



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ALICE ROBERTO DE GUSMÃO PERAZZONI

GABRIELA VIEIRA CARNEIRO GUIMARÃES

CRIOCOCOSE COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO DISTRITO FEDERAL

BRASÍLIA

2023



ALICE ROBERTO DE GUSMÃO PERAZZONI

GABRIELA VIEIRA CARNEIRO GUIMARÃES

CRIOCOCOSE COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA NO DISTRITOFEDERAL

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Rafaella Albuquerque e Silva

BRASÍLIA

2023

AGRADECIMENTOS

Este projeto contou com o apoio financeiro do CNPq, pelo qual somos imensamente gratas. O auxílio proporcionado por meio desta instituição foi essencial para a realização das pesquisas e para a conclusão deste estudo.

À toda equipe do Projeto de Iniciação Científica do UniCeub pelo suporte para elaboração desse trabalho, com acompanhamentos periódicos e pronto atendimento, tirando dúvidas, sempre que solicitado.

À estimada professora Rafaella Albuquerque e Silva, nossa orientadora acadêmica, agradecemos especialmente e com muita admiração, por confiar na nossa capacidade e nos ensinar a buscar conhecimentos com bases científicas, estando efetivamente presente na elaboração desta pesquisa em todas as etapas, possibilitando a construção de idéias consistentes.

À professora Fabíola Fernandes dos Santos Castro, sempre atenciosa e solícita, agradecemos pela generosidade em ajudar no aprendizado das análises das amostras coletadas.

À Amanda e Priscila, e aos Condomínios RK e Vivendas Bela Vista, agradecemos a parceria de permitirem a coleta de materiais que enriqueceram o conteúdo proposto.

Ao Jacson e Claudia que gentilmente compartilharam seus conhecimentos e experiências para o aprimoramento da nossa pesquisa.

Por fim, nossa profunda gratidão à nossa família e maridos Franco e Emmanuel que nos incentivam e encorajam a realizar nossos sonhos e nos proporcionam um apoio incansável. Nosso muito obrigada pela paciência, compreensão e apoio emocional.

RESUMO

A Criptococose é uma doença causada pelos fungos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*, comumente encontrados nas fezes de pombos, onde podem permanecer viáveis por até 2 anos. Ela afeta principalmente indivíduos imunossuprimidos, como os portadores do vírus HIV. Os dados globais sobre a morbidade e mortalidade da doença são preocupantes, com centenas de milhares de novos casos e óbitos notificados anualmente. No Brasil, algumas regiões têm números comparáveis aos de países africanos, com índices de letalidade preocupantes. Diante da relevância para a saúde pública, a pesquisa teve como intuito principal, analisar, de forma descritiva, o perfil epidemiológico dos casos de criptococose em humanos no Distrito Federal (DF) de 2018 a 2022, analisar microbiologicamente as fezes de pombos em diversas localidades no Plano Piloto, Brasília, DF e realizar revisão de literatura sobre as medidas de prevenção e controle da criptococose. Para tanto, foram levantados os dados referentes aos casos humanos de criptococose na base pública de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS/Ministério da Saúde. Foram filtradas todas as internações registradas de 2018 a 2022 nos hospitais públicos do Distrito Federal (DF) em que a Classificação Internacional de Doenças (CID) primário ou secundário fossem identificados com o código B45, codificação específica que está associada aos casos de pacientes diagnosticados com criptococose. Foram registrados 58 pacientes, majoritariamente do sexo masculino, na faixa etária de 24 a 28 anos. Como diagnóstico principal, destaca-se a criptococose cerebral e como desfecho clínico a alta com retorno para acompanhamento. Foram coletadas amostras de excretas de pombos de 13 localizações distintas do plano piloto em Brasília, DF e entorno. A análise microbiológica das fezes de pombos foi realizada no laboratório de Microbiologia do UniCEUB, através de microscopia com nanquim. As 13 amostras coletadas (100%) obtiveram microscopia positiva para *Cryptococcus sp.*, confirmando a presença do patógeno nas áreas. Das amostras, ressalta-se a de área hospitalar, o que pode representar risco biológico, pela constante presença de indivíduos imunocomprometidos. Na revisão de literatura, foram realizadas buscas em bases de dados como PubMed e Google Acadêmico utilizando diferentes operadores booleanos para encontrar artigos relacionados à criptococose e seu controle e prevenção. Foram selecionados 6 artigos que tratavam do controle do *Cryptococcus sp.* sem envolver tratamento ou patogênese, 6 artigos sobre a vacina do *Cryptococcus sp.* e 7 artigos relacionados ao controle do fungo em pombos. No Google Acadêmico, foram selecionados 4 artigos sobre prevenção da criptococose e 10 artigos sobre o controle de *Cryptococcus sp.* em pombos. As informações levantadas nas referências destacam a necessidade de controle da população de pombos domésticos como prevenção de propagação de doenças como a criptococose, respeitando as leis ambientais e a ecologia desses animais. A abordagem mais eficaz envolve a combinação de diferentes métodos de controle como barreiras físicas, limpeza de fezes, monitoramento das áreas de risco, auxiliada pela educação ambiental, onde é possível promover a compreensão da conexão direta entre as ações humanas e os problemas ambientais que surgem da interação com a natureza.

Palavras-chave: controle; prevenção; criptococose.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Amostras de <i>Cryptococcus</i> sp. em microscopia 40x com tinta nanquim. A – Praça dos três poderes, B – Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), C – Edifício Serra Dourada, D – Condomínio Bela Vista, E – SQN 311, F – SCLS 406.	14
Figura 2: Faixa etária e sexo de pacientes com diagnóstico de criptococose de 2018 a 2022 na região do DF.	16
Figura 3: Diagnóstico principal dos pacientes com criptococose de 2018 a 2022 na região do DF.	17
Figura 4: Desfecho clínico dos pacientes com criptococose de 2018 a 2022 na região do DF.	19
Figura 5: Mapa das áreas com <i>Cryptococcus</i> sp. positivo no Distrito Federal georreferenciados com o software Google Earth Pro.	22
Figura 6: Fluxograma dos artigos identificados e selecionados após critérios de exclusão de acordo com a base de dados.	24

LISTAS DE QUADROS

Quadro 1: Número das amostras, local de coleta, presença de colônias características em microscopia em nanquim referentes ao estudo de 2019 e 2023.	20
Quadro 2: Número das amostras, local de coleta, presença de colônias características em microscopia em nanquim acrescentados no estudo de 2023.	21

SUMÁRIO

1. Introdução	7
2. Fundamentação teórica.....	8
3. Método	12
4. Resultados e discussão	15
4.1 Análise descritiva do perfil epidemiológico dos casos de criptococose em Brasília-DF.	15
4.2 Análise microbiológica de fezes de pombos coletadas em Brasília/DF e elaboração de mapa das áreas com <i>Cryptococcus sp.</i> positivo no Distrito Federal.....	20
4.3 Revisão de literatura sobre as medidas de prevenção e controle da doença.....	23
5. Considerações finais	33
REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

Em todo o mundo existem, aproximadamente, 270 espécies de fungos que possuem a aptidão de causar doenças em vertebrados e humanos e, em muitos casos, estas afecções podem ser fatais (SANTOS, 2015).

A criptococose é uma doença causada pelos fungos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti*, normalmente encontrados na excreta de pombos, podendo permanecer viáveis nas fezes por até 2 anos (SANTOS; ALESSI, 2017).

A porta de entrada do patógeno normalmente é pela via respiratória, o acometimento pulmonar é comum, entretanto pode se tornar sistêmico, com manifestações no sistema nervoso central (PENNISI *et al.*, 2013).

O agente etiológico tem caráter oportunista, e a doença é amplamente manifestada em indivíduos imunossuprimidos, como os HIV positivos (DE QUEIROZ, 2008). Animais silvestres e domésticos também são acometidos, o principal surto retratado na literatura foi no Canadá, na Ilha de Vancouver, entre 1999 e 2001, causado pelo *Cryptococcus gatti*. No total, foram 38 casos em humanos, cuja maior parte era de imunossuprimidos do sexo masculino, com letalidade próxima a 10%. Entre os animais, a criptococose foi verificada em 18 gatos, 17 cães, 6 golfinhos, 2 furões e 2 lhamas, fato que demonstra seu alcance patogênico (MEGID; RIBEIRO; PAES, 2016).

Os dados disponíveis sobre a letalidade e morbidade da criptococose em humanos, em todo o mundo, apresentam um estado preocupante. A notificação anual de novos casos é de cerca de 200 a 300 mil e 180 mil óbitos. Somente a forma *Cryptococcus neoformans* é responsável por cerca de um milhão de casos de meningoencefalite anuais em pacientes soropositivos no mundo. No Brasil, algumas regiões alcançam patamares semelhantes à de países Africanos, entre 30 e 35 casos anuais, com índice de letalidade de 51,8%, sendo de 53,5 % para o *Cryptococcus neoformans* e de 40 % para o *Cryptococcus gattii*. como é o caso do Distrito Federal (TANIGUSHI, 2018).

Em 2012 foi elaborado documento pela Unidade de Vigilância das Doenças de Transmissão Respiratória e Imunopreveníveis, presente na estrutura do Ministério da Saúde,

destacando a criptococose como a principal doença relatada entre as micoses sistêmicas no Brasil. Diante de sua relevância para a saúde pública, o documento descreve a necessidade de implantação do Programa de vigilância e Controle das Micoses, incluindo o sistema de vigilância para a criptococose, a fim de determinar a severidade da infecção no país, epidemiologia, ocorrência nas espécies e características clínicas (BRASIL, 2012).

Anos após, foi elaborado um plano estratégico (2018), em que o Ministério da Saúde iniciou a estruturação do sistema de vigilância e controle das micoses sistêmicas, que incluía, entre outras, a criptococose. A doença não compõe a lista de notificação compulsória, o que permitiria a efetivação do acompanhamento da tendência temporal da doença, além do seu perfil epidemiológico e determinantes sociais, imprescindível para o estabelecimento de medidas de prevenção e controle da doença no país (BRASIL, 2023).

Diante da relevância para a saúde pública, a pesquisa teve como intuito principal, definir, de forma descritiva, o perfil epidemiológico dos casos de criptococose em humanos no Distrito Federal (DF) de 2018 a 2022, analisar microbiologicamente as fezes de pombos em diversas localidades no Plano Piloto, Brasília, DF, e evidenciar as áreas de maior aparecimento de *Cryptococcus sp.* e realizar revisão de literatura narrativa sobre as medidas de prevenção e controle da criptococose.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A criptococose é uma doença fúngica invasiva (DFI). Fungos são organismos abundantes em todo o mundo e presentes em ecossistemas diversificados, tendo como forma de disseminação no ambiente a forma de esporos ou hifas. Das 100.000 espécies de fungos conhecidas, aproximadamente 270 têm a aptidão de causar doenças em vertebrados e humanos, dentre elas, infecções de natureza sistêmica, podendo até levar à morte do indivíduo (SANTOS, 2015).

A criptococose é causada pelos fungos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gatti* são normalmente encontrados em material vegetal em decomposição e na excreta de pombos (SANTOS; ALESSI, 2017). A forma mais aceita de contágio da doença seria pela via respiratória,

ao ser inalada a levedura do fungo acomete principalmente o trato respiratório superior, podendo causar infecção pulmonar. Na maioria dos casos ocorre uma colonização subclínica, sem a invasão do epitélio. Quando ocorre a invasão dos tecidos da mucosa a doença se desenvolve localmente e até de forma sistêmica podendo, em sua forma mais severa, acometer o sistema nervoso central (PENNISI *et al.*, 2013).

Os fungos do gênero *Cryptococcus sp.* apresentam-se na forma de leveduras em sua fase assexuada, e na forma de *Filobasidiella neoformans* e *Filobasidiella bacillispora* na fase sexuada. As leveduras no ambiente e nos tecidos do hospedeiro encontram-se encapsuladas, com ou sem brotamento único ou múltiplo, sem hifas ou pseudo-hifas, arredondadas ou ovaladas (CARDOSO, 2013).

A presença de uma cápsula polissacarídica envolvendo as leveduras contribui para a virulência do fungo e o torna infectante aos humanos, interferindo no recrutamento de células atuantes no processo inflamatório e agindo na depleção do sistema complemento (CARDOSO, 2013) (FEDER, 2008).

Outro fator de virulência importante, é a capacidade dos fungos da espécie *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* de se desenvolverem a 37 °C, tornando-os os únicos capazes de causar a doença em humanos (RAMOS, 2015).

Na maioria dos seres que se reproduzem sexualmente há o envolvimento de dois sexos ou mating-types, nos fungos, podem acontecer transições na sexualidade envolvendo dois ou mais mating-types. A espécie *Cryptococcus sp.* se reproduz sexuadamente por um sistema bipolar, onde um único locus MAT ocorre nos alelos a e a, que definirão a identidade da célula. Uma hifa dicariótica será formada quando duas células de mating-types opostos se fundirem, e depois se diferenciará formando basídios, ocorrendo uma fusão nuclear e meiose. Superficialmente aos basídios, longas cadeias de basidiósporos a e a serão formados e lançados no ambiente em formato de leveduras, com potencial de infecção. Os *Cryptococcus sp.* podem ainda reproduzir unissexualmente principalmente entre células a, originando células diplóides (a/a) ou células haplóides (a). A fase assexuada é em grande parte haplóide, e a reprodução acontecerá por brotamento, onde a célula mãe sofrerá um prolongamento e divisão nuclear, originando uma célula filha idêntica à mãe (NUNES, 2013).

O principal reservatório do *Cryptococcus neoformans* é o pombo *Columba livia* que contamina o solo ao eliminar suas excretas, e esses basidiósporos lançados no ambiente como resultado da reprodução sexuada do fungo, podem sobreviver por um tempo considerável em material dessecado e quando são inalados por um indivíduo podem se desenvolver no trato respiratório ou ainda, entrar na corrente sanguínea e infectar órgãos como do sistema nervoso central, levando à meningoencefalite (NUNES, 2013).

O ciclo biológico do *Cryptococcus neoformans* é descrito pela manutenção dos esporos nas excretas dos pombos, que se conservam devido à alta quantidade de nitrogênio nas fezes dessas aves, a reprodução do fungo por brotamento e sua manutenção no ambiente em forma de levedura, e a entrada no organismo através da inalação dos esporos causando diversos danos a diferentes órgãos (MULLER, 2017).

Pombos são reconhecidos como um dos maiores disseminadores da criptococose em todo mundo. Os pombos urbanos têm sua origem na Europa, norte da África, Oriente Médio e Ásia. Introduzidos no Brasil como animais de estimação e aves domésticas no século XVI, se adaptaram bem à realidade das grandes cidades devido à disponibilidade de abrigo e alimentação. O acentuado crescimento urbano em associação com a falta de programas de direcionamento adequados para esses animais, levou a um aumento populacional de pombos nas grandes cidades, principalmente da espécie *Columba livia*. Tendo em vista que pombos podem se reproduzir até 5 vezes no ano, dando origem a até dois filhotes em cada gestação, essas aves com potencial zoonótico são um problema para a saúde pública, uma vez que podem abrigar aproximadamente 70 tipos de microrganismos danosos aos humanos. Epidemiologicamente, os pombos são importantes contaminadores do ambiente e disseminadores de substâncias infecciosas através de suas excretas. O contato frequente desses animais com pessoas, aumenta as chances de transmissão de doenças (SARMENTO *et al.*, 2019).

É notável a crescente infestação de pombos nos centros urbanos, sendo um problema de saúde pública, por serem capazes de abrigar por volta de 70 tipos de micro-organismos nocivos aos humanos, entre eles a levedura do gênero *Cryptococcus sp.* (SARMENTO *et al.*, 2019).

A introdução de espécies exóticas nos vários ecossistemas através da maior ampliação de meios de transporte para cargas e pessoas e do turismo econômico internacional, pode gerar problemas consideráveis. Assim como em outros países, no Brasil observa-se um número significativo de animais invasores que acabam se proliferando devido à falta de meios eficazes de combate, eliminação ou ainda de prevenção a sua disseminação. Um dos maiores impactos a uma população causada por esses invasores, é a transmissão de doenças (RIBEIRO; FERREIRA, 2020).

Considerando os problemas socioambientais e suas implicações na saúde da população, foi publicado em 19 de dezembro de 2006 a Instrução Normativa do IBAMA n. 141, que trata da fauna sinantrópica nociva, constando que o controle e manejo desses animais deve ser feito pela eliminação ou até modificação dos recursos que sustentam a fauna sinantrópica. Já a instrução normativa do IBAMA n.109, em seu artigo 5, inciso 3º, reforça com a afirmativa de que o monitoramento dos pombos no perímetro urbano deve dispor de medidas que não levem à morte desses animais, como por exemplo, retirar as colônias das edificações (RIBEIRO, 2019).

Campanhas de conscientização e educação populacional quanto aos perigos da infecção por *Cryptococcus sp.* e da importância de não se alimentar pombos em áreas públicas, constituem medidas de contenção ao aumento populacional dessa espécie, levando como consequência, à prevenção da contaminação ambiental por diversos microrganismos (RIBEIRO, 2019).

Os dados relacionados à criptococose no Brasil estão dispostos de forma fragmentada, geralmente encontrados em informações de programas sobre pacientes acometidos com AIDS. A criptococose foi indicada, nos trabalhos relacionados a micose sistêmica, como a segunda causadora de mortalidade, sendo recorrente entre as micoses sistêmicas associadas à AIDS, corroborando para a sua característica oportunista (SOARES, et al., 2019).

A imunidade do indivíduo tem estreita relação com o desenvolvimento da criptococose, deste modo, pessoas HIV positivas, com linfomas, leucemias ou que fazem uso de corticoides, podem ser mais susceptíveis à infecção por criptococose (MARSILIO, 2019). O aumento de casos de AIDS na população nos últimos anos, foi acompanhado pelo crescimento

da incidência de criptococose, sendo esta doença considerada responsável pelo aumento nos coeficientes de morbidade e mortalidade entre pacientes soropositivos (DE QUEIROZ, 2008).

No mundo, a infecção por *Cryptococcus sp.* causa cerca de 1 milhão de casos de meningite anuais entre indivíduos HIV positivos, que resultam em 625 mil mortes (FRANÇA, 2015). No Brasil, a maior predominância de casos de criptococose associada à AIDS é nas regiões Sul e Sudeste, podendo atingir uma letalidade de 40% dos casos (MARSILIO, 2019).

Nesta esteira, a criptococose é um relevante problema de saúde pública no Brasil e no mundo. No Brasil, geralmente é diagnosticada em doenças que acometem o sistema nervoso central, especialmente meningite, em detrimento dos casos pulmonares que geram altos índices de internações e acréscimo nas taxas de letalidade (SOARES, *et al.*, 2019).

Segundo Tanigushi (2018), a notificação da criptococose no Distrito Federal (DF) está entre 30 e 35 casos anuais, com índice de letalidade de 51,8%, sendo de 53,5 % para o *Cryptococcus neoformans* e de 40 % para o *Cryptococcus gattii*. Apesar de figurar entre as unidades da federação com maior poder aquisitivo, o DF possui índices de letalidade da doença semelhantes à de países africanos. Outro fato relevante é a deficiência de estudos epidemiológicos sobre a doença no Brasil e DF, corroborando para o diagnóstico tardio da doença. Todas estas constatações e fatos reforçam a importância do presente estudo que visa a melhor compreensão dos problemas de saúde pública causados pela criptococose na região do Distrito Federal, bem como a proposição de possíveis soluções que visem seu melhor controle.

3. MÉTODO

O estudo foi dividido em três etapas, descritas a seguir.

Etapa 1. Análise descritiva do perfil epidemiológico dos casos de criptococose em Brasília/DF.

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo, observacional e ecológico.

Área de estudo

Foram levantados os dados referentes aos casos humanos de criptococose na base pública de dados do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS/Ministério da Saúde.

Foram filtradas todas as internações registradas de 2018 a 2022 nos hospitais públicos do Distrito Federal (DF) em que a Classificação Internacional de Doenças (CID) primário ou secundário fossem identificados com o código B45.

Variáveis

Foi realizada análise descritiva para definição do perfil epidemiológico dos casos, considerando os seguintes grupos de variáveis: demográficas (sexo, idade, etnia), clínicas (coinfecção ou não com HIV/AIDS), evolução (cura, óbito ou transferência).

Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com confirmação laboratorial para criptococose no período de 2018 a 2022 e que residam em Brasília/DF.

Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes sem diagnóstico laboratorial para criptococose ou que não residam em Brasília/DF.

Análise estatística

Os dados obtidos da base pública foram tabulados em planilha do programa Microsoft Office Excel®, pelo qual foi possível a análise, bem como elaboração de gráficos.

Etapa 2. Análise microbiológica de fezes de pombos coletadas em Brasília/DF e elaboração de mapa das áreas com *Cryptococcus sp.* positivo no Distrito Federal.

Foram definidas as áreas para coleta das fezes dos pombos de acordo com o projeto de iniciação científica realizado em 2019, sobre a prevalência de *Cryptococcus neoformans* e *gattii* em fontes ambientais da comunidade em Brasília, Distrito Federal (MARSILIO; DE

SOUSA, 2019). No processo de seleção dos locais de coleta das amostras, consideramos todas as áreas em que o resultado da amostra foi positivo e duas em que o resultado foi negativo no estudo de 2019, totalizando nove localidades. Acrescentamos quatro outros locais considerando o fluxo de pessoas e relevância para a saúde pública como o Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), acampamento de pessoas em situação de vulnerabilidade socioeconômica situado ao lado de área descampada cercada (SGAN 908 - Asa Norte) em frente ao UniCEUB, condomínio RK e condomínio Vivendas Bela Vista. Ao final, foram analisadas amostras provenientes de treze pontos de coleta.

Foram coletadas pelo menos 0,5g de fezes secas com auxílio de espátulas descartáveis. As amostras foram reservadas em potes de coleta universal estéreis com cloreto de sódio 0,9% e transportadas até o laboratório de microbiologia do UniCEUB, onde foram identificadas para análise através de microscopia direta com coloração de tinta nanquim.

Processamento das amostras

As amostras de fezes (de 0,5 g) foram maceradas utilizando instrumentos esterilizados e suspensas em 10mL com uma solução de cloreto de sódio 0,9% estéril com cloranfenicol 0,2 g/L. A amostra permaneceu em repouso por pelo menos 30 minutos, onde o sobrenadante foi retirado com pipeta pasteur, colocado em lâmina juntamente com 10 a 15 microlitros de tinta da China (nanquim) e, posteriormente, cobertas com lamínula.

Para distinção de colônias positivas de *Cryptococcus sp.* das negativas foi observada a presença de leveduras com halos transparentes.

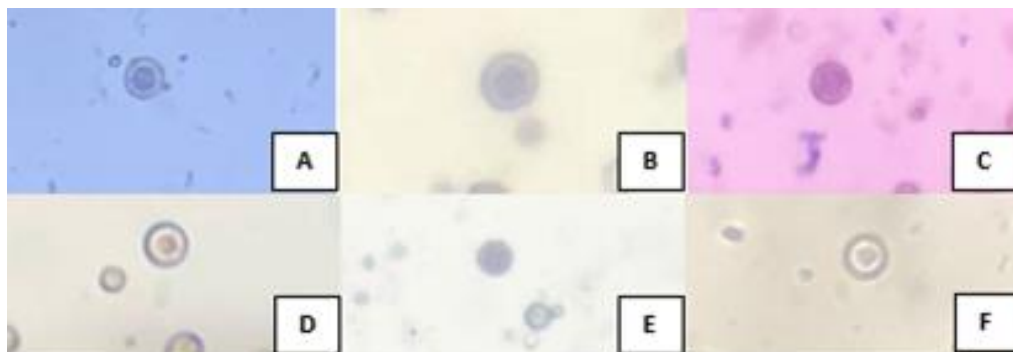


Figura 1: Amostras de *Cryptococcus sp.* em microscopia 40x com tinta nanquim. A – Praça dos três poderes, B – Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), C – Edifício Serra Dourada, D – Condomínio Bela Vista, E – SQN 311, F – SCLS 406. Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO.

Para a elaboração do mapa das áreas com *Cryptococcus sp.* positivo no Distrito Federal, foi utilizado o *software Google Earth Pro*.

Etapa 3. Revisão de literatura sobre as medidas de prevenção e controle.

Foi realizada revisão de literatura no portal de bases de dados National Library of Medicine (PubMed), utilizando as estratégias de busca:

1. “(*Cryptococcus*) AND (*control*) NOT (*treatment*) NOT (*pathogenesis*)”;
2. “(*Cryptococcus*) AND (*vaccine*)”
3. “(*pigeon*) AND (*control*) AND (*Cryptococcus*)”

No portal de base de dados Google acadêmico foram utilizadas as seguintes estratégias de busca:

1. “(Criptococose) AND (prevenção)”
2. “(pombo) AND (controle)”

Os critérios de inclusão incluíram artigos em inglês que abordassem o tema, no período de 2017 a 2023, e que estivessem relacionados ao objetivo da revisão. Como critérios de exclusão foram considerados artigos que não estivessem disponíveis na forma gratuita e que não estivessem relacionados ao tema de pesquisa.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise descritiva do perfil epidemiológico dos casos de criptococose em Brasília-DF

A criptococose, doença fúngica causada pelo *Cryptococcus sp.*, desperta atenção crescente tanto no Distrito Federal quanto em outras regiões do mundo, devido ao seu impacto potencial na saúde pública. Com o intuito de compreender a epidemiologia e os fatores de risco associados a essa doença, é fundamental realizar a caracterização clínica e demográfica dos casos de criptococose no Distrito Federal.

A partir da análise dos dados foi possível delimitar a unidade federativa dos pacientes acometidos com a doença, faixa etária, sexo, diagnóstico principal e desfecho.

Foram contabilizados o total de 58 casos de pacientes com criptococose de 2018 a 2022. Destes, 15 mulheres (25,86%) e 43 homens (74,14%). Para avaliação da idade (gráfico 1), os pacientes foram divididos em faixas etárias de 14-18 anos (2 pacientes do sexo masculino), 19-23 anos (4 pacientes do sexo masculino), 24-28 anos (12 pacientes do sexo masculino e 1 do sexo feminino), 29-33 anos (1 paciente do sexo masculino), 34-38 (6 pacientes do sexo masculino e 2 do sexo feminino), 39-43 (3 pacientes do sexo masculino e 1 do sexo feminino), 44-48 (5 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino), 49-53 (3 pacientes do sexo masculino e 4 do sexo feminino), 54-58 (2 pacientes do sexo masculino e 1 do sexo feminino), 59-63 (2 pacientes do sexo masculino), 64-68 (1 paciente do sexo masculino e 2 do sexo feminino) e 74-78 (2 pacientes do sexo masculino) (Gráfico 1).

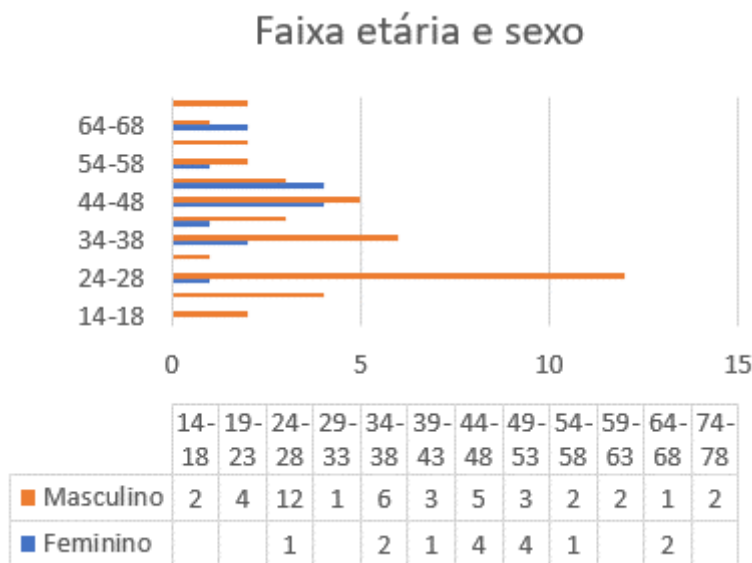


Figura 2: Faixa etária e sexo de pacientes com diagnóstico de criptococose de 2018 a 2022 na região do DF.
Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

A faixa etária de 24 a 28 anos foi a de maior proporção para o gênero masculino (27,91%), enquanto para o feminino, as faixas de 44 a 48 e 49 a 53 totalizaram 26,66% cada uma. A maior incidência de homens acometidos com a doença (74,14%), corrobora com a literatura, que aponta que o número de casos de criptococose no gênero masculino é de 62,3% e 70%. O mesmo estudo constatou que a faixa etária de 30 a 60 anos é a principal

atingida entre os homens (ALMEIDA; MACHADO, 2017). Nos dados obtidos do SHI, a faixa etária de 30 a 60 anos no gênero masculino totalizou 55,81% dos casos.

Diversos estudos têm relatado que a próstata pode ser considerada um reservatório de leveduras do *Cryptococcus sp.* Essas pesquisas têm demonstrado a presença do fungo nesse órgão, indicando a possibilidade de colonização e proliferação do *Cryptococcus sp.* Este fato pode ser uma das justificativas para a recidiva no gênero masculino (ALMEIDA; MACHADO, 2017).

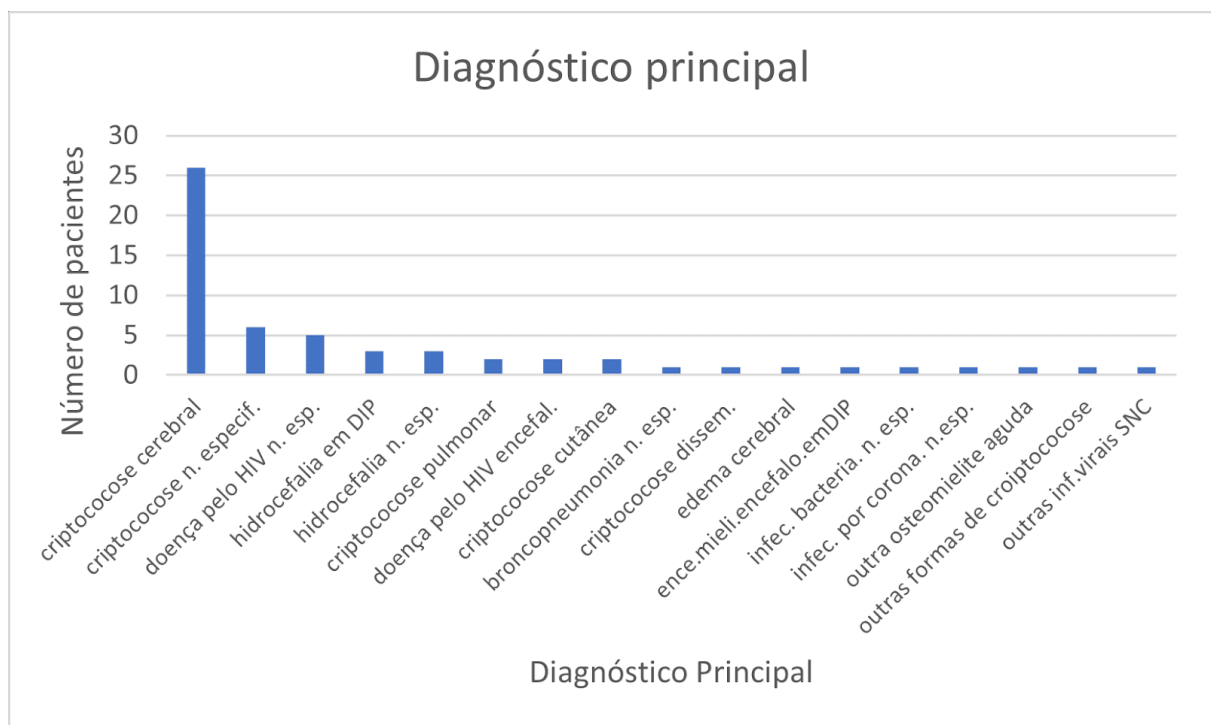


Figura 3: Diagnóstico principal dos pacientes com criptococose de 2018 a 2022 na região do DF. Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

Ao analisar o diagnóstico principal dos pacientes (gráfico 3) foi observada predominância de pacientes com criptococose cerebral, 26 pacientes (44,83%), seguido de 6 para criptococose não especificada (10,34%), 5 para Doença pelo vírus da imunodeficiência humana não especificada (8,62%), 3 para hidrocefalia em doenças infecciosas e parasitárias (5,17%).

Conforme estabelecido pelo artigo 2º da portaria nº 1.324, de 27 de novembro de 2014 do Ministério da Saúde, o diagnóstico principal é a condição identificada após um estudo

minucioso, com o objetivo de esclarecer qual é o motivo mais relevante ou principal responsável pela admissão do paciente no hospital (BRASIL, 2014).

Estudo realizado sobre a mortalidade por criptococose no Brasil de 2000 a 2012, revelou que a criptococose cerebral foi a forma clínica mais comumente observada, representando 82,4% (4743) das mortes (5755), se manifestando principalmente como meningite criptocócica. Seguida de criptococose não disseminada 588 (10,3%) dos casos (SOARES, 2015). *Cryptococcus sp.* tem preferência pelo sistema nervoso central (SNC), resultando na meningite criptocócica, que é a manifestação clínica mais frequente e mortal da infecção (DA SILVA *et al.*, 2020).

A criptococose ocorre especialmente nos indivíduos com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em estudo retrospectiva de 38 anos do sul da Índia, constataram o maior número de casos de acometimento no sistema nervoso central (n = 125) em 2006, com 89,6% de positividade para HIV. Devido à epidemia de HIV, houve um aumento significativo no número de casos de meningite criptocócica a cada ano. A alta taxa de mortalidade tem sido uma característica comum dessa infecção, a menos que seja diagnosticada em estágios iniciais (LAHIRI *et al.*, 2023).

Outro estudo igualmente revela a incidência de criptococose em imunossuprimidos, notadamente, pacientes HIV positivo. Foram avaliados 230 casos de pacientes com suspeita clínica de criptococose nos últimos 5 anos em dois hospitais localizados na província de Jiangxi, região central-sul da China. Dos pacientes analisados, 59,3% apresentaram algum grau de imunocomprometimento, sendo que 61,9% desses casos estavam associados à infecção pelo HIV. O estudo ainda relata resistência da espécie *C. neoformans* ao fluconazol em testes antifúngicos *in vitro* (YANG *et al.*, 2021).



Figura 4: Desfecho clínico dos pacientes com criptococose de 2018 a 2022 na região do DF. Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

A análise do desfecho clínico dos pacientes diagnosticados com criptococose admitidos nos hospitais evidenciou a maior taxa para alta com retorno para acompanhamento, 18 pacientes (31%). Adicionalmente, merece destaque o número de óbitos, que totalizou 7 pacientes (12,06%).

Os casos relatados de criptococose na literatura apresentam dados limitados quanto ao desfecho clínico da doença, e um dos motivos levantados é devido a predominância de casos da patologia em pacientes HIV positivos, que ao serem tratados com medicamentos antirretrovirais, podem apresentar aumento da resposta imunológica, possibilitando maior controle da doença oportunista e diminuindo os casos de óbito (DINIZ *et al.*, 2005).

Uma pesquisa de perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em um hospital do Sul do Brasil, observou que 50% dos pacientes obtiveram alta por apresentarem melhora na condição clínica, mas tiveram que continuar o tratamento por pelo menos um ano. Dentre os pacientes que evoluíram para óbito, 83% eram imunodeprimidos, possuindo então uma doença base, principalmente AIDS (IANISKI *et al.*, 2018).

Aprofundando a compreensão do perfil epidemiológico de pacientes diagnosticados com criptococose, é de interesse relacionar esses achados com um estudo recente que examina a análise microbiológica de fezes de pombos coletadas em Brasília/DF. A criptococose, uma infecção oportunista, pode ser influenciada por fatores ambientais e a presença de *Cryptococcus neoformans* em ambientes urbanos, frequentemente associada às aves, incluindo pombos, ganha destaque nesse contexto.

4.2 Análise microbiológica de fezes de pombos coletadas em Brasília/DF e elaboração de mapa das áreas com *Cryptococcus sp.* positivo no Distrito Federal.

Foi constatado que todas as amostras coletadas nos locais onde o resultado inicial da microscopia em nanquim foi positivo no estudo de 2019 e as duas amostras acrescentadas do mesmo estudo com resultado negativo apresentaram resultado positivo para a microscopia em nanquim (quadro 1).

Quadro 1: Número das amostras, local de coleta, presença de colônias características em microscopia em nanquim referentes ao estudo de 2019 e 2023.

Nº da amostra	Local de coleta	Nanquim (estudo de 2019)	Nanquim (estudo de 2023)
1	SCS, Q. 1, Ed. Serra Dourada	Positivo	Positivo
2	SQN 306, Bl.1	Positivo	Positivo
3	Praça dos Três Poderes (Pombal)	Positivo	Positivo
4	SCLS 408/409	Positivo	Positivo
5	SCLS 207, Bl. B/C	Positivo	Positivo
6	SCLS 205, Bl. B/C	Positivo	Positivo

7	SCLS 406, Bl. B/C	Positivo	Positivo
8	SQN 311, Bl. B	Negativo	Positivo
9	Torre de TV (Espelho d'Água da Torre)	Negativo	Positivo

Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

As amostras coletadas no estacionamento do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), acampamento de pessoas em situação de miserabilidade situado ao lado de área descampada cercada (SGAN 908 - Asa Norte) em frente ao UniCEUB, condomínio RK e condomínio Vivendas Bela Vista, tiveram resultado positivo para a microscopia em nanquim (quadro 2).

Quadro 2: Número das amostras, local de coleta, presença de colônias características em microscopia em nanquim acrescentados no estudo de 2023.

Nº da amostra	Local de coleta	Nanquim (estudo de 2023)
10	Hospital Regional da asa norte (HRAN)	Positivo
11	Acampamento	Positivo
12	Condomínio RK	Positivo
13	Condomínio Vivendas Bela Vista	Positivo

Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

Das 13 amostras de excretas de pombos, 100% tiveram resultado positivo para *Cryptococcus sp.*, o que atesta a contaminação em Brasília, Distrito Federal.

Em um estudo realizado em 2004, obtiveram o mesmo resultado. Das 88 amostras de fezes analisadas, coletadas em cinco praças de Porto Alegre, 100% foram positivas para *Cryptococcus sp.* Para a identificação da espécie foi considerada a prova da urease e presença

de cápsula utilizando tinta nanquim. Este resultado evidencia a elevada prevalência ambiental do *Cryptococcus sp.* (REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004).

Existe uma estreita relação entre as pombas e o fungo *Cryptococcus sp.*, sendo as principais portadoras da levedura. No entanto, o fungo também pode ser encontrado em muitas outras espécies de aves. O *Cryptococcus sp.* é um saprófito presente no trato digestivo de diversas espécies aviárias, mas são as fezes desses animais que constituem um habitat importante para a levedura patogênica. A alta capacidade de sobrevivência do microrganismo nessas substâncias, mesmo quando desidratadas e expostas ao sol, as torna fontes potenciais de infecção (ROSARIO *et al.*, 2008).

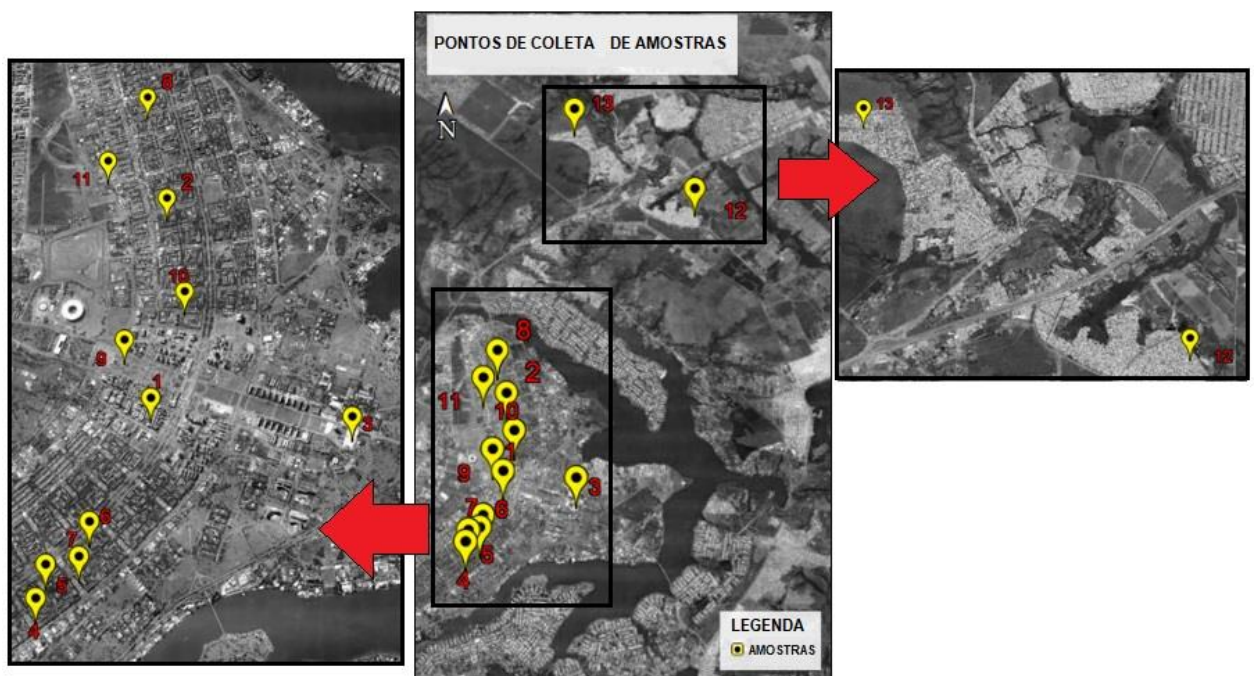


Figura 5: Mapa das áreas com *Cryptococcus sp.* positivo no Distrito Federal georreferenciados com o software Google Earth Pro. Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

No centro do mapa encontram-se todos os pontos de coleta de amostras georreferenciados. À esquerda, os pontos correspondentes às amostras 1 a 11, à direita os pontos relacionados às amostras 12 e 13.

A análise microbiológica oferece uma visão direta da presença *Cryptococcus sp.* no ambiente, o que pode direcionar a implementação de medidas para o controle. A revisão de literatura, por sua vez, contribui ao destacar as abordagens eficazes para reduzir o risco de exposição e transmissão da doença aos animais e seres humanos. Ao combinar esses dois

aspectos, podemos desenvolver uma abordagem abrangente para a prevenção e controle da criptococose, considerando as intervenções humanas necessárias.

4.3 Revisão de literatura sobre as medidas de prevenção e controle da doença.

Para a estratégia de busca 1 do portal Pubmed: “(Cryptococcus) AND (control) NOT (treatment) NOT (pathogenesis)” foram encontrados 94 resultados. Foram excluídos 88 artigos, destes, 44 artigos sobre patogênese, 5 por não estarem disponíveis de forma gratuita e 39 sem relação com o tema. Após análise foram selecionados 6 artigos que se enquadram no objeto de estudo.

Para a estratégia de busca 2: “(Cryptococcus) AND (vaccine)” foram encontrados 91 resultados. Desses, foram excluídos 85 artigos, 24 por não estarem disponíveis de forma gratuita, 59 por não terem relação com o tema e 2 por estarem duplicados. Foram incluídos então 6 artigos que se enquadram no objeto de estudo.

Para a estratégia de busca 3: “(pigeon) AND (control) AND (Cryptococcus)” foram encontrados 17 resultados, dos quais foram excluídos 4 artigos sobre patogênese, 6 por não estarem disponíveis de forma gratuita, totalizando 7 artigos que se enquadraram ao objeto de estudo.

Na base de dados Google acadêmico para a estratégia de busca 1: “(criptococose) AND (prevenção)” foram encontrados 710 resultados. Desses, 706 artigos foram excluídos, 40 por duplicidade, 22 por não estarem disponíveis de forma gratuita e 644 por não terem relação com o tema. Foram selecionados 4 artigos que se enquadram no objeto de estudo.

Para a estratégia 2: “(pombo) AND (controle)” foram encontrados 253 resultados, destes, 243 artigos foram excluídos: 11 artigos porque falavam sobre patogênese, 6 por não estarem disponíveis de forma gratuita e 226 sem relação com o tema. Após análise foram selecionados 10 artigos que se enquadram no objeto de estudo.

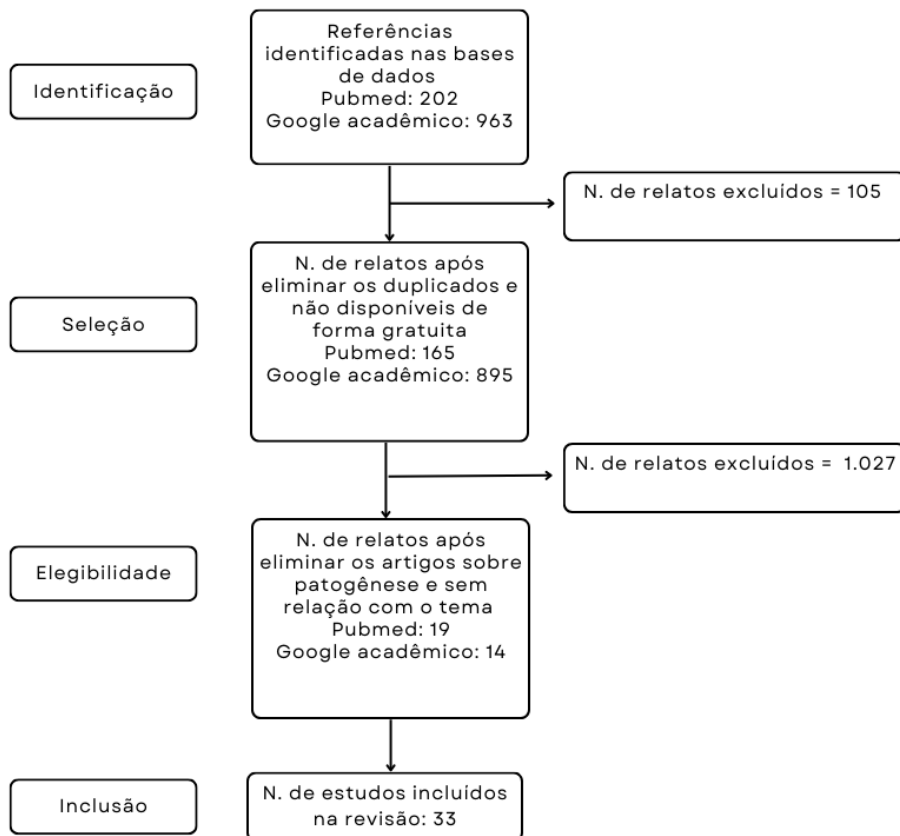


Figura 6: Fluxograma dos artigos identificados e selecionados após critérios de exclusão de acordo com a base de dados. Fonte: PERAZZONI; CARNEIRO, 2023.

Para melhor compreensão e análise da prevenção e controle do *Cryptococcus sp.* é necessário conhecimento sobre a literatura recente, bem como entendimento sobre o que regulamenta a legislação sobre o controle da principal espécie disseminadora desse patógeno, o pombo doméstico (*Columba livia*).

A Portaria do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) nº 29, de 24 de março de 1994, classificou o pombo doméstico (*Columba livia*) como uma espécie nativa da fauna brasileira, protegida pela Lei Federal 9.605 de 1999, a Lei de Crimes Ambientais. Como resultado, são vedadas ações de maus-tratos, que realizem a eliminação dos pombos ou a utilização de métodos violentos para controlar sua população (RIBEIRO, 2019).

A Instrução Normativa (IN) nº141, de dezembro de 2006, do IBAMA, é uma regulamentação destinada à proteção da fauna brasileira e à garantia da preservação de suas espécies. A IN dispõe sobre o controle e manejo ambiental de animais silvestres, incluindo os da fauna sinantrópica nociva que habitam áreas urbanas ou modificadas pelo homem. A

norma também define fauna sinantrópica nociva em seu artigo 2º, inciso V, como “aquela que interage de forma negativa com a população humana, causando-lhe transtornos significativos de ordem econômica ou ambiental, ou que represente riscos à saúde pública” (BRASIL, 2006). No artigo 5º, elenca as “espécies sinantrópicas nocivas passíveis de controle por pessoas físicas e jurídicas devidamente habilitadas para tal atividade, sem a necessidade de autorização por parte do Ibama” (BRASIL, 2006), dentre elas o pombo doméstico (*Columba livia*). O controle deve ser realizado em cumprimento no que estabelece a legislação vigente, sobretudo no que tange aos maus-tratos, translocação e utilização de produtos químicos, que devem possuir o registro específico junto aos órgãos competentes, em observância à regulamentação específica vigente, Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989 e Decreto no 4.074, de 4 de janeiro de 2002. A instrução determina que “pessoas físicas ou jurídicas interessadas no manejo ambiental ou controle da fauna sinantrópica nociva, devem solicitar autorização junto ao órgão ambiental competente nos respectivos Estados”, sob pena de incorrer em sanções penais, civis e administrativas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente (BRASIL, 2006).

O Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses elaborado pelo Ministério da Saúde considera que é função da vigilância de zoonoses orientar os cidadãos sobre as medidas desenvolvidas em contexto epidemiológico, cuja principal finalidade é prevenir a instalação de animais com relevância para a saúde pública, a fim de reduzir ou eliminar o risco de transmissão de zoonoses. Para tanto, estabelece que a população deve ser orientada quanto às medidas de prevenção da instalação de animais sinantrópicos, como os pombos, em residências, escolas, e locais de grande movimentação de pessoas. O manual apresenta medidas de controle tais como a utilização de mecanismos físicos (telas, redes, arames, pregos, fio de nylon), químicos (geleia, tinta, repelente) ou outros meios que bloqueiem vãos, e impeçam a entrada desses animais em forros ou locais onde possam utilizar como abrigo e construção de ninhos, bem como dificultem o pouso das aves. Ainda, considera a importância de não alimentar pombos e impossibilitar a obtenção de água e restos de alimentos (BRASIL, 2016).

O manejo ambiental para controle dos animais sinantrópicos e prevenção da criptococose é abordado em literatura especializada.

Segundo Vasconcelos, *et al.* (2018), pombos possuem uma capacidade de voo significativa, podendo alcançar distâncias de até 5,29 km em um único voo no ambiente urbano. Caso inexista controle através de barreiras físicas, facilita a dispersão de patógenos por longas distâncias, portanto, restringir o acesso nos locais de nidificação, nos pontos onde tenham acesso a alimentação, realizar alterações em estruturas, edifícios e projetos arquitetônicos para torná-los menos atraentes para essa espécie de ave são medidas que podem auxiliar as ações de controle de populações de pombos.

Conforme Oliveira (2021), a convivência de humanos e animais com os pombos nas cidades, pode ser um risco potencial à saúde pública devido à possibilidade da presença do fungo da criptococose nas fezes dessas aves. A vigilância das condições de higiene e limpeza de fezes, bem como o monitoramento das áreas de risco com maior concentração de pombos é importante para minimizar a exposição da população à doença.

Teodoro, *et al.* (2013) consideram que para o controle epidemiológico da criptococose é fundamental o manejo apropriado de pombos como a desinfecção dos ambientes em que vivem. Como medidas preventivas, além da construção de barreiras físicas, o acúmulo de excrementos deve ser evitado (GOMES, *et al.*, 2020), pois o acúmulo de excrementos em locais públicos, como praças, monumentos, edifícios e residências, oportuniza a propagação de doenças oportunistas, incluindo a criptococose (ALMEIDA; MACHADO, 2017).

Um exemplo disso, foi o estudo realizado em hospital de Catanduva, município do estado de São Paulo, que constatou que a quantidade de fezes de pombos nas passarelas e estacionamento era baixa devido aos trabalhos frequentes de limpeza e controle desses animais. Adicionalmente, não foi detectada a presença do gênero *Cryptococcus sp.* na região. Esses resultados destacam a relevância da higienização constante em áreas que abrigam ninhos de pombos, com o intuito de controlar infestações e evitar potenciais riscos à saúde pública (JÚNIOR; CUCIK; SANSONI, 2021).

Além da desinfecção ambiental, medidas de remoção dos fungos com segurança como, umidificação do local para remoção da excretas, dificultam a suspensão do pó que propicia a disseminação através de aerossóis (PIZANI; DOS SANTOS, 2017). Na remoção dos excrementos, pode ser utilizada solução alcalina. Trabalho realizado em pombos de criadouros na localidade de Kansas, Estados Unidos, demonstrou que após aplicação de

solução alcalina promoveu a eliminação de *C. neoformans* em 24 de 27 pombas analisadas. Os erros foram atribuídos a problemas estruturais, como a presença de pisos com terra e acúmulo de dejetos, situação que prejudica o efeito da solução aplicada. Este estudo demonstra a necessidade da retirada dos excrementos e acúmulo de dejetos, bem como a preservação do pH alcalino no local (WALTER; GUY, 1968).

Não só em ambientes externos, como também a poeira interna encontrada em residências pode ser um importante disseminador da criptococose, principalmente em imunossuprimidos e pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Na década de 1980 foram realizados estudos pioneiros na África Central indicando a presença de *C. neoformans* em amostras de poeira dos domicílios de pacientes com criptococose associada à AIDS. Em 1998, pesquisadores brasileiros realizaram o mesmo trabalho na região metropolitana do Rio de Janeiro, encontrando resultado positivo de 13% para *C. neoformans* nas residências de portadores do vírus da AIDS, sendo o índice de infecções para criptococose entre os pacientes com AIDS que residiam nos domicílios em que os resultados foram positivos, 2 vezes maior do que nos demais domicílios (BRITO-SANTOS *et al.*, 2020).

Da mesma forma, na microrregião do Rio Negro, estado do Amazonas, Brasil, encontraram isolados de *C. gattii* em poeira interna correlacionadas a casas de madeira, este fato indica a probabilidade de infecção em ambiente doméstico sugerindo a possibilidade de infecção criptocócica por *C. gattii* adquirida no ambiente doméstico. Nas cidades próximas (Barcelos e Novo Airão), 8,9% das casas analisadas tiveram resultado positivo para *C. gattii* e *C. neoformans*, o que demonstra um padrão endêmico e de ambientação do patógeno aos ambientes domésticos nessa região da Amazônia (BRITO-SANTOS *et al.*, 2020).

Os resultados obtidos reforçam a ideia de que agentes patogênicos de doenças fúngicas no ambiente interno podem ser uma fonte potencial de infecções em humanos e animais. Esses achados destacam a importância do conceito de saúde única como uma abordagem para a compreensão e combate das infecções fúngicas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes HIV positivos, crianças e idosos, que são mais vulneráveis a essas infecções. É crucial avaliar a situação de saúde ambiental interna desses grupos para prevenir infecções fúngicas que podem ser fatais (BRITO-SANTOS *et al.*, 2020).

Não só a desinfecção ambiental, como a evitar exposição em locais com alta concentração de excretas de pombos pode ser uma medida de prevenção para a contaminação da doença (PINNER; HAJJEH; POWDERLY, 1995). Apesar de não haver evidências de que o risco de desenvolvimento da criptococose aumenta com a exposição às fezes de pombos, é recomendado que se evite os sítios contaminados com as excretas dessas aves (ROCHA *et al.*, 2018).

O controle da população de pombos é igualmente importante na prevenção, visto que são a principal fonte transmissora da doença (ROCHA *et al.*, 2018). Cunha *et al.* (2021) considera o controle populacional de pombos complexo, tendo em vista a facilidade de manutenção destes animais em razão dos hábitos da comunidade, além de ser considerado um animal que simboliza para muitos a paz, liberdade e ternura. A convivência entre pombos e seres humanos nos grandes centros urbanos é enfatizada na literatura como um dos entraves para a gestão de políticas públicas no controle de animais sinantrópicos (ALMEIDA; MACHADO, 2017).

Por se tratar de animais com adaptação já consolidada no ambiente urbano, a erradicação das populações de pombos é extremamente difícil, entretanto, métodos foram descritos e testados, como campanhas públicas para desencorajar o hábito de alimentar essas aves têm apresentado bons resultados na redução do tamanho de suas populações (VASCONCELOS, *et al.*, 2018). Lugares com grande circulação de pessoas, que jogam lixo e alimentos no chão, possui maior propensão ao aumento do número de pombos e consequentemente, do desenvolvimento de doenças transmitidas por essas aves

A disponibilidade de alimentos exerce influência direta na reprodução dos pombos, sendo que em locais com escassez de alimentos a população mantém um equilíbrio, enquanto em locais com grande oferta de alimentos há um aumento populacional. Áreas urbanas com maior circulação de pessoas e acúmulo de resíduos alimentares nas vias públicas são particularmente propícias para a proliferação de doenças relacionadas aos pombos (RODRIGUES; MORAES; MESQUITA, 2022). Conforme recomendações do Centro Estadual de Vigilância em Saúde, locais que servem como reservatório de lixo são apontados como fonte de alimento para aves e, consequentemente, significativos pontos de contaminação. Por esse

motivo, depósitos de lixo devem ser mantidos fechados e/ou cercados a fim de restringir o acesso destes animais (PIMENTA *et al.*, 2021).

Os pombos se alimentam principalmente de grãos e sementes, mas também são capazes de aproveitar restos de alimentos encontrados em áreas abertas. Portanto, é comum encontrá-los em depósitos de lixo e lixeiras em busca de restos de alimentos (DE SOUZA; DE SOUZA, 2018).

Neste sentido, a conscientização dos indivíduos é um importante recurso para o controle. Ações de educação em saúde desempenham um papel crucial no controle populacional de animais sinantrópicos, além de serem fundamentais para embasar políticas e iniciativas públicas que promovam o desenvolvimento saudável da população humana, animal e do ambiente, seguindo o conceito de saúde única (Cunha *et al.*, 2021).

Para a execução de um programa de controle eficiente é necessário o envolvimento da comunidade, para isso, o esclarecimento sobre a ecologia da espécie é essencial. A Educação Ambiental (EA) pode ser uma aliada na sensibilização da população para os problemas de saúde pública que podem ser desencadeados ao alimentar esses animais e no desenvolvimento do pensamento humano como um cidadão participativo nas ações para a comunidade e o ambiente. A EA tem o propósito de que os indivíduos compreendam a conexão direta dos problemas ambientais causados a partir da interação com a natureza (RIBEIRO; FERREIRA, 2020). Medidas educativas e de conscientização da população nesse sentido, constituem então uma eficiente estratégia de prevenção à criptococose, visto que o contato direto e indireto de humanos e animais com essas aves pode originar um ciclo zoonótico perigoso à saúde pública (RIBEIRO, 2019).

Após uma campanha de sete anos que envolveu vários métodos de captura e eliminação, os pombos foram controlados com êxito em uma área do arquipélago de Galápagos. Como técnicas, foram utilizadas armas de fogo, todavia, o apoio da comunidade e das autoridades locais foi fundamental para o êxito do projeto, ao realizarem a importante função de conscientização da população sobre a relevância de controle dessas aves, em razão dos riscos que podem representar para a saúde pública (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

Outras medidas podem ser empregadas para o controle dessa espécie sinantrópica, não só é necessário reconhecer suas principais particularidades e dimensionar as formas habituais de notificação, mas também, conhecer os locais e regiões que possuam reclamações de incidência dessas aves, além de detalhar a situação da região em termos de abrigos, ninhos e disponibilidade de alimentos (Cunha, et al., 2021). Com o crescimento das áreas urbanas e a ausência de predadores naturais, bem como as condições favoráveis à sobrevivência dessas aves contribuem para o desequilíbrio ambiental e dificultam o controle (RODRIGUES; MORAES; MESQUITA, 2022).

Outras medidas auxiliares no controle e prevenção da doença, é o uso de superfícies que dificultem o pouso dos pombos, de substâncias paralisantes, de barreiras físicas, de espanto visual e sonoro. Existem ainda substâncias que inibem a reprodução dos pombos, como o Ornitrol, que é um quimioesterilizante que impede a formação da gema do ovo (RIBEIRO, 2019).

Em 2015 foi descrita uma técnica endoscópica de vasectomia para pombos, que pode ser empregada no controle populacional destas aves no futuro. Ademais, a falcoaria tem sido apontada como uma forma apropriada de controle de aves sinantrópicas, entretanto, esta prática é capaz de reduzir apenas uma pequena parcela da população e suas deficiências podem impedir a aplicação em produções agrícolas (VASCONCELOS *et al.*, 2018).

Além do controle da população das aves, a deficiência de notificação compulsória da criptococose no Brasil, caracteriza um desafio para estipular a incidência real no país, considerando que o conhecimento das estimativas da carga global da doença, serve de guia para os planejamentos de prevenção, como o estabelecimento das necessidades para o tratamento da criptococose e diagnóstico, tendo em vista que o custo de tratamento é oneroso para o sistema de saúde (CORRÊA PINHEIRO *et al.*, 2019).

Corrêa Pinheiro, *et al.* (2019), aponta que a alta incidência de meningite criptocócica indica a deficiência no tratamento de pacientes com HIV/AIDS, em virtude da carência de programa de controle e vigilância epidemiológica específica para a doença primária. Para um controle efetivo da doença com redução de sua morbidade, haveria a necessidade de determinar as populações de risco e a constituição de programas de rastreamento de antígenos criptocócicos. Em países onde existe este controle, como o Canadá, a taxa de

morbidade para a doença é em torno de 8,7%, enquanto estudos realizados sobre micose sistêmica entre 1980 e 1995 apresentaram a taxa de mortalidade de 45 a 65%, caracterizando a criptococose como a segunda maior causa de morte por micose sistêmica no Brasil. A prevenção da criptococose com o auxílio de diagnóstico precoce e tratamento iminente, apresenta melhoria nos índices de sobrevivência dos pacientes, além de diminuição de despesas para o sistema de saúde.

Benedict *et al.* (2022), considera que a descoberta precoce juntamente com o tratamento adequado da criptococose podem diminuir a morbidade e a mortalidade para a doença, neste sentido, testes podem ser utilizados para detectar infecções criptocócicas precoces e assintomática, como o teste rápido CrAg LFA semiquantitativo que é considerado um método diagnóstico simples, rápido, preciso e de baixo custo. Nos Estados Unidos essa triagem é indicada para pessoas com diagnóstico recente de HIV.

O teste rápido CrAg possui 90% de sensibilidade e especificidade para a detecção da doença, podendo até apresentar resultado positivo antes que o fungo seja demonstrado na cultura, entretanto, o teste não distingue entre as espécies de *Cryptococcus sp* (KLUMPH; HOEYNCK; BAUMGARDNER, 2020).

Em localidades com altas taxas de incidência de HIV, altos níveis de resistência a medicamentos antirretrovirais e disponibilidade restrita de terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), a profilaxia através da administração de antifúngico para criptococose nestes pacientes é recomendada. Em virtude do alto risco de toxicidade antifúngica, avanço da resistência antifúngica ao *Cryptococcus sp.* e problemas imunológicos que dificultam a eliminação do patógeno, métodos de prevenção como vacinas estão sendo considerados, apesar de ainda não terem sido licenciadas (SETIANINGRUM; RAUTEMAA-RICHARDSON; DENNING, 2019).

Trabalhos mais atuais, demonstraram que a vacinação e terapias imunológicas podem induzir uma boa proteção contra a criptococose. Pesquisadores analisaram vacinas do tipo vivas, mortas e atenuadas, e esta última demonstrou induzir imunidade protetora em animais imunocompetentes (ZHAO; LIN, 2021).

Os estudos com humanos ainda estão em fase inicial, sendo necessário mais aprofundamento nas pesquisas quanto à eficácia, resposta do organismo do indivíduo e riscos, para uma futura aprovação de uma vacina criptocócica (RIZZO *et al.*, 2021). Sabe-se que a vacina contra criptococose pode ser importante na prevenção da doença principalmente em indivíduos com imunidade comprometida ou com fatores de riscos genéticos, visto que são os que apresentam uma alta taxa de mortalidade por Criptococose extrapulmonar devido à baixa eficácia e toxicidade das terapias antifúngicas disponíveis. Portanto é necessário o desenvolvimento de uma vacina eficiente o quanto antes (NORMILE *et al.*, 2022) (PATHAKUMARI, LIANG, LIU, 2020). Porém, há ainda desafios a serem vencidos como a elaboração de uma vacina fúngica com memória imunológica duradoura e o alto custo da preparação dessa terapia (BISWAS, 2021).

Gradualmente surgem cepas resistentes a medicamentos devido ao uso indiscriminado e em larga escala de antifúngicos na prática clínica a fim de conter o crescimento de infecções fúngicas. Neste sentido, o desenvolvimento de medicamentos antifúngicos naturais é objeto de estudo em pesquisas atuais. É o caso do peptídeo antifúngico termicina isolado das glândulas salivares e células sanguíneas do cupim *Pseudacanthotermes spiniger* e Peptídeos antimicrobianos (AMPs) isolado da *Musca doméstica*. Este, possui atividade antifúngica contra *Cryptococcus neoformans* (YANG *et al.*, 2019).

Medidas sanitárias e políticas públicas estão sendo revisadas com o objetivo de reduzir, prevenir e controlar a infecção fúngica em centros urbanos, devido ao aumento da proliferação de pombos em áreas públicas que favorecem a manutenção do fungo. É fundamental que os profissionais de saúde conheçam a doença, as técnicas de sensibilidade e isolamento do fungo para identificar o gênero e espécie, e assim auxiliar no diagnóstico e tratamento específico da infecção, especialmente em pacientes infectados com HIV/AIDS, para evitar a progressão fatal (ALMEIDA; MACHADO, 2017).

O controle do *Cryptococcus sp.* é complexo, inclusive pela forma de disseminação do patógeno. Segundo Acheson *et al.* (2017), a *C. gattii* foi considerada uma forma predominantemente tropical e subtropical até ser descoberta em 1999 na Ilha de Vancouver, Colúmbia Britânica. O ingresso na região pode ter sido causado pelo transporte passivo dos esporos do fungo por pássaros e outras migrações de animais em suas extremidades ou em

suas fezes. Apesar do transporte passivo contribuir para a disseminação, mudanças climáticas e exploração do uso da terra podem exercer um papel de manutenção e proliferação do fungo. O desmatamento pode influenciar na disseminação dos esporos e exposição a humanos e outros animais. Nesse sentido, a construção de uma rodovia em área florestal na década de 1990 na ilha de Vancouver, bem como a expansão de bairros na região podem ter motivado o surto de *C. gattii* na Ilha.

O *Cryptococcus sp.* já foi isolado da água do mar o que indica a sobrevivência em água salina, causando expressivos índices de morbidade e mortalidade em mamíferos marinhos. A água de lastro conduzida por embarcações pode ser disseminadora destes patógenos para outras localidades. Outra hipótese de disseminação é a contaminação por *C. gattii* através de sementes de árvores, como *Eucalyptus spp.*, já relatada em trabalhos acadêmicos, o que demonstra a complexidade de controle do patógeno (ROE *et al.*, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo demonstrou que o pombo doméstico é uma ave exótica e representa ameaça para saúde pública por se tratar de espécie disseminadora de patógenos como o *Cryptococcus sp.* Contribuiu para o perfil epidemiológico dos casos de criptococose em humanos atendidos na rede pública de Brasília, onde foi possível observar que, apesar da alta taxa de pacientes que receberam alta hospitalar, o percentual de óbitos ainda é preocupante, ressaltando a importância de medidas de prevenção e tratamento adequado da doença.

Além disso, o trabalho trouxe contribuição relevante ao constatar a presença de *Cryptococcus sp.* em todas as amostras de excretas de pombos coletadas, evidenciando a elevada prevalência ambiental do *Cryptococcus sp.* em Brasília, Distrito Federal, possível fonte de contaminação. A ocorrência de amostra positiva em área hospitalar, pode representar risco biológico, pela presença de indivíduos imunocomprometidos, o que reforça a necessidade de medidas de controle e monitoramento desses animais.

Outro aspecto relevante deste estudo foi a realização de revisão de literatura sobre medidas de prevenção e controle da criptococose que enfatiza a importância do controle da

população de pombos domésticos para prevenir a disseminação de doenças, como a criptococose, respeitando as leis ambientais e a ecologia desses animais. Uma abordagem eficaz inclui a combinação de diversos métodos de controle, como o uso de barreiras físicas, limpeza das fezes e monitoramento de áreas de risco, com o auxílio da educação ambiental, para promover a compreensão da relação direta entre as ações humanas e os problemas ambientais resultantes da interação com a natureza.

Este trabalho contribuiu de forma abrangente para o conhecimento sobre a criptococose, fornecendo informações importantes sobre o perfil epidemiológico, identificação de fontes de contaminação e diretrizes de prevenção e controle. Espera-se que esses resultados possam subsidiar ações efetivas de saúde pública, visando a redução dos casos e óbitos associados à criptococose.

REFERÊNCIAS

- ACHESON, E. S., GALANIS, E., BARTLETT, K., MAK, S., & KLINKENBERG, B. Searching for clues for eighteen years: Deciphering the ecological determinants of *Cryptococcus gattii* on Vancouver Island, British Columbia. *Rev. Medical Mycology*, v. 56, p. 129–144. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525610/>>. Acesso em: 13 fev. 2023.
- ALMEIDA, R. L. G; MACHADO, E. R. *Cryptococcus spp.* em Pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura. *Rev. Ensaios e Ciência Biológicas Agrárias e da Saúde*, v. 18, n. 1, p. 55-63, 2017. Disponível em: < <https://ensaioseciencia.pgsskroton.com.br/article/view/668>>. Acesso em: 11 jan. 2023.
- BENEDICT K.; GOLD J. A. W.; DIETZ S.; ANJUM S.; WILLIAMSON P. R; JACKSON B. R. Testing for Cryptococcosis at a Major Commercial Laboratory-United States, 2019-2021. In: OPEN FORUM INFECT DISEASE, 9., Oxford. Anais eletrônicos [...] Oxford: Open Forum Infectious Diseases, 2022. p. 1 - 9. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9280322/pdf/ofac253.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2023.
- BISWAS, P. S. Vaccine-Induced Immunological Memory in Invasive Fungal Infections - A Dream so Close yet so Far. *Journal Frontiers in Immunology*, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33968079/>>. Acesso em: 30 fev. 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de vigilância, prevenção e controle de zoonoses: normas técnicas e operacionais. normas técnicas e operacionais. Brasília, 2016. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/ptbr/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/zoonose/manual-zoonoses-normas-2v-7julho16-site.pdf/view>>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância e saúde. Vigilância epidemiológica da criptococose. Brasília, 2012. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/imagens_migradas/upload/arquivos/2012-05/proposta_ve-criptococose1.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Criptococose. Brasília, 2023. Disponível em: < <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/criptococose>>. Acesso em: 20 dez. 2022.
- BRASIL. Portaria n.º 1324, de 27 de novembro de 2014. Estabelece conceitos de diagnóstico principal e secundário utilizados no Programa de Apoio à Entrada de Dados das Autorizações de Internação Hospitalar (SISAIH01). Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt1324_27_11_2014.html>. Acesso em: 20 jul. 2023.
- BRASIL. Instrução Normativa IBAMA n.º 141, de 19 de dezembro de 2006. Regulamenta o controle e o manejo ambiental da fauna sinantrópica nociva. Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil. Brasília, DF. Disponível em: < <https://www.ibama.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&legislacao=112966> >. Acesso em: 18 dez. 2022.
- BRITO-SANTOS, F.; TRILLES, L.; FIRACATIVE, C.; WANKE, B.; CARVALHO-COSTA F. A.; NISHIKAWA M. M.; CAMPOS J. P.; JUNQUEIRA A. C. V.; SOUZA, A. C.; LAZÉRA, M. D. S.; MEYER W. Indoor Dust as a Source of Virulent Strains of the Agents of Cryptococcosis in the Rio Negro Micro-Region of the Brazilian Amazon. *Rev. Microorganisms*, v. 8, p. 2020. Disponível em: <

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284895/pdf/microorganisms-08-00682.pdf>> Acesso em: 27 fev. 2023.

CARDOSO, N. A. Criptococose: Uma revisão. Monografia (Programa de Pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG). Belo Horizonte - MG, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUBD-9BQFVH>>. Acesso em: 18 dez. 2022.

CORRÊA PINHEIRO, M.; DOS REIS, D. S. T.; DE BRITO, M. T. F. M.; SIMÕES QUARESMA, J. A. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. Rev. Acta tropica, v. 197, 2019. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31181189/>>. Acesso em: 11 jan. 2023.

CUNHA, L. T. S.; CANTARINO, L.; FERNANDES, P. V. N.; BRAZ, F. T.; SILVA, D. M. Pombos: distribuição dos problemas registrados no Distrito Federal, Brasil. Rev. Brasileira de ciência veterinária, v. 28, n. 1, p. 42-47, 2021. Disponível em: <<https://periodicos.uff.br/rbcv/article/view/48565/29269>>. Acesso em: 20 dez. 2022.

DA SILVA L.B., BOCK D., KLAFFKE G.B., SANCHOTENE K.O., BASSO R.P., BENELLI J.L., POESTER V.R., DA SILVA F.A., TRILLES L., SEVERO C.B., STEVENS D.A., XAVIER M.O. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. Journal de mycologie medicale. v.30, n. 4, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046394/>>. Acesso em: 27 de julho de 2023.

DE QUEIROZ, J. P. A. F. Criptococose - uma revisão bibliográfica. Acta Veterinaria Brasilica, v.2, n.2, p.32-38, 2008. Disponível em: <<https://periodicos.ufersa.edu.br/acta/article/view/699>> Acesso em: 15 dez. de 2022.

DINIZ, R. DOS S.; SILVA, I. D. DA; OLIVEIRA, M. T. B. DE; FERREIRA, A. A. DE A. Criptococose: revisão sistemática dos casos ocorridos no Brasil entre 1995-2005. R. Ci. méd. biol. Salvador, v. 4, n. 3, 2005. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/bitstream/ri/20427/1/8_v.4_3.pdf>. Acesso em: 23 de jul. de 2023.

DYKE, M. C. C. V.; JR, F. L. W. A Call to Arms: Quest for a Cryptococcal Vaccine. Rev. Trends in Microbiology, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29103990/>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

FEDER, V. Purificação e caracterização de uma urease de *Cryptococcus gatti*. Dissertação (Programa de Pós graduação em Biologia Celular e Molecular do Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul). Porto Alegre, 2008. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/15489>>. Acesso em: 17 dez. 2022.

FRANÇA, J. S. DE. Características clínicas, epidemiológicas e laboratoriais da Criptococose no Distrito Federal no período de 2006 a 2013. Dissertação (mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília). Brasília, 2015. Disponível em: <<https://educapes.capes.gov.br/handle/capes/616826>>. Acesso em: 20 jul. 2022.

GOMES, V. S.; DE LIMA, C. D.; DE SOUZA, D. P. M; DE SOUZA N. P. R. Pombos urbanos *Columba livia* como agentes transmissores de infecções na cidade de araguaína-TO. Rev. Facit business and technology, v. 1, n. 20, 2020. Disponível em: <<http://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/760#:~:text=Ribeiro%20de%20SUSA-,Resumo,dispon%C3%ADveis%20e%20aus%C3%AAncia%20de%20predadores>> Acesso em: 27 fev. 2022.

IANISKI, L. B.; AZEVEDO, M. I.; WEIBLEN, C.; STIBBE, P. C.; TONDOLO, J. S. M.; BOTTON, S. DE A. Perfil epidemiológico e terapêutico de pacientes com criptococose atendidos em hospital escola de Santa Maria/RS. Rev. Saúde (Santa Maria), Vol. 44, n. 2, p. 1-12, 2018. Disponível

em: file:///C:/Users/admin/Downloads/beatriz-revsauade,+32507.pdf. Acesso em: 23 de jul. 2023.

JUNIOR, M.; CUCIK, J.; SANSONI, M. Ocorrência de *Cryptococcus spp* em guano de aves coletados em locais públicos do município de Catanduva, estado de São Paulo. Rev. Manuscripta Médica, v. 4, p. 4-9. 2021. Disponível em: <<https://manuscriptamedica.com.br/revista/index.php/mm/article/view/59/32>>. Acesso em: 22 jan. 2022.

KLUMPH M.; HOEYNCK B.; BAUMGARDNER D. J. Cryptococcal Antigen Testing in an Integrated Medical System: Eastern Wisconsin. Journal of Patient Centered Research and Reviews, v. 7, p. 57-62, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6988710/>> Acesso em: 26 fev. 2023.

LAHIRI S., MAJI S., MANJUNATH N, BAHUBALI VH, CHANDRASHEKAR N. Trends of CNS Cryptococcosis during Pre- and Post-HIV era: A 38 years' retrospective cohort analysis from south India. Journal de mycologie medicale, v. 33, n. 2, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36701873/>>. Acesso em: 30 jul. 2023.

MARSILIO, J. C.; DE SOUSA, J. Y. DE; CASTRO, F. F. DOS S. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* e *gattii* em fontes ambientais da comunidade em Brasília, Distrito Federal. Programa de Iniciação Científica - PIC/UnICEUB. Brasília, 2019. Disponível em: <<https://www.publicacoesacademicas.uniceub.br/pic/article/view/6399/4417>> Acesso em: 20 dez. 2022.

MEGID J.; RIBEIRO M. G.; PAES, A. C. Doenças infecciosas em animais de produção e companhia. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

MULLER, M.; NISHIZAWA, M. A criptococose e sua importância na Medicina Veterinária. Rev. de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP. v. 15, n. 1, p. 24-29, 2017. Disponível em: <<https://www.revistamvez-crmvsp.com.br/index.php/recmvz/article/download/36761/41349/>> Acesso em: 19 jul. 2023.

NASCIMENTO, M. A.; GOMES, J. G. Perfil de pacientes com micoses sistêmicas notificados de 2013 a 2018 em hospital de referência do estado de Goiás. Boletim Epidemiológico do Núcleo hospitalar de vigilância epidemiológica do Hospital Estadual de doenças tropicais. Goiânia, GO. 2019. Disponível em:

<<https://www.saude.go.gov.br/files/boletins/epidemiologicos/vigilancia-hospitalar/2019/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico.Goi%C3%A2nia%20Hospital%20Estadual%20de%20Doen%C3%A7as%20Tropicais%20Anuar%20Auad-HDT%202019%20dez..pdf>>.

Acesso em: 20 jul. 2023.

NORMILE, T. G.; CHU, T. H.; SHERIDAN, B. S.; POETA, M. D. Vaccine protection by *Cryptococcus neoformans* Δ sgl1 is mediated by $\gamma\delta$ T cells via TLR2 signaling. Rev. Mucosal Immunology, Junho, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9705245/>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

NUNES, T. DE J. C. Identificação molecular de sorotipos e determinação de mating type de isolados clínicos de *Cryptococcus spp*. Dissertação (mestrado no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia). Salvador-BA, 2013. Disponível em: <<https://repositorio.ufba.br/handle/ri/16454>>. Acesso em: 16 dez. 2022.

OLIVEIRA, E. P. Criptococose: Determinação do perfil clínico-demográfico de pacientes com AIDS atendidos em unidades de saúde pública de Pernambuco. Recife, 2021. Disponível em:

<<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/42007/1/TESE%20Ert%c3%aania%20Paiva%20Oliveira.pdf>>. Acesso em: 30 fev. 2023.

PATHAKUMARI, B.; LIANG, G.; LIU, W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. *Rev. Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 130, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220307435?via%3Dihub>>.

Acesso em: 30 fev. 2023.

PENNISI, M. G.; HARTMANN, K.; LLORET, A.; FERRER, L.; ADDIE, D.; BELAK, S.; BOUCRAUT-BARALON, C.; EGBERINK, H.; FRYMUS, T.; GRUFFYDD-JONES, T.; HOSIE, M. J.; LUTZ, H.; MARSILIO, F.; MOSTL, K.; RADFORD, A. D.; THIRY, E.; TRUYEN, U.; HORZINEK, M. C. Cryptococcosis in cats. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15, p. 611-618, 2013. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1098612X13489224>>. Acesso em: 16 dez. 2022.

PIMENTA, A. C.; RANGEL, G. T.; SOUSA, I. DE P.; PEREIRA, I. G.; MOREIRA, M. C. M.; DUARTE, T. P. A.; CUNHA, M. DA C. M. Controle de pombos (*Columba livia*) em edificações urbanas: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais-Unidade Praça da Liberdade, Belo Horizonte, MG. *Rev. Sinapse Múltipla*, v.10, n.1, p.58-60, 2021. Disponível em: <<http://periodicos.pucminas.br/index.php/sinapsemultipla/article/view/26719>> Acesso em: 23 fev. 2023.

PINNER, R. W.; HAJJEH, R. A.; POWDERLY, W. G. Prospects for Preventing Cryptococcosis in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Rev. Clinical Infectious Diseases*, v. 21, 1995. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8547496/>> Acesso em: 23 fev. 2023.

PIZANI, A. T.; DOS SANTOS, M. O. Criptococose em pacientes hiv positivos: revisão sistemática da literatura. *Rev. Saúde Unitoledo*, v. 1, n. 1, 2017. Disponível em: <<http://ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2439/105>> Acesso em: 27 fev. 2023.

RAMOS, K. B. Variação fenotípica e genotípica de isolados do complexo de espécies *Cryptococcus neoformans/gattii*: Revisão de literatura. Florianópolis, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/174870>> Acesso em: 16 dez. 2022.

Reolon A.; Perez L.R.R.; Mezzari A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 40, n. 5, p. 393-298, 2004. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpml/a/t7qgxQJcvsxtpxtRdCvhTH/abstract/?lang=pt>> Acesso em: 18 dez. 2022.

RIBEIRO A. S; FERREIRA R. L. A problemática das superpopulações de pombos domésticos nos centros urbanos: proposição de medidas de controle e manejo. *Rev. Caderno Meio Ambiente e Sustentabilidade*, v. 9, n. 16 – 2020. Disponível em: <<https://www.cadernosuninter.com/index.php/meioAmbiente/article/view/1330/1176>> Acesso em: 23 fev. 2023.

RIBEIRO, C. L. Criptococose e pombos urbanos (*Columba livia*): uma reflexão social, ambiental e de políticas públicas. Campo Grande, MS, v. 24, n. 56, 2019. Disponível em: <<https://www.multitemas.ucdb.br/multitemas/article/view/2071/1640>>. Acesso em: 30 fev. 2023.

RIZZO, J.; WONG, S. S. W.; GAZI, A. D.; MOYRAND, F.; CHAZE, T.; COMMERE, P.; NOVAULT, S.; MATONDO, M.; PEHAU-ARNAUDET, G.; REIS, F. C. G.; VOS, M.; ALVES, L. R.; MAY, R. C.; NIMRICHTER, L.; RODRIGUES, M. L.; AIMANIANDA, V.; JANBON, G. *Cryptococcus* extracellular

vesicles properties and their use as vaccine platforms. *Journal of Extracellular Vesicles*, Agosto, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8329992/>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

ROCHA, I. C. A.; BARRETO, C. K. G.; DA SILVA, J. P. P.; RAMOS, V. G. Criptococose: Uma mini-revisão. Campina Grande: Realize Editora, 2018. Disponível em: <http://editorarealize.com.br/editora/anais/conbracis/2018/TRABALHO_EV108_MD1_SA1_ID1833_17052018113040.pdf>. Acesso em: 30 fev. 2023.

RODRIGUES, H. F.; MORAES, M. S.; MESQUITA, E. A. Incidence of cryptococosis in pigeons (*Columba livia*) and its impact in public health in Porto Velho/RO. *Rev. Research, Society and Development*, v. 11, n. 15, p. e126111536931, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i15.36931. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36931>. Acesso em: 2 mar. 2023.

ROE, C. C.; BOWERS, J.; OLTEAN, H.; DEBESS, E.; DUFRESNE, P. J.; MCBURNEY, S.; OVERY, D. P.; WANKE, B.; LYSEN, C.; CHILLER, T.; MEYER, W.; THOMPSON, G. R.; LOCKHART, S. R.; HEPP, C. M.; ENGELTHALER, D. M. Dating the *Cryptococcus gattii* Dispersal to the North American Pacific Northwest. *Rev. mSphere*, v. 3, p. 9 – 17, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5770541/>> Acesso em: 25 fev. 2023.

ROSARIO, I.; ACOSTA, B.; COLOM, F. La Paloma y otras aves como reservorio de *Cryptococcus spp.* *Rev. Iberoamericana de Micología*, n. 25, p. S13-S18, 2008. Disponível em: <<http://www.reviberoammicol.com/2008-25/S13S18.pdf>> Acesso em: 20 jul. 2023.

SANTOS, E. M. Infecções fúngicas invasivas em pacientes HIV positivos criticamente enfermos, um estudo prospectivo e longitudinal. Dissertação (mestrado em pesquisa clínica em doenças infecciosas) - Instituto nacional de infectologia Evandro chagas. Rio de Janeiro. 2015. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/25388>> Acesso em: 20 dez. 2022.

SARMENTO, K. K. F.; SILVA, C. B.; DE LIMA, C. A. P.; DA SILVA, K. S. As possíveis doenças transmitidas por pombos (*Columba livia*) urbanos. Anais IV CONAPESC Congresso Nacional de Pesquisa e Ensino em Ciências. Realize Editora, Campina Grande, PB, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/admin/Downloads/TRABALHO_EV126_MD4_SA10_ID1682_11062019104912.pdf>. Acesso em: 30 de julho de 2023.

SETIANINGRUM, F.; RAUTEMAA-RICHARDSON R.; DENNING D. W. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Rev. Medical Mycology*, v. 57, p. 133–150, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30329097/>>. Acesso em: 2 mar. 2023.

SOARES E. A. Mortalidade por criptococose no Brasil (2000 a 2012). Dissertação (Epidemiologia em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Rio de Janeiro, p. 97. 2015. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/tes-6722>>. Acesso em 2 mar. 2023.

DE SOUZA, R. G.; DE SOUZA C. M. Incidência de *Cryptococcus neoformans* em fezes de pombos (*Columba livia*) na área central da cidade de Porto Velho. *Rev. Saber Científico*, v. 7, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/36931/30847/407486#:~:text=A%20presen%C3%A7a%20de%20Cryptococcus%20neoformans,e%20preval%C3%A7%C3%A3o%20de%20pacientes%20diagnosticados>>. Acesso em: 3 mar. 2023.

TANIGUSHI, N. Fiocruz Brasília integra rede de pesquisa sobre criptococose. 2018. Disponível em: <<https://agencia.fiocruz.br/fiocruz-brasilia-integra-rede-de-pesquisa-sobre-criptococose#:~:text=O%20estudo%20revela%20ainda%20que,casos%20por%20ano%20nessa%20regi%C3%A3o>>. Acesso em: 20 de julho de 2023.

- TEODORO, V. L. T.; GULLO F. P.; SARDI J. C. O.; TORRES E. M.; FUSCO-ALMEIDA A. M.; Mendes-Giannini M. J. Environmental isolation, biochemical identification, and antifungal drug susceptibility of *Cryptococcus* species. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v. 46, 2013. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/CwGMtJ5bf87zPj3sgrXjzvz/abstract/?lang=en>>. Acesso em: 3 mar. 2023.
- VASCONCELOS, R. H.; TEIXEIRA, R. S. DE C.; DA SILVA, I. N. G.; LOPES, E. DE S.; MACIEL, W. C. Feral pigeons (*Columba livia*) as potential reservoirs of *Salmonella* sp. and *Escherichia coli*. *Rev. Arq. Inst. Biol.*, v. 85, p.1-6, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/aib/a/BWFL9QqLRgTFw8cPsPnJTsb/?format=pdf&lang=en>>. Acesso em 2 mar. 2023.
- WALTER J. E.; GUY E. C. Control of *Cryptococcus neoformans* in pigeon coops by alkalization. *Rev. American Journal of Epidemiology*, v. 87, p. 173 – 178, 1968. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5637867/>>. Acesso em 25 fev. 2023.
- YANG L.B.; GUO G.; ZHAO X. Y.; SU, P.; FU, P.; PENG, J.; XIU, J.; LI, B. Antifungal Activity and Physicochemical Properties of a Novel Antimicrobial Protein AMP-17 from *Musca domestica*. *Rev. Polish Journal Microbiology*, v. 68, p. 383-390, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256848/>>. Acesso em: 2 mar. 2023.
- 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, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8592285/>>. Acesso em 25 jul. 2023.
- ZHAO, Y.; LIN, X. *Cryptococcus neoformans*: sex, morphogenesis, and virulence. *Rev. Infect Genet Evol*, Abril, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8092418/>>. Acesso em: 4 mar. 2023.

