

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Pesquisa Científica e Tecnológica em Microbiologia 3



Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Pesquisa Científica e Tecnológica em Microbiologia 3



2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Luiza Batista

Edição de Arte: Luiza Batista

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais

Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília

Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa

Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia

Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá

Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima

Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões

Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná

Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice

Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense

Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso

Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins

Prof. Dr. Luis Ricardo Fernando da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão

Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará

Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste

Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador

Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Fernando José Guedes da Silva Júnior – Universidade Federal do Piauí
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Prof^a Dr^a Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof^a Dr^a Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Prof^a Dr^a Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Me. Adalto Moreira Braz – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof^a Dr^a Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof^a Dr^a Andrezza Miguel da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais
Prof^a Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof^a Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof^a Dr^a Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof^a Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília
Prof^a Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí
Prof^a Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora
Prof. Dr. Fabiano Lemos Pereira – Prefeitura Municipal de Macaé
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas
Prof^a Dr^a Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro
Prof^a Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College
Prof^a Ma. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco

Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA
 Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis
 Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR
 Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Profª Ma. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Profª Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Me. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe
 Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná
 Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos
 Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior
 Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo
 Profª Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
 Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
 Prof. Me. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Profª Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Profª Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
P474	<p>Pesquisa científica e tecnológica em microbiologia 3 [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.</p> <p>Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-65-5706-143-5 DOI 10.22533/at.ed.435200107</p> <p>1. Microbiologia – Pesquisa – Brasil. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da.</p> <p style="text-align: right;">CDD 579</p>
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Temos o prazer de dar continuidade ao tema de microbiologia inter-relacionado à pesquisa científica e tecnológica iniciado pela editora no ano de 2019. Apresentamos aqui um novo volume deste contexto, denominado “Pesquisa científica e tecnológica em microbiologia, volume 3” contendo trabalhos e pesquisas desenvolvidas em diversos institutos do território nacional contendo análises de processos biológicos embasados em células microbianas ou estudos científicos na fundamentação de atividades microbianas com capacidade de interferir nos processos de saúde/doença.

A microbiologia é um vasto campo que inclui o estudo dos seres vivos microscópicos nos seus mais variados aspectos como morfologia, estrutura, fisiologia, reprodução, genética, taxonomia, interação com outros organismos e com o ambiente além de aplicações biotecnológicas. Como uma ciência básica a microbiologia utiliza células microbianas para analisar os processos fundamentais da vida, e como ciência aplicada ela é praticamente a linha de frente de avanços importantes na medicina, agricultura e na indústria.

A microbiologia como ciência iniciou a cerca de 200 anos, entretanto os avanços na área molecular como a descoberta do DNA elevou a um novo nível os estudos desses seres microscópicos, além de abrir novas frentes de pesquisa e estudo. Sabemos na atualidade que os microrganismos são encontrados em praticamente todos os lugares, e a falta de conhecimento que havia antes da invenção do microscópio hoje não é mais um problema no estudo, principalmente das enfermidades relacionadas aos agentes como bactérias, vírus, fungos e protozoários.

Temas ligados à pesquisa e tecnologia microbiana são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela saúde em seus aspectos microbiológicos. Portanto a obra propõe uma teoria bem fundamentada nos resultados práticos obtidos em alguns campos da microbiologia, abrindo perspectivas futuras para os demais pesquisadores de outras subáreas da microbiologia.

Assim, desejo a todos uma ótima leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ANÁLISE FITOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE EXTRATOS DA CASCA DOS FRUTOS DE <i>Hymenaea courbaril</i> L SOBRE <i>Staphylococcus aureus</i>	
Diogo Siebra Alencar Gleilton Weyne Passos Sales Suelen Carneiro de Medeiros Mary Anne Medeiros Bandeira Nádia Accioly Pinto Nogueira	
DOI 10.22533/at.ed.4352001071	
CAPÍTULO 2	12
ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE EXTRATOS DE FOLHAS E CASCA DE <i>Jacaratia spinosa</i> (Aubli) A. DC. (MAMOEIRO-BRAVO)	
Katiele Pelegrini João Augusto Firmino de Carvalho Jakson José Ferreira Graciele Fernanda de Souza Pinto	
DOI 10.22533/at.ed.4352001072	
CAPÍTULO 3	18
AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE AGUDA E DA CITOTOXICIDADE DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DA MACRÓFITA <i>Hydrocotyle bonariensis</i> Lam (APIACEAE)	
Andreza Larissa do Nascimento Joyce Bezerra Guedes Antônia Ângela Bezerra José Fabricio de Carvalho Leal Maria do Socorro Meireles de Deus Ana Paula Peron Márcia Maria Mendes Marques Duque Ana Carolina Landim Pacheco	
DOI 10.22533/at.ed.4352001073	
CAPÍTULO 4	35
O ESTADO DA ARTE DO COMPLEXO <i>Cryptococcus neoformans</i> E DA CRIPTOCOCOSE	
Lucas Daniel Quinteiro de Oliveira Lúcia Kioko Hasimoto e Souza Benedito Rodrigues da Silva Neto	
DOI 10.22533/at.ed.4352001074	
CAPÍTULO 5	57
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i> PROTEIN EXTRACT INDUCES IP10 PRODUCTION IN BLOOD SAMPLES OF INDIVIDUALS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS	
Rogério Reis Conceição Samanta Queiroz dos Santos Zunara Victória Santana Batista Ramon Mendes dos Santos Silvânia Maria Andrade Cerqueira Caio Lopes Borges Andrade Soraya Castro Trindade Fúlvia Soares Campos de Sousa Lília Ferreira de Moura-Costa Marcos Borges Ribeiro	

Roberto Meyer
Songelí Menezes Freire
DOI 10.22533/at.ed.4352001075

CAPÍTULO 6 66

EFFECTS OF SUB-INHIBITORY CONCENTRATION OF ANTIMICROBIALS IN *Bacteroides fragilis* STRAINS ISOLATED FROM INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS

Marcela Abreu Menezes
Priscila Simão Costa
João Paulo Amaral Haddad
Cristina Dutra Vieira
Luiz de Macêdo Farias
Simone Gonçalves dos Santos

DOI 10.22533/at.ed.4352001076

CAPÍTULO 7 83

EFICÁCIA DE ÁLCOOL GEL COMO ANTIMICROBIANO DE SUPERFÍCIES INERTES

Cristiane Coimbra de Paula
Fabrício Caram Vieira
João Pedro Castoldo Passos
Caroline Aquino Vieira de Lamare
Walkiria Shimoya-Bittencourt

DOI 10.22533/at.ed.4352001077

CAPÍTULO 8 91

EVALUACIÓN DE GENES DE RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS EN BACTERIAS DEL TRACTO GASTROINTESTINAL DE NOVILLOS ALIMENTADOS CON EXTRACTO DE ORÉGANO

Maria Juliana Moncada Diaz
Luciano Antônio Ritt
Michele Bertoni Mann
Ana Paula Guedes Frazzon
Jeverson Frazzon
Vivian Fischer

DOI 10.22533/at.ed.4352001078

CAPÍTULO 9 100

OBTENÇÃO DE CELULASES MICROBIANAS: UMA BREVE REVISÃO

Tatielle Pereira Silva
Alexsandra Nascimento Ferreira
Cledson Barros de Souza
Dávida Maria Ribeiro Cardoso dos Santos
Marta Maria Oliveira dos Santos
Hugo Juarez Vieira Pereira

DOI 10.22533/at.ed.4352001079

SOBRE O ORGANIZADOR..... 111

ÍNDICE REMISSIVO 112

O ESTADO DA ARTE DO COMPLEXO *Cryptococcus neoformans* E DA CRIPTOCOCOSE

Data de aceite: 01/06/2020

Lucas Daniel Quinteiro de Oliveira

Programa de Residência Multiprofissional em Saúde, Especialização em Urgência e Emergência, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia – GO, Brasil

Lúcia Kioko Hasimoto e Souza

Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia – GO, Brasil

Benedito Rodrigues da Silva Neto

Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia – GO, Brasil
dr.neto@ufg.br

RESUMO: O complexo *Cryptococcus neoformans* compreende duas espécies, responsáveis por causar criptococose, sendo a principal manifestação a meningoencefalite em imunocomprometidos. Sua patogenicidade está relacionada aos fatores de virulência. O tratamento desta enfermidade é dificultado devido aos fármacos apresentarem alta toxicidade, resistência do fungo e pouca eficiência terapêutica. Em nossa revisão literária evidenciamos as principais características

deste microrganismo apresentando o estado da arte da taxonomia, biologia, epidemiologia, diagnóstico e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: *Cryptococcus neoformans*, criptococose, virulência, tratamento.

THE STATE OF THE ART OF THE *Cryptococcus Neoformans* COMPLEX AND CRIPTOCOCOSIS

ABSTRACT: The *Cryptococcus neoformans* complex comprises two species responsible for causing cryptococcosis, the main manifestation being meningoencephalitis in immunocompromised hosts. Its pathogenicity is related to virulence factors. The treatment of this disease is difficult because the drugs present high toxicity, resistance of the fungus and little therapeutic efficiency. In our literary review we have highlighted the main characteristics of this microorganism presenting the state of the art of taxonomy, biology, epidemiology, diagnosis and treatment.

KEYWORDS: *Cryptococcus neoformans*, cryptococcosis, virulence, treatment

1 | INTRODUÇÃO

O complexo *Cryptococcus neoformans* compreende um grupo de leveduras patogênicas, apresentando como principal e mais grave manifestação clínica processos infecciosos do sistema nervoso central (SNC), resultando em elevados índices de mortalidade, principalmente em indivíduos imunocomprometidos (Chang & Kwon-Chung 1994; Durski et al. 2013; Meya et al. 2015 those with CM at day 0 (n = 40). Atividade desta levedura no organismo do hospedeiro provoca alterações em consequência da ação de diversos fatores de virulência, que supostamente estão envolvidos na manutenção da infecção e são os responsáveis por desencadear a sintomatologia (Buchanan & Murphy 1998).

Atualmente o tratamento das infecções são realizadas através de alguns antifúngicos, sendo que os principais são fluconazol (FLC), anfotericina B (AmB) e itraconazol (Severo et al. 2009; Ravikant et al. 2015). Estes fármacos apresentam mecanismos de ação específico no ergosterol, que é o esterol componente da membrana celular do fungo, causando desequilíbrio desta estrutura e morte celular (Brajtburg et al. 1996; Li et al. 2015). A utilização destes fármacos causam efeitos colaterais devido a elevada toxicidade e, em consequência ao mal-estar provocado podem prejudicar a continuidade do tratamento (Saag et al. 2000; Ellis 2002; Davis et al. 2015). Outro problema relacionado à terapia desta infecção é o aparecimento de resistência intrínseca (adquirida) de isolados de *C. neoformans* (Ravikant et al. 2015).

Portanto, é necessário a descoberta de novos fármacos como uma alternativa, que propiciem um tratamento eficaz na redução dos efeitos colaterais e uma melhor aceitabilidade pelos pacientes (Saag et al. 2000; Perfect et al. 2010).

1.1 Complexo *Cryptococcus neoformans*

Criptococose é uma micose de natureza sistêmica, causada por fungos do complexo *C. neoformans* que compreende duas espécies: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (Kwon-Chung & Varma 2006)

1.1.1. Taxonomia

O complexo *Cryptococcus neoformans* por décadas foi agrupado em duas variedades que incluíam 5 sorotipos: *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (sorotipos A, D e AD) e *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (sorotipos B e C) (Ikeda et al 1982; Kwon-Chung et al. 1992; Lengeler et al. 2001; Xu & Mitchell et al. 2003). Quando os teleomorfos das duas espécies foram descobertos, classificaram-se no gênero *Filobasidiella*, sendo *F. neoformans* (sorotipo A e D), e *F. bacillispora* (sorotipo B e C), na família *Filobasidiaceae*, na ordem *Filobasidiales* no filo *Basidiomycota* (Kwon-Chung et al. 1975 & 1976).

A seguir, o uso de ferramentas moleculares classificou as espécies do sorotipo A como uma variedade separada, *C. neoformans* var *grubii*, de espécies de *C. neoformans* var. *neoformans* (sorotipo D), baseado na divergência na sequência do gene *URA5* (Franzot et al. 1999; Kwon-Chung 2002)

A genotipagem de numerosas espécies globais de *C. neoformans* e *C. gattii* utilizando reação em cadeia da polimerase (PCR) *PCR-fingerprinting*, com os primers M13 e (GACA)₄ e (GTG)₅ demonstrou que cada espécie é composta por 4 sub-grupos geneticamente diversos: *C. neoformans* VNI a VNIV e *C. gattii* VGI a VGIII (Meyer et al. 1993 & 1999; Lin & Heitman 2006; Kwon-Chung et al. 2014)

A análise polimorfismo de comprimento de fragmento amplificado (AFLP), realizada por Boekhout et al (2001), revelaram dois principais agrupamentos genotípicos, correspondendo as espécies *C. neoformans* (genótipos AFLP 1 a 3) e *C. gattii* (genótipos AFLP 4 a 6).

Baseados em diferenças fenotípicas, genéticas, patogênicas e ecológicas, atualmente a taxonomia das espécies do complexo *C. neoformans/C. gattii* foi revisada, de acordo com a tabela 1.

<i>C. neoformans</i>	Sorotipo	Genótipo
<i>C. neoformans</i>	A	AFLP1/VNI, AFLP1A/VNB/VNII e AFLP1B/VNII
<i>C. deneoformans</i>	D	AFLP2/VNIV
<i>C. gattii</i>		
<i>C. gattii sensu stricto</i>	B	AFLP4/VGI
<i>C. bacillisporus</i>	C	AFLP5/VGIII
<i>C. deuterogattii</i>	B	AFLP6/VGII
<i>C. tetragattii</i>	C	AFLP7/VGIV
<i>C. decagattii</i>	B	AFLP10
Híbridas		
<i>C. neoformans/C. deneoformans</i>	AD	AFLP3/VNIII
<i>C. gattii sensu stricto/C. deneoformans</i>	BD	AFLP8
<i>C. gattii sensu stricto/C. neoformans</i>	AB	AFLP9

Tabela 1. Classificação das duas espécies do complexo *C. neoformans*

Fonte (Bovers 2006 & 2008; Hagen et al. 2015 & 2016).

1.1.2. Aspectos morfológicos e biológicos

O complexo *C. neoformans* é composto de células que apresentam forma esférica a ovoide, medindo aproximadamente 3 a 8 μm de diâmetro, envolvidas por uma cápsula polissacarídica. São leveduras não fermentativas sendo caracterizadas pela habilidade de assimilar inositol como única fonte de carbono, além de produzirem urease (Casadevall & Perfect 1999; Liu et al 2013).

No cultivo em meios de cultura, com ágar Sabourand dextrose (ASD), após 3 dias em temperatura de 25°C a 37°C, a análise macroscópica mostra colônias de cor branca a bege, brilhante com textura cremosa mucoide e margem lisa (Reolon et al. 2004). São observadas algumas diferenças morfológicas, biológicas, bioquímicas e moleculares entre as duas espécies que compõem este complexo (Kwon-Chung et al. 1982).

As espécies do complexo *C. neoformans* produzem leveduras haploides que se reproduzem assexuadamente (forma anamórfica) por brotamento em vida parasitária ou no meio ambiente, e sexuadamente (forma teleomórfica) com formação de hifa, basídio e basidiósporos (Kwon-Chung et al. 1976; Mansour et al. 2011).

No meio ambiente as leveduras do complexo *C. neoformans* são encontradas em diversos nichos ecológicos. *C. neoformans* possui distribuição cosmopolita, sendo encontrados em locais contaminados com excretas de aves, ricas em fontes de nitrogênio, ureia e creatinina (Kwon-Chung et al. 1984; Gomes et al. 2010) enquanto *C. gattii* é encontrado predominantemente em regiões tropicais e subtropicais, sendo encontradas em resíduos de matéria orgânica vegetal dispersos no ambiente e habitualmente na espécie *Eucalyptus camaldulensis* (Ellis & Pfeiffer 1990).

Utiliza duas vias de metabolização, a síntese ou catabolismo, utilizando o inositol exogenase para converter o inositol em ácido hialurônico que também auxilia na virulência, ao substituir as manoses estruturais para a formação da cápsula polissacarídica (Molina et al. 1999). Além do inositol, assimilam outros carboidratos como glicose, maltose, sacarose e galactose (Benham 1955; Bowman & Ahearn 1976; Reolon et al. 2004). Ambiente de pH alcalino favorece a produção de amônia, a partir da atividade da enzima creatinina deaminase, que favorece a degradação da creatinina em metidationa e amônia (Kwon-Chung et al. 1982).

O mecanismo de infecção no homem ocorre a partir da inalação de leveduras dessecadas ou de basidiósporos dispersos no meio ambiente, que atingirão as vias respiratórias e estabelecerão um processo infeccioso nos pulmões (Del Poeta & Casadevall 2012). Em hospedeiros normais, a resposta imune efetiva ocorre através de macrófagos alveolares ativados, eliminando a maioria das células fúngicas inaladas (Del Poeta & Casadevall 2012). Por outro lado, em hospedeiros imunocomprometidos, as células criptocócicas desenvolvem infecção local, proliferam e disseminam através da via hematogênica, apresentando um tropismo pelo SNC, onde se adaptam e causam a meningoencefalite (Severo et al. 2009)

1.2. Fatores de virulência

As infecções fúngicas geralmente são encontros acidentais no ciclo de vida do fungo e, é provável que existam muitos fatores que permite a sua sobrevivência e multiplicação no hospedeiro, importantes para sua capacidade patogênica. Estes fatores são estratégias

para sobrepor o ambiente hostil do hospedeiro e são denominados de fatores de virulência.

A presença de fatores de virulência são características clássicas de *C. neoformans* e *C. gattii*, pois estão vinculados com a patogenicidade e regulados através do controle genético do fungo (Steinbach et al. 2007). Dentre estes fatores, destaca-se a capacidade de crescimento da levedura em ambiente com temperatura 37°C, cápsula polissacarídica, produção da melanina e algumas enzimas como a, fosfolipase, proteinase, urease, hemolisinas e DNase (Buchanan & Murphy 1998).

1.2.1. Temperatura

O crescimento em elevadas temperaturas é uma das características de virulência de *C. neoformans*, que tem seu crescimento a 37°C associado a uma atmosfera de aproximadamente 5% de dióxido de carbono (CO₂) e pH entre 7,3 a 7,4 (Kwon-Chung et al. 2014). Um gene que codifica a subunidade catalítica da calcineurina A, *CNA1* está relacionado a esta característica que permitem sobrevivência a esta temperatura. A relação do gene *CNA1* com a capacidade de crescimento a 37°C foi avaliada em leveduras com e sem deleção deste gene, em temperaturas de 24°C, 37°C e 39°C. Ao analisar a expressão gênica através da técnica de PCR na ausência deste gene, foi observado que o crescimento das leveduras de *C. neoformans* foram abolidas em temperaturas elevadas (Odom 1997).

A calcineurina A é uma serina-treonina fosfatase específica, que é ativada pelo cálcio calmodulina (Ca⁺) e está envolvida em resposta ao estresse em leveduras, apresentando papel fisiológico importante tanto nas leveduras como nos fungos filamentosos (Rasmussen et al. 1994; Yoshida et al. 1994). A deleção do gene que codifica a subunidade catalítica da calcineurina A em *C. neoformans* leva a inibição do crescimento em temperaturas elevadas (Odom 1997).

1.2.2. Cápsula polissacarídica

Uma característica que difere as espécies do complexo *C. neoformans*, de outras leveduras de importância médica é a presença da cápsula polissacarídica (Mitchel & Perfect 1995; Frases et al. 2008; Kumar et al. 2011). A presença desta estrutura é determinante para virulência de *C. neoformans*, favorecendo a sua sobrevivência e, que associada a outros fatores, possibilitando o estabelecimento da infecção (Kwon- Chung 1986).

A cápsula é formada por mecanismos complexos que utilizam diversas moléculas com propriedades auto degradante, que influenciam na constituição da sua estrutura (McFadden 2006). Polímeros de polissacarídeos são os principais componentes, sendo que a glucuronoxilomanana (GXM) representa em 90% da estrutura e galactoxilomanana (GalXM) 7% e possui ainda 3% de manoproteínas (MP) (Bose 2003; Zaragoza 2009).

A GXM possui peso molecular variando entre 2000 a 7000 kDa, enquanto a GalXM aproximadamente 100 kDa (Coenjaerts 2006).

A diversidade molecular da cápsula polissacarídica caracteriza as leveduras do complexo *Cryptococcus neoformans* em variedades sorotípicas (Zaragoza 2009) (Figura 1). O sorotipo D apresenta a GXM com uma cadeia β -1,2 ligada a resíduos de xilose, o sorotipo A duas ligações β -1,2 ligada a resíduos de xilose e os sorotipos B e C possuem β -1,4 ligada a resíduos de xilose e β -1,2-ácido glicurônico em todos os grupos sorotipos (Klutts 2007).

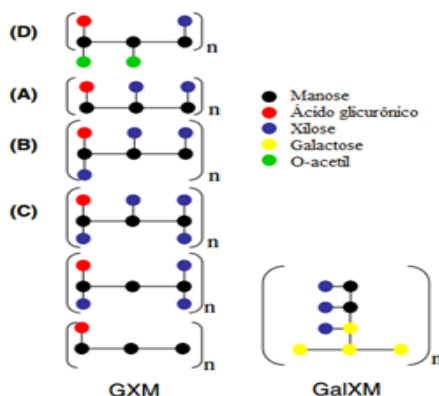


Figura 1. Componentes da estrutura da cápsula polissacarídica. GXM-glicuroxilomanana e GalXM-galactomanana (adaptado de Janbom 2001)

As manoproteínas (MPs) são glicoconjugados que usualmente contém 80 a 90% de manoses, expressas na superfície do fungo e liberada durante o crescimento. São conhecidas duas MPs isoladas de *C. neoformans* (MP1 e MP2) que são responsáveis por induzir uma resposta imunológica pelos monócitos humanos produzindo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina 12 (IL12) (Pietrella 2005).

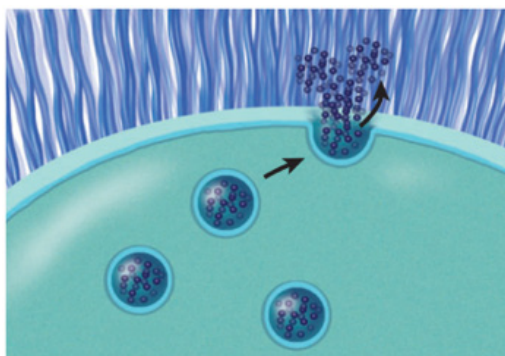


Figura 2. Vesículas contendo GXM formadas no citoplasma que atravessam a parede celular para formarem a cápsula (adaptado de Doering 2009)

Doering (2009) sugere que a síntese da cápsula polissacarídica pode ser realizada através de subunidades individuais de GXM que são geradas e interligam-se, ou pela

formação dos segmentos de polímero que podem ser gerados, quer na forma madura ou como um precursor (Figura 3).



Figura 3. Modelos de síntese da cápsula polissacarídica no *C. neoformans*, através da união de subunidades (a) e via seguimentos de polímeros (b) (Doering 2009).

Quando as leveduras estão expostas no ambiente, a cápsula fornece proteção a dessecação e/ou contra predadores naturais como nematoides ou amebas e, entre estes a *Acanthamoeba castellanii* que é responsável por fagocitar e matar as espécies *C. neoformans* e *C. liquenfaciens* (Araujo et al. 2012; Almeida et al. 2015).

Em hospedeiros mamíferos, a cápsula polissacarídica exerce diversas funções como atividade antifagocitária e oxidativa contra células da imunidade, além de favorecer a formação de biofilme (Martinez & Casadevall 2006; Araujo et al. 2012; Almeida et al. 2015).

Ao ser fagocitado *C. neoformans* libera vesículas contendo polissacarídeos, que interagem ao redor do fagossoma promovendo uma disfunção e ocasionando a morte dos macrófagos. Estes resultados relacionam a cápsula como uma agressina intracelular e os polissacarídeos como um componente tóxico envolvido na citotoxicidade de macrófagos (Feldmesser et al. 2000).

O GXM é o principal constituinte da cápsula de *C. neoformans*, sendo também o constituinte da matriz polimérica extracelular do biofilme. Estudos comprovam que o polissacarídeo capsular é necessário para a formação do biofilme (Martinez & Casdevall 2007).

Em estudos das infecções pulmonares primárias foi observado que as leveduras apresentaram alterações estruturais em seu diâmetro, que variaram até 100 μm , denominadas de células titãs. Essa mudança morfológica no tamanho das células afeta patogenicidade do fungo por diminuir a fagocitose, reduzindo sua disseminação ao SNC, aumentando a resistência ao estresse oxidativo e nitrosativo (Okagaki 2010).

Gene	Proteína	Localização	Função	Referência
CAP10	cap10	Citoplasma	Formação da cápsula Auxilia a atividade da xilosiltransferase	(Tefsen et al. 2014)
CAP59	cap59	Desconhecida	Formação da cápsula Secreção de componentes incluindo o GXM	(García-Rivera et al. 2004)
CAP60	cap60	Membranas nuclear e plasmática parede celular	Formação da cápsula	(Janbon 2004)
CAP64	cap64	Desconhecida	Formação da cápsula	(Chang et al. 1996)

Tabela 2. Características dos genes relacionados com a produção de cápsula pelo complexo *Cryptococcus neoformans*

A inativação dos genes *CAP* resultam em um fenótipo acapsular. Produtos específicos desses genes *CAP* na biossíntese da cápsula ainda não estão bem estabelecidos, mas todos compartilham homologia com enzimas envolvidas na biossíntese de polissacarídeo (glicosiltransferase) e/ou modificações. As glicosiltransferases catalisam a transferência de fração de monossacarídeos de um doador de açúcar ativado, para um diferente acceptor molecular em ligação particular, e este processo ocorre frequentemente dentro da via retículo endoplasmático-Golgi.

1.2.3. Melanina

A melanina é um polímero de capacidade multifuncional, caracterizado por ser de coloração variável (escura a amarelada), sendo formada pela polimerização oxidativa de compostos fenólicos e/ou endólicos. É classificada como eumelanina, formada através de polimerização de radicais livres, a feomelanina é derivada de moléculas de tirosina ou cisteína e alomelanina constituída de derivados livres de azoto (Hamilton & Gomez 2002). O esquema de biossíntese da melanina está representado na figura 4.

A habilidade de sintetizar este pigmento através da catalise realizada pela lacase na presença de substratos fenólicos, como a 3,4-dihidroxyfenilalanina (L-DOPA) (Casadevall et al. 2000). A expressão dos genes *LAC1* e *LAC2* são responsáveis pela produção da síntese da enzima lacase, sendo que o principal é *LAC1* (Pukkila-Worley et al. 2005).

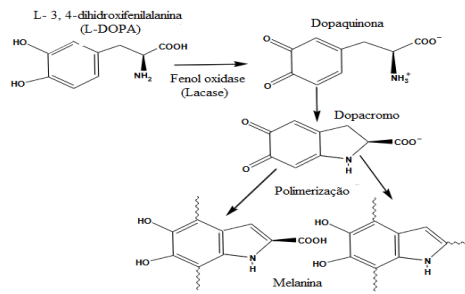


Figura 4. Esquema da melanogênese em *C. neoformans* (adaptado de Williamson et al. 1998).

A melanina é formada por moléculas com alto peso molecular, carregadas negativamente, resistentes a corrosão ácida e sensível a degradação por soluções alcalinas fortes. Possui propriedades hidrofóbicas, insolúveis em soluções aquosas e solventes orgânicos (Casadevall et al. 2000; Urán & Cano 2008) (Figura 5) (Eisenman et al. 2005).

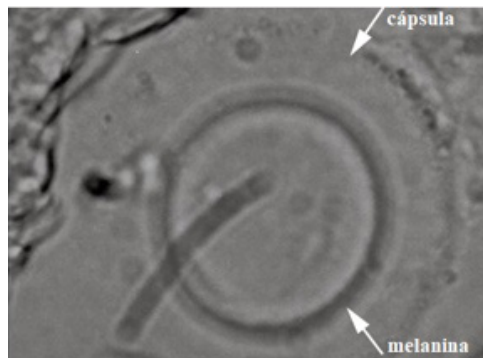


Figura 5. Célula de *C. neoformans* melanizadas visualizada por microscopia de campo brilhante com imunohistoquímica (adaptado de Nosanchuk et al. 1999).

A produção de melanina por células de *C. neoformans* possuem importância na proteção, manutenção da patogenicidade e aumento da virulência (Pedroso et al. 2007; Mandal et al. 2007; Menezes et al. 2011).

Este pigmento auxilia a levedura na proteção contra fatores ambientais como a biodegradação, ação de enzimas líticas, exposição à radiação ultravioleta (UV), temperaturas extremas, predação por microrganismos e ação de metais pesados (Figura 5) (Butler et al. 2005; Urán & Cano 2008).

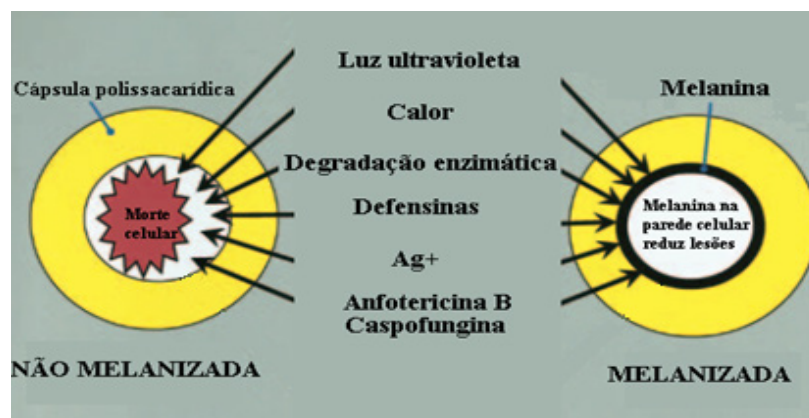


Figura 6. Melanina na parede da célula de *C. neoformans* forma uma barreira física entre o meio exterior e a membrana da célula, protegendo-a de agressões letais (adaptado de Nosanchuk & Casadevall 2003).

A produção de melanina atua de forma imunomoduladora possuindo propriedades pró e anti-inflamatórias, protegendo a célula fúngica dos mecanismos de ação dos macrófagos, interferindo na via alternativa do complemento e participando da diferenciação das células T do tipo 2 (Mednick 2005).

1.2.4. Produção de enzimas

Diferentes enzimas têm sido detectadas em células de *C. neoformans* e no sobrenadante de meios de cultura, contendo proteases, lipases e superóxido dismutase, estando associadas com a virulência de muitos microrganismos. No meio ambiente o fungo elabora essas enzimas para obter nutrientes. Entretanto, quando secretadas durante a infecção, podem destruir tecidos, interferir nos mecanismos de defesas do hospedeiro e contribuir para a virulência (Casadevall & Perfect 1998).

A atividade da fosfolipase e proteinase são consideradas importantes fatores relacionados com a atividade patogênica do *C. neoformans* (Chen et al. 1997; Vidotto et al. 2000), assim como outras exoenzimas como a Dnase extracelular, hemolisinas (Luo et al. 2001; Sánchez & Colom 2010) e urease (Olszewski et al 2004).

1.2.4.1. Fosfolipase

A fosfolipase, formada por um grupo heterogêneo de enzimas, que hidrolisam uma ou mais ligações éster, em glicerofosfolípeos, são os maiores componentes da membrana da célula e surfactante pulmonar (Djordjevic 2010).

A atividade da fosfolipase auxilia o microrganismo na obtenção de nutrientes e, quando infecta o hospedeiro, causa lesões teciduais através da hidrólise de fosfolípidos da membrana celular. Dessa forma esta enzima atua interferindo nos mecanismos de defesa do hospedeiro, assim como contribui para invasão tecidual, disseminação hematogênica

e para a disseminação do fungo (Casadeval & Perfect 1999; Santangelo et al. 2004)

Estudos sobre *C. neoformans* determinaram atividade de 5 tipos de fosfolipases: A1, A2, B, C e D, sendo que a B e C estão associadas no desenvolvimento da patogenicidade (Figura 7).

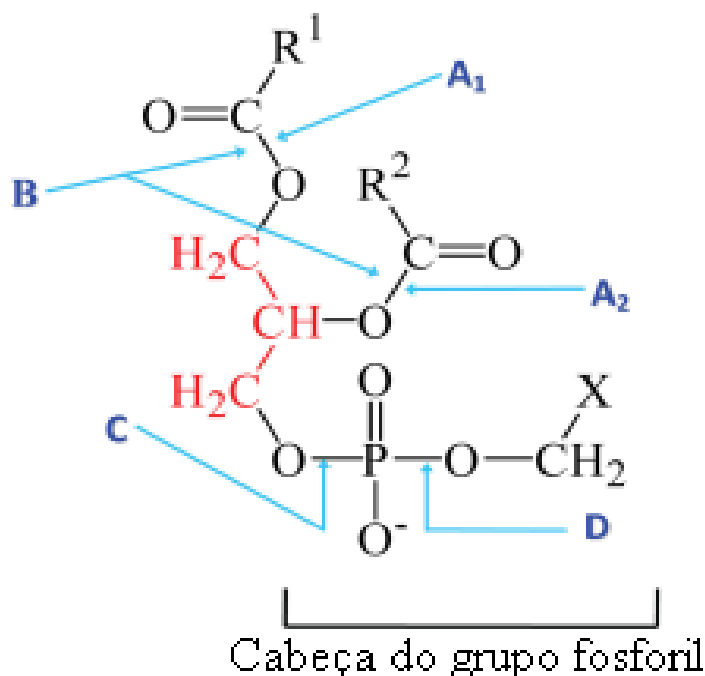


Figura 7. Locais de clivagem da enzima fosfolipase (adaptado Djordjevic 2010).

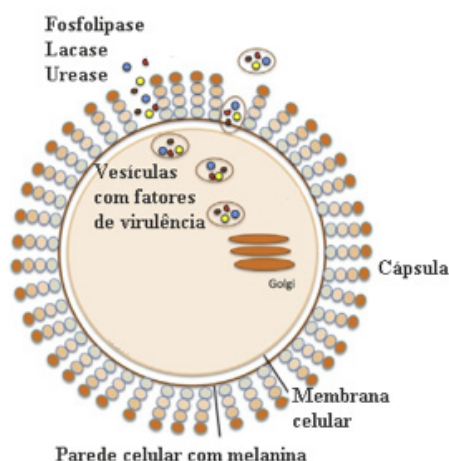


Figura 8. Célula de *C. neoformans* secretando enzimas (adaptado de Coelho et al. 2014).

Segundo Evans et al. (2015) a expressão do gene *PLB1* favorece a síntese da fosfolipase B (PLB) por *C. neoformans*, atuando de forma multifuncional em processos infecciosos localizados no pulmão, onde degrada o principal componente do surfactante pulmonar, o dipalmitol fosfatidilcolina (DPPC), favorecendo a instalação da infecção (Ganendren et al. 2006).

A fosfolipase C (PLC) é produto da expressão dos genes *PLC1* e *PLC2*

(Chayakulkeeree et al. 2008). Esta enzima juntamente com o fosfolípido fosfatidilinositol (PI), atua na remoção de grupos polares de PI ancorados nas proteínas da membrana e parede celular fúngica, resultando em produtos que realizam a transdução de sinais secundários, que interferem na imunomodulação do hospedeiro (Djordjevic 2010).

1.2.4.2. *Proteinase*

As proteinases são descritas como importantes para a virulência de patógenos bacterianos e fúngicos, tendo sido descrito em isolados clínicos e ambientais de *C. neoformans* (Brueske 1986; Casadevall & Perfect et al. 1998; Ruma-Haynes et al. 2000).

A atividade da proteinase está relacionada com a patogenicidade de *C. neoformans* por degradar proteínas, como colágeno, elastina, fibrinogênio, imunoglobulinas, fatores do complemento (Chen et al. 1996), causando danos nos tecidos do hospedeiro (Salkowski & Balish, 1991) e fornecendo a nutrição do patógeno (Naglik et al. 2003).

Dessa forma, a proteinase é considerada um fator determinante para a manutenção da infecção e disseminação fúngica no hospedeiro (Chen et al. 1996; Kwon-Chung & Varma 2006; Junior et al. 2013).

1.2.4.3. *Urease*

A urease é uma enzima que atua hidrolisando a ureia em amônia e carbamato com liberação de nitrogênio, para ser usado como fonte nutriente (Cox et al. 2000) e promovendo um aumento de pH do tecido infectado, causando lesão celular, levando a uma alteração da permeabilidade e transmigração tecidual (figura 9) (Rappleye & Goldman 2006; Shi et al. 2010).

A ureia está presente no fluido de revestimento epitelial dos pulmões e, a ação da urease produzida por *C. neoformans* ao converter em amônia, promove inibição da função imunológica por prejudicar a função fagocitária e causando danos no tecido pulmonar (Rutherford 2014).

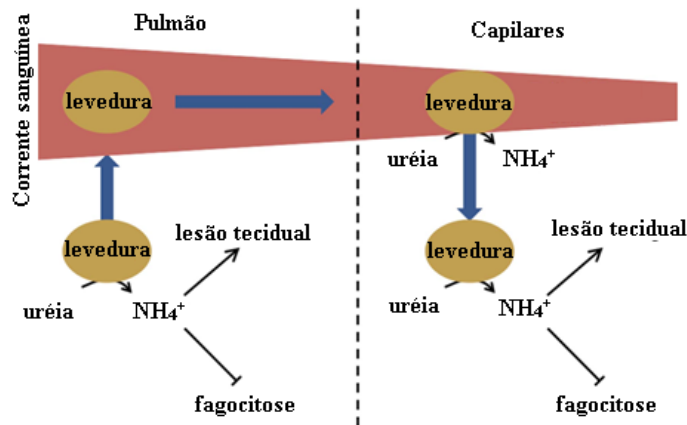


Figura 9. Papel da enzima urease durante infecção fúngica nos pulmões (adaptado de Rutherford 2014).

A produção de urease por *C. neoformans* tem um importante papel na sua disseminação ao cérebro e causando a meningoencefalite. Esta enzima promove o sequestro de *C. neoformans* dentro dos microcapilares, que parece ser uma etapa crítica para a disseminação ao SNC.

1.2.4.4. Hemolisinas

A habilidade de microrganismos patogênicos de adquirir ferro é de fundamental importância na sua sobrevivência e capacidade de estabelecer a infecção no hospedeiro. Uma vez que não existe nenhum ferro livre no hospedeiro humano, a maioria dos agentes patogênicos o adquire de forma indireta, através dos compostos de ferro comumente disponíveis, como o hemoglobina. Para isso, o patógeno deve possuir um mecanismo para destruir a fração heme (onde o ferro está ligado na hemoglobina), permitindo a extração do ferro. As enzimas que medeiam essa atividade são classificadas como hemolisinas. Em humanos, a maior quantidade do ferro é encontrado intracelularmente na ferritina ou em compostos contendo heme. Uma pequena quantidade extracelular de ferro é encontrado em proteínas transportadoras, como a transferrina e lactoferrina (Manns et al 1994; Luo et al 2001).

A presença dessas substâncias é importante para manutenção da infecção, principalmente por leveduras de importância médica, como as espécies do complexo *C. neoformans* (Linares et al. 2007). Nas leveduras do gênero *Candida*, sugere-se que as manoproteínas presente na parede celular, estejam relacionadas com a atividade hemolítica contra as células do hospedeiro (Luo et al 2001).

1.2.4.5. DNase

A DNase é produzida por *C. neoformans* e sua virulência está relacionada a degradação do ácido desoxirribonucleico (DNA), que é secretado por neutrófilos como

parte da resposta imune inata do hospedeiro e fornecendo nucleotídeos (Sánchez & Colom, 2010). Pesquisa envolvendo vários tipos de leveduras, sugere a correlação entre atividade de urease e a produção de DNase esta relacionada com a virulência dos fungos (Sen et al., 1979).

1.3. Criptococose

A criptococose é uma doença fúngica causada por leveduras do complexo *C. neoformans* que caracterizada por ser uma das principais causas de meningite/meningoencefalite, sendo que em pacientes imunocomprometidos com evolução grave e fatal (Li & Mody 2010).

Após a inalação de leveduras dessecadas ou basidiósporos disperso no ambiente, o hospedeiro pode desenvolver quadro assintomático ou sintomático (Severo et al. 2009). A infecção primordialmente ocorre nos pulmões ou o fungo pode manter-se latente, com formação de nódulos granulomatosos ou disseminar por via hematogênica e de alcançar outros tecidos (Figura 10) (Severo et al. 2009).

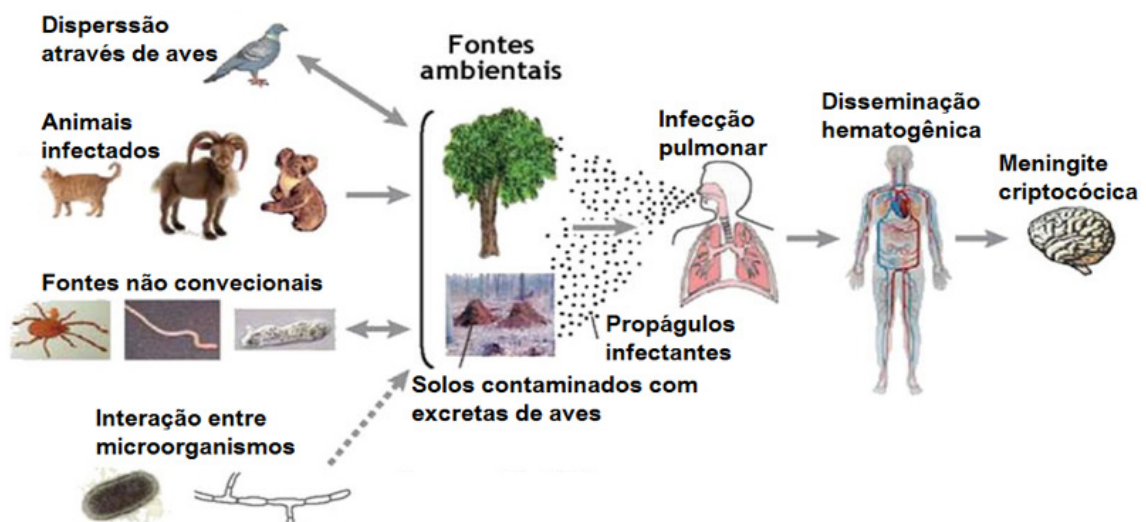


Figura 10. Ciclo da criptococose (modificado de Li & Mody 2010).

O patógeno pode desenvolver processos inflamatórios em tecidos do SNC, acompanhado ou não de lesão pulmonar, suprarrenal, rins, ossos, pele e entre outros (Kon et al. 2008).

A principal complicação da doença ocorre em processo devido ao acometimento do SNC, causando meningoencefalite, com sinais clínicos de febre, mal-estar, cefaleia, distúrbio visual, confusão mental, papiloedema, alterações de nervos cranianos e aumento da pressão do fluido cerebral (Feldmesser et al. 1996; Jarvis & Harrison 2007).

Os indivíduos que apresentam maior pré-disposição para adquirir a doença são aqueles em tratamento com imunossuppressores, imunocomprometidos, especialmente os indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Ishii et al. 2015),

com manifestações cutâneas mais frequentes em pacientes imunocomprometidos, especialmente para pacientes HIV- positivo, podendo apresentar sintomas de múltiplas lesões, de forma acneiforme, nodulares, herpetiniforme, tipo celulite e queloides com presença de eritema (Nasser & Filho 2011).

1.3.1. Diagnóstico

O diagnóstico da criptococose é realizado através do auxílio de exames laboratoriais, utilizando técnicas como o exame direto (ED), biopsia, cultura, sorologia, diagnóstico molecular e exames de imagem.

As amostras biológicas utilizadas para o diagnóstico são: líquido cefalorraquidiano (LCR), escarro, biopsia de tecidos, lavado brônquico, sangue, raspado de lesões cutâneas, urina, secreção prostática e amostra de medula (Mitchell & Perfect 1995; Gazzoni et al. 2008).

O exame direto é realizado utilizando a tinta da China ou tinta nanquim que permite visualizar a cápsula polissacarídica de *C. neoformans*. Este método é mais acessível, pois é de baixo custo, com sensibilidade de 80% em casos de meningite criptocócica em pacientes imunocomprometidos com SIDA (Severo et al. 2009; Perfect 2014).

A cultura é realizada em meio de ágar Sabouraud dextrose (ASD), para o isolamento de espécies do complexo *C. neoformans*. Após a incubação entre 25°C e 37°C, por 72 horas, se observa o crescimento de colônias mucoides com coloração creme ou branca. A diferenciação entre as duas espécies deste complexo se baseia na habilidade do *C. gattii* em assimilar a glicina, apresentando resistência à canavanina quando submetido em meio canavanina glicina azul de bromotimol (CGB). A cultura de LCR para pesquisa de *Cryptococcus* é positiva em 89% dos pacientes sem infecção pelo HIV e em 95-100% dos pacientes acometidos por SIDA (Kon et al. 2008).

A partir do exame histopatológico é possível observar microestruturas específicas de *Cryptococcus*, através das colorações de hematoxilina eosina (HE), coloração pela prata Gomori (GMS), mucicarmim de Mayer e Fontana Masson (Gazzoni et al. 2009).

A sorologia é realizada pela a detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus*, através da reação de aglutinação em látex, pode ser realizada utilizando LCR e soro, onde a positividade é maior que 90% nos pacientes com SIDA (Kon et al. 2008).

C. neoformans e *C. gattii* podem ser detectados e identificados a partir de espécimes clínicos e culturas, baseado em sequências específicas de genes. Entre as principais técnicas de identificação estão a hibridação, que foi pioneira na identificação molecular do fungo e no desenvolvimento de sondas específicas para detecção de patógenos; PCR e outros métodos baseados em PCR, sequenciamento de regiões genômicas específicas, que são amplificadas através de PCR são uteis para o diagnóstico da criptococose (Sidrim

et.al. 2010).

Os exames de imagem como tomografia computadorizada e ressonância magnética são ideais para visualização de complicações, do tipo hidrocefalia ou lesões em massa (Subramanian & Mathai 2005).

1.3.2. Tratamento

O tratamento dos pacientes com diagnóstico de criptococose devem ser realizados de acordo com as manifestações clínicas. Os fármacos mais utilizados são a AmB e os derivados azólicos, como FLC (Saag et al. 2000).

AmB, com estrutura química representada na figura 11, e a anfotericina na forma lipossomal (constituída do complexo lipídico) são os derivados polienos disponíveis para o tratamento de criptococose (Nooney et al. 2005; Valdés 2005). Estes fármacos apresentam como mecanismo de ação, a ligação ao ergosterol da membrana celular fúngica, desencadeando a sua despolarização, ruptura, alterando a permeabilidade com a perda de componentes essenciais para a sobrevivência celular (Figura 12) (Davey et al. 1998; Chen et al. 2015).

Administração deste fármaco é recomendado em situações de alta gravidade, principalmente em casos de comprometimento do SNC, mas é necessário levar em consideração o risco de efeitos colaterais, como nefrotóxico (Perfect et al. 2010).

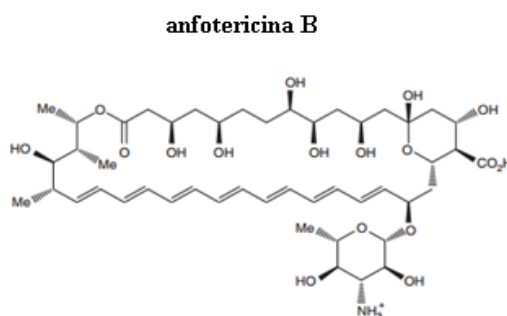


Figura 11. Estrutura química da AmB (adaptado de Roemer & Krysan 2014).

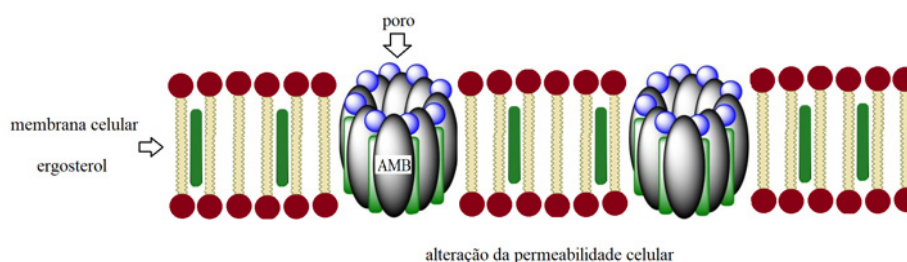


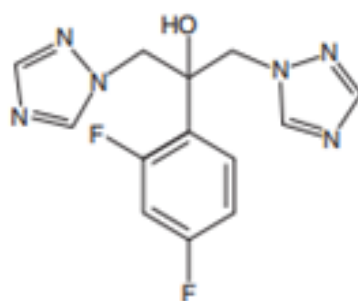
Figura 12. Mecanismo de ação da AmB que se liga ao ergosterol da membrana levando a formação de poros (adaptado de Palacios et al. 2011).

Atividade tóxica da AmB tem sido relacionada com a ligação deste fármaco com o colesterol da membrana celular, sendo este o responsável por manter a estabilidade e integridade da célula humana, podendo desenvolver toxicidade aguda ou crônica (Hoeprich 1992).

A nefrotoxicidade é considerada um fator de grave comprometimento nas terapias antifúngicas, devido ao desenvolvimento da insuficiência renal que é considerada de alta gravidade para os pacientes (Deray 2002).

Foi observado que AmB em dispersão coloidal é bem tolerada em administração de dose única em voluntários saudáveis. Entretanto, o aumento progressivo da concentração causa o aumento da ocorrência de efeitos colaterais, como vômitos, náusea, calafrio, taquicardia e febre (Sanders et al. 1991; Filippin & Souza 2006).

O FLC é um derivado do grupo azólico, com ação fungistática, cujo mecanismo de ação é promover uma alteração da biossíntese do ergosterol, induzindo a não formação desta estrutura que é um, 2º componente da membrana do fungo (figura 13). Atua competitivamente inibindo a lanosterol 14- α -demetilase impedindo a formação do ergosterol, levando a um acúmulo de lanosterol e diminuição do ergosterol, resultando em uma membrana celular fúngica defeituosa, prejudicando a sobrevivência da célula (Figura 14) (Nooney et al. 2005; Giavini & Menegola 2010; Ferreira et al. 2013).



fluconazol

Figura 13. Estrutura química do FLC (adaptado de Roemer & Krysan 2014)

A utilização deste fármaco apresenta algumas limitações, como a pouca eficiência contra fungos filamentosos, resistência natural em *Candida Krusei* e resistência adquirida contra espécies de *Candida* e *C. neoformans* (Fica 2004).

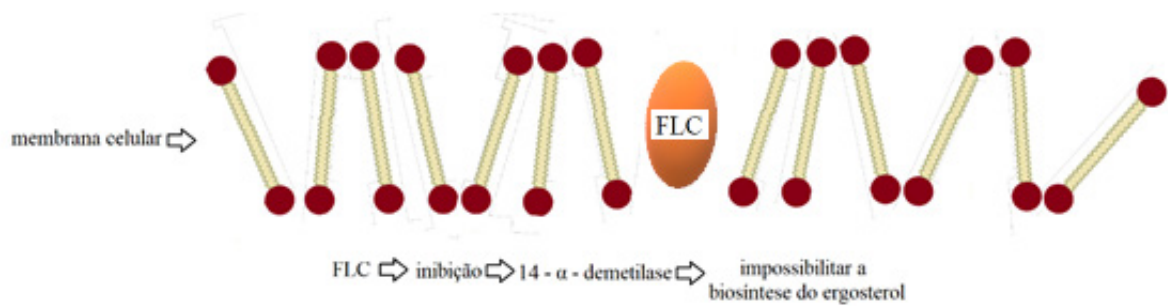


Figura 14. Mecanismo de ação do FLC na membrana celular (adaptado de Palacios et al. 2011).

Recomendável a prescrição do FLC para paciente na fase inicial da infecção, especificamente quando as manifestações clínicas estão localizadas a nível pulmonar (Santos et al. 2014). Este fármaco é considerado de baixa toxicidade (Fica 2004), sendo que os principais efeitos adversos estão envolvidos com a intolerância gastrointestinal, hepatotoxicidade e hipersensibilidade (Martinez 2006).

Esse fármaco tem sido administrados como profilático no controle de infecções fúngicas (Logu et al. 2005) e como consequência o risco dos isolados adquirirem resistência, contribuindo para insucesso do tratamento.

1.3.3. Resistência aos antifúngicos

A falha no tratamento da criptococose pode ocorrer, e está relacionada com diversos fatores como as doenças subjacentes, intolerância aos fármacos, comprometimento da farmacocinética do medicamento e a resistência primária ou secundária de *C. neoformans* aos antifúngicos (Perfect & Cox 1999).

A resistência primária do microrganismo é caracterizada por desenvolver de forma natural, sem que haja exposição aos fármacos e a secundária acontece de forma adquirida, ocorrendo mediante a exposição ao antifúngico ou dependente de alterações genéticas (Kanafani & Perfect 2008). A utilização indiscriminada e prolongada dos medicamentos antifúngicos tem contribuído também no desenvolvimento de casos de resistência (Bicanic et al. 2006).

Alterações no ERG3 ou ERG6 estão envolvidas na resistência a AmB, pois este gene possui função na biossíntese do ergosterol e sua expressão está relacionada ao acúmulo de outros esteróis na membrana fúngicas. Os isolados de *Cryptococcus* resistentes a este polieno têm um teor de ergosterol relativamente baixo, em comparação com os isolados susceptíveis (Dick et al. 1980; Pemán et al. 2009; Vandeputte et al. 2012; Segundo Kelly et al. 1994). A resistência de AmB pode ocorrer também devido a mutação do gene *ERG2*, que leva a algumas alterações na enzima esterol isomerase, que está envolvida no processo da biossíntese de esteróis.

A interferência no sistema de transporte do fármaco, pode proporcionar resistência múltipla aos fármacos (MDR), podendo haver envolvimento com a superfamília ABC

transportadora (proteínas de membrana), codificada pelo gene CDR, influenciando no mecanismo de resistência (Perea & Patterson 2002). A alta concentração intracelular de azóis, que ao interagir com as moléculas enzimáticas, induz a substituição de aminoácidos da composição das enzimas, alterando sua função. Isto resulta em prejuízo do mecanismo de efluxo do fármaco, propiciando a diminuição da afinidade aos derivados azólicos (Perea & Patterson 2002).

Neste cenário torna importante a busca de alternativas para o sucesso na terapia da criptococose, e as plantas se apresentam como grande potencial.

REFERÊNCIAS

Adukwu EC, Bowles M, Edwards-Jones V, Bone H. Antimicrobial activity, cytotoxicity and chemical analysis of lemongrass essential oil (*Cymbopogon flexuosus*) and pure citral. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 100: 9619–9627, 2016.

Akhila A. Biosynthetic relationship of citral-trans and citral-cis in *cymbopogon flexuosus* (lemongrass). *Phytochemistry*. 24: 2585–2587, 1985.

Aligiannis N, Kalpoutzakis E, Mitaku S, Chinou IB. Composition and antimicrobial activity of the essential oils of two *Origanum* species. *Journal of agricultural and food chemistry*. 49: 4168–4170, 2001.

Almeida F, Wolf J M, Casadevall A. Virulence-associated enzymes of *Cryptococcus neoformans*. *Eukaryotic Cell*. 14: 1173–1185, 2015.

Almeida, L. Atividade Antifúngica e Alterações Morfológicas Induzidas pelo Óleo Essencial de *Cinnamomum cassia* frente Cepas de *Candida albicans* Isoladas de Pacientes HIV Positivos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 12: 393–398, 2012.

Araujo GS, Fonseca FL, Pontes B, Torres A, Cordeiro RJB, Zancopé-Oliveira RM, Casadevall A, Viana NB, Nimrichter L, Rodrigues ML, Garcia ES, Souza W, Frases S. Capsules from Pathogenic and Non-Pathogenic *Cryptococcus* spp. Manifest Significant Differences in Structure and Ability to Protect against Phagocytic Cells. *PLoS ONE*. 7: 29561, 2012.

Assal FE, Paula MAJ, Capeletti LS, Abrão FY, Ataídes FS, Sá FAS, Costa CR, Silva MRR. Pimenta pseudocaryophyllus inhibits virulence factors and promotes metabolic changes in *Candida* yeast. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 47: 618–623, 2014.

Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils - A review. *Food and Chemical Toxicology*. 46: 446–475, 2008.

Bowman PI, Ahearn DG. Evaluation of commercial systems for the identification of clinical yeast isolates. *J Clin Microbiol*. 1: 49–5, 1976.

Brajtburg J, Bolard J. Carrier Effects on Biological Activity of Amphotericin B. *American Society for Microbiology*. 9: 512–531, 1996.

Cherniak R, Sundstrom JB. Polysaccharide antigens of the capsule of *Cryptococcus neoformans*. *Infection and Immunity*. 62: 1507–1512, 1994

Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. ASM Press. Washington, D.C, 1998

Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 44: 139, 1999.

CLSI. CLSI M27-A3 Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Clin. Lab. Stand. Institute, Wayne, 2008.

CLSI. CLSI M27-S4: Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of yeasts; Fourth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute. Wayne, 2012.

CLSI. Método de referência para testes de diluição em caldo para determinação da Sensibilidade de Leveduras à Terapia Antifúngica: Norma Aprovada, Segunda Edição. 2002.

Coenjaerts F. The sixth international conference on Cryptococcus and cryptococcosis. *FEMS Yeast Research*. 6: 312–317, 2006.

Crockett, C.O; Guede-Guina, F.; Pugh D; Vangah-Manda M; Robinson J ; Qlubadewo J.O; Ochillo. Cassia alata and the pre-clinical search for therapeutic agents for the treatment of opportunistic infections in AIDS patients. *Cell Mol, Biol*, 35: 505-511. 1992.

Davey KG, Johnson EM, Holmes AD, Szekely A, Warnock DW. In-vitro susceptibility of Cryptococcus neoformans isolates to fluconazole and itraconazole. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 42: 217–20 , 1998.

Doering TL. How Sweet it is! Cell Wall Biogenesis and Polysaccharide Capsule Formation in Cryptococcus neoformans. *Annual Review of Microbiology*. 63: 223–247, 2009

Durski KN, Kuntz KM, Yasukawa K, Virnig BA, Meya DB, Boulware DR. Cost-Effective Diagnostic Checklists for Meningitis in Resource-Limited Settings. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 63: 1077-9450, 2013.

Eisenman HC, Nosanchuk JD, Webber BW, Emerson RJ, Camesano TA, Casadeval A. Microstructure of cell wall-associated melanin in the human pathogenic fungus Cryptococcus neoformans. *Biochemistry*. 44: 3683–3693, 2005.

Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 49: 7–10, 2002.

Ellis DH, Pfeiffer TJ. Natural habitat of Cryptococcus neoformans var. gattii. *Journal of clinical microbiology*. 28: 1642–4, 1990.

Ganendren R, Carter E, Sorrel T, Widmer F, Wright L. Phospholipase B activity enhances adhesion of Cryptococcus neoformans a human lung epithelial cell line. *Microbes Infect*. 8: 1006, 2006.

Hagen F, Khayhan K, Theelen B, Kolecka A, Polacheck I, Sionov E, Falk R, Pammen S, Lumbsch HT, Boekhout T. Recognition of seven species in the Cryptococcus gattii/Cryptococcus neoformans species complex. *Fungal Genetics and Biology*. 78: 16–48, 2015.

Hoeprich PD. Clinical use of amphotericin B and derivatives: lore, mystique, and fact. *Clin Infect Dis*. 14: 114-119, 1992.

Holetz FB, Pessini GL, Sanches NR, Cortez DA, Nakamura CV, Filho BP. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memórias Do Instituto Oswaldo Cruz*. 97: 1027–1031, 2002.

Janbon G, Himmelreich U, Moyrand F, Improvis L, Dromer F. Cas1p is a membrane protein necessary for the O-acetylation of the Cryptococcus neoformans capsular polysaccharide. *Molecular Microbiology*. 42: 453–467, 2001.

Jarvis JN, Harrison TS. HIV-associated cryptococcal meningitis. 2119–2129 , 2007.

- Junior AMB, Santos BFO, carvalho EO, Melo DLFM, Trindade RC, Stoianoff MAR. Biological activity of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* from clinical and environmental isolates. *J Bras Patol Med Lab.* 49; 160–168, 2013.
- Klepser ME, Ernst EJ, Ernst ME, Pfaller MA. Growth medium effect on the antifungal activity of LY 303366. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* 29: 227–231, 1997.
- Kwon-Chung KJ. A new species of *Filobasidiella*, the sexual state of *Cryptococcus neoformans* B and C serotypes. *Mycologia.* 68: 943–6, 1976.
- Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Epidemiologic differences between the varieties of *Cryptococcus neoformans*. *American Journal of Epidemiology.* 120:123-130, 1984
- Logu A. In vitro activity of 2-cyclohexylidenhydrazo-4-phenyl-thiazole compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical isolates of *Candida* spp. and fluconazole-resistant *Candida albicans*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 55: 692–698, 2005.
- Manns JM, Mosser DM, Buckley HR. Production of a hemolytic factor by *Candida albicans*. *Infection and Immunity,* 62: 5154–5156, 1994.
- Mansour MK, Vyas JM, Levitz SM. Dynamic Virulence: Real-Time Assessment of Intracellular Pathogenesis Links *Cryptococcus neoformans* Phenotype with Clinical Outcome. *MBio,* 2: e00217-e00217, 2011.
- Martinez R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J Bras Pneumo.* 32: 449–60, 2006.
- Martinez LR, Casadevall A. Specific Antibody Can Prevent Fungal Biofilm Formation and This Effect Correlates with Protective Efficacy Specific Antibody Can Prevent Fungal Biofilm Formation and This Effect Correlates with Protective Efficacy. *Infection and Immunity.* 73: 6350–6362, 2005.
- Martinez LR, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* biofilm formation depends on surface support and carbon source and reduces fungal cell susceptibility to heat, cold, and UV light. *Applied and Environmental Microbiology,* 73: 4592–4601, 2007.
- Martinez LR, Casadevall A. Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* biofilms to antifungal agents in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 50: 1021–33, 2006.
- Mcfadden D, Zaragoza O, Casadevall A. The capsular dynamics of *Cryptococcus neoformans*. *Trends in Microbiology,* 14: 497–505, 2006.
- Medagama AB, Bandara R. The use of Complementary and Alternative Medicines (CAMs) in the treatment of diabetes mellitus: is continued use safe and effective. *Nutrition Journal,* 13: 102, 2014.
- Medagama AB. The glycaemic outcomes of Cinnamon, a review of the experimental evidence and clinical trials. *Nutrition Journal,* 14: 108, 2015.
- Odom A, Muir S, Lim E, Toffleti D, Perfect J; Heitman J. Calcineurin is required for virulence of *Cryptococcus neoformans*. *The EMBO journal,* 16: 2576–2589, 1997.
- Park, Benjamin J, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *Aids.* 23: 525–530, 2009.
- Passos, XS, Santos SC, Ferri PH, Fernandes OFLF, Paula TF, Garcia ACF, Silva MRR. Antifungal activity of *Caryocar brasiliensis* (Caryocaraceae) against *Cryptococcus neoformans*. *Rev Soc Bras Med Trop.*35: 623–627 , 2002.

Pedroso RS, Costa KRC, Ferreira JC, Candido RC. Avaliação da produção de melanina por espécies de *Cryptococcus* em quatro diferentes meios de cultura. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 40: 566–568, 2007.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ. Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 50: 291–322, 2010.

Perfect JR. Cryptococcosis: a model for the understanding of infectious diseases. *The Journal of Clinical Investigation*. 124; 1–5, 2014.

Riceto EBM, Menezes RP, Penatti MPA, Pedroso RS. Enzymatic and hemolytic activity in different *Candida* species. *Revista Iberoamericana de Micología*. 32: 79–82, 2011

Rodrigues ML, Nimrichter L, Oliveira DL, Frases S, Miranda K, Zaragoza O, Alvarez M, Nakouzi A, Feldmesser M. Vesicular polysaccharide export in *Cryptococcus neoformans* is a eukaryotic solution to the problem of fungal trans-cell wall transport. *Eukaryotic Cell*. 6: 48–59, 2007.

Staib F. Das Verhalten von *Candida albicans*- und *Cryptococcus neoformans*-Stämmen gegenüber human-serum-proteinen. *Mycopathol Mycol Appl*, 26: 209-24, 1965

Tefsen B, Grijpstra J, Ordonez S, Lammers M, van Die I, de Cock H.. Deletion of the CAP10 gene of *Cryptococcus neoformans* results in a pleiotropic phenotype with changes in expression of virulence factors. *Research in Microbiology*. 165: 399–410, 2014.

Thompson JR, Douglas CM, Li W, Jue CK, Pramanik B, Yuan X, Rude TH, Toffaletti DT, John R. Perfect JR, Kurtz M. A glucan synthase FKS1 homolog in *Cryptococcus neoformans* is single copy and encodes an essential function. *Journal of Bacteriology*. 181: 444–53, 1999.

Urán ME, Cano E. Melanina: implicaciones en la patogénesis de algunas enfermedades y su capacidad de evadir la respuesta inmune del hospedero. *Infectio*, 12: 128–148, 2008.

Wickenberg J, Lindstedt S, Nilsson J, Hlebowicz J. Cassia cinnamon does not change the insulin sensitivity or the liver enzymes in subjects with impaired glucose tolerance. *Nutrition journal*. 13: 96, 2014.

Zaragoza O, Rodrigues ML, De Jesus M, Frases S, Dadachova E, Casadevall A. The Capsule of the Fungal Pathogen *Cryptococcus neoformans*. *Adv Appl Microbiol*. 2009.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Agentes de Controle 84
Alcaloides 3, 7, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 20
Álcool Gel 83, 84, 85, 88, 89, 90
Allium Cepa 18, 19, 21, 25, 29, 30, 31, 32, 33
antibióticos 16, 92, 99
Antibióticos 92
Antigenicity 58
Antimicrobial Subinhibitory Concentrations. 67
Antimicrobiano 1, 2, 6, 9, 12, 13, 83, 88, 89, 93
Antissepsia 83, 84, 89
Artemia Salina 18, 19, 21, 24, 26, 31, 33, 34

B

Bacteroides Fragilis 66, 67, 68, 73, 74, 81, 82
Bioativos 3, 18, 19, 20, 29, 31
Bovinos 92

C

Corynebacterium Pseudotuberculosis 57, 58, 59, 63, 64
Criptococose 35, 48, 49, 50, 52, 53
Cryptococcus Neoformans 35, 36, 40, 42, 53, 54, 55, 56
Cytokines 58, 59, 60, 62, 63, 64

E

Endoglucanase 101, 102, 103, 105, 110
Exoglucanase 101, 109
Extrato Orgânico 12

F

Fermentação 101, 102, 104, 107
Fitoquímica 1, 4, 7, 10, 12, 14, 15, 17

J

Jatobá 1, 2, 3, 4, 7, 9

M

Microbiota 81, 91, 92, 93, 95, 97

Microrganismos 7, 2, 14, 43, 44, 47, 83, 84, 85, 88, 89, 101, 102, 104, 105, 107

Mycobacterium Tuberculosis 57, 58, 64

P

Pathogenicity 35, 58, 66, 67, 68, 69, 73, 76, 77, 78, 80

Plantas Aquáticas 19, 33

Plantas Medicinais 2, 3, 9, 10, 11, 17, 20, 21, 30, 31

Purificação 101, 102, 105, 106, 108

R

Resistência 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99

S

Staphylococcus Aureus 1, 2, 10, 11, 14

T

Toxicidade 12, 18, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 51, 52

Tracto Gastrointestinal 91, 92, 93, 95, 96

Tratamento 3, 4, 9, 13, 18, 20, 21, 25, 26, 30, 35, 36, 48, 50, 52, 67, 113

Tuberculosis 19, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 113

V

Virulência 9, 35, 36, 38, 39, 43, 44, 46, 47, 48, 113

 **Atena**
Editora

2 0 2 0