatros anos de idade e, massa corporal de 22,5 Kg, atendido no Hospital Veterinário de Uberaba, com queixa de tumefação em ponte nasal e espirros frequentes. Notar: Estruturas leveduriformes de formato redondo, apresentando capa lipídica espessa não corada caracterizando *Cryptococcus spp.* (Seta branca); macrófago (Seta preta) e célula epitelial escamosa (Seta vermelha). Material corado pelo método panótico e visualizado pelo microscópio com aumento de 100x. 13
- Figura 3: Imagem radiográfica do crânio de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, , atendida no Hospital Veterinário de Uberaba, apresentando tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. A) Projeção radiográfica rostro caudal. Observa-se seio frontal esquerdo com aumento de radiopacidade (seta). B) Projeção dorso ventral. Nota-se aumento de radiopacidade em seio nasal esquerdo (seta). C) Projeção látero lateral direita. Há discreto aumento de radiopacidade em seios nasais (seta). 14

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BID	Duas vezes ao dia
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
HCM	Hemoglobina corpuscular média
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
RDW	Amplitude de distribuição dos Eritrócitos
S.R.D.	Sem raça definida
SC	Subcutâneo
SID	Uma vez ao dia
SNC	Sistema nervoso central
TID	Três vezes ao dia
VCM	Volume celular médio
VO	Via oral
VPM	Volume plaquetário médio

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 RELATO DE CASO	8
3 DISCUSSÃO.....	5
4 CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

A criptococose é uma doença infecciosa, sistêmica, oportunista, de distribuição mundial (ETTINGER, *et al.*, 2008). O agente etiológico é uma levedura encapsulada do gênero *Cryptococcus*. Existem aproximadamente trinta e nove espécies descritas desse gênero, sendo *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* as mais frequentemente associadas a infecções em cães e gatos (GREENE, 2015).

Não há um habitat específico para o fungo, entretanto, a espécie *C. neoformans* geralmente é eliminada nas excretas de aves, especialmente de pombos. Já o *C. gattii* é encontrado em troncos de árvores e associado principalmente com restos vegetais de eucaliptos (CRIVELLENT, *et al.*, 2015; ABREU, 2017). O agente pode permanecer no ambiente por dois anos aproximadamente quando protegido da luz solar ou umidade (VORATHAVORN *et al.*, 2013). O principal fator que lhe confere proteção contra agressões ambientais e contra a resposta do hospedeiro é a composição da cápsula formada principalmente por polissacarídeos (GREENE, 2015).

A infecção ocorre por inalação de propágulos do ambiente (NELSON, COUTO, 2015; DEWEY, *et al.*, 2016), que causam a doença principalmente em pacientes imunocomprometidos ou com comorbidades. A criptococose não possui predileção sexual, mas ocorre com maior frequência em cães de grande porte, como Border Collies, Boxers, Dálmatas, Dobermann Pinschers e geralmente acomete animais a partir de quatro anos de idade (SYKES, *et al.*, 2014).

Em cães, é comum o acometimento de trato respiratório superior, causando manifestações como espirros, secreção nasal mucopurulenta ou lesão expansiva intranasal (GREENE, 2015). Frequentemente, há a disseminação da infecção de forma direta ou por via hematogena para diferentes sistemas do organismo, resultando em doença sistêmica grave (CRIVELLENT, *et al.*, 2015; DEWEY, *et al.*, 2016). Pode acometer pele, pulmões, linfonodos, rins, olhos, pâncreas, sistema gastrointestinal e SNC. Além de apresentar sinais inespecíficos como perda de peso, letargia, febre e inapetência (GREENE, 2012 e SYKES, 2014).

No SNC, atingido principalmente de forma direta, os sinais são multifocais, causados por meningite e meningoencefalite, e incluem crises epiléticas, ataxia, inclinação de cabeça, paralisia facial, midríase, conjuntivite e cegueira (GREENE, 2012).

O diagnóstico baseia-se no achado do microrganismo por meio da citologia, histopatologia ou cultura das lesões nasais ou cutâneas, dos aspirados de linfonodos, líquido ou lavados bronco alveolares (NELSON, COUTO, 2015; CRIVELLENT, *et al.*, 2015). Além de métodos de biologia molecular como PCR o qual identifica o DNA fúngico e permitem classificar a sorotipagem do mesmo. Outras opções são a detecção do antígeno pela aglutinação em látex e teste ELISA usada tanto para identificação do antígeno quanto anticorpos (KON, *et.al*, 2008). A realização de exames de imagem como radiografia ou tomografia são úteis para pesquisa de lesões em pulmões e cavidade nasal, enquanto a ressonância magnética identifica alterações em encéfalo (NELSON E COUTO, 2015).

O tratamento é feito com antifúngicos, principalmente, itraconazol, fluconazol e anfotericina B. Sendo os dois últimos mais eficazes em situações de acometimentos do SNC. A terapia requer o uso prolongado desses fármacos, em aproximadamente um ano (DEWEY, *et.al*, 2016)

O prognóstico é favorável para casos extraneurais, mas desfavorável quando há envolvimento em sistema nervoso central (ETTINGER, *et al.*, 2008)

O presente trabalho objetivou relatar um caso de criptococose em uma cadela abordando a evolução clínica, diagnóstico e protocolo terapêutico.

2 RELATO DE CASO

Foi atendida no Hospital Veterinário de Uberaba, no dia 13 de outubro de 2020, uma cadela, sem raça definida, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg. A queixa principal era aumento de volume em ponte nasal e episódios de espirros frequentes com dois dias de evolução. Não havia queixa de secreção nasal. Foi relatado normorexia, normodipsia, normoúria e normoquesia. Segundo a tutora a cadela apresentava o hábito de comer abelhas, nunca havia ficado doente anteriormente, era castrada e havia sido vacinada recentemente com vacina polivalente. A tutora negou presença de carrapatos e relatou ter realizado controle de ectoparasitas há três meses, porém não soube informar com qual medicamento. O animal tinha acesso à rua sob supervisão de um responsável e convivia com um cão, dois gatos e psitacídeos saudáveis. Na área onde morava havia presença de pombos.

No exame físico geral constatou-se estado mental e comportamento normais, escore corporal 5/9, mucosa oral e ocular hiperêmicas, hidratação normal, tempo de preenchimento capilar de dois segundos, linfonodos sem alteração e temperatura retal de 40,2°C. Foi feita inspeção da cavidade nasal, aparentemente não havia presença de corpo estranho, apenas tumefação de consistência firme (Fig. 1).

A suspeita inicial foi de reação anafilática à picada de inseto, administrou-se dipirona sódica (25mg/Kg, SC) para pirexia, cloridrato de prometazina (0,4mg/kg, SC) como antialérgico, e prescreveu-se meloxicam, na dose de 0,2 mg/Kg, SID, VO, durante quatro dias. Foram realizados hemograma completo e bioquímica sérica com avaliação de ALT (alanina aminotransferase), creatinina e albumina. No hemograma todos os valores encontravam-se dentro da normalidade (Tab. 1) bem como na avaliação bioquímica (Tab. 2)

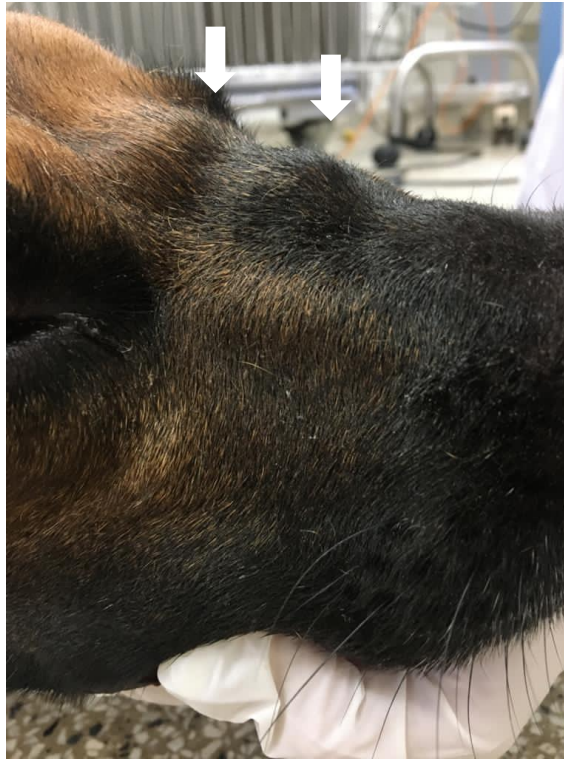


Figura 1: Fotografia de um cão, S.R.D, com quatros anos de idade, pesando 22,5 Kg, atendido no Hospital Veterinário de Uberaba, com queixa de aumento de volume em plano nasal e episódios de espirros frequentes. Notar tumefações em ponte nasal (Setas brancas).

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba.

Tabela 1: Perfil hematológico de uma cadela, S.R.D, com quatros anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. Exame realizado no dia 13 outubro de 2020

Hemograma	Resultado	Valores de referência
Hemácias	7,68 milhões/mm ³	5,5 - 8,5
Hemoglobina	16,0g%	12 - 18
Hematócrito	50,90%	37 - 55
Proteínas plasmáticas	7,6g/dl	6,0 - 8,0
VCM	66,28fl	60 - 77
CHCM	31,43g/dl	31 - 34
HCM	20,83pg	19 - 23
RDW	12,30%	12 - 15

Plaquetas	209.000/mm ³	180.000 - 400.000
VPM	10,5fl	7,5 - 10

Leucograma	mm³	
Leucócitos totais	12200	6000 - 18000
Bastonetes	122	0,0 - 500
Segmentados	6222	3600 - 13800
Linfócitos	4880	720 - 5400
Monócitos	610	180 - 1800
Eosinófilos	366	120 - 1800

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba, 2020

Tabela 2: Perfil Bioquímico de uma cadela, S.R.D, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. Exame realizado no dia 13 outubro de 2020

Bioquímico	Resultado	Valores de Referência
Creatinina	0,98mg/dl	< 1,4
ALT	29,0 U/L	10 - 88
Albumina	3,70 g/dl	2,6 - 4,0

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba, 2020.

No dia 16 de outubro (três dias após o primeiro atendimento), o animal retornou ao hospital apresentando acentuado aumento de volume na mesma região e em face, midríase bilateral fracamente responsiva ao reflexo fotomotor, temperatura de 39,4°C, linfonodo submandibular esquerdo aumentado, mucosas hiperêmicas e perda de peso (1,4 Kg). Recomendou-se a realização de compressa morna por um dia e administração de cefalexina 30mg/Kg, BID, VO, durante sete dias. Este protocolo foi instituído devido a suspeita de abscesso na região.

No dia seguinte o animal retornou com diminuição da tumefação, porém os nódulos apresentavam aspecto endurecido, sem possibilidade de lancetar. Além disso, a tutora relatou espirros com presença de sangue.

No dia 22 de outubro foi realizada citologia dos nódulos da face, radiografia de crânio e novo hemograma. A citologia feita por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) permitiu a visualização de intensa celularidade, com predomínio de células epiteliais escamosas em grupos de baixa coesão, com citoplasma levemente basofílico de tamanho variável, vacuolizado e núcleo ovalado apresentando cromatina fina. Foi identificado grande quantidade de estruturas leveduriformes de formato redondo, apresentando capa lipídica espessa, não corada, caracterizando *Cryptococcus spp.* Além disso, havia presença discreta de macrófagos reativos/espumosos e eritrócitos (Fig. 2). As radiografias de crânio permitiram visualizar aumento de radiopacidade em seios frontal esquerdo e nasais direito e esquerdo (Fig. 3).

O hemograma não apresentou alterações, porém quando comparado ao exame anterior houve discreto aumento em segmentados (de 6222mm³ para 8385mm³) e eosinófilos (de 366mm³ para 903mm³) e pequena redução de monócitos (de 610mm³ para 258mm³) (Tab. 3).

Tabela 3: Tabela comparativa entre resultados do leucograma realizados nos dias 13 e 22 de outubro de uma cadela, S.R.D, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com histórico de tumefações em ponte nasal e espirros frequentes

Leucograma	13/10	22/10	Referência
Segmentados	6222mm ³	8385mm ³	3600-13800
Monócitos	610mm ³	258mm ³	180-1800
Eosinófilos	366mm ³	903mm ³	120-1800

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba, 2020.

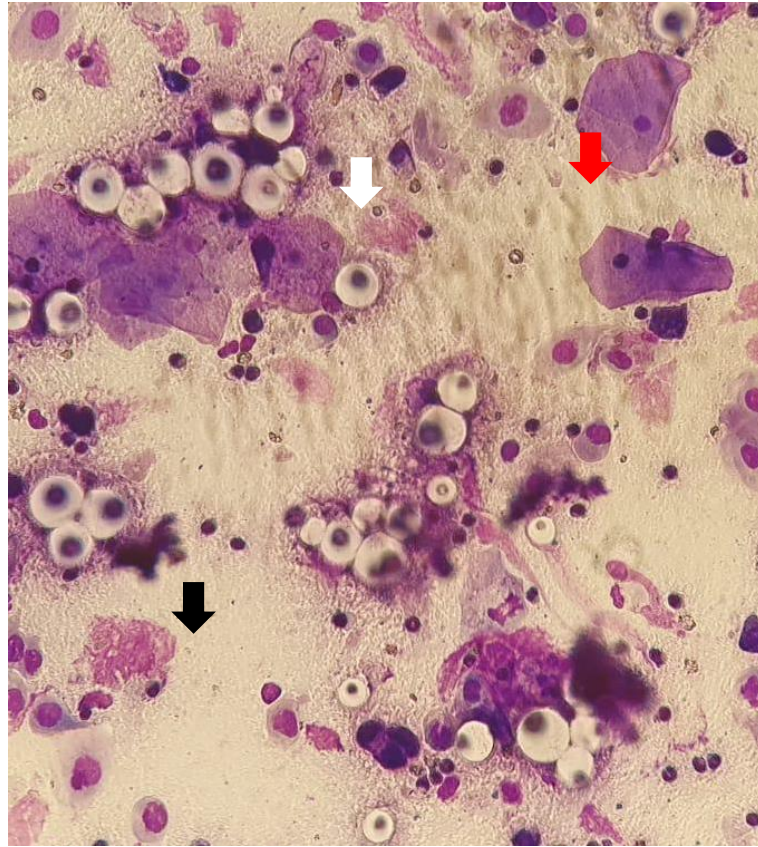


Figura 2: Fotomicroscopia de lâmina obtida por PAAF de nódulos em plano nasal de um cão, S.R.D, com quatro anos de idade e, massa corporal de 22,5 Kg, atendido no Hospital Veterinário de Uberaba, com queixa de tumefação em ponte nasal e espirros frequentes. Notar: Estruturas leveduriformes de formato redondo, apresentando capa lipídica espessa não corada caracterizando *Cryptococcus spp.* (Seta branca); macrófago (Seta preta) e célula epitelial escamosa (Seta vermelha). Material corado pelo método Panótico Rápido® e visualizado pelo microscópio com aumento de 100x.

Fonte: Laboratório Clínico do Hospital Veterinário de Uberaba, 2020.

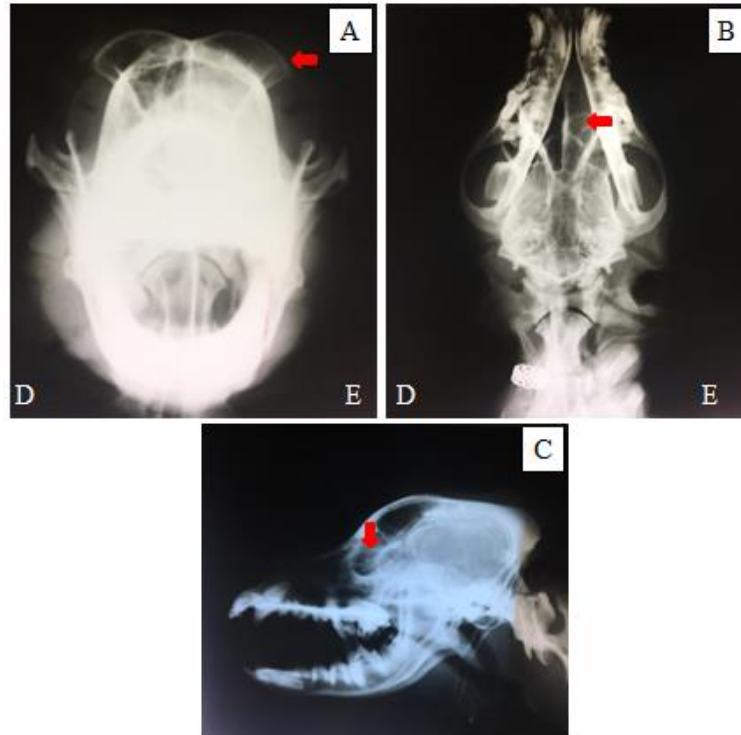


Figura 3: Imagem radiográfica do crânio de uma cadela, S.R.D, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba, apresentando tumefações em ponte nasal e espirros frequentes. A) Projeção radiográfica rostro caudal. Observa-se seio frontal esquerdo com aumento de radiopacidade (seta). B) Projeção dorso ventral. Nota-se aumento de radiopacidade em seio nasal esquerdo (seta). C) Projeção látero lateral direita. Há discreto aumento de radiopacidade em seios nasais (seta).

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba.

Foi prescrito itraconazol 5mg/Kg, BID, VO, omeprazol 1mg/Kg, BID, VO e silimarina 30mg/Kg, SID, durante 90 dias.

No dia 27 de outubro, o animal foi levado para retorno com queixa de estar apresentando cegueira, prostração, diarreia fétida e escurecida, hiporexia, algia em região cervical e na face. No exame físico foi observado ataxia, espasmos musculares na região dorsal e escapular, aumento de linfonodos submandibulares, temperatura retal de 38,5°C, midríase bilateral com ausência de reflexos fotomotores. A glicemia era de 73mg/dl, a pressão arterial de 160 mmHg e não havia alteração na ausculta pulmonar e cardíaca, sendo a frequência respiratória de 30 mpm e frequência cardíaca 100 bpm.

O animal foi internado em virtude da hiporexia, algia e suspeita de acometimento de sistema nervoso central. Durante a internação, foi realizado urinálise e exame bioquímico para avaliação de ureia, creatinina, ALT e AST. No bioquímico os valores encontravam-se dentro da referência (Tab. 4). Já na urinálise coletada por meio de sonda, observou-se coloração

castanha, aspecto turvo, densidade alta, pH reduzido, presença de proteínas, sangue oculto, discreta bactérias e muco (Tab. 5).

Tabela 4: Perfil Bioquímico de uma cadela, S.R.D, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com criptococose e acometimento de sistemas respiratório e nervoso. Exame realizado no dia 28 outubro de 2020

Bioquímico	Resultado	Valores de referência
Ureia	28,0mg/dl	15 – 65
Creatinina	0,57mg/dl	< 1,4
ALT	27,0 U/L	10 – 88
AST	17,0 U/L	23 – 66

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba, 2020.

Tabela 5: Urinálise de uma cadela, S.R.D, com quatro anos de idade e massa corporal de 22,5 Kg, atendida no Hospital Veterinário de Uberaba com criptococose e acometimento de sistemas respiratório e nervoso. Exame realizado no dia 28 outubro de 2020

Exame físico	Resultado	Referência
Volume	20,0 mL	Variável
Cor	Castanha	Amarela
Odor	<i>Sui Generis</i>	<i>Sui generis</i>
Aspecto	Turva	Límpido
Densidade	>1050	1015 - 1045
pH	5	5,5 - 7,5
Exame químico		
Bilirrubinas	Negativo	Negativo
Urobilinogênio	Normal	Normal
Cetonas	Negativo	Negativo
Glicose	Negativo	Negativo
Proteínas	+++	Negativo
Sangue oculto	+++	Negativo
Piúria	Ausente	Ausente
Nitritos	Ausente	Ausente
Sedimento urinário		
Eritrócitos	280 p/c	Raras
Leucócitos	10 p/c	Raros

Bactérias	Discreta presença	Ausente
Muco	Presente	Ausente
Células escamosas	Raras p/c	Raras
Células transicionais	Raras p/c	Raras

Fonte: Hospital Veterinário de Uberaba, 2020.

A prescrição realizada foi omeprazol na dose 1mg/kg/BID, IV,; metronidazol 15mg/Kg/BID, IV; dipirona sódica 25mg/Kg/TID, IV,; ceftriaxona 30mg/Kg/SID IV,; metadona 0,1mg/kg/TID, IM,; itraconazol 5mg/Kg/BID e fluidoterapia com ringer lactato 1,8ml/kg/hora.

No dia 29/10 a paciente permaneceu com estado mental deprimido, em decúbito lateral, teve uma crise epiléptica generalizada no momento em que estava sendo manipulada para aferição de pressão arterial e glicemia. Foi feita infusão intravenosa de midazolam 0,3mg/Kg/h e administrou-se anfotericina B 0,5mg/Kg diluído em 100mL de solução glicosado 2,5%, IV. Na noite do mesmo dia o animal apresentou crises epilépticas agrupadas, parada cardiorrespiratória e foi a óbito.

3 DISCUSSÃO

O animal do presente relato era proveniente da zona urbana com histórico de viver próximo a uma área com presença de muitos pombos, além de coabitar com psitacídeos. Sabe-se que as variedades de *Cryptococcus neoformans* são isoladas em excretas de aves, particularmente de pombos, ou em solos contaminados com fezes destes animais (ABREU, 2017). Isso se justifica pela capacidade do microrganismo em assimilar a creatinina e amônia como fonte de nitrogênio, compostos naturalmente excretados em excretas de pássaros, oferecendo excelente condição para sobrevivência deste microrganismo no ambiente. (POLACHEK, 1980; LACAZ, 1993).

Um estudo evidenciou, pela primeira vez, o isolamento de *C. neoformans* em excretas de passeriformes e psittaciformes em Curitiba, estado do Paraná, durante o período de 2004 a 2005. Em 141 amostras de excetas provenientes de gaiolas, 35 foram positivas para *Cryptococcus*, sendo que 24,11% pertenciam a passeriforme e 1,42% a psitaciformes. Demonstrando a importância da manutenção de animais selvagens e exóticos como animais de estimação na epidemiologia da doença (LUGARINI, 2007).

Por outro lado, infecções por *C. gattii*, normalmente são encontradas em cães que residem em ambientes rurais e suburbanos, ao invés de ambientes urbanos e são encontrados em troncos e galhos de árvores. Isso é fator para distinguir as duas variedades epidemiologicamente (MALIK, 1995; LESTER, 2004). Entretanto, essas espécies já foram encontradas na pele humana, alimentos, ambientes aquáticos e em materiais normalmente estéreis (KON, *et.al*, 2008). Portanto, é difícil identificar a fonte de infecção para os casos. No paciente deste relato não foi realizado estudo do material genético para a identificação do sorotipo nem cultura em meio CGB (Canavanina – Glicina – azul de Bromotimo) utilizado para diferenciar as duas variedades (KON, *et. al*, 2008).

Existem relatos de que a criptococose se desenvolve em pacientes imunossuprimidos ou com comorbidades (GREENE, 2012). No caso deste relato, o animal não tinha histórico de doenças prévias ou concomitantes, mas havia sido vacinado pouco tempo antes do surgimento da doença. Segundo diretrizes de vacinações é normal ocorrer imunossupressão por um período após esse procedimento (DAY *et al.*, 2016). Portanto, o animal poderia ser portador do fungo ou ter se infectado por esse agente no período de imunossupressão após a vacina.

Os sinais clínicos apresentados pelo animal são compatíveis com os citados na literatura. Embora alguns autores afirmaram que sinais em trato respiratório são mais frequentes em gatos, o estudo de O'BRIEN e colaboradores 2004, concluíram que a infecção da cavidade nasal em cães é comum e deve ser considerada. Isso porque o trato respiratório superior é o sítio primário de infecção em ambas as espécies e a porta de entrada mais provável do microrganismo (O'BRIEN, *et al.*, 2004; SYKES, *et.al.*, 2014). A maioria das leveduras são grandes para a inalação até os pulmões e instalam-se na cavidade nasal formando nódulos, massas ou úlceras que normalmente se desenvolvem na nasofaringe e pode estar associada a sinais clínicos leves de secreção nasal e espirros (VORATHAVORN, *et al.* 2013 e SYKES, *et.al.*, 2014).

O *Cryptococcus* se dissemina da cavidade nasal para SNC, bulbos olfatórios, nervos ópticos e linfonodos mandibulares, pela via hematogênica ou por meio da placa cribriforme da cavidade nasal (SYKES, *et. al.*, 2014; NELSON, COUTO, 2015). A propensão dos microrganismos a infectarem o SNC, e gerar, conseqüentemente, meningite ou meningoencefalite, pode ser explicada por meio da produção de melanina presente na parede do fungo que é oriunda de substratos contendo dopamina e de enzimas como a fenoloxidase, encontradas em alta quantidade no cérebro (KON, *et.al*, 2008). Estudos também descrevem

que os linfócitos T possuem baixa eficácia no tecido cerebral em comparação com outros órgãos, potencializando e facilitando a infecção nessa área (KON, *et.al*, 2008). Cerca de 52% dos cães desenvolvem sinais de afecção concomitantes de trato respiratório superior e sistema nervoso central, como ocorreu no caso relatado. Por outro lado, 30% dos cães desenvolvem apenas sinais referentes ao sistema nervoso central e apenas 8% de acometimento da cavidade nasal de forma isolada (O'BRIEN, *et al.*, 2004).

A meningoencefalite fúngica por *Cryptococcus* geralmente é caracterizada por progressão lenta, precedida por sinais inespecíficos, como letargia, emagrecimento, hiporexia e febre (DEWEY, *et.al*, 2016). Alguns desses sinais foram desenvolvidos pela paciente, como febre e perda de peso. A primeira é causada pela liberação de prostaglandinas, induzida por pirógenos exógenos (produto do metabolismo de fungos e outros microrganismos) (BARROS, 2012). O segundo decorre do processo de infecção e inflamação, os quais aumentam a produção de interleucinas 1 e fator de necrose tumoral alfa, TNF-alfa, ambas relacionadas à ativação de proteases, e conseqüentemente, ocorrência de catabolismo muscular e perda de peso (FOUQUE, 2011).

A ingestão de grande número de microrganismos pode resultar em alterações gastrointestinais. Porém é uma manifestação atípica (LESTER, *et al.*, 2004; PAULA, *et al.*, 2014). Esse quadro já foi relatado no Brasil em um cão Bulldogue Inglês de 18 meses, apresentando êmese, perda de peso, melena e prostração (ABREU, 2017). O animal deste relato apresentou episódio de diarreia fétida e enegrecida, mas não foi possível identificar se tratava-se de enterite fúngica ou medicamentosa, uma vez que o mesmo estava sendo medicado com anti-inflamatório não esteroideal quando apresentou esse o quadro. O ideal seria realizar histopatologia do intestino para confirmar a infecção intestinal por criptococose.

A presença de midríase bilateral com ausência de reflexo fotomotor pode ser provocada por lesões como coriorretinite granulomatosa, hemorragias retinianas, edema papilar e neurite óptica, lesões essas anteriormente descritas em pacientes por criptococose (LARSSON, 2003, SYKES, *et. al.*, 2014).

Quanto aos achados laboratoriais, as alterações em urinálise e a presença de urina com coloração castanha, aspecto turvo, densidade elevada com proteinúria e hematúria sugerem uma variedade de lesões, sejam pré-renal (presença de hemoglobínúria, mioglobínúria), renal ou pós-renal. Sabe-se que o fungo se dissemina pela via hematogena, podendo estabelecer lesões granulomatosas multifocais no parênquima renal, comprometendo

sua função (DAY, *et al.*, 1994). São alterações bastante raras, porém já foi relatada por NEWMAN (2003) em um Golden Retriever com pielonefrite. Porém, no caso em questão, é pouco provável que essas alterações provêm da criptococose, pois a avaliação do sedimento urinário revelaria leveduras criptocócicas caso o trato urinário estivesse comprometido (VORATHAVORN, *et al.* 2013). Portanto, a causa cabível poderia ser retenção urinária provocada por desordem funcional vesical neurogênica.

A ausência de alterações no hemograma e bioquímica corrobora com a literatura. Porém há relatos de anemia arregenerativa moderada, neutrofilia, com desvio a esquerda e monocitose (ETTINGER *et al.*, 2008; NELSON, COUTO, 2015). Embora os achados laboratoriais no caso relatado estejam dentro dos parâmetros normais, houve aumento de neutrófilos, eosinófilo e diminuição de monócitos do primeiro para o segundo leucograma. Essa redução pode ter ocorrido em detrimento da migração da célula de defesa para o interior dos tecidos, onde se desenvolvem em macrófagos (THRALL, 2015). Tanto macrófagos quanto neutrófilos participam da resposta imunológica inata do organismo contra *Cryptococcus*, cuja resposta é predominantemente celular, padrão Th1 (SYKES, *et al.*, 2014). Já os eosinófilos são responsáveis por fornecer um mecanismo de defesa contra os estágios larvais da infestação parasitária (THRALL, 2015).

A citologia como forma diagnóstica revelou-se satisfatória por permitir a identificação do agente e ser de fácil execução. Esse exame pode ter uma acurácia de 83,3% em relação aos resultados de histopatológico (GUEDES *et al.*, 2000).

As radiografias nasais podem demonstrar aumento na densidade em tecidos moles da cavidade nasal, causada pela formação de granulomas fúngicos. Além de lise óssea nos ductos nasais e seios frontais e alteração da densidade em tecidos moles adjacentes (ETTINGER, *et al.*, 2008; SYKES, *et al.*, 2014; NELSON, COUTO, 2015). No caso relatado houve somente aumento na densidade em seios frontal e nasal esquerdo sem comprometimento ósseo.

Em relação ao protocolo terapêutico, a recomendação, na literatura, inclui o uso de Fluconazol e anfotericina B. O primeiro tem demonstrado boa penetração em SNC, em trato urinário e poucos efeitos adversos. O segundo é reservado para infecções graves com acometimento em sistema nervoso ou para pacientes que não responderam ao uso de outros antifúngicos (VORATHAVORN, *et al.* 2013). Por essa razão, estabeleceram a anfotericina B no último protocolo terapêutico do animal.

Já a administração de itraconazol (5mg/Kg, VO, BID) não tem sido eficaz para a regressão da doença devido à instabilidade da formulação, insuficiente concentração plasmática e baixa penetração de barreira hematocefálica (VORATHAVORN, *et al.* 2013). Fato que explica a progressão do quadro clínico ocorrido no paciente. Portanto, a substituição do itraconazol pelo fluconazol a partir das primeiras manifestações neurológicas da paciente, como midríase, ausência de reflexos fotomotores e algia em região cervical, seria uma opção mais adequada.

O prognóstico em cães apresentando sinais clínicos em diversos sistemas, incluindo SNC é desfavorável. A doença neurológica é um preditivo para o índice de mortalidade, pacientes que evoluem para alterações neurológicas possuem quatro vezes mais probabilidade de óbito em relação aos que não evoluem (DUNCAN, *et al.*, 2006). A sobrevivência também pode ser influenciada pela escolha de tratamento inicial e dificuldade em estabelecer um diagnóstico precoce.

4 CONCLUSÕES

A criptococose é uma doença multissistêmica, acometendo trato respiratório superior e sistema nervoso central, principalmente.

O método citológico como diagnóstico é bastante satisfatório e eficaz para confirmação da doença, permitindo a instituição de um protocolo terapêutico correto.

Nos casos com acometimento de sistema nervoso central, o tratamento com itraconazol não é o mais indicado devendo ser utilizado fluconazol e anfotericina B, ambos com boa penetração em SNC. E o prognóstico torna-se desfavorável com maior probabilidade de óbito.

REFERÊNCIAS

ABREU, D.P.B.; MACHADO, C.H.; MAKITA, M.T.; BOTELHO, C.F.M.; OLIVEIRA, F.G.; VEIGA, C.C.P.; MARTINS, M.A.; BARONI, F.A. Lesão intestinal em cão devido a *Cryptococcus gatii* e revisão de casos publicados de caninos. **Gastrointestinal Cryptococcosis. Mycopathologia**, v. 182, n. 5-6, p. 597-602, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988905/>>. Acesso em: 09 de dez. 2020

BARROS, Ciro Moraes. **Farmacologia Veterinária**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2012. 580 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância e epidemiológica da criptococose**. Brasília, DF, 2012.

CRIVELLENTI, L.Z.; CRIVELLENTI, S.B. **Casos de rotina em medicina veterinária de pequenos animais**. 2a ed. São Paulo: MedVet, 2015. 156p.

DAY, M. J. et al. Diretrizes Para a Vacinação de Cães e Gatos. **Journal Of Small Animal Practice. Boehringer Ingelheim**, p. 1-50. jan. 2016. Disponível em: <https://www.vetsmart.com.br/cg/estudo/13832/diretrizes-para-a-vacinacao-de-caes-e-gatos>. Acesso em: 29 nov. 2020.

DAY, M. J.; HOLT, P. E. Pielonefrite fúngica unilateral em cão. **Veterinary Pathology**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 250-252, mar. 1994. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/030098589403100214>.

Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/030098589403100214> Acesso em 09 de dez 2020.

DEWEY, Curtis W.. **PRACTICAL GUIDE TO CANINE AND FELINE NEUROLOGY**. 3. ed. Iowa, Usa: Johnwiley & Sons, 2016. 672 p.

ETTINGER, Stephen J.. **Tratado de Medicina Veterinária: doenças do cão e do gato**. São Paulo: Guanabara Koogan, 2008. 2 v.

FOUQUE, Denis; PELLETIER, Solenne; MAFRA, Denise; CHAUVEAU, Philippe. Nutrição e doença renal crônica. **Kidney International**, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 348-357, ago. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.118>. Disponível em : <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/030098589403100214>>Acesso em 20 de fev.2021.

GUEDES, R.M.C. et al. Acurácia do exame citológico no diagnóstico de processos inflamatórios e proliferativos dos animais domésticos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.52, n.5, p.437-439, 2000. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010209352000000500004&script=sci_abstract&tlng=pt Acesso em: 29 de nov. 2020

KON, A. S. et al. Consenso em criptococose – 2008. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 41, n. 5, p. 524-544, 2008.

KWON-CHUNG KJ, BENNETT JE. Diferenças epidemiológicas entre as variedades de *Cryptococcus neoformans*. **American Journal of Epidemiology** 120:123-130, 1984. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6377880/> Acesso em 18 de nov. 2020

ELLIS D.H. & PFEIFFER T.J. Habitat natural de *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Journal of Clinical Microbiology**. V.28, n7, p.1642-1644, 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83182/> Acesso em: 18 de nov. 2020.

LARSSON, C.E.; OTSUKA, M.; MICHALANY, N.S.; BARROS, P.S.M.; GAMBALE, W.; SAFATLE, A.M.V. Criptococose canina: relato de caso. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**,55(5):533-538,2003. Disponível em : https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352003000500004 Acesso em 09 de dez. 2020.

LESTER S.J., KOWALEWICH N.J., BARTLETT K.H., KROCKENBERGER M.B., FAIRFAX T.M. & MALIK R. 2004. Clinicopathologic features of an unusual outbreak of cryptococcosis in dogs, cats, ferrets, and a bird: 38 cases (January to July 2003). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225:1716-1722. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/15626222>. Acesso em: 29 de nov. 2020.

LUGARINI C. 2007. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* a partir de excretas de passeriformes e psittaciformes no estado do Paraná. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 107p. Disponível em: <https://avmajournals.avma.org/doi/abs/10.2460/javma.2003.222.180> Acesso em 09 de dez. 2020.

MALIK, R., DILL-MACKY, E., MARTIN, P., WIGNEY, DI, MUIR, DB, & LOVE, DN. Criptococose em cães: estudo retrospectivo de 20 casos consecutivos. **Medical Mycology**, v. 33,

n.) ,p. 291–297. 1995. Doi: 10.1080 / 02681219580000601. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8544081/>>. Acesso em: 25 de nov. 2020

MARTINS, Danieli Brolo et al. Diagnóstico de criptococose canina pela citologia aspirativa por agulha fina. **Ciência Rural**. Santa Maria, v. 5, n. 38, p. 826-829, maio 2008. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Desktop/diag.%20cripto%20po%20paaf.pdf. Acesso em: 25 nov. 2020.

NELSON, Richard Richard. **Medicina Interna de Pequenos Animais**. 5. ed. São Paulo: Gen Guanabara Koogan, 2015. 1512 p.

SORRELL T.C., CHEN S.C., RUMA P., MEYER W., PFEIFFER T.J., ELLIS D.H. & BROWNLEE A.G. 1996. Concordance of clinical and environmental isolates of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* by random amplification of polymorphic DNA analysis and PCR fingerprinting. **Journal of Clinical Microbiology**. 34:1253-1260. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC228991/>> Acesso: 25 nov. 2020.

O'BRIEN, CR, KROCKENBERGER, MB, WIGNEY, DI, MARTIN, P., & MALIK, R. Estudo retrospectivo de criptococose felina e canina na Austrália de 1981 a 2001: 195 casos. **Medical Mycology**, v.42, n5, p. 449-460, 2004. Doi: 10.1080 / 13693780310001624547. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15552647/>>. Acesso em 25 de nov. 2020.

PAULA, Daphine A.J. de; ALMEIDA, Arleana B.P. F. de; CRUZ, Felipe S. da; FURLAN, Fernando H.; COLODEL, Edson M.; SOUSA, Valéria R.F.; NAKAZATO, Luciano; DUTRA, Valéria. Occurrence and molecular characterization of cryptococcosis in dogs and cats in Mato Grosso, **Brazil. Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 167-172, fev. 2014. Doi 10.1590/s0100-736x2014000200012. Disponível em:

<https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100736X2014000200012&lng=en&tlng=en>. Acesso em: 29 de nov 2020

SYKES, Jane E.. Cryptococcosis. In: MALIK, Jane E. Sykes And Richard. **Canine and Feline Infectious Diseases**. Usa: Saunders, 2014. Cap. 2. p. 599-612. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781437707953000624>>. Acesso em: 21 fev. 2021.

THRALL, Mary Anna; WEISER, Glade; ALLISON, Robin; TERRY, Campbell. **Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária** .2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

VORATHAVORN, VI, SYKES, JE, & FELDMAN, DG (2013). Criptococose como uma micose sistêmica emergente em cães. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v.23, n5, p.489-497, 2013 . Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23981166/>> Acesso em: 09 de dez. 2020.