



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

YLZA MYCAELLA FARIAS SOBRAL SANTOS

**NEUROCRIPCOCOSE NO BRASIL: ATUALIZAÇÕES QUANTO AOS
FATORES DE RISCO, ETIOLOGIA E TRATAMENTO**

RECIFE

2022

YLZA MYCAELLA FARIAS SOBRAL SANTOS

NEUROCRÍPTOCOCOSE NO BRASIL: ATUALIZAÇÕES QUANTO AOS FATORES
DE RISCO, ETIOLOGIA E TRATAMENTO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Disciplina de TCC 2 como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo.

Coorientadora: M.a Ianca Karine Prudencio de Albuquerque.

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Ylza Mycaella Farias Sobral.

Neurocriptococose no Brasil: Atualizações quanto aos fatores de risco,
etiologia e tratamento / Ylza Mycaella Farias Sobral Santos. - Recife, 22.
45 : il.

Orientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Cooorientador(a): Ianca Karine Prudencio de Albuquerque

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, , 22.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. Criptococose. 2. *C. gattii*. 3. *C. neoformans*. 4. HIV. 5. Meningite
criptocócica. I. Macêdo, Danielle Patrícia Cerqueira. (Orientação). II.
Albuquerque, Ianca Karine Prudencio de. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 11/10/ 2022.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE PATRICIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 19/10/2022 15:26:23-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Orientadora) Universidade Federal de Pernambuco

Débora Lopes de Santana
(Examinadora) Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br MAYARA BARBARA DA SILVA
Data: 19/10/2022 13:52:58-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Mayara Barbara da Silva (Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br RENATA VITORIA DA SILVA SOBRAL
Data: 17/10/2022 15:18:57-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Renata Vitória da Silva Sobral (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

A Deus em primeiro lugar por me dar forças e ter me permitido chegar até aqui. Aos meus familiares, em especial aos meus pais Jacqueline Farias Sobral Santos e Moisés de Souza Santos por investirem ao máximo nos meus estudos para que pudesse realizar meus sonhos, ao meu avô Neemias Pereira Sobral que durante sua passagem aqui na terra incentivou os meus estudos e me acolheu em sua casa juntamente a minha avó Solange Sobral que sempre acreditou em mim e me deu profundo apoio. Ao meu irmão Igor Luis pela parceria, apoio e compreensão, a Elizabete que acompanhou meu crescimento e sempre torceu por mim.

A Profa.Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo pela orientação, disponibilidade e por todo conhecimento compartilhado, a minha coorientadora M.a lanca Karine Prudencio de Albuquerque pela colaboração e disposição.

Aos meus amigos e companheiros da graduação que foram de suma importância ao longo dessa árdua jornada e tornaram os dias mais leves, Adrielly Camilla, Alexandra Borba, Débora Sarmento, Dênis Roberto, Eniete Lívia, Emilly Macêdo, Gerusa Santos, Joseilson Velez, July Silva, Renata Sobral e todos aqueles que fizeram parte desse momento tão importante da minha vida e que deram apoio, acadêmico, emocional e compartilharam aventuras .

Aos meus amigos da vida por todo apoio emocional e torcem por mim Lilian Cunha, Paula Damarys, Manuella Moraes, Jéssica Barros, Enoque Silva e João Pedro.

Aos meus companheiros da UNIPHARM Matheus Negreiros, Micalyde Egito e Sarah Barros por todos os momentos que enfrentamos juntos, todos os desafios, aventuras e companheirismo.

Aos profissionais incríveis Carla, Celuane, Jordan e Felipe que compartilharam seus conhecimentos e contribuíram para minha formação no campo profissional.

Aos professores que compartilharam seu conhecimento ao longo da minha formação até a universidade meu mais profundo carinho e respeito, em especial aos professores do DCFAR Alexandre pelos puxões de orelha, Marina pela sua dedicação, paciência e resiliência e Rodolfo pela sua didática e paixão que me fez aprender o que parecia impossível.

Por último e não menos importante a minha banca pela contribuição e por fazerem parte deste momento sublime em minha vida, em especial à Débora Lopes pelas sugestões, incentivo e dedicação.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”

(Provérbios 16:3)

RESUMO

A criptococose é uma doença fúngica oportunista que possui predileção pelo sistema nervoso central, é uma importante fonte de morbidade e mortalidade no Brasil, causando cerca de 20% da mortalidade em condições imunossupressoras e sendo responsável por 15% das mortes de pacientes que convivem com o vírus da imunodeficiência humana. O gênero *Cryptococcus* engloba mais de 30 espécies, porém dentre as de interesse médico mais relevantes pode-se citar *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, pacientes imunocomprometidos geralmente são atingidos pela espécie do *C. neoformans*, enquanto o *C. gattii*, afeta principalmente indivíduos imunocompetentes, embora também cause infecções em pacientes imunocomprometidos. Apesar dos esforços médicos e da comunidade científica esta patologia ainda tem grande impacto na sobrevivência dos pacientes, embora os números sejam alarmantes as opções de tratamento continuam sendo limitadas, com apenas três classes medicamentosas aprovadas para uso clínico. Nesta revisão buscamos pesquisar e discutir informações atualizadas da neurocriptococose no Brasil, através de um estudo descritivo e exploratório de revisão sistemática da literatura com informações dos últimos cinco anos e análise das bases de dados nacionais disponíveis no TABNET (SIM e SINAN). A análise mostrou uma maior incidência no sudeste do país da infecção, com maior prevalência de meningite criptocócica em homens com aproximadamente 60 anos e casos raros em crianças. Deve-se destacar que a falta de dados sobre agravos e notificações pela base de dados adotada pelo país, apenas priva profissionais da saúde e a população de acompanharem o impacto epidemiológico desta doença. As dificuldades apresentadas no diagnóstico, principalmente da manifestação neurológica da criptococose e a limitação em seu tratamento, ainda é uma realidade no país. Estes obstáculos contribuem para o aumento da letalidade e das sequelas herdadas pelos pacientes. Contudo estudos sobre tipos moleculares de *Cryptococcus* sp. ajudam a avaliar a epidemiologia, manifestações clínicas, intervenções e tratamentos, o desenvolvimento de alternativas de terapia eficaz e com menor toxicidade seria essencial para diminuir a letalidade causada pela criptococose.

Palavras- chave: Criptococose. *C. gattii*. *C. neoformans*. HIV. Meningite criptocócica. Anfotericina B.

ABSTRACT

Cryptococcosis is an opportunistic fungal disease that has a predilection for the central nervous system, is an important source of morbidity and mortality in Brazil, causing about 20% of mortality in immunosuppressive conditions and accounting for 15% of the deaths of patients living with the human immunodeficiency virus. *Cryptococcus* is a genus that encompasses more than 30 species, however, among the most relevant medical interests, *cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, immunocompromised patients are usually affected by the *C.neoformans* species, and *C. gattii* mainly affects immunocompetent individuals, although it also causes infections in immunocompromised patients. Despite medical efforts and the scientific community, this pathology still has a major impact on patient survival, although the numbers are alarming treatment options remain limited, with only three drug classes approved for clinical use. In this review we seek to research and discuss updated information on neurocryptococcosis in Brazil, through a descriptive and exploratory study of systematic review of the literature with information from the last five years and analysis of national databases. The analysis shows a higher incidence in the southeast of the country of infection, with a higher prevalence of cryptococcal meningitis in men approximately 60 years old and rare cases in children. It should be noted that the lack of data on diseases and notifications by the database adopted by the country only deprives health professionals and the population of monitoring the epidemiological impact of this disease. The difficulties presented in the diagnosis, especially the neurological manifestation of cryptococcosis and the limitation in its treatment, is still a reality in the country, these obstacles contribute to the increase in lethality and sequelae inherited by patients. However studies on molecular types of *Cryptococcus* help to evaluate epidemiology, clinical manifestations, interventions and treatments, the development of effective and less toxic therapy alternatives would be essential to decrease the lethality caused by cryptococcosis.

Keywords: Cryptococcosis. *C. gattii*. *C. neoformans*. HIV. Cryptococcal meningitis. Amphotericin B.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Formas de transmissão do patógeno <i>Cryptococcus</i>	16
Figura 2 – Visualização do mecanismo para travessia de “ Cavalos de Tróia”	20
Figura 3 – Via de CAMP/PKA em <i>Cryptococcus neoformans</i>	21
Figura 4 – Sequência das etapas metodológicas	31
Figura 5 – Síntese de dados	32
Figura 6 – Publicações por países	32
Figura 7 – Mortalidade no Brasil por criptococose em 2018	33
Figura 8 – Mortalidade no Brasil por criptococose em 2019	38
Figura 9 – Mortalidade no Brasil por criptococose em 2020	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ACTA	Avançando o Tratamento de Meningite Criptocócica para a África
cAMP/PKA	Proteína quinase dependente de AMP cíclico
Cfo1	Ferroxidase
Cft1	Células de ferro
TSA	Teste de suscetibilidade antifúngica
CRAg	Teste do antígeno criptocócico
DM II	Diabetes Mellitus 2
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
LA	Aglutinação em Látex
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LFA	Ensaio de Fluxo Lateral
MC	Meningite Criptocócica
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PVHIV	Pessoas Vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAN	Sistema de Agravos e Notificações
SIT1-6	Transportadores de Sideróforo
SOD	Superóxido Dismutase Metal-dependente
SNC	Sistema Nervoso Central
TARV	Terapia Antirretroviral
UV	Radiação Ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 REFERENCIAL TEÓRICO	15
3.1 CRIPTOCOCOSE	15
3.2 PATOGÊNESE DA CRIPTOCOCOSE	19
3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA CRIPTOCOCOSE	24
3.4.1 Infecção por Cryptococcus no Sistema Nervoso Central	24
3.5 DIAGNÓSTICO DA CRIPTOCOCOSE	26
3.6 TERAPIA	28
4 METODOLOGIA	30
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
5.1 TERAPIA PARA INFECÇÃO POR Cryptococcus NO SNC	35
5.2 ANÁLISE DE BASE DE DADOS NACIONAIS	37
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo (incluindo aproximadamente 3,8 milhões no Brasil) sofram de infecções fúngicas graves a cada ano, resultando em mais de 1.350.000 mortes. Apesar do número de mortes relacionadas à AIDS ter diminuído em 45% devido à expansão da terapia antirretroviral (TARV), a incidência global de criptococose entre pessoas vivendo com HIV/AIDS em 2008 foi estimada em cerca de 1 milhão de casos de meningite por ano, resultando em cerca de 625.000 casos fatais. Existe uma taxa de letalidade substancial da criptococose no Brasil dentro da faixa de 45% a 65%, independente da presença de fatores de risco (ALVES SOARES *et al.*, 2019).

A criptococose é uma doença fúngica oportunista e multissistêmica que possui predileção pelo Sistema Nervoso Central (SNC). Esta patologia é adquirida através da inalação de basidiósporos causando conseqüentemente uma infecção pulmonar, podendo atingir outros locais do corpo ou órgãos. Quando atinge o sistema nervoso central, causa meningoencefalite, a forma mais grave de criptococose, esta forma pode ser altamente fatal ou incapacitante se não diagnosticada precocemente e tratada adequadamente. Podendo ser acometido pelos dois principais agentes etiológicos *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (ambos têm um enorme impacto na saúde humana em todo o mundo). Solos contendo fezes de pombos são característicos reservatórios de *C. neoformans*, enquanto cavidades em decomposição em eucaliptos e árvores vivas são as principais fontes ambientais de *C. gattii*. (SENGA *et al.*, 2021).

A criptococose ainda continua sendo uma fonte de morbidade e mortalidade em hospedeiros imunocomprometidos, possuindo uma alta taxa de mortalidade, onde aproximadamente 20% pode ser observada em condições imunossupressoras (tumores sólidos, neoplasias hematológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes). A carga global da meningite criptocócica é um quarto de quase 1 milhão de casos, com 181.000 mortes anualmente e uma taxa de mortalidade de 100% se a infecção não for tratada. Mesmo com números alarmantes, as opções de tratamento continuam limitadas, com apenas três classes medicamentosas (Fluconazol,, Flucitosina e Anfotericina B) aprovadas para uso clínico (MARTÍNEZ *et al.*, 2018; LYER *et al.*, 2021).

Apesar dos esforços da comunidade científica e médica para controlar e manejar a infecção por *Cryptococcus* por meio de diretrizes publicadas, essa micose ainda afeta a sobrevivência dos pacientes. Ela continua sendo um importante problema de saúde pública no Brasil, com a maioria dos casos diagnosticados como do Sistema Nervoso Central, principalmente meningite. No Brasil, a maior parte da criptococose relacionada ao HIV-AIDS ocorre nas regiões Sudeste e Sul, com incidência de 36 a cada 100 internações por HIV-AIDS/ano. Poucos casos são diagnosticados na forma pulmonar, que muitas vezes se dissemina para meningoencefalite, aumentando a hospitalização e a mortalidade. O diagnóstico tardio da criptococose atrasa medidas terapêuticas críticas para reduzir sequelas e evitar desfechos fatais (ALVES SOARES *et al.*, 2019; SILVA BOCK; KLAFKEI *et al.*, 2020).

Portanto faz-se necessário trazer as atualizações da literatura sobre a neurocriptococose no Brasil, abrangendo dados epidemiológicos, fatores de risco desta patologia, escolhas terapêuticas, o padrão ouro utilizado no Brasil e o grande impacto causado pela subnotificação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Pesquisar e discutir informações atualizadas da literatura sobre neurocriptococose no Brasil mediante análise das bases de dados nacionais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Destacar dados epidemiológicos relevantes da criptococose no Brasil;
- Indicar os principais fatores de risco para criptococose citados pela literatura;
- Destacar quais foram as principais escolhas terapêuticas relatadas pelos trabalhos científicos;
- Discutir sobre atuais problemas relacionados à subnotificação.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

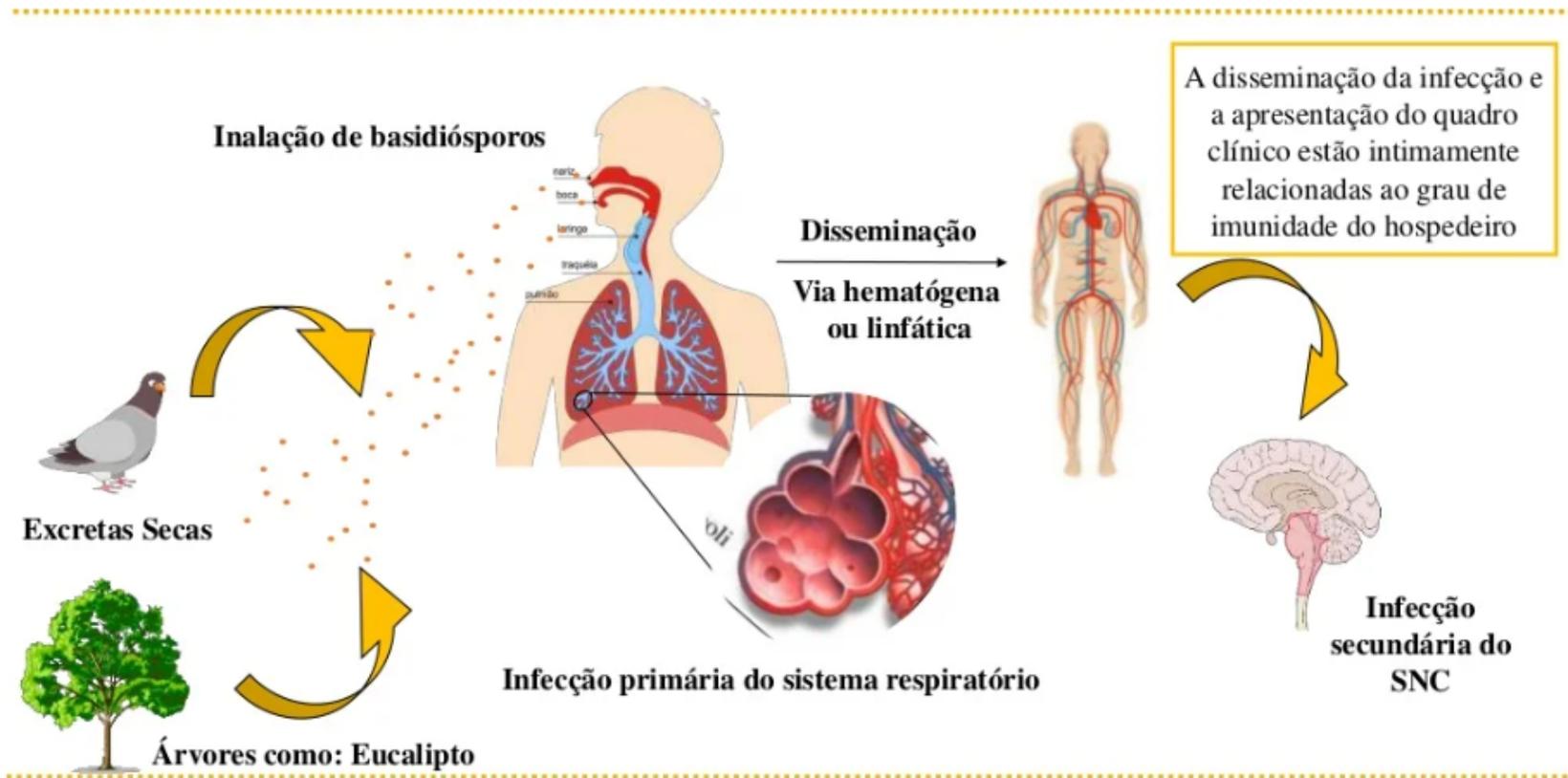
3.1 CRIPTOCOCOSE

Criptococose é uma doença de etiologia fúngica, de caráter sistêmico e invasivo, que acomete indivíduos imunocompetentes e, principalmente, imunossuprimidos. O gênero *Cryptococcus* engloba mais de 30 espécies, porém dentre as de interesse médico mais relevantes pode-se citar *Cryptococcus neoformans* incluindo os tipos moleculares VNI, VNII, VNB, VNIII e VNIV e *Cryptococcus gattii*, os tipos moleculares VGI, VGII, VGIII e VGIV. Ambos compartilham semelhanças morfológicas e inclusive fenotípicas, diferindo em alguns aspectos fisiológicos e genéticos, além da distribuição geográfica, epidemiologia e manifestações clínicas mais frequentes (NUNES *et al*, 2018; GUSHIKEN *et. al*, 2021).

Estas espécies possuem fontes diferentes de contaminação. Normalmente *C. neoformans* pode ser encontrado em solo contaminado por excretas de aves (pombos, galinhas); diferentemente do *C. gattii* que é comumente encontrado em áreas onde possuem folhas de eucalipto ou madeira em decomposição em regiões tropicais e subtropicais. Nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil, a presença de *C. gattii* tem sido mais frequente entre pacientes imunocompetentes. No sul do Brasil, os casos de criptococose diagnosticados em pacientes imunossuprimidos têm sido predominantemente por *C. neoformans* (RUDNIK *et. al*, 2020).

A exposição assintomática por inalação de esporos ou células de leveduras dessecadas é comum na população brasileira, entretanto em alguns dos casos essa exposição pode provocar infecções pulmonares, denominadas de criptococose pulmonar, e infecções sistêmicas. Na criptococose sistêmica, a manifestação clínica mais comum é a meningoencefalite criptocócica, responsável por 15% das mortes relacionadas à AIDS em todo o mundo, sendo causada geralmente por *C. neoformans*. Uma espécie geneticamente próxima, *Cryptococcus gattii*, afeta principalmente indivíduos imunocompetentes, embora também cause infecções em pacientes imunocomprometidos (Figura 1). (ZHAO YOUBAO *et al.*, 2021).

Figura 1- Formas de transmissão do patógeno *Cryptococcus* .



Fonte: (FERREIRA, 2019).

Os fatores de risco e suscetibilidade para os pacientes desenvolverem criptococose incluem HIV/AIDS, uso de corticosteróides, transplante de órgãos sólidos, tumores sólidos, neoplasias hematológicas, doença pulmonar obstrutiva crônica e diabetes. O diabetes é o fator predisponente com maior incidência entre os pacientes, seguido de comorbidades como insuficiência renal e doença pulmonar. No entanto, a criptococose também ocorre em pacientes sem doença subjacente. (GRIZANTE BARIÃO *et al.*, 2020)

A incidência de criptococose aumentou dramaticamente nos últimos 50 anos com o surgimento de novas populações de hospedeiros imunocomprometidos, embora a prevalência de meningite criptocócica (MC) associada ao HIV tenha aumentado com a disseminação da Terapia Antirretroviral (TARV). As taxas diminuíram em países com recursos disponíveis, mas uma estimativa de 223.100 casos incidentes globalmente em 2014, 162.500 (73%) ocorreram na África Subsaariana. Do ano de 2010 a 2016 a neurocriptococose foi a principal infecção acometida pelos pacientes portadores de HIV/AIDS atingindo cerca de 40% dos pacientes (SILVA; BOCK *et al.*, 2020; GUSHIKEN *et al.*, 2021).

A criptococose foi a segunda causa de morte por micoses sistêmicas no Brasil, com taxa de mortalidade de 45% a 65% entre 1980 e 1995. Em todo o mundo, aproximadamente 600.000 pessoas morrem a cada ano de criptococose. Estudo com 3.583 óbitos por doenças fúngicas sistêmicas (paracoccidiose, criptococose, aspergilose, coccidioidomicose e zigomicose) no Brasil entre 1996 e 2006 relatou que a criptococose é a segunda causa de morte mais comum, respondendo por aproximadamente 25% dos casos. No plano estratégico de 2018, o Ministério da Saúde começou a desenvolver um sistema de vigilância e controle de doenças fúngicas sistêmicas, incluindo a criptococose. No entanto, foi somente em fevereiro de 2020 que o Ministério da Saúde do Brasil passou a considerar a criptococose como doença de notificação compulsória. Nos casos endêmicos descritos na região, a prevalência da doença neurocriptocócica em pacientes considerados imunes, a prevalência permanece entre 5% e 43%, sudeste e norte do país. No entanto, pouco se sabe sobre sua presença no sul do país (CORRÊA PINHEIRO; MIGUEL *et al.*, 2019; BRASIL, 2020; RUDNIK, *et al.*, 2020).

A região amazônica possui um perfil epidemiológico único da criptococose devido ao seu status socioeconômico, incluindo desigualdades sociais e

econômicas, saneamento básico e falta de acesso à saúde. Foi admissível validar a prevalência dos tipos moleculares VNI e VGII, determinar seus perfis endêmicos e o perfil alélico de isolados de *C. gattii* na Amazônia, a produção de fatores de virulência e organismos de produção de membranas indica a necessidade de uma melhor análise dos isolados arredondados do estado, principalmente para determinar sua suscetibilidade aos antifúngicos (CORRÊA PINHEIRO; MIGUEL *et al.*, 2019).

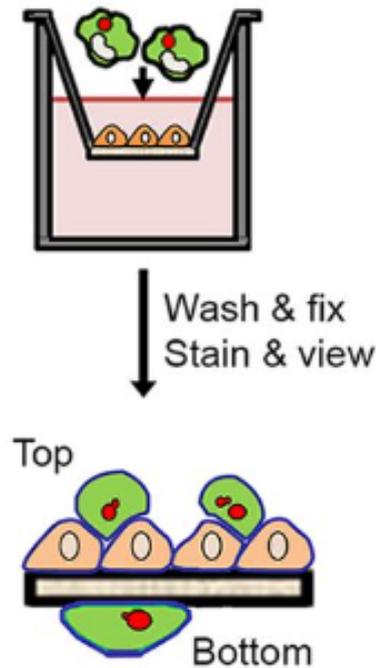
O estudo de tipologias moleculares criptocócicas como técnicas de impressão digital da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e isolados de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) é útil na avaliação da epidemiologia, manifestações clínicas, intervenções e tratamentos da criptococose. Portanto, ferramentas que possam identificar tais isolados fúngicos são importantes para entender melhor como o mesmo se distribui no ambiente, como interage com o hospedeiro e, por fim, tratamentos diferentes e mais específicos são necessários para melhorar os resultados dos pacientes (GOLDANI; WIRTH *et al.*, 2018).

3.2 PATOGÊNESE DA CRIPTOCOCOSE

A infecção criptocócica geralmente tem início com a inalação de basidiósporos ambientais ou pequenas células de levedura (<5 µm) depositadas nos alvéolos (Após a deposição nos alvéolos, *Cryptococcus* sp. é fagocitado por macrófagos alveolares e células dendríticas). Neste ambiente complexo, a virulência de *Cryptococcus* spp. depende de três tipos principais de processos: adaptação ao ambiente hospedeiro, mecanismos de evasão imune e produção de fatores de virulência verdadeiros. Embora esses três processos devam se aplicar à maioria dos patógenos fúngicos, *C. neoformans* é dito como uma espécie única, pois evoluiu diferentes formas de adaptar ao hospedeiro, evitar a sua resposta imune e produzir fatores de virulência verdadeiros (SARAGOÇA OSCAR, 2019; LU; DING; HUANG *et al.*, 2022).

Além de ser suscetível a infecções respiratórias, o sistema nervoso central é frequentemente suscetível a infecções criptocócicas. Cerca de 52 a 61% dos pacientes têm meningoencefalite criptocócica causada por infecção disseminada. As células de *Cryptococcus* spp. podem escapar das células fagocíticas, e a sua capacidade de sobreviver dentro do fagolisossoma sem destruí-lo, permite que a levedura use macrófagos para escapar da imunidade do hospedeiro. Tal mecanismo é denominado de “cavalo de troia” pelo qual pode atravessar a barreira hematoencefálica(Figura 2) (LU; DING; HUANG *et al.*, 2022).

Figura 2- Visualização do mecanismo para travessia de “ Cavalos de Tróia”.

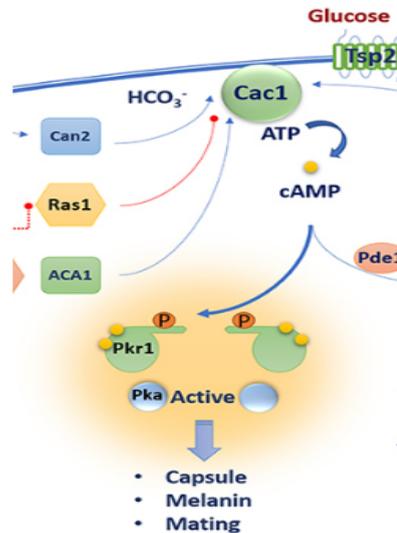


Fonte: (Santiago Tirado, 2017)

Notavelmente, o neurotropismo de *C. neoformans* é parcialmente atribuível à sua capacidade de converter neurotransmissores de catecolaminas, incluindo dopamina, norepinefrina e epinefrina, em melanina. O tropismo central de *Cryptococcus* está associado à expressão de metaloproteinasas e ureases específicas. Essas enzimas podem facilitar a passagem de *Cryptococcus* sp. através da barreira hematoencefálica, levando à tolerância imunológica central e promovendo a expressão de transportadores de glicose de alta afinidade para aumentar o suprimento de energia (LEE; JANG, 2019; LU; DING; HUANG *et al.*, 2022).

A via de sinalização conservadora de glicose cAMP/PKA facilita a adaptação à detecção de disponibilidade de nutrientes essenciais, como a mudança na expressão gênica e no metabolismo. Curiosamente, a via cAMP/PKA em patógenos fúngicos também afeta a expressão de determinantes de virulência em resposta a sinais nutricionais e do hospedeiro como mostrado na Figura 3 (CAZA; KRONSTAD, 2019).

Figura 3 - via de cAMP/PKA em *Cryptococcus neoformans*



Fonte: Caza; Kronstad (2019).

Legenda: A via de cAMP/PKA em *Cryptococcus neoformans* contém componentes centrais, incluindo o receptor acoplado à proteína G Gpr4 [ativado por metionina (Met)], a proteína G α Gpa1, o homólogo G β -like/RACK1 Gib2, a proteína G γ Gpg1 e Gpg2, uma proteína RGS Crg2 e uma GEF Ric8. Essas proteínas, juntamente com o CO₂ /HCO₃⁻ regulado pela anidrase carbônica Can2, afetam a atividade da adenilato ciclase Cac1 e a produção de AMPc. Gib2 pode promover níveis de cAMP inibindo a função de Ras1 em Cac1. Proteínas desconhecidas GPCR e tetraspanina Tsp2 detectam glicose externa e podem estar envolvidas na ativação de cAMP/PKA. Os níveis de AMPc afetam a dissociação das subunidades catalíticas (Pka1 e Pka2) e reguladoras (Pkr1) da PKA, levando à ativação da quinase e sinalização a jusante. A fosfodiesterase Pde1 afeta os níveis de cAMP intracelular.

As principais características e componentes da via cAMP/PKA são geralmente conservados entre *Saccharomyces cerevisiae* e *C. neoformans*. Em *C. neoformans*, no entanto, a via foi ajustada para vincular a detecção de nutrientes a funções e outras vias de sinalização que remodelam a superfície celular para enxertar fatores de virulência, como cápsulas e melanina. Para os nutrientes detectados neste fungo (CAZA; KRONSTAD, 2019).

As melaninas promovem a sobrevivência no ambiente e dentro dos hospedeiros, protegendo *C. neoformans* da radiação UV ou ionizante extrema, danos oxidativos, temperaturas extremas e da fagocitose de macrófagos durante a infecção. Mesmo após a fagocitose, as células melanizadas são resistentes a EROs (Espécies reativas de oxigênio) e peptídeos microbicidas produzidos por

macrófagos. Portanto, mutantes sem o pigmento melanina perdem virulência (LEE; JANG, 2019).

Além disso, os genes de síntese de trealose TPS1 e TPS2 são necessários para fatores de virulência, ou seja, melanina, cápsula, termotolerância, e controle da secreção de proteínas, acasalamento e integridade da parede celular nas espécies de *Cryptococcus*. (CAZA; KRONSTAD, 2019).

Outro processo adaptativo necessário para que o corpo sobreviva é a absorção de alguns nutrientes limitados, mas essenciais, como metais. Estes desempenham um papel surpreendentemente central na infecção porque atuam como cofatores em uma variedade de enzimas, incluindo muitos papéis diretos e indiretos na virulência, como superóxido dismutase metal-dependente (SOD), metaloproteases ou lacases produtoras de melanina. Em particular, os metais de transição de primeira classe: manganês (Mn), ferro (Fe), cobalto (Co), níquel (Ni) e cobre (Cu) fornecem as atividades redox e catalíticas necessárias para muitos processos biológicos importantes (FRANZISKA; GERWIE *et al.*, 2018).

A elucidação desses fatores de virulência está intimamente relacionada à disponibilidade de ferro, sugerindo que a homeostase e a patogênese do ferro estão interligadas em *C. neoformans*. Para superar o sequestro de ferro dentro do hospedeiro, *C. neoformans* usa um sistema complexo de aquisição de ferro, incluindo transporte reduzido de ferro, bem como o uso de sideróforos e sistemas de captação de heme. Redutases férricas também são necessárias para o transporte de ferro. Essas enzimas reduzem o ferro férrico insolúvel em ferro, que é então oxidado pela ferroxidase Cfo1 e transportado para as células pelo ferro Cft1. Embora *C. neoformans* não possua genes para a biossíntese de sideróforos, os fungos produzem pelo menos seis transportadores de sideróforo (Sit1-6) e podem utilizar ferro exógeno. *C. neoformans* também usam heme, o recurso de ferro mais abundante em hospedeiros mamíferos (EUNSOO *et al.*, 2020).

O pH é outro fator que pode ser alterado, não só no hospedeiro, mas também no ambiente, por isso a capacidade de adaptação a diferentes valores de pH também é necessária para a sobrevivência durante a infecção. (ALSPAUGH, ANDREW *et al.*, 2018).

O desenvolvimento de novas estratégias para melhorar os resultados clínicos requer uma melhor compreensão da patogênese em questão. Isso inclui determinar a origem, localização e composição celular da resposta imune inata inicial após

disseminação hematogênica dos pulmões e locais de invasão dependente de fagócitos do Sistema Nervoso Central (SNC) (KAUFMAN; FRANCIS *et al.*, 2018).

Como citado anteriormente, *Cryptococcus* sp. pode se espalhar a partir dos pulmões, causando infecções em uma variedade de tecidos. Alternativamente, a infecção pode ser causada por inoculação direta de tecido traumatizado. Apesar da ampla gama de hospedeiros de *C. neoformans*, há poucos relatos de transmissão zoonótica direta. A transmissão presumida de humano para humano pode ocorrer em transplante de córnea, inoculação de sangue em pacientes com criptococemia e transplante de órgãos sólidos como infecção derivada de doador (GUSHIKEN *et al.*, 2021).

3.3 *Cryptococcus* spp. EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS

A infecção criptocócica é a segunda infecção oportunista mais comum em pacientes com HIV. A meningite criptocócica é o agente causador mais comum no HIV avançado; em 2014, havia uma estimativa de 250.000 casos de criptococose, representando 15% das mortes relacionadas à AIDS (LINYU LI *et al.*, 2020).

Em pacientes imunossuprimidos, especialmente aqueles com células T CD4 defeituosas, *C. neoformans* pode se replicar e se espalhar por todo o corpo. A infecção criptocócica ocorre tardiamente na doença, quando as contagens de CD4+ estão geralmente abaixo de 200 células/ μ L. O desfecho clínico mais típico ocorre quando atinge o cérebro, onde causa meningoencefalite apresentando alta taxa de mortalidade associada a cerca de 20% a 50% dos pacientes acometidos.(SARAGOÇA OSCAR, 2019).

Em hospedeiros imunocompetentes, os macrófagos alveolares induzem uma resposta de células T auxiliares do tipo 1, levando à formação de granulomas. Nesse estágio, a infecção pode ser erradicada pelo sistema imunológico do hospedeiro, ou o *Cryptococcus* pode sobreviver à espreita em granulomas e macrófagos. A suscetibilidade à infecção pode ser devida, em parte, a defeitos sutis na resposta imune inata levando à eliminação criptocócica, ou que as variantes Fc γ R alélicas aumentam a captação de patógenos pelas células fagocíticas, facilitando assim a transmissão (ELSEGEINY; MARR; WILLIAMSON, 2018).

Foi citado anteriormente que a diabetes mellitus tipo II é um fator de risco importante na criptococose. Pacientes com meningite criptocócica possuem DM II, apresentam geralmente idade avançada em torno de 60 anos, com predominância

no gênero masculino. A apresentação clínica da infecção criptocócica varia dependendo do estado imunológico do paciente e do local da infecção, variando de assintomática à tosse, febre, pneumonia, meningoencefalopatia, disseminação para vários locais do corpo, consequências graves com risco de vida e até morte. Entretanto, devido à predileção de *C. neoformans* pelo SNC, a manifestação clínica mais comum da criptococose é a meningoencefalite, com sinais que incluem meningite, papiledema, paralisia de nervos cranianos, déficits neurológicos focais e rebaixamento do nível de consciência. A gravidade da criptococose depende dos fatores de virulência da resposta criptocócica e do sistema imunológico do hospedeiro. A resposta imune primária T(Th) está associada à proteção contra a criptococose, enquanto a resposta Th-2 está associada à suscetibilidade à infecção criptocócica (SENGA; KAJJIMU *et al.*, 2021).

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA CRIPTOCOCOSE

As infecções do sistema nervoso central e do trato respiratório inferior são as manifestações mais comuns da infecção criptocócica, embora a infecção possa se manifestar em outros sites(Ex.: Forma cutânea e Ocular). Devido aos maus resultados associados ao diagnóstico tardio ou até mesmo as subnotificações, é importante considerar e avaliar a apresentação atípica da criptococose em pacientes imunocomprometidos e imunocompetentes (GUSHIKEN *et al.*, 2021).

3.4.1 Infecção por *Cryptococcus* no Sistema Nervoso Central

A meningite é a infecção mais grave por *Cryptococcus sp.* A pandemia do vírus HIV gerou um aumento na população de indivíduos imunossuprimidos e suscetíveis, trazendo assim um aumento nas taxas de infecção por *C. neoformans*. Além disso, o aumento do número de pessoas vivendo com qualquer outra imunodeficiência, incluindo pacientes com câncer e pacientes transplantados, representa uma crescente população dentro dos fatores de risco para criptococose (GOLDANI; WIRTH *et al.*, 2018).

Cryptococcus neoformans acomete os diferentes compartimentos do cérebro, levando à inflamação e danos subsequentes. O acesso das células fúngicas no compartimento ventricular leva à ventriculite que tem sido associada ao aumento da pressão intracraniana observado em pacientes com criptococose no SNC. Um grande número de células fúngicas dentro e ao redor do cérebro aumenta a viscosidade do líquido cefalorraquidiano, dificultando seu fluxo e impedindo sua

reabsorção. O edema cerebral é causado por um aumento dramático na pressão intracraniana, com 51-56% das pessoas com pressões do líquido cefalorraquidiano acima de 250 mm. As manifestações clínicas incluem cefaléia, anormalidades dos nervos cranianos e diminuição do nível de consciência (DANGAREMBIZI, 2021; SCOTT; HOPE *et al.*, 2021).

A pressão intracraniana elevada deve ser tratada agressivamente com terapia antifúngica e drenagem repetida do líquido cefalorraquidiano. Punções lombares seriadas realizadas nos primeiros 14 dias de tratamento atenuaram a associação entre aumento da pressão de abertura basal e mortalidade (SCOTT; HOPE *et al.*, 2021).

A presença do fungo no compartimento meníngeo está relacionada à meningite, em contrapartida, na invasão do parênquima pelas células fúngicas está associada à encefalite. Alguns estudos permitem-nos mostrar que os monócitos circulantes promovem e mantêm infecções do sistema nervoso central. Além disso, a perda de monócitos circulantes três dias após a infecção reduziu muito a carga cerebral criptocócica, sugerindo que os monócitos mantêm a entrada criptocócica no sistema nervoso central após a infecção inicial.(KAUFMAN; FRANCIS *et al.*, 2018; DANGAREMBIZI, 2021).

Foi observado os sinais e sintomas de febre, vômitos, rigidez de nuca, convulsões, desorientação e/ou rebaixamento do nível de consciência e agitação psicomotora nos pacientes com meningite criptocócica pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto. As sequelas foram observadas em 17% dos pacientes devido a distúrbios do movimento, como hemiplegia, alteração da linguagem, alterações auditivas e visuais, incluindo cegueira. Pacientes imunocomprometidos são afetados principalmente por *C. neoformans*, enquanto *C. gattii* afeta tanto indivíduos imunocomprometidos quanto imunocompetentes (OHNISHI *et al.*, 2022).

3.5 DIAGNÓSTICO DA CRIPTOCOCOSE

A criptococose pulmonar é frequentemente diagnosticada incorretamente ou é subdiagnosticada devido à falta de sintomas evidentes, baixa especificidade de imagem e testes laboratoriais falso-negativos. O diagnóstico é realizado baseando-se na evidência dos sintomas clínicos, achados radiológicos (radiografia de tórax, tomografia computadorizada) e exames laboratoriais. Infelizmente, as semelhanças das radiografias com pneumonias ou neoplasias podem confundir o profissional, ou até mesmo retardar o diagnóstico. Então a próxima etapa é a identificação histopatológica, sorologia e cultura (WANG *et al.*, 2022).

Na cultura a identificação de *Cryptococcus* pode ser confirmada pelo isolamento de leveduras com colônias mucóides brancas que depende da espessura da cápsula, este método é o padrão ouro para diagnóstico. Após cultivo em meio fúngico em média 48-72h em meio Ágar Sabouraud Dextrose (SAB) a 25 °C e Ágar Infusão de Cérebro e Coração (BHI) a 35 °C. No microscópio, pode ser observado a presença de células leveduriformes esféricas a ovais, brotando em uma base estreita, com uma estrutura capsular circundante. Todavia, as culturas de *Cryptococcus* sp. naturalmente podem levar vários dias para crescer, e inúmeros fatores podem afetar os resultados da cultura de tecido pulmonar, como o número de patógenos, agentes antifúngicos que foram administrados anteriormente e a duração da cultura (TAY; CHEN *et al.*, 2022).

Outro método simples para diagnosticar a criptococose é o teste do antígeno criptocócico (CrAg). Este teste é composto por polissacarídeos capsulares criptocócicos liberados em fluidos biológicos e pode ser detectado como marcador da presença de fungos. A detecção através deste teste normalmente depende de anticorpos monoclonais específicos usando diferentes métodos, incluindo aglutinação em látex (LA), ensaio imunoenzimático (ELISA) e, mais recentemente, ensaio de fluxo lateral (LFA). O teste de LA requer mais tempo de laboratório, está menos disponível em áreas com recursos limitados e possui um custo mais alto. O LFA é um teste de ponto de atendimento que não requer preparação de amostra, ambos possuem uma especificidade de aproximadamente 92% para detecção da meningite criptocócica. O LFA tornou-se o teste recomendado devido ao seu menor custo e facilidade de teste. Os efeitos da prozona podem ocorrer em ambos os estados testados de alta carga criptocócica e podem precisar ser identificados por diluição de amostra apropriada. A detecção de Cultura e Antígeno Criptocócico

(CrAg) pode ser menos sensível para o diagnóstico de infecção pulmonar. Além disso, nem os ensaios, nem a microscopia permite diferenciar *C.neoformans* do *C.gattii*. A detecção de CrAg no soro pressupõe criptococose ativa, especialmente em pacientes com HIV, enquanto a detecção no líquido cefalorraquidiano (LCR) é diagnóstico de MC, em infecções subagudas pode ser detectado no sangue semanas antes dos aparecimentos dos sintomas e em soro CrAg positivos têm um risco 25% maior de desenvolver MC no primeiro ano (ZAVALA;BADLEY et al., 2020; TAY; CHEN et al., 2022; TIMOTHÉE BOYER CHAMMARD et al., 2022).

Os métodos moleculares oferecem um método diagnóstico potencialmente mais rápido para identificar *C. neoformans* e *C. gattii* e diferenciar seus tipos moleculares, mas os métodos não são padronizados e as avaliações são usadas principalmente para extrair DNA de culturas puras apenas (TAY; CHEN et al., 2022).

A utilização da tinta da China possibilita a visualização de leveduras que são altamente sugestivas da doença por fungo, porém não é mais recomendado devido à falta de sensibilidade e especificidade em relação ao teste CrAg, uma vez que a tinta da China não diferencia fungos ativos de inativos (RUDNIK et. al, 2020; ZAVALA; BADLEY et al., 2020).

A criptococose cerebral é de difícil diagnóstico e, devido à sua apresentação clínica altamente variável em pacientes com ou sem comorbidades, ou fatores de risco para criptococose, geralmente não é avaliada na história clínica. Esses patógenos são diagnosticados erroneamente como neurocisticercose ou mesmo uma doença desmielinizante focal rara chamada lesões desmielinizantes tumescentes. *Cryptococcus* às vezes é confundido em neuroimagem com espaços perivasculares dilatados (espaços de Virchow-Robin) que coalescem para formar pseudocistos gelatinosos. No entanto, a invasão por *Cryptococcus* spp. no parênquima cerebral, pode se desenvolver em vários locais ao longo dos lobos frontal e parietal do cérebro (CHASTAIN et al., 2022).

3.6 TERAPIA

Em muitas partes do mundo, o fluconazol é o único medicamento disponível para o tratamento inicial da meningite criptocócica. A monoterapia com fluconazol, mesmo quando usada em altas doses de 800 a 1.200 mg/dia, está associado a baixas taxas de depuração fúngica no líquido cefalorraquidiano (LCR) e resultados clínicos subótimos em comparação com a terapia à base de anfotericina B ou combinações com flucitosina. O fluconazol tem sua ação fungistática relacionada com a inibição da biossíntese do ergosterol de origem fúngica, através da inibição da enzima 14- α -desmetilase, presente na membrana celular, impedindo com isto o crescimento fúngico. O surgimento de resistência do fluconazol de alto nível está relacionada a um mecanismo genético hereditário, por exemplo, *C. neoformans* apresenta heterorresistência ao fluconazol ou seja, há uma subpopulação resistente (frequentemente <1%) que pode ser perdida pelo teste convencional de suscetibilidade antifúngica através da concentração inibitória mínima (CIM), mesmo após a exposição ao fármaco esta subpopulação pode expandir, enquanto a população suscetível é eliminada. No entanto, essa resistência pode ser superada aumentando a dose ou usando terapia combinada (HOPE; STONE; JOHNSON *et al.*, 2019).

Alguns estudos realizados com a população da África Subsariana para avaliar o tempo de sobrevivência dos pacientes de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (PVHIV) com terapias combinadas antifúngicas de anfotericina B mais flucitosina e anfotericina B mais fluconazol, indicam que a flucitosina apresentou resultados melhores que o fluconazol apresentando uma menor taxa de mortalidade (MOLLOY; KANYAMA; HEYDERMAN *et al.*, 2018).

O estudo “Avançando o Tratamento de Meningite Criptocócica para a África” (ACTA) mostrou não inferioridade de 1 semana de anfotericina B (1 mg/kg por dia) mais flucitosina (100 mg/kg por dia) seguido de 7 dias de fluconazol (1200 mg/dia) versus regime de 2 semanas de desoxicolato de anfotericina B em termos de letalidade de 10 semanas e 1 ano. O estudo AMBITION em andamento testa ainda mais essa abordagem explorando a segurança relativa da anfotericina B lipossomal, testando uma única dose alta de 10 mg/kg mais 14 dias de fluconazol (1200 mg/dia) e terapia de indução com flucitosina (100 mg/kg por dia) (STOTT; HOPE *et al.*, 2021).

A flucitosina é um componente importante de um regime de indução (dose de ataque) eficaz para meningoencefalite criptocócica. Quando combinada com anfotericina B, a flucitosina produz atividade bactericida mais rápida do que o fluconazol e pode diminuir o curso da anfotericina B, minimizando assim a toxicidade.(STOTT; HOPE *et al.*, 2021).

Em 2018, a OMS recomendou o uso preferencial de anfotericina B intravenosa mais flucitosina para induzir a meningite criptocócica, seguido de alta dose de fluconazol por 7 dias. Esta recomendação segue a conclusão de um ensaio clínico multicêntrico africano de uma combinação antifúngica para meningite criptocócica, que demonstrou que a anfotericina B mais flucitosina foi superior à anfotericina B mais fluconazol em mortalidade de 24% e 41,3% respectivamente.(Y.O. Ohnishi *et al.*,2022).

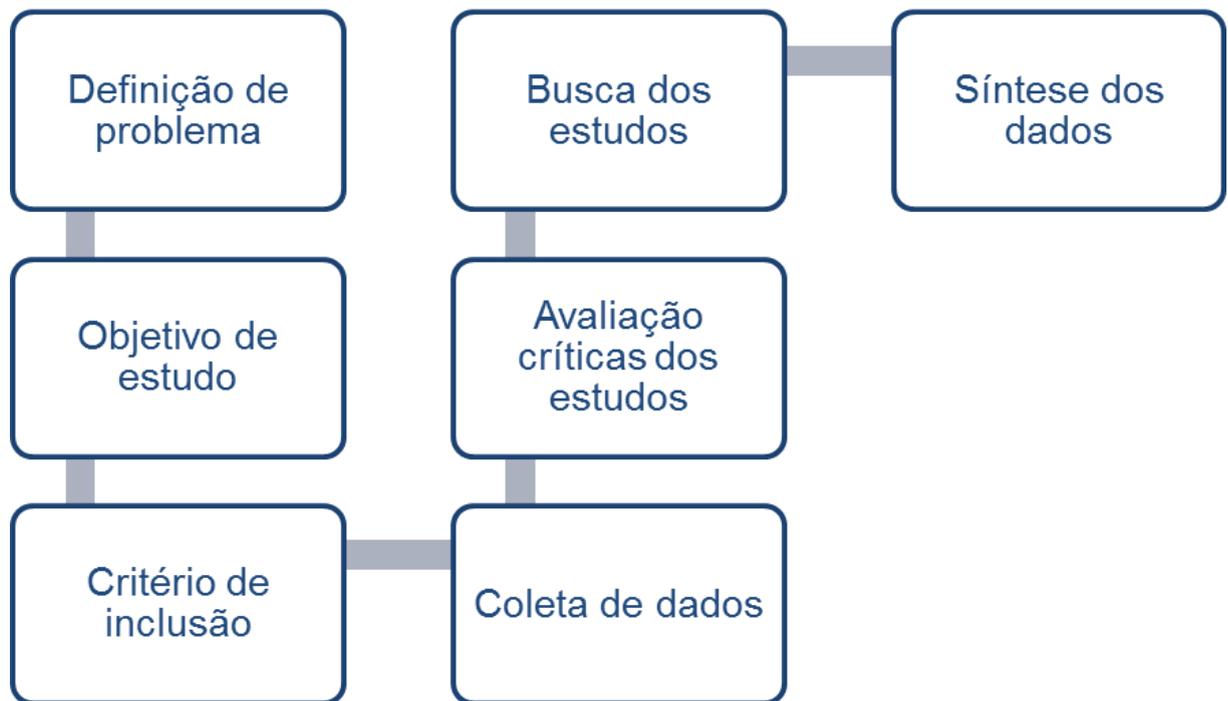
4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo e exploratório de revisão sistemática da literatura, acompanhado pela análise de dados das bases de dados nacionais. Neste estudo, são descritas as informações contidas em artigos de pesquisa e revisão publicados nos últimos cinco anos sobre as recentes atualizações da neurocriptococose no Brasil e nas bases de dados do Tabnet (SIM e SINAN). A busca de dados foi realizada por meio dos principais sites de publicações científicas em saúde (Science Direct, Scopus, Pubmed e Google Scholar), a síntese de dados pode ser observada na figura 5 . As principais palavras chaves utilizadas foram "Criptococose", "*C.neoformans*", "*C.gattii*", "HIV", "Meningite criptocócica" e "Anfotericina B". A seleção dos artigos foi baseada nos títulos e resumos dos artigos publicados, bem como na concordância dos critérios de inclusão de artigos na íntegra (*open access*), Publicados entre 2018 e 2022, Artigos escritos nos idiomas: Português, Espanhol ou Inglês, Estudos (artigos de pesquisa e revisão), já os critérios de exclusão foram estudos que não se referissem ao patógeno em estudo, estudos que não abordassem a forma clínica neurológica da criptococose, estudos envolvendo criptococose em animais.

Para a coleta de dados foi utilizado um formulário contendo a identificação do artigo com: título, periódico (volume, número, página e ano), autores, país de origem, objetivos e conclusões dos autores.

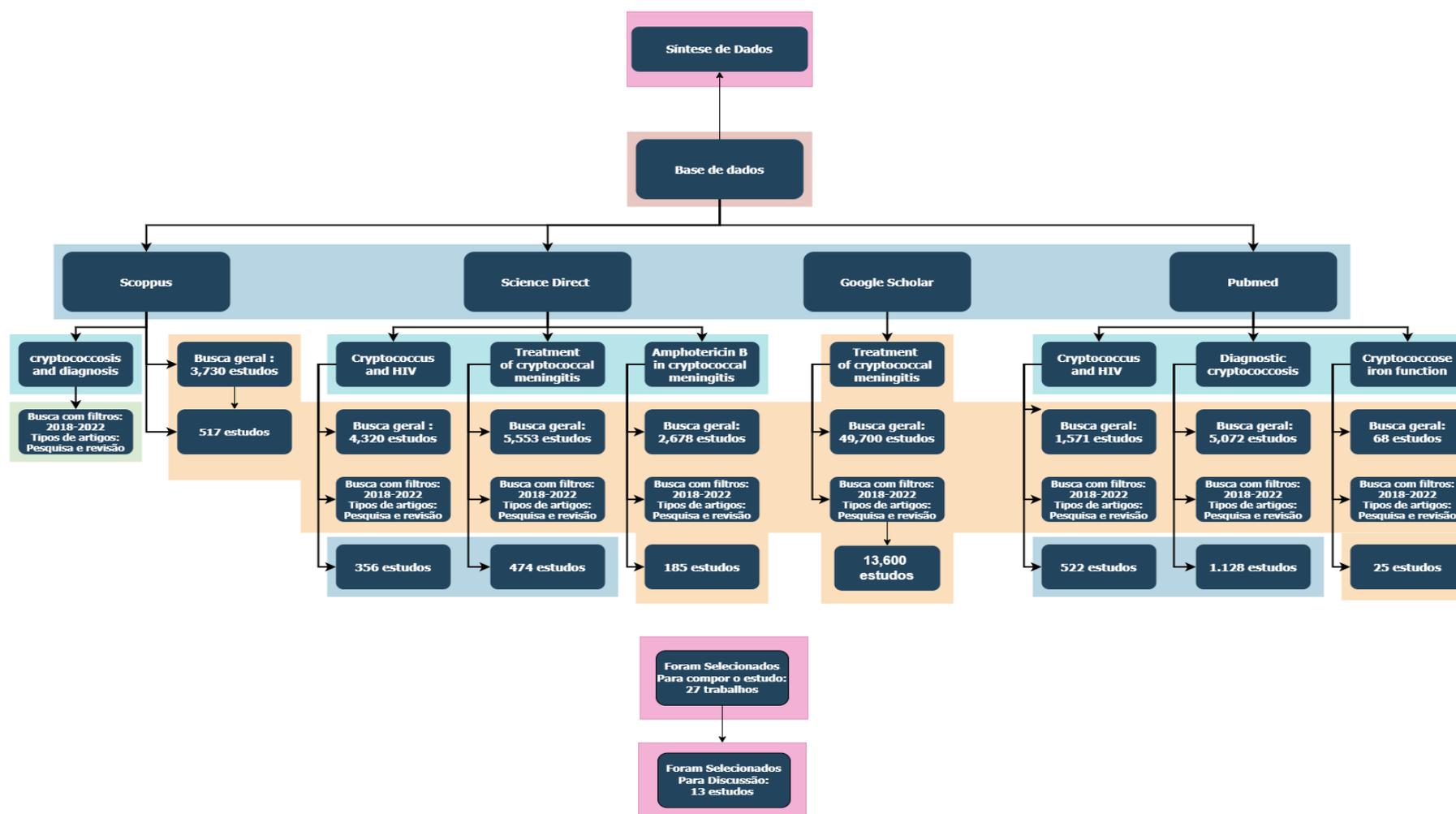
Nas bases de dados nacionais as buscas foram realizadas através do Tabnet (CID-10, B45), no Sistema de informações sobre mortalidade (SIM) e Sistema de agravos e notificações (SINAN) foram excluídos dados de patologias que não correspondiam a presente pesquisa e dados que não estivessem dentro dos últimos 5 anos.

Figura 4 - Sequência das etapas metodológicas



(Fonte: Autora, 2022)

Figura 5- Síntese de dados

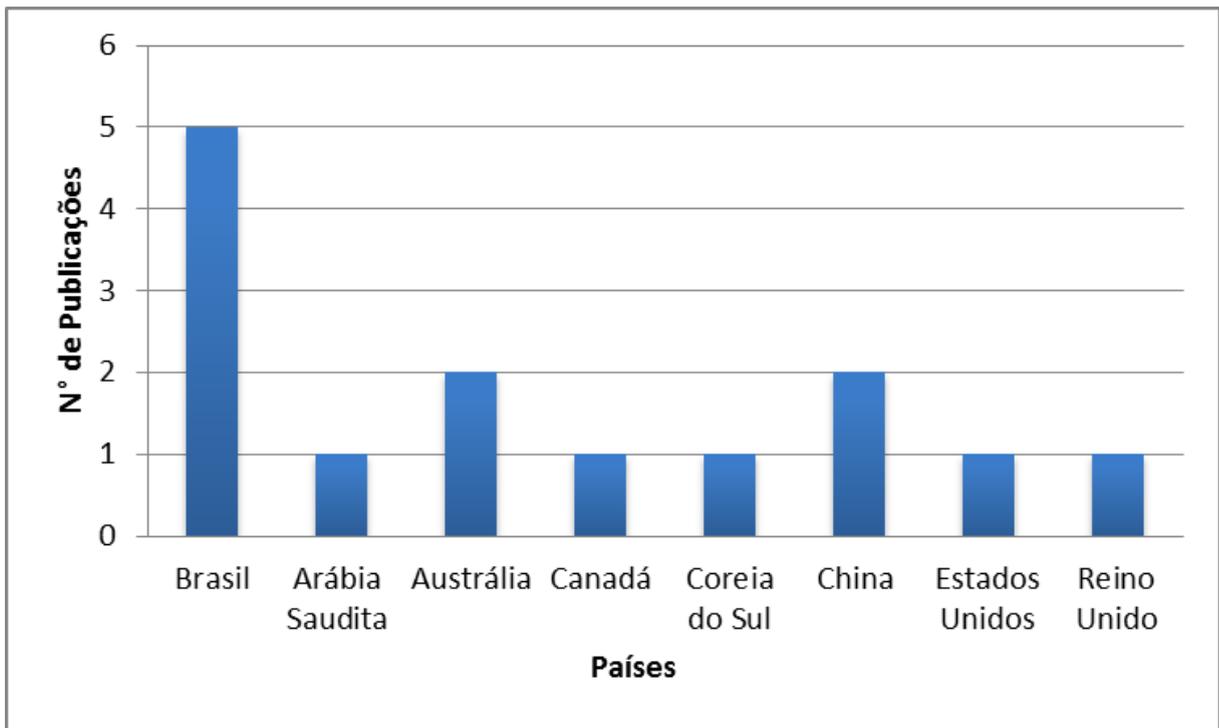


(Fonte: Autora 2022)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a busca de dados e leitura dos resumos, foi identificado um total de 16.807 trabalhos e selecionados por conteúdo de interesse. Desse total, 27 artigos foram selecionados de acordo com o título e resumos, 13 foram selecionados para compor a presente revisão, dentre os países cujas instituições de origem abrigam o primeiro autor das pesquisas no tema proposto destacam-se: Brasil (5), Arábia Saudita (1), Austrália (2), Canadá (1), Coreia do sul (1), China (2), e Reino Unido (1),esses resultados evidenciam que o tema tem sido bem explorado no Brasil (Figura 6).

Figura 6- Publicações por Países



(Fonte: Autora, 2022)

Em relação ao ano de publicação com a quantidade de trabalhos publicados, os anos de 2020 e 2022 se destacaram com quatro estudos cada, seguidos do ano de 2018 com três estudos, no ano de 2019 foram incluídos dois estudos.

De acordo com os estudos apresentados nesta revisão, a região sudeste do Brasil tem uma maior prevalência de casos de criptococose, não foi possível identificar estudos na região nordeste do país dentro dos critérios de inclusão.

A predominância da manifestação neurológica nos casos de criptococose ocorre em 70-90% dos casos e está relacionada ao neurotropismo fúngico. Neurocriptococose foi encontrada em mais de 80% dos pacientes do estudo realizado na cidade de Rio Grande, localizada no sul do estado do Rio Grande do Sul (RS), que possui a maior taxa nacional de HIV-AIDS, considerando cidades com população superior a 100.000 habitantes (SILVA;BOCK;KLAFFKE *et al.*, 2020).

Como citado anteriormente, o *C. gattii* é mais frequente no norte e nordeste do Brasil. Em crianças, principalmente nos estados da Bahia (32%), Pará (24%) e Piauí (9,5%), foi relatada alta prevalência de criptococose sendo a maioria desses casos em crianças morando na zona rural. Durante o período de estudo de 17 anos no Mato Grosso do Sul mostrou que alguns poucos casos de meningite por *C.gattii* também têm sido encontrados em crianças e adolescentes imunocompetentes, apenas três (2,3%) casos de meningite criptocócica em crianças foram registrados. Uma prevalência semelhante foi encontrada nos estados do Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. A razão pela qual as crianças são menos afetadas pela criptococose nestas regiões permanece desconhecida (RUDNICK *et al.*, 2020; NUNES *et al.*, 2022).

Com base em um estudo realizado em um hospital no sul do país na cidade de Joinville, Santa Catarina, pôde ser identificado a predominância de *C. neoformans* nos pacientes que não apresentavam imunodeficiência. É importante ressaltar que o *C. neoformans* é frequentemente encontrado em pacientes com HIV, no sul do Brasil. A crescente presença de pombos em grandes áreas urbanas podem justificar que cada vez mais pessoas imunocompetentes convivam expostas a este fungo (RUDNICK *et al.*, 2020).

O Mato Grosso do Sul e Goiás possuem uma população afetada pela meningite criptocócica com uma média de 61-82%, desta população 76% eram homens entre 30 a 45 anos. Fatores hormonais e imunológicos predispõem os homens à infecção, a testosterona pode induzir maior produção de cápsulas e menor eficiência dos macrófagos. Causas subjacentes à susceptibilidade aumentada para infecção podem estar relacionadas com alcoolismo e tabagismo, exposição ocupacional e infecção pelo HIV. Com o envelhecimento ocorre o aumento da susceptibilidade para doenças infecciosas, devido às comorbidades associadas e alterações morfológicas (NUNES *et al.*, 2022).

Um estudo realizado em Porto Alegre no Hospital das Clínicas, com o objetivo de identificar tipos moleculares de *C. neoformans* e *C.gattii* através do isolamento no líquido cefalorraquidiano, pôde avaliar que dentre 15 pacientes, dois pacientes VNI sorotipo A e dois tinham VGII, sorotipo B isolado de suas amostras de LCR. Dois pacientes apresentaram antígeno polissacarídeo *criptocócico positivo no LCR* e o *Cryptococcus* sp. não pôde ser isolado das amostras de LCR. Como esperado, as cepas VNII sorotipo A, foram isoladas de pacientes com imunossupressão . PVHIV foi a condição mais comum, seguida de transplante de rim e fígado. A meningoencefalite por *C. gattii* foi diagnosticada em dois pacientes. Um deles era imunocompetente e o outro apresentava HIV (GOLDANI; WIRTH *et al.*, 2018).

Existe predominância de genótipos de *Cryptococcus* sp. VNII em pacientes com meningoencefalite. Estudos anteriores mostraram que os padrões moleculares da VNI são os padrões mais comuns em todo o mundo. No Brasil, as vantagens dos tipos moleculares de VNI foram descritas nos estados brasileiros de São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso, Amazonas, Piauí, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. O estudo dos tipos moleculares de *Cryptococcus* sp. ajuda a avaliar a epidemiologia, manifestações clínicas, intervenções e tratamentos da criptococose. (GOLDANI; WIRTH *et al.*, 2018).

5.1 TERAPIA PARA INFECÇÃO POR *Cryptococcus* NO SNC

Como citado anteriormente a meningoencefalite criptocócica para ser tratada é necessário uma combinação de anfotericina B, fluconazol e outros medicamentos como a flucitosina. Pacientes com meningoencefalite criptocócica apresentam efeitos colaterais graves, possuindo alta possibilidade de falha no tratamento e prognóstico ruim. Mesmo em países desenvolvidos no ocidente, a taxa de mortalidade da meningoencefalite criptocócica relacionada à PVHIV é de 15,3%. Os pacientes soronegativos têm uma taxa de mortalidade ainda maior devido a erros de diagnóstico ou comorbidades graves (LU; DING; HUANG *et al.*, 2022).

Estudos de suscetibilidade *in vitro* de *Cryptococcus.spp* no Brasil mostram que a maioria dos isolados mostrou-se sensível aos antifúngicos poliênicos, 5-flucitosina e azóis (GOLDANI; WIRTH *et al.*, 2018).

A monoterapia do fluconazol através de estudo farmacocinético-farmacodinâmico demonstra não ser eficaz, pois não tem redução

efetiva da carga fúngica no SNC , também apresenta ineficácia à apresentação rápida de resistência. Segundo o estudo para que a atividade fúngica efetiva seja atingida é necessário altas doses de fluconazol, que resultaria em alta toxicidade, mesmo o escalonamento da dosagem atinja exposição suficiente para suprimir a subpopulação resistente, a eficácia clínica e a tolerabilidade de tal estratégia requerem mais estudos. Apesar deste tipo de tratamento não estar dentro das recomendações da OMS para criptococose, este é utilizado fortemente na África (SCOTT; HOPE *et al.*, 2021).

De acordo com os estudos realizados pelo consenso de criptococose do Brasil no ano de 2008, a anfotericina B reduz a mortalidade por criptococose em 30%. Estudos de combinação com anfotericina em doses de 0,710 ou 1 mg/kg/dia + 5-FC: 100 mg/kg/dia foram associados a A redução total da carga fúngica mais rápida de fungos no LCR ao longo de duas semanas em comparação com anfotericina B isolada. A redução total da carga fúngica precoce do LCR está diretamente associada à redução da mortalidade, exigindo, portanto, regimes de esterilização mais rápidos do LCR.

Não houve diferença significativa na mortalidade entre os pacientes tratados com anfotericina B 1 mg/kg/dia e anfotericina B 0,7 mg/kg/dia em combinação com 5FC (Flucitosina) entre as semanas 2 e 10 após o tratamento. Apesar da diminuição da hemoglobina na semana 2, ter sido maior no grupo que recebeu Anfotericina B 1mg/kg/dia (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

A 5-Flucitosina tem potencial mielotóxico e hepatotóxico e seu uso deve ser combinado com controles laboratoriais de hemogramas, hepáticos e função renal. Na dose de 100 mg/kg/dia VO ou IV, a droga tem sido usada sem efeitos tóxicos aparentes. Uma formulação lipossomal de anfotericina B (4 mg/kg/dia) foi comparada com anfotericina B (0,7 mg/kg/dia) em um pequeno grupo de pacientes e não mostrou diferença nos desfechos dos pacientes, mas mostrou anfotericina B possuir menor nefrotoxicidade e redução total da carga fúngica mais rápida (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

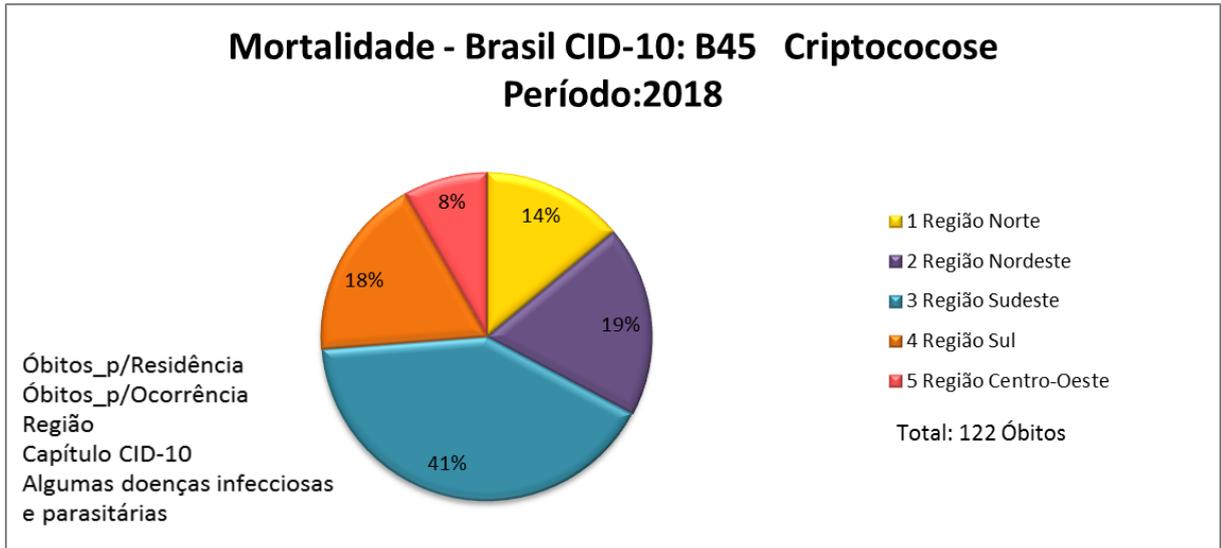
Em pacientes gravemente imunossuprimidos e em PVHIV com níveis de linfócitos T CD4+ < de 100 células/mm³, a terapia de manutenção é aconselhada devido ao alto risco de recidiva. Em pacientes aderentes à TARV, pode ser considerada a descontinuação da terapia antifúngica de manutenção. (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008)

O Ministério da Saúde segue a recomendação da OMS (a flucitosina foi retirada do mercado brasileiro há alguns anos) para tratamento com dois antifúngicos na fase de indução da criptococose: anfotericina B desoxicolato + fluconazol. Os eventos adversos com desoxicolato de anfotericina B sugerem que ele foi substituído por uma formulação lipossomal menos nefrotóxica. (Y.O. OHNISHI et al.2022). O Sistema Único de Saúde, por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde, oferece gratuitamente o complexo lipídico de anfotericina B para o tratamento da criptococose (BRASIL, 2021) .

5.2 ANÁLISE DE BASE DE DADOS NACIONAIS

Através da análise do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), a CID-10 B45 (CID de identificação da criptococose) de 2018 a 2020 demonstrou um número significativo de óbitos, com números próximos, como mostrado nas figuras 7, 8 e 9. O ano de 2019 teve maior prevalência com um total de 129 óbitos registrados, e a região sudeste teve destaque em todos os anos frente às demais regiões, ganhando destaque no ano de 2020 com 65 óbitos (54% dos Óbitos por criptococose deste ano).No ano de 2020 houve a propagação da pandemia da COVID-19, onde muitos pacientes tiveram dificuldade para acessar o sistema de saúde devido a superlotação dos hospitais por todo país . Também pôde ser observado que não há dados do ano de 2021 e ainda nenhum dado do presente ano de 2022 no SIM.

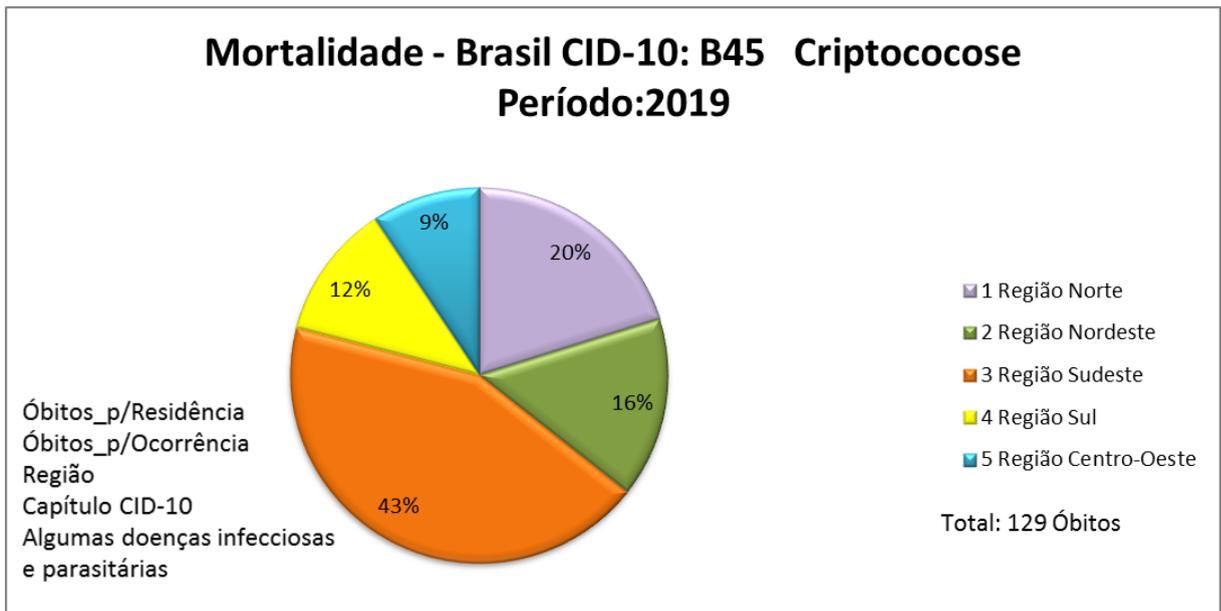
Figura 7- Mortalidade no Brasil por Criptococose em 2018



(Fonte: Autora)

(Dados: Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM acesso: 12/09/2022)

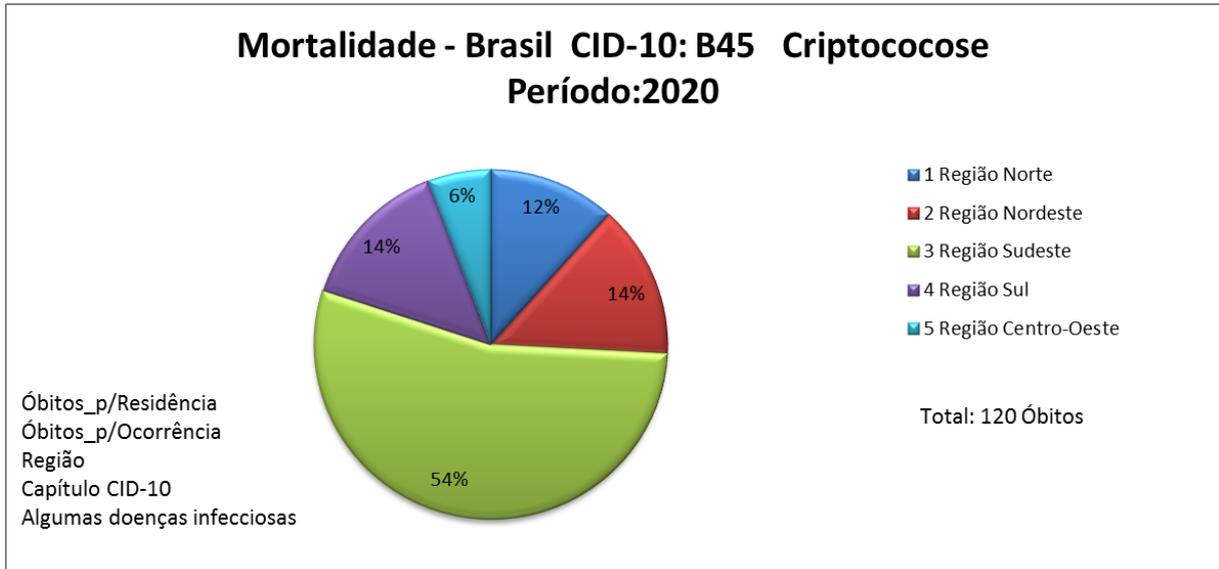
Figura 8- Mortalidade Brasil por Criptococose em 2019



(Fonte: Autora)

(Dados: Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM acesso: 12/09/2022)

Figura 9- Mortalidade Brasil por Criptococose em 2020



(Fonte: Autora)

(Dados: Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM acesso: 12/09/2022)

Estes dados não permitem identificar se os pacientes que foram a óbito eram imunocomprometidos ou não, em qual forma clínica se encontrava a criptococose no organismo do indivíduo, sexo, faixa etária ou se havia relato cirúrgico.

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), é alimentado, principalmente, pela notificação e investigação de casos de doenças e agravos que constam da lista nacional de doenças de notificação compulsória (Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de Setembro de 2017), apesar da criptococose ser uma doença de notificação compulsória desde fevereiro de 2020, não foi identificado nenhum dado no SINAN (BRASIL, 2022).

A taxa de mortalidade da criptococose varia muito entre países desenvolvidos (20-30%) e países em desenvolvimento (aproximadamente 70%). Isso está relacionado ao diagnóstico precoce, uso de medidas preventivas e acesso ao tratamento adequado (por exemplo, 5FC). O diagnóstico precoce da meningite criptocócica é fundamental para o sucesso do tratamento. Atrasos no diagnóstico podem refletir dificuldades que os pacientes enfrentam no acesso aos cuidados e recursos diagnósticos limitados (testes sorológicos, resultados de microscopia e culturas) disponíveis. Diversos estudos reforçam a necessidade de uma abordagem de diagnóstico padrão que venha auxiliar na identificação da neurocriptococose, a fim de diminuir o número de sub-diagnósticos diante da gravidade desta patologia e

suas potenciais complicações (NUNES *et al.*, 2018; SILVA BOCK, KLAFKEI *et al.*, 2020; OHNISHI *et al.*, 2022).

6 CONCLUSÃO

A criptococose é um grande problema de saúde pública no Brasil sendo fonte de morbidade e mortalidade, é a segunda infecção oportunista mais comum em PVHIV e causa cerca 15% da mortalidade relacionada a AIDS. A manifestação clínica neurológica da criptococose atinge mais de 80% da população infectada, por possuir difícil diagnóstico, pode gerar sub-diagnósticos, leva os pacientes a serem acometidos por sequelas ou até mesmo irem a óbito.

De acordo com os dados fornecidos através desta revisão foi possível identificar o quanto é necessário o desenvolvimento de terapia eficaz e de menor toxicidade, que seja acessível para países subdesenvolvidos ou em desenvolvimento que possuem uma maior taxa de infecção e letalidade, frente a países desenvolvidos.

É de extrema importância que a criptococose passe a integrar a lista de agravos e notificações do SINAN, a fim de compreender a evolução epidemiológica e acompanhar as respostas dos pacientes aos tratamentos disponíveis no país. Em suma, os dados da presente revisão podem servir para ampliar o conhecimento desta patologia diante da sua gravidade.

REFERÊNCIAS

- ALVES S.E et al. Mortalidade por criptococose no Brasil de 2000 a 2012: Estudo epidemiológico descritivo. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 13, n.7, e. 0007569, 2019.
- BRASIL. Criptococose. Ministério da saúde. Disponível em: [Criptococose — Português \(Brasil\) \(www.gov.br\)](#) Acesso em: 15/07/2022
- BRASIL. Sistema de Agravos e Notificações (SINAN). Disponível em: [SINANWEB - Página inicial \(saude.gov.br\)](#) Acesso em: 12/09/2022
- CAZA M; KRONSTAD J. W. The cAMP/Protein Kinase A Pathway Regulates Virulence and Adaptation to Host Conditions in *Cryptococcus neoformans*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 9, 212, 2019.
- CHAMMARD et.al Diagnostic and therapeutic strategies in cryptococcosis: impact on outcome. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz [online]**, v. 113, n. 7, e. 180050, 07 de maio de 2018. Acesso: 26 de agosto de 2022.
- CHASTAIN D.B. Criptococomas Cerebrais: A Revisão sistemática do escopo das evidências disponíveis para facilitar o diagnóstico e o tratamento. **Patógenos**, v. 11, n.2,205, 3 de fevereiro de 2022.
- Consenso em criptococose. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n. 5,p. 524-544, set-out 2008.
- DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. Ministério da Saúde, Sistema de informações sobre mortalidade. Disponível em: [TabNet Win32 3.0: Mortalidade - Brasil \(datasus.gov.br\)](#) Acesso em: 12/09/2022
- ELSEGEINY W. ; MARR K. ; WILLIAMSON PR. Imunologia de infecções criptocócicas: desenvolvendo uma abordagem racional para a terapia do paciente. **Frontiers in Immunology**, v.9, p. 651, 2018.
- EUNSOO D. et al. Um Mapa Regulatório Transcricional da Homeostase de Ferro revela um novo circuito de controle para formação de cápsulas em *Cryptococcus neoformans*. **Genética**, v. 215, e.4, p.1171-1189, 1 de agosto de 2020.
- GERWIEN F. et al. Metals in fungal virulence. **FEMS Microbiology Reviews**, v. 42 n.1, e.fux050, Janeiro de 2018.
- GUSHIKEN A.C; SAHARIA K.K; BADDLEY J.W. *Cryptococcus*. **Divisão de Doenças Infecciosas, Instituto de Virologia Humana**, V. 35, n. 2, p. 493-514, junho de 2021.
- HOPE W. et al. Fluconazole monotherapy is a suboptimal option for initial treatment of cryptococcal meningitis because of emergence of resistance. **Host-Microbe Biology**, v. 10, n 6, e. 02575-19, 2019.

KAUFMAN F. et al. The Early Innate Immune Response to, and Phagocyte-Dependent Entry of, *Cryptococcus neoformans* Map to the Perivascular Space of Cortical Post-Capillary Venules in Neurocryptococcosis. **The American Journal of Pathology**, v.188, n.7, p. A1-A6, 1509-1734, Julho 2018.

LEE D. et al. Unraveling melanin biosynthesis and signaling networks in *Cryptococcus neoformans*. **Host-Microbe Biology**, v.10, n.5, e. 02267-19, 2019.

LINYU L. et al. Modulation of host immune status by *cryptococcus* co-infection during HIV-1 pathogenesis and its impact on CD+4 cell and cytokines environment. **Microbial Pathogenesis**, v.139, e. 103864, ISSN 0882-401, 2020.

LU Y. et al. Características clínicas e características de imagem da criptococose pulmonar: uma análise retrospectiva de 50 casos em um hospital chinês. **BMC Pulmonary Medicine**. v.22, 137, 2022.

LYER K.R et al. Estratégias de tratamento para infecção criptocócica: desafios, avanços e perspectivas futuras. **Nature Reviews Microbiology**, v.19, n.7, p- 454-466, 2021.

MARTÍNEZ H.A.F; CHASTAIN D.B; PAREDES F.C. Treatment of cryptococcosis in non-HIV immunocompromised patients. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.31, e.4, p 278-285, Agosto 2018.

NSENGA L. et al. Cryptococcosis complicando diabetes mellitus: uma revisão de escopo. **Avanços Terapêuticos em Doenças Infecciosas**, v. 8, 2021.

NUNES et al. Cryptococcal meningitis epidemiology: 17 years of experience in a State of the Brazilian Pantanal. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]**, v. 51, n. 04, p. 485-492, 2018. Acesso: 25 de agosto de 2022.

OHNISHI Y.O et al. Cryptococcal meningitis in patients with and without acquired immunodeficiency. **Acta Tropica**, v. 227, e.106228, Março de 2022.

PINHEIRO M.C et.al. Cryptococcosis in the Amazon: A current overview and future perspectives. **Acta Tropica**, v. 197, e. 105023, ISSN 0001-706X, 2019.

RUDNIK, C. R. B.; ALVES, J. F.; MERLOS, P. G. C.; LIMA, H. Achados Epidemiológicos de Neurocriptococose em Pacientes Imunocompetentes: Relato de Casos de um Hospital Público de Joinville, Brasil. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 10, n. 3, 7 jul. 2020.

SANTIAGO H.S.T et al. Transporte de cavalos de Tróia contribui para a travessia da barreira heórpática de um patógeno eucariótico. **Journal mbio**, v.8, n.1, 31 de janeiro de 2017.

SILVA L.B et al. Cryptococcosis in HIV-AIDS patients from Southern Brazil: Still a major problem. **Journal de Mycologie Médicale**, v.30,n.4, e. 101044, ISSN 1156-5233, 2020.

STOTT K.E et al. Cryptococcal meningoencephalitis: time for action. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 21, n. 9, p. e259-e27, ISSN 1473-3099, 2021.

TAY E. et.al. Desenvolvimento de um Ensaio de PCR em Tempo Real para Identificar e Distinguir entre Complexos de Espécies de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. **Journal of Fungi**, v. 8, n.5,462, 2022.

Wang WY; Zheng YL; Jiang LB. Cryptococcal antigen testing of lung tissue homogenate improves pulmonary cryptococcosis diagnosis: Two case reports. **World Journal of Clinical Cases** , v.10,n.12, e. 35647158, p.3893-3898, 2022.

WIRTH F.; AZEVEDO M.I; GOLDANI L.Z. Molecular types of *Cryptococcus* species isolated from patients with cryptococcal meningitis in a Brazilian tertiary care hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 22,n.6, ISSN 1413-8670, p. 495-498, 2018.

YOUBAO Z. ; XIARONG L. *Cryptococcus neoformans*: Sex, morphogenesis, and virulence, *Infection*. **Genetics and Evolution**, v. 89, e.104731, ISSN 1567-1348,2021.

ZARAGOZA O. Princípios básicos da virulência de *Cryptococcus*. **Virulence**, v.10, n.1, p 490-501, 2019.

ZAVALA. S; BADDLEY J.W. Criptococose. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine** V.41,P 69-79, ISSN 1069-3424, 2020.