



Resistência ao Uso de Antifúngicos no Tratamento da Criptococose Felina: Relato de Caso

Antifungal Resistance in the Treatment of Feline Cryptococcosis: A Case Report

Ilmara Simony Freitas Santana

Universidade Faculdade Anísio Teixeira (UniFat). <http://lattes.cnpq.br/4195323277293438>.

Gilson Salomão Pereira

Universidade Faculdade Anísio Teixeira (UniFat).

Mirza de Carvalho Santana Cordeiro

Universidade Faculdade Anísio Teixeira (UniFat). <http://lattes.cnpq.br/8882868472810471>.

Resumo: A criptococose é uma micose sistêmica causada por leveduras do gênero *Cryptococcus*, com destaque para *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, sendo a infecção felina frequentemente associada à via inalatória e ao acometimento nasal. O presente estudo descreve um caso de criptococose felina com evolução crônica e resposta terapêutica insatisfatória frente a diferentes protocolos antifúngicos. Um felino, macho, castrado, sem raça definida, cinco anos de idade, foi atendido apresentando edema nasal e periocular esquerdo, com histórico de recidivas ao longo de aproximadamente quatro anos. A citologia aspirativa confirmou a presença de *Cryptococcus* spp.. O tratamento inicial foi realizado com itraconazol manipulado, sem resposta clínica significativa, sendo posteriormente associada anfotericina B. Apesar de melhora inicial, houve recidiva das lesões e persistência da positividade citológica após terapia prolongada. O paciente era negativo para FIV e FeLV, não possuía acesso à rua, porém apresentava contato ambiental com aves. Diante da evolução desfavorável e refratariedade ao tratamento, optou-se pela eutanásia. O caso evidencia que a duração prolongada da terapia antifúngica não garante resolução da infecção e destaca a importância do monitoramento antigênico, da avaliação farmacocinética das formulações utilizadas e da investigação ambiental no manejo da criptococose felina.

Palavras-chave: criptococose felina; *Cryptococcus neoformans*; resistência antifúngica; itraconazol; anfotericina B.

Abstract: Cryptococcosis is a systemic mycosis caused by yeasts of the genus *Cryptococcus*, particularly *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. In cats, infection is commonly associated with the inhalational route and primary nasal involvement. This report describes a case of chronic feline cryptococcosis with limited therapeutic response despite prolonged antifungal treatment. A five-year-old neutered male domestic shorthair cat presented with nasal and left periocular swelling, with a history of recurrent clinical signs for approximately four years. Fine-needle aspiration cytology confirmed infection by *Cryptococcus* spp. Initial treatment consisted of compounded itraconazole without significant clinical improvement, followed by the addition of amphotericin B. Although partial clinical response was observed, recurrence of lesions and persistent cytological positivity were noted after extended therapy. The patient tested negative for FIV and FeLV, had no outdoor access, but was exposed to free-ranging birds in the household environment. Due to therapeutic refractoriness and progressive clinical deterioration, euthanasia was elected. This case highlights that prolonged antifungal therapy alone does not guarantee infection resolution and underscores the importance of

antigen monitoring, pharmacokinetic considerations of compounded formulations, and environmental assessment in the management of feline cryptococcosis

Keywords: feline cryptococcosis; *Cryptococcus neoformans*; antifungal resistance; itraconazole; amphotericin B.

INTRODUÇÃO

A criptococose é uma infecção fúngica provocada por leveduras do gênero *Cryptococcus*, caracterizando-se, na maioria das vezes, como uma doença de caráter sistêmico (Firacative *et al.*, 2021). Trata-se de uma micose com importante potencial zoonótico, devido à sua capacidade de acometer animais domésticos, mamíferos silvestres e também determinadas espécies de aves (Seyedmousav *et al.*, 2018).

As espécies envolvidas em tal enfermidade a *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (Firacative *et al.*, 2021), onde respectivamente a primeira está associada a substratos orgânicos contaminados por excretas de aves, que fornecem fontes de nitrogênio importantes para sua multiplicação (Ramos, 2015), enquanto a *Cryptococcus gattii* é mais comum em regiões tropicais e subtropicais, especialmente em áreas rurais, sendo isolado de materiais lenhosos (Casali *et al.*, 2001). Contudo observa-se que o desenvolvimento da doença está relacionado à virulência da cepa envolvida, à resposta imunológica do hospedeiro e à carga infectante (França, 2015).

A infecção por *Cryptococcus spp.* ocorre, em geral, pela inalação de partículas fúngicas dispersas no ambiente, que se instalam inicialmente nas vias respiratórias superiores, alcançando os pulmões e estabelecendo um quadro primário de comprometimento pulmonar (Stradioto, 2010). Em situações de imunossupressão ou resposta imune ineficiente, a levedura pode disseminar-se com maior facilidade pelo organismo, ultrapassando a barreira hematoencefálica e atingindo o sistema nervoso central. Nesses casos, a evolução pode ser grave e até fatal quando não há intervenção terapêutica adequada (Oliveira, 2018).

As manifestações clínicas podem ser agrupadas em quatro apresentações principais: respiratória, neurológica, ocular e cutânea (Nelson *et al.*, 2015). A confirmação diagnóstica da criptococose baseia-se em métodos como cultura micológica, avaliação citológica e exame histopatológico (Ferreira *et al.*, 2007). A terapêutica baseia-se no uso de antifúngicos de ação sistêmica, entre os quais se destacam cetoconazol, itraconazol, fluconazol e anfotericina B (Marcasso *et al.*, 2005).

De modo geral, o prognóstico tende a ser positivo em sua grande maioria, especialmente quando a abordagem é instituída precocemente e conduzida de forma adequada, reduzindo o risco de recidivas. Entretanto, nos casos em que há comprometimento do sistema nervoso, a perspectiva clínica torna-se mais reservada (Macedo *et al.*, 2023). Com isso, o presente estudo teve por finalidade descrever um caso de criptococose em felino que apresentou evolução clínica desfavorável frente

à terapia antifúngica, abordando e analisando possíveis fatores relacionados à falha terapêutica e à suspeita de resistência.

RELATO DE CASO

Felino, macho, castrado, sem raça definida (SRD), cinco anos de idade, pesando 5,7 kg, foi atendido em hospital veterinário particular no município de Feira de Santana, Bahia, apresentando edema em região nasal e periocular esquerda (Figura 1 e 2). Segundo relato da responsável e informações obtidas a partir de prontuário clínico fornecido, o paciente vinha sendo acompanhado anteriormente em outra clínica veterinária da mesma cidade há aproximadamente quatro anos, apresentando episódios recorrentes de aumento de volume nasal e periocular, além de congestão respiratória. Foram solicitados exames complementares, incluindo hemograma completo e perfil bioquímico sérico, os quais não evidenciaram alterações significativas. Além disso, foi realizada citologia aspirativa das lesões, cujo resultado evidenciou estruturas compatíveis com *Cryptococcus* spp., confirmando o diagnóstico de criptococose.

O animal não possuía acesso livre à rua; entretanto, havia presença de aves no quintal da residência. Encontrava-se devidamente vermifugado, testado negativo para FIV e FeLV, além de apresentar protocolo vacinal atualizado. Após a confirmação diagnóstica, foi instituído tratamento inicial com itraconazol manipulado, na dose de 50 mg/animal, por via oral, uma vez ao dia.

Após um mês de terapia, diante da ausência de melhora clínica significativa, a dose foi ajustada para 25 mg/animal, SID. Em virtude da persistência dos sinais clínicos, optou-se posteriormente pela associação de anfotericina B, na dose de 0,5 mg/kg, por via subcutânea, a cada 48 horas, até a sétima aplicação, mantendo-se concomitantemente o itraconazol manipulado, posteriormente ajustado para 100 mg/animal, SID, sem interrupção do tratamento.

Observou-se resposta clínica inicial favorável; contudo, aproximadamente um ano após a instituição do protocolo combinado, houve recidiva das lesões, com agravamento progressivo do quadro clínico. Nova citologia aspirativa foi realizada, permanecendo positiva para *Cryptococcus* spp., evidenciando persistência da infecção mesmo após terapia antifúngica prolongada. Diante da resposta clínica limitada e da manutenção da positividade citológica após longo período de tratamento, foi levantada, na instituição previamente responsável pelo acompanhamento do caso, a suspeita de possível resistência antifúngica. Apesar das intervenções terapêuticas instituídas ao longo do acompanhamento clínico, o paciente apresentou evolução desfavorável e resposta terapêutica insatisfatória. Considerando a cronicidade do quadro, a refratariedade ao tratamento antifúngico e o comprometimento clínico progressivo, optou-se, em comum acordo com a responsável, pela realização da eutanásia.

Figura 1 e 2 - Animal apresentando edema na região nasal e periocular esquerda.



DISCUSSÃO

No presente trabalho, não foi realizada a identificação molecular da espécie envolvida, por opção da responsável. Entretanto, o histórico de exposição frequente do felino a aves errantes no ambiente domiciliar configura um dado epidemiológico sugestivo por infecção por *Cryptococcus neoformans*, já que a principal via de infecção em felinos é a inalatória, com acometimento inicial da cavidade nasal (O'Brien *et al.*, 2004; Sykes, 2014).

Embora *C. neoformans* esteja frequentemente associado a indivíduos imunocomprometidos, animais imunocompetentes também podem ser acometidos, especialmente sob exposição ambiental intensa ou prolongada. No presente caso, a negatividade para FIV e FeLV e a ausência de comorbidades sugerem relação com a exposição ambiental, e não com deficiência imunológica (Greene, 2012; Perfect *et al.*, 2010).

A apresentação clínica nasal crônica observada está de acordo com o padrão mais comum descrito em felinos. O processo inflamatório granulomatoso pode apresentar evolução prolongada, com possibilidade de persistência do agente ou recorrência clínica, especialmente na presença de fontes ambientais contaminadas (Malik *et al.*, 2006; Sykes, 2014).

Assim, mesmo sem tipagem molecular, a associação entre histórico de contato com aves, manifestação nasal crônica e dados epidemiológicos sustenta a plausibilidade de infecção por *C. neoformans* (Malik *et al.*, 1992; Perfect *et al.*, 2010).

Não há protocolos padronizados para o tratamento da criptococose felina, sendo as condutas baseadas principalmente em estudos retrospectivos e relatos de caso. Sendo assim, a escolha terapêutica deve considerar comorbidades, localização da infecção e viabilidade financeira ao tratamento (Pennisi *et al.*, 2013).

De acordo com Pinto Filho *et al.* (2003) e Pimenta *et al.* (2015), a terapia deve ser mantida por, no mínimo, dois meses após a remissão clínica, sendo o tempo total de tratamento determinado pela evolução do paciente e pela negativação de exames de controle, como citologia ou cultura fúngica.

De modo geral, o itraconazol é amplamente utilizado no tratamento da criptococose felina, exigindo administração prolongada, que pode variar de seis a dezoito meses, com manutenção por um a dois meses após a remissão clínica, a fim de reduzir o risco de recidiva (Faria, 2015). No entanto, a evolução desfavorável observada neste relato indica que o uso prolongado do fármaco, de forma isolada, não foi suficiente para a resolução da infecção, uma vez que o paciente permaneceu em tratamento por aproximadamente quatro anos sem resposta satisfatória.

O sucesso terapêutico está diretamente relacionado à adequada exposição sistêmica ao antifúngico. Nesse contexto, variações na formulação, especialmente em preparações manipuladas, podem comprometer a absorção e resultar em níveis plasmáticos inferiores aos necessários para atividade antifúngica eficaz (Barone *et al.*, 1993; Papich, 2020).

A anfotericina B é indicada em casos graves ou refratários, devido à sua ação fungicida e rápida redução da carga fúngica. A associação ou uso sequencial com azóis visa melhorar o controle da infecção e reduzir recidivas; contudo, neste caso, a resposta foi apenas temporária, seguida de recidiva e agravamento clínico (Perfect *et al.*, 2010; Greene, 2012).

No presente estudo, embora tenha sido instituída terapia combinada, observou-se apenas melhora clínica inicial discreta, seguida de recidiva das lesões e posterior agravamento do quadro. Esse achado reforça a variabilidade da resposta terapêutica e a necessidade de individualização do tratamento, considerando o estado clínico do paciente, possíveis efeitos adversos e a necessidade de monitoramento contínuo (Sykes, 2014; Malik *et al.*, 2006).

Além disso, o acompanhamento ideal inclui a avaliação seriada do antígeno criptocócico, considerado o método mais sensível para monitorar a resposta terapêutica e auxiliar na decisão quanto à manutenção ou suspensão do tratamento (Malik *et al.*, 2006; Sykes, 2014). A ausência desse monitoramento pode dificultar a identificação precoce de falhas terapêuticas, como observado neste caso.

Embora a resistência antifúngica em *Cryptococcus* spp. seja descrita, sua confirmação requer a realização de testes laboratoriais específicos de sensibilidade. Dessa forma, a persistência clínica isolada não é suficiente para caracterizar resistência verdadeira, devendo-se considerar também fatores como farmacocinética, adesão ao tratamento e exposição ambiental contínua (Perfect *et al.*, 2010; Espinel-Ingroff *et al.*, 2012).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, ressalta-se a importância do diagnóstico precoce aliado ao monitoramento sistemático da resposta terapêutica instituída, com o objetivo de avaliar a eficácia do protocolo adotado e prevenir a progressão da enfermidade. A persistência das manifestações clínicas, apesar da terapêutica antifúngica empregada, suscita a hipótese de resistência farmacológica. Ademais, devem ser considerados aspectos farmacocinéticos, como absorção, biodisponibilidade e penetração tecidual do fármaco, bem como a manutenção da exposição ambiental ao agente etiológico, fatores que podem ter favorecido para a perpetuação do quadro infeccioso.

REFERÊNCIAS

- BARONE, J. G. *et al.* Serum concentrations of itraconazole in cats receiving a compounded formulation. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 4, p. 263–267, 1993.
- CASALI, K. A. *et al.* Cryptococcus neoformans: aspectos moleculares e epidemiológicos. *Biociência*, Rio Grande do Sul, n. 20, p. 34–37, 2001.
- ESPINEL-INGROFF, A. *et al.* **Comparison of broth microdilution and disk diffusion methods for antifungal susceptibility testing of Cryptococcus species.** *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 56, n. 11, p. 5898–5906, 2012.
- FARIA, R. O. Fungos dimórficos e relacionados com micoses profundas. In: GERICÓ, M. M.; ANDRADE NETO, J. P.; KOGIKA, M. M. (org.). **Tratado de medicina interna de cães e gatos.** Rio de Janeiro: Roca, 2015. p. 2395–2419.
- FERREIRA, I. *et al.* **Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v. 36, n. 3, p. 1027–1033, 2006.
- FIRACATIVE, C. *et al.* Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii species complexes in Latin America: a map of molecular types, genotypic diversity, and antifungal susceptibility as reported by the Latin American Cryptococcal Study Group. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 4, p. 282–303, 2021.
- FRANÇA, J. S. **Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da criptococose no Distrito Federal no período de 2006 a 2013.** 2015. 112 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.
- GREENE, C. E. **Infectious diseases of the dog and cat.** 4. ed. St. Louis: Elsevier, 2012.

- MACEDO, E. E. P. *et al.* Rinoscopia como auxiliar no diagnóstico de criptococose felina: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, São Paulo, v. 21, e38464, 2023.
- MALIK, R. *et al.* Cryptococcosis in cats: clinical and mycological assessment of 29 cases and evaluation of treatment. **Journal of Medical and Veterinary Mycology**, v. 30, n. 2, p. 133–144, 1992.
- MALIK, R. *et al.* Cryptococcosis in cats: current understanding of epidemiology, pathogenesis and treatment. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 8, n. 5, p. 291–302, 2006.
- MALIK, R. *et al.* Utility of serial cryptococcal antigen titers in cats with clinical cryptococcosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 20, n. 5, p. 1050–1057, 2006.
- MARCISSO, R. A. *et al.* **Criptococose no sistema nervoso de cães: relato de três casos**. Semina: Ciências Agrárias, v. 26, n. 2, p. 229–233, 2005.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. p. 2450–2453.
- O'BRIEN, C. R. *et al.* **Cryptococcosis in cats**. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 34, n. 3, p. 713–726, 2004.
- OLIVEIRA, A. S. **Criptococose: padrões de mortalidade no Brasil e morbimortalidade em hospital de referência do Ceará**. 2018. 77 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.
- PAPICH, M. G. **Saunders handbook of veterinary drugs**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2020.
- PENNISI, M. G. *et al.* Cryptococcosis in cats: ABCD guidelines on prevention and management. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 15, n. 7, p. 611–618, 2013.
- PERFECT, J. R. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 3, p. 291–322, 2010.
- PIMENTA, P. *et al.* Blepharitis due to *Cryptococcus neoformans* in a cat from northern Portugal. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**, v. 1, n. 2, 2015.
- PINTO FILHO, S. T. L. *et al.* Criptococose nasal e cutânea em felino: relato de caso. **Medvop: Revista Científica de Medicina Veterinária de Pequenos Animais e Animais de Estimação**, v. 2, n. 5, p. 33–37, 2003.
- RAMOS, D. L. Criptococose em gatos. 2015. 54 f. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2015.

SEYEDMOUSAVI, S. *et al.* **Fungal infections in animals: a patchwork of different situations.** *Medical Mycology*, v. 56, supl. 1, p. S165–S187, 2018.

STRADIOTO, A. E. **Criptococose felina: relato de caso e revisão bibliográfica.** 2010. 23 f. Monografia (Especialização em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais) – Universidade Castelo Branco, Campinas, 2010.

SYKES, J. E. **Canine and feline infectious diseases.** St. Louis: Elsevier, 2014.