



Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Biociências

EWERTON RAIKA ARAÚJO DE LIMA

**MENINGITE CRIPTOCÓCICA: UMA REVISÃO SOBRE O  
ASPECTO EPIDEMIOLÓGICO, PATOGÊNESE,  
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E  
PROPOSTAS TERAPÊUTICAS.**

RECIFE  
2023

EWERTON RAIKA ARAÚJO DE LIMA

**MENINGITE CRIPTOCÓCICA: UMA REVISÃO SOBRE O  
ASPECTO EPIDEMIOLÓGICO, PATOGÊNESE,  
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E  
PROPOSTAS TERAPÊUTICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Biomedicina da Universidade Federal de  
Pernambuco, como pré-requisito à  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes

RECIFE  
2023

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

Lima, Ewerton Raika Araújo de.

Meningite Criptocócica: uma revisão sobre o aspecto  
epidemiológico, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e  
propostas terapêuticas. /Ewerton Raika Araújo de Lima. - Recife,  
2023.

44 : il., tab.

Orientador(a): Bruno Severo Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2023.

1. Micologia. I. Gomes, Bruno Severo. (Orientação). II. Título.

EWERTON RAIKA ARAÚJO DE LIMA

**MENINGITE CRIPTOCÓCICA: UMA REVISÃO SOBRE O ASPECTO EPIDEMIOLÓGICO, PATOGÊNESE, MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO E PROPOSTAS TERAPÊUTICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: 25/04/2023

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente



BRUNO SEVERO GOMES  
Data: 28/04/2023 12:10:00-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Orientador: Prof. Dr. Bruno Severo Gomes  
UFPE – Departamento de Micologia

---

Documento assinado digitalmente



GABRIELA DA SILVA ARCANJO  
Data: 27/04/2023 22:14:57-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. MSc. Gabriela da Silva Arcanjo  
UFPE - Núcleo de Hematologia Clínica e Laboratorial

---

Documento assinado digitalmente



ISABELA SILVA RIBEIRO  
Data: 28/04/2023 11:31:28-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. MSc Isabela Silva Ribeiro  
UPE - Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Oncohematologia Pediátrico

---

Dedico este trabalho aos meus pais, minha família, meus amigos, à espiritualidade amiga e a todos que até aqui me acompanharam e me ajudaram nessa longa e difícil jornada.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu orientador, Bruno Severo Gomes, não só pela orientação e paciência no desenvolvimento deste trabalho, mas também por ter sido luz durante toda minha vida acadêmica, de forma direta ou indireta.

Agradeço aos meus familiares, especialmente meus pais, que fizeram de tudo por mim desde meu nascimento até hoje, sem eles eu não teria chegado tão longe.

Agradeço a todos os amigos que eu fiz na graduação e que estou levando para o resto da minha vida. Vocês foram extremamente essenciais em toda minha jornada. Um agradecimento especial a Gabriela da Silva Arcanjo por ter sido simplesmente a melhor amiga que eu pude ter em praticamente todos os momentos, principalmente agora nessa reta final.

Agradeço a Maximiliano José da Silva, meu melhor amigo e companheiro de vida. Sem você esse trabalho não teria acontecido.

Agradeço a toda equipe do laboratório de análises clínicas do Hospital Geral de Areias onde fiz meu estágio curricular obrigatório. Todos foram incríveis e carregou comigo tudo que aprendi com vocês de conhecimento técnico e conhecimento de vida.

Agradeço a Deus e a espiritualidade amiga que me sustentaram fisicamente e emocionalmente até aqui.

*A trilha abriu a facção, carne, osso e coração.*

Pitty Leone

LIMA, Ewerton Raika Araújo de. **Meningite Criptocócica: uma revisão sobre o aspecto epidemiológico, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e propostas terapêuticas.** 2023. 44. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## RESUMO

A criptococose é uma micose sistêmica de extrema importância médica cujo agente etiológico é o fungo do gênero *Cryptococcus* (especialmente o *C. neoformans* e o *C. gatti*) comumente encontrado em excrementos de aves que são dispersos no ambiente através do ar. É uma infecção de abrangente, podendo afetar tanto seres humanos quanto outros animais não humanos a partir da inalação de esporos produzidos pelo fungo, que disseminam-se por via hematogênica ou linfática atingindo, principalmente, o sistema nervoso central (SNC) causando meningite fúngica por *Cryptococcus spp.* Esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura descritiva narrativa, com o intuito de descrever a epidemiologia, a patogênese, as manifestações clínicas, o diagnóstico e o tratamento da meningite criptocócica. A metodologia utilizada para a realização do estudo foi utilizar, como base bibliográfica, artigos científicos disponíveis em bancos de dados online como PubMed, SciELO, LILACS e Google Academic, nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. O estudo feito evidenciou que a meningite criptocócica é uma das infecções fúngicas mais importantes que ocorre no Brasil, onde as consequências clínicas ainda são um desafio na prática médica, tendo em vista que os mais afetados são pessoas com a imunidade comprometida, como pacientes com HIV/AIDS ou pacientes transplantados. No SNC, o *Cryptococcus spp.* tem como principal manifestação clínica a meningoencefalite fúngica, apresentando sintomas como cefaleia constante, mudança comportamental, febre, rigidez na nuca, vômitos, entre outros. Os locais onde o *Cryptococcus spp.* é encontrado com mais frequência são em ambientes que possuem a presença de grande quantidade de pombos, principal vetor deste fungo, que é detectado nas fezes desse animal. Com relação ao diagnóstico, várias amostras biológicas podem ser usadas na pesquisa do *Cryptococcus spp.*, mas o líquido cefalorraquidiano (LCR) é tido como a amostra ideal já que o patógeno em questão apresenta tropismo pelo SNC. Para o tratamento da meningite criptocócica são utilizados os antifúngicos itraconazol, fluconazol, voriconazol, anfotericina B e a 5-flucitosina, distribuídos em diversas estratégias terapêuticas, como, por exemplo, o uso de anfotericina B com a 5-flucitosina, que apresenta melhora significativa do paciente, comparada com pacientes em tratamento com apenas um medicamento ou com outras combinações. Conclui-se então, diante da pesquisa realizada, a importância de investimento no estudo da criptococose desde sua epidemiologia à terapêutica, tendo em vista que a população de risco para essa micose (indivíduos imunodeprimidos) aumenta todos os anos. Além disso, é importante o desenvolvimento de métodos preventivos e políticas públicas no controle da disseminação do agente etiológico.

**Palavras-chave:** *Cryptococcus spp.* Criptococose. Meningoencefalite.

LIMA, Ewerton Raika Araújo de. **Meningite Criptocócica: uma revisão sobre o aspecto epidemiológico, patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e propostas terapêuticas.** 2023. 44. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2023.

## ABSTRACT

Cryptococcosis is a systemic mycosis of extreme medical importance of etiological agent, the fungus of the genus *Cryptococcus* (especially the *C. neoformans* and the *C. gatti*), commonly found in bird droppings that are dispersed into the environment through the air. It is an infection with a broad epidemiological aspect, and can affect both humans and other non-human animals from the inhalation of spores produced by the fungus, which spread hematogenously or lymphatically, mainly reaching the central nervous system (CNS) causing fungal meningitis by *Cryptococcus spp.*. This study aims to conduct a review of narrative descriptive literature, in order to determine the epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of cryptococcal meningitis. The methodology used for the study was to use, as a bibliographic base, scientific articles available in online databases such as PubMed, SciELO, LILACS and Google Academic, in Portuguese, Spanish and English. The study showed that cryptococcal meningitis is one of the most important fungal infections that occurs in Brazil, where the clinical consequences are still a challenge in medical practice, given that the most affected are people with compromised immunity, such as HIV/AIDS patients or transplant patients. The CNS *Cryptococcus spp.* its main clinical manifestation is fungal meningoencephalitis, presenting symptoms such as constant headache, behavioral change, fever, stiff neck, vomiting, among others. The places where the *Cryptococcus spp.* is found more frequently are in environments that have the presence of a large number of pigeons, the main vector of this fungus, which is detected in the feces of this animal. With regard to diagnosis, various biological samples can be used in the research of *Cryptococcus spp.* but cerebrospinal fluid (CSF) is considered the ideal sample since the pathogen in question has CNS tropism. For the treatment of cryptococcal meningitis, the antifungals itraconazole, fluconazole, voriconazole, amphotericin B and 5-flucytosine are used, distributed in several therapeutic strategies, such as the use of amphotericin B with 5-flucytosine, which shows significant improvement in the patient, compared with patients treated with only one drug or with other combinations. It is concluded then, given the research carried out, the importance of investment in the study of Cryptococcosis from its epidemiology to therapy, given that the population at risk for this mycosis (immunocompromised individuals) increases every year. In addition to the relevance of the development of preventive methods and public policies in controlling the spread of the etiological agent.

**Keywords:** *Cryptococcus spp.* Cryptococcosis. Meningoencephalitis.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	<i>Columba livia</i> , principal vetor de <i>Cryptococcus spp.</i> nos centros urbanos.	19
<b>Figura 2</b>	Internações por criptococose, segundo regiões, no período entre 2000-2007.	20
<b>Figura 3</b>	Ciclo de infecção do <i>Cryptococcus spp.</i>	22
<b>Figura 4</b>	<i>Cryptococcus</i> em cortes hispatológicos corados por H.E (A e B), GMS (C), MM (D) e FM (E).	27
<b>Figura 5</b>	<i>C. neoformans</i> no líquido contrastado com tinta Nanquim.	28
<b>Figura 6</b>	<i>C. gatti</i> (A) e <i>C. neoformans</i> (B) em meio CGB.	29
<b>Figura 7</b>	Crescimento de colônias com aspecto de “leite condensado” de <i>C. neoformans</i> .	29
<b>Figura 8</b>	Aspectos histológicos da criptococose cerebral.	30

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Sorotipos de cada variedade do <i>Cryptococcus neoformans</i> .	17
<b>Tabela 2</b>	Principais sintomas e sinais clínicos induzidos pelo <i>Cryptococcus spp.</i> , segundo local de infecção no organismo do hospedeiro.	25
<b>Tabela 3</b>	Esquema de tratamento tradicional para a meningite criptocócica.	32

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
2.1 Objetivos Gerais.....	14
2.2 Objetivos Específicos .....	14
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
4.1 Agentes etiológicos .....	16
4.2 Meningite criptocócica .....	17
4.3 Epidemiologia da meningite criptocócica .....	17
4.4 Manifestações clínicas da criptococose .....	21
4.5 Patogênese da meningite criptocócica e fatores de virulência .....	23
4.6 Sintomatologia da meningite criptocócica .....	24
4.7 Diagnóstico e achados laboratoriais da meningite criptocócica .....	26
4.8 Tratamento da meningite criptocócica .....	31
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>34</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os fungos estão presentes no meio ambiente ou como integrantes da microbiota humana podendo, em determinadas condições de sapróbios, tornar-se patógenos, com desenvolvimento de quadros clínicos variando de leve a severo, algumas vezes até fatais (FRIGERI *et al.*, 2001, SIDRIM; ROCHA, 2004). Podem se apresentar em duas morfologias: como leveduras ou como fungos filamentosos sendo seres pluricelulares, com formação de hifas e reconhecimento microscópico através de suas estruturas de reprodução, os micélios (ALMEIDA, 2015).

Estes organismos são capazes de produzir variados metabólitos como enzimas, nucleoproteínas, polissacarídeos e toxinas, que contribuem para penetração destes na célula do hospedeiro, através de diversas vias como pele, mucosas e disseminação linfo-hematogênica (FARIAS, 2006). A produção destes metabólitos conduz a ativação do sistema imunológico através de diversos mecanismos de defesa, como fagocitose, sistema complemento, imunidade celular e humoral (FRIGERI *et al.*, 2001, BENSOVÁ *et al.*, 2007). O mecanismo imunológico geralmente ocorre por processos inflamatórios crônicos com a formação de reação inflamatória granulomatosa ricas em células gigantes (granulomas) que estimulam o organismo a produzir anticorpos (BOGLIOLO, 2006).

Durante as últimas duas décadas, as micoses sistêmicas oportunistas têm assumido papel de destaque com o impacto notável causando morbidade e mortalidade em indivíduos imunossuprimidos, especialmente àqueles com neoplasias, hemopatias graves, diabetes e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), assim como pacientes submetidos a transplantes de órgãos, terapias medicamentosas a base de corticoides, antibioticoterapias prolongadas, radioterapia e quimioterapia (FRIGERI *et al.*, 2001, JHA *et al.*, 2005, CHAMILOS *et al.*, 2006, BENSOVÁ *et al.*, 2007, DONHUIJSEN *et al.*, 2008, SOUZA *et al.*, 2008). Nestes pacientes, as manifestações clínicas são atípicas, podendo ser bastante severas e com respostas terapêuticas não eficientes ou até mesmo inexistentes (LACAZ *et al.*, 2002, KURZAI *et al.*, 2003, MACEDO *et al.*, 2009).

A criptococose é um exemplo de micose oportunista e a forma mais letal de comprometimento do organismo humano é a meningoencefalite (inflamação do encéfalo e meninges, quando há o aumento do número de células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano (LCR)). Dados revelam que aproximadamente 957.000

casos acontecem anualmente ao redor do mundo em pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou AIDS. Em 2009, um estudo realizado por PARK fez uma relação onde mostra a incidência anual da meningite por *Cryptococcus* ao redor do mundo nestes pacientes, variando entre as diferentes áreas do mundo, sendo o local mais crítico a África Subsaariana com 720.000 casos, seguido da Ásia Leste/Sul e Sudeste com 133.600 casos, América do Norte/Sul e Caribe com 70.000 casos, na Europa e Ásia Central com 27.700 casos, e na África do Norte e Oriente Médio onde houve 6.500 casos (PARK *et al.*, 2009).

A meningite criptocócica possui dois agentes etiológicos bastante conhecidos: o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*. Entre os dois, o *C. neoformans* aparece com maior frequência nos relatos clínicos (LACAZ *et al.*, 2002).

A infecção natural ocorre em seres humanos e em outros animais por inalação de propágulos, sob a forma de leveduras desidratadas, presentes no meio ambiente. O fungo pode ser contraído através do próprio meio ambiente, com ênfase nos grandes centros urbanos, que são os locais onde ocorre a maior incidência de excretas de aves contaminadas com o fungo em questão, atingindo principalmente aqueles com imunidade comprometida. No organismo, o *Cryptococcus*, por causar uma micose sistêmica, atinge diversos órgãos, como, por exemplo: rins, pele, pulmões, ossos e principalmente o sistema nervoso central, onde se instala e acaba ocasionando a meningite criptocócica (LACAZ *et al.*, 2002; SEVERO *et al.*, 2009). Essa infecção por *Cryptococcus sp.* exige diagnóstico imediato e com precisão, além de estratégias de administração minuciosas para otimizar os resultados terapêuticos.

Nesta revisão de literatura descritiva narrativa, será relatada a epidemiologia da doença, a patogênese, manifestações clínicas, diagnóstico e achados laboratoriais e o tratamento para a meningite criptocócica.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão de literatura a respeito dos principais aspectos do *Cryptococcus spp.* como agente etiológico da meningite criptocócica e sua importância na clínica médica.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a epidemiologia da meningite criptocócica;
- Descrever a patogênese da meningite criptocócica;
- Descrever as manifestações clínicas da meningite criptocócica;
- Determinar a importância do diagnóstico e discutir a melhor forma e a melhor estratégia terapêutica para a meningite criptocócica.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura descritiva narrativa, utilizando as palavras chaves: *Cryptococcus spp.* Criptococose. Meningoencefalite, e também seus termos correspondentes em inglês e espanhol. Além dos termos utilizados nesses idiomas, foram usados como critério de inclusão trabalhos publicados no período de 1989 a 2022. Foram usados como base bibliográfica livros, revistas acadêmicas e artigos científicos disponíveis em bancos de dados online como Scientific Electronic Library (SciELO), US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Academic, os artigos se encontravam em inglês, espanhol e português. Foram excluídos os materiais que não possuíam a linguagem ou faziam parte da cronologia utilizada como método de inclusão deste estudo.

## 4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 4.1 Agentes Etiológicos

A criptococose é uma micose de evolução aguda, subaguda ou crônica potencialmente fatal que vem assumindo um papel relevante na atualidade por ser uma das micoses mais comuns em pacientes imunocomprometidos (PARK et al. 2009; FRIES; COX, 2011). Além do ser humano, a doença pode acometer animais não humanos, principalmente cães e gatos, além de animais silvestres (HIN; HEITMAN, 2006).

A criptococose é causada comumente por fungos do complexo *Cryptococcus neoformans* que atualmente conta com 2 espécies *C. neoformans* e *C. gattii* (BARONI et al., 2006). Apesar de serem os principais patógenos entre 37 espécies desse gênero, a literatura relata raros casos causados por outras espécies como o *Cryptococcus albidus* e o *Cryptococcus laurentii* em criptococose cutânea secundária (BOEKHOUT et al., 2001).

Fungos do gênero *Cryptococcus* apresentam reprodução sexuada e assexuada. O estado sexuada é caracterizado pela presença de basidiósporos e não tem sido evidenciado na clínica. O *C. neoformans* e o *C. gattii* correspondem à forma assexuada de basidiomicetos zoopatógenos, descritos veementemente na clínica, representados por leveduras globosas ou ovaladas com 3 a 8µm de diâmetro, com brotamento único ou múltiplo, de colo estreito e envolvido por uma cápsula de mucopolissacarídeos (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008; SIDRIM; ROCHA, 2004).

Existem 5 sorotipos do *C. neoformans*. São eles: A, B, C, D e AD (tabela 1) que se encontram distribuídas em 3 variedades: variedade *grubii* (sorotipo A), variedade *gattii* (sorotipos B e C) variedade *neoformans* (sorotipo D) e o sorotipo AD, incluído na variedade *neoformans*, mas difere do D em aspectos, antigênicos, bioquímicos, ecológicos e genéticos (KWON-CHUNG, 1992 apud FILUÍ et al., 2010).

**Tabela 1:** Sorotipos de cada variedade do *Cryptococcus neoformans*.

<b><i>Cryptococcus neoformans</i></b>	
<b>Variedades</b>	<b>Sorotipos</b>
<i>Cryptococcus var. neoformans</i>	Sorotipos AD e D
<i>Cryptococcus var. grubii</i>	Sorotipo A
<i>Cryptococcus var. gattii</i>	Sorotipos B e C

**Fonte:** Almeida, 2012.

#### 4.2 Meningite Criptocócica

A meningite é uma doença inflamatória das leptomeninges, membranas que envolvem o encéfalo, a medula espinhal e o LCR presente no espaço subaracnóide, com subsequente invasão do encéfalo, resultando em destruição do tecido. Pode ser causada por diversos agentes infecciosos, como bactérias, vírus e fungos, ou também por processos não infecciosos, como trauma, medicamentos e neoplasias (MORAES *et al.*, 2018).

No que se refere às meningites causadas por fungos, a mais comum é a meningite criptocócica, que possui dois agentes etiológicos bastante conhecidos: *C. neoformans* e *C. gattii*. Entre os dois, o *C. neoformans* aparece com maior frequência nos relatos clínicos. Geralmente apresenta-se como uma meningite subaguda, progressiva ou crônica, que oferece risco à vida. Essa doença fúngica do sistema nervoso central (SNC) é encontrada principalmente em indivíduos imunocomprometidos (ROBBINS *et al.*, 2010; LACAZ *et al.*, 2002; OLIVEIRA, 2004).

A virulência do agente apresenta importância menor na patologia da doença, quando comparada ao estado imune do hospedeiro, sendo que os quadros mais graves usualmente são os dos pacientes com imunidade celular comprometida (FIORILLO *et al.*, 1990). Uma infecção oportunista (como a criptococose) ao quadro de um paciente com HIV/AIDS pode ser fulminante e fatal em pouco tempo, em duas semanas ou durante meses (ROBBINS, *et al.*, 2010).

#### 4.3 Epidemiologia da Meningite Criptocócica

A criptococose é conhecida desde 1905 quando foi descrita por Von Hansemann,

como afecção do SNC, o mesmo identificou a forma parasitária em casos de meningite e Verse, em 1914, diagnosticou o primeiro caso de meningite criptocócica em uma mulher de 29 anos e por muito tempo essa doença foi relatada como achado de necropsias (REIS-FILHOS *et al.*, 1985; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; MITCHELL; PERFECT, 1995).

A infecção natural ocorre em seres humanos e outros animais, por inalação de propágulos, sob a forma de leveduras desidratadas presentes no meio ambiente (LACAZ *et al.*, 2002; SEVERO *et al.*, 2009). Dois quadros clínicos epidemiológicos distintos e predominantemente são reconhecidos: 1) criptococose por *C. neoformans*, infecção oportunista, cosmopolita, e associação a condições de imunodepressão celular como na AIDS. 2) criptococose por *C. gattii* endêmica em áreas tropicais e subtropicais que atingem indivíduos imunocompetentes similar a outras micoses sistêmicas, no entanto, ocorrem outras formas clínicas com variação de ideologia, como por exemplo: infecção fatal por *Cryptococcus neoformans* em imunocompetente ou infecção por *C. gattii* em AIDS (BLANC *et al.*, 2010; KWON-CHUNG; BENNETT, 1992; PINTO, 2010).

Com o surgimento da AIDS, na década de 80, a criptococose deixou de ser uma doença rara, passando a ocupar o 4º lugar entre as doenças infecciosas que acometem os indivíduos HIV positivos (CASADEVALL; PERFECT, 1998). Dessa forma, esta micose atualmente é considerada uma doença oportunista com alto índice de morbidade e mortalidade (PARK *et al.*, 2009; ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012). A mortalidade por criptococose é estimada em 10% nos países desenvolvidos e chegando a 43% nos países em desenvolvimento, como a Tailândia que tem apresentado em média o tempo de sobrevivência de 14 dias (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

Segundo levantamento realizado por Park e colaboradores, em 2009, estima-se que aproximadamente 1.000.000 casos de meningite criptocócica ocorra a cada ano em pacientes com AIDS, resultando 600.000 mortes no período de 3 meses de infecção (PARK *et al.*, 2009). No Brasil, a doença foi recentemente caracterizada como a micose que causa maior número de mortes neste grupo de pacientes (PRADO *et al.*, 2009).

Com base nesses dados, Albuquerque e Rodrigues (2012), em sua revisão sobre o perfil da criptococose e espécies patogênicas de *Cryptococcus* nos últimos 20 anos, verificaram que o Brasil, e em segundo lugar, os Estados Unidos são os principais

responsáveis pela produção técnico científica na área. Especificamente no Brasil, os principais estados responsáveis por tal produção são Rio de Janeiro (31%), São Paulo (25%) Rio Grande do Sul (16%) e Minas Gerais (15%).

É considerada como a terceira causa de infecção em pacientes transplantados de órgãos sólidos, incomum em crianças e raro seu aparecimento durante a gestação (FERNANDES *et al.*, 2001; GIANVECCHIO, 2004; QUEIROZ *et al.*, 2008; SOARES *et al.*, 2011).

No Brasil, estudos clínicos epidemiológicos mostram a importância da criptococose por *C. gattii* no SNC em adultos jovens de ambos os sexos e crianças nas regiões norte e nordeste, com letalidade variando de 35% a 50% (CALVACANTI, 1995; CORRÊA *et al.*, 1999; NISHIKAWA *et al.*, 2003; OLIVEIRA, 2004). O *Cryptococcus* do sorotipo A é cosmopolita e presente em microfocos urbanos, associado a ocus de árvores, hábitat de aves como de Pombos (figura 1) canários e periquitos (BARONI *et al.*, 2006; FILIÚ *et al.*, 2002; MELO *et al.*, 1993). O *C. gattii* foi inicialmente associado a restos vegetais de *Eucalyptus camaldulensis* e *Eucalyptus tereticornis* na Austrália (ELLIS; PFEIFFER, 1990). Essa associação específica entre o *C. gattii* e o eucalipto não se convém mais aqui no Brasil, pois o *C. gattii* foi encontrado, também, em árvores tropicais, como Cássia, Oiti. Ficus e Mulungu “guetarda” (LAZÉRA *et al.*, 1998).

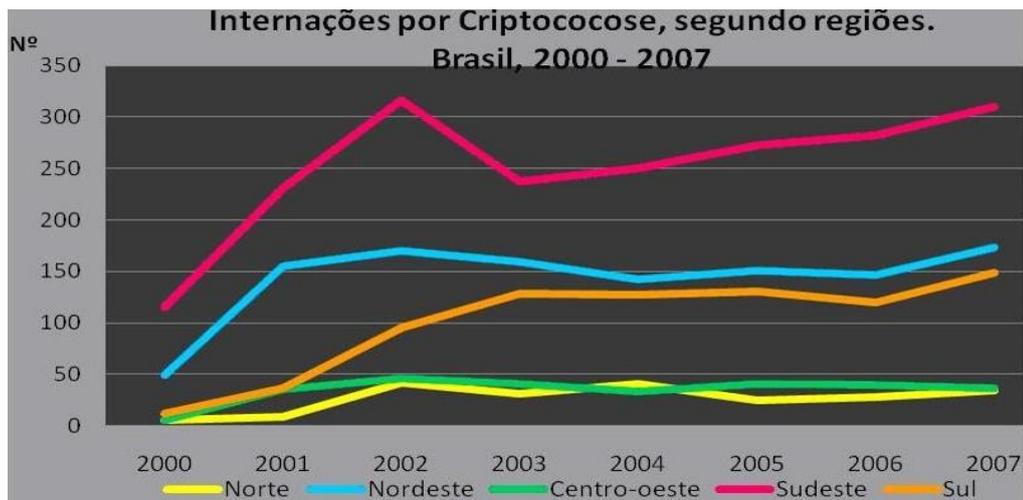


**Figura 1:** *Columba livia*, principal vetor de *Cryptococcus spp.* nos centros urbanos.

**Fonte:** Deivyson Teixeira (2012).

Segundo o Ministério da Saúde (1999), a meningite criptocócica é considerada uma doença endêmica. Deste modo, casos são esperados ao longo de todo o ano, com ocorrência de surtos e epidemias ocasionais (figura 2).

Nas regiões sul e sudeste, predomina a criptococose associada à AIDS, causada pela variedade *neoformans*. Casos da variedade *gattii* ocorrem esporadicamente (importados ou não de outras regiões do país), nas regiões sul e sudeste. Nas regiões norte e nordeste do Brasil predominam casos de criptococose pela variedade *gattii* em indivíduos sem evidência de imunodepressão, tanto no sexo masculino quanto no feminino e em pacientes HIV-negativos (BRASIL, 2012).



**Figura 2:** Internações por criptococose, segundo regiões, no período entre 2000-2007.

**Fonte:** Goiás, 2019.

A micose abrange duas entidades distintas do ponto de vista clínico e epidemiológico: 1) criptococose, oportunista, cosmopolita, associada a condições de imunossupressão celular causada predominantemente por *C. neoformans*, e 2) criptococose primária de hospedeiro, aparentemente imunocompetente endêmica em áreas tropicais e subtropicais, causada predominantemente por *C. gattii*. O acometimento do SNC é o aspecto que ocorre com maior frequência, seguido do acometimento pulmonar (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

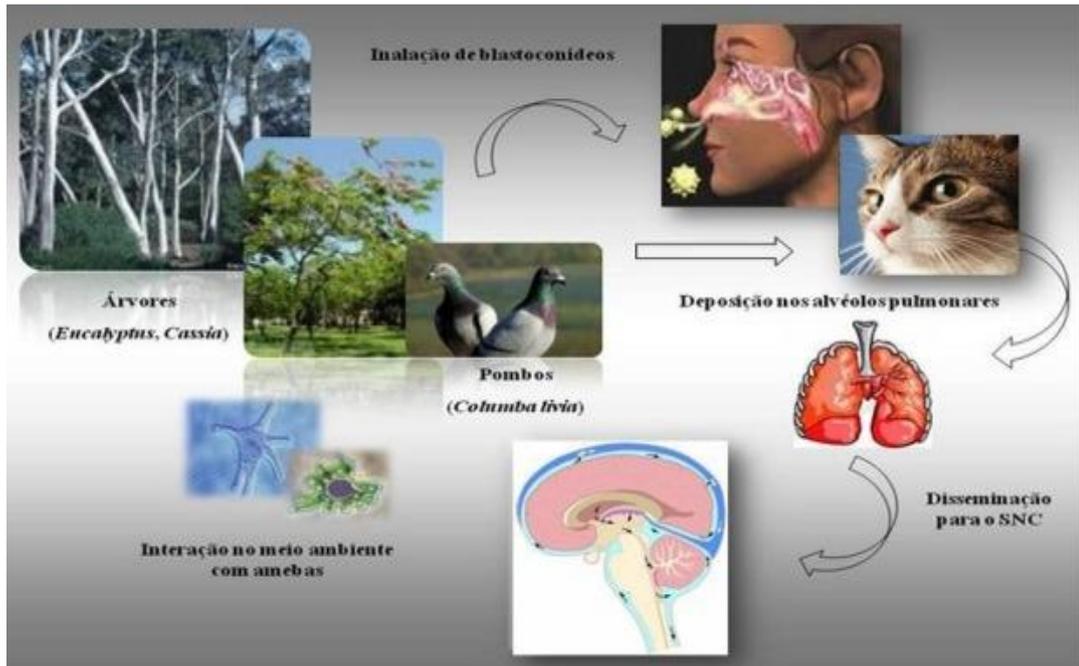
Segundo Idurm *et al.*, (2005), a prevalência de infecção por *C. neoformans* está diretamente relacionada com o grau de exposição à levedura e com a condição imune do hospedeiro. De acordo com Reolon *et al.*, (2004); Núñez *et al.* (2000); Moreira *et al.* (2006), Lin; Heitman (2006) e Corti *et al.* (2008), os primeiros relatos da infecção revelam imunodepressão celular em função do uso de corticoides, diabetes mellitus, linfoma e lúpus eritematoso sistêmico (LES). Além disso, soma-se a esses grupos de risco indivíduos sob antibioticoterapia, leucêmicos, transplantados e portadores de tumores, alterando, desta forma, o perfil epidemiológico para a patologia.

#### 4.4 Manifestações clínicas da criptococose.

Segundo Lacaz e colaboradores (2002), esta enfermidade se classifica de três formas: lesões tegumentares (predominantemente cutâneas), lesões viscerais (meningoencefálica e pulmonar) e lesões mistas (lesões cutaneomucosas e viscerais, associadas ou não a lesões osteoarticulares, dos órgãos genitais e ganglionares). A infecção no pulmão pode ser assintomática ou sintomática. Nesta última ocorre tosse, dor no peito, produção de escarro, perda de peso, febre, hemoptise e com menor frequência dispneia, suor noturno e obstrução da veia cava superior (MENDES, 2009).

Já para Sidrim e Rocha (2004), existem três formas clínicas: pulmonar regressiva, pulmonar progressiva e disseminada. A criptococose pulmonar regressiva caracteriza-se por lesões primárias, com nódulos pulmonares na periferia sem calcificação. A pulmonar progressiva caracteriza-se por lesões císticas, raramente calcificadas, com sintomas inespecíficos e escassos (GAGO *et al.*, 2011; SIDRIM; ROCHA, 2004). A forma disseminada corresponde à maioria dos casos diagnosticados (quase 90%) e sua manifestação clínica mais frequente é a meningoencefalite subaguda ou crônica (MENDES, 2009; SIDRIM; ROCHA, 2004). Contudo, podem ocorrer outras manifestações clínicas, como criptococoma, pseudocisto gelatinoso, lesões nos pares cranianos, papiledema, perda visual, hidrocefalia, massas intracerebrais e acometimento do esqueleto (BIVANCO *et al.*, 2006; EGHWRUDJAKPOR; ALLISON, 2009).

De acordo com Honsho *et al.* (2033) e Kommers *et al.* (2005), a primeira infecção por *C. neoformans*, *var. neoformans* e *C. gattii* é pulmonar, seguida de disseminação. A alta prevalência da levedura em isolados ambientais, aliada a rara transmissão ser humano - ser humano ou animal não humano - animal não humano, indica que a infecção é adquirida através de fontes ambientais do fungo (figura 3). Especialmente a partir de inalação de blastosporos oriundos de excretas de aves. Porém, a criptococose pulmonar não possui características específicas, logo o diagnóstico diferencial torna-se difícil. Esta ausência de sintomas específicos proporciona o aumento de casos subdiagnosticados de criptococose, principalmente em pacientes imunocompetentes (ZHU *et al.*, 2002).



**Figura 3:** Ciclo de infecção do *Cryptococcus* spp.

**Fonte:** Adaptado de Lin; Heitman, 2006.

De acordo com Hull e Heitman (2002) e Abegg *et al.* (2006), algumas evidências corroboram com o fato de a infecção primária ser nos pulmões, como a identificação de excretas de aves como reservatório ambiental e a descoberta de partículas infecciosas com tamanho compatível com a deposição alveolar (0,5 a 2 $\mu$ m). Associando a isso, estão o reconhecimento de pneumonia criptocócica e a descrição de nódulos subpleurais. Segundo Nunes *et al.* (2000), a infecção pulmonar primária no imunocompetente é, na maioria das vezes, assintomática e regressiva com resposta imunológica e evolução para cura.

Entretanto, de acordo com Vilchez *et al.* (2002) e Casali *et al.* (2003), a partir de uma lesão pulmonar no imunodeprimido, pode haver progressão com disseminação por via linfahematogênica para outros sistemas, em especial para o SNC. Neste órgão, é onde ocorre com mais frequência a forma clínica da meningoencefalite fúngica, representando cerca de 75% dos casos.

No SNC, além da meningoencefalite criptocócica, podem ocorrer quadros de meningite e encefalite. A sintomatologia inclui cefaleia e mudança comportamental, podem evoluir para sinais de irritação meníngea e vômitos. Em casos mais graves, verifica-se confusão mental, apatia e edema papilar. Observada sob a forma de meningoencefalite, pode ter curso fulminante e de outra forma, pode representar uma reativação do foco latente ou eclodir em virtude de reinfecção por nova exposição ao

agente (CASALI *et al.*, 2001; PAPPALARDO; MELHEM, 2003; CORTI *et al.*, 2008).

Bivanco, Machado e Martins (2006); Dilhuydy *et al.* (2007) e Dillon *et al.* (2011) afirmaram que, além de acometer o sistema respiratório e nervoso, a criptococose pode manifestar-se através de lesões cutâneas visualizadas, principalmente, na face e membros superiores, sendo representada por máculas avermelhadas, pápulas, pústulas, nódulos ou úlceras. E, em indivíduos que fazem uso de corticosteroide, é observado vasculite com eritema e endurecimento. Porém, esse tipo de manifestação clínica da criptococose, é menos comum, mas prevalente no norte da Europa e atinge cerca de 10 a 15% dos pacientes.

#### 4.5 Patogênese da meningite criptocócica e fatores de virulência

A infecção ocorre geralmente pela inalação do agente etiológico presente em poeiras contaminadas, levando à infecção primária do sistema respiratório, afetando mais a cavidade nasal do que os pulmões. Esse fungo pode disseminar-se sistematicamente por via hematogênica ou linfática e atingir outros órgãos, principalmente o SNC, causando meningoencefalite (KUMAR *et al.*, 2005; apud BIVANCO *et al.*, 2006). Espécies de *Cryptococcus* podem colonizar o sistema respiratório hospedeiro sem originar doença, no entanto, quando o sistema imune se encontra comprometido, a forma latente pode reativar e disseminar-se por via hematogênica causando uma infecção sistêmica (PINTO, 2010).

Após a entrada no organismo, ocorre a propagação do fungo pela corrente sanguínea, atingindo pulmões, rins, linfonodos, pele, ossos, próstata e acaba sendo introduzido diretamente no SNC, principalmente nas meninges (MORAES; VITAL, 2013). Para atingir o SNC o fungo precisa atravessar a barreira hematoencefálica, a qual é responsável pela restrição da passagem de determinados íons e substâncias da corrente sanguínea para o SNC, porém, há órgãos circunventriculares, ou seja, que não estão isolados das substâncias provenientes da corrente sanguínea, como por exemplo a glândula pineal, facilitando assim o acesso do patógeno em questão ao SNC (ROSS, 2015).

O *C. neoformans* prolifera preenchendo o espaço subaracnóideo, fazendo com que o líquido presente neste local fique com um aspecto gelatinoso comprometendo sua circulação e impedindo a proteção mecânica do SNC, levando à dilatação ventricular nos espaços de Virchow-Robin que ficam em torno dos vasos que penetram no tecido

nervoso, esses fungos ali presentes acabam comprimido esses espaços (AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

Os principais fatores de virulência da criptococose são: a cápsula de polissacarídeos, a produção de melanina e a capacidade de se replicar em temperatura corporal de 37°C. A melanina produzida desempenha a função de proteger o fungo da defesa oxidativa e dos raios ultravioletas solares, além de dificultar a ação da farmacoterapia antifúngica (RECIMA 21, 2022). Já a cápsula de polissacarídeos, cujo principal componente é a glucuronoxilomanana (GMX) lhe confere fator de virulência devido a sua capacidade antifagocitária que vai mascarar os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs), impossibilitando a resposta imune do hospedeiro e também proporciona proteção à dessecação quando disperso no ambiente (QUEIROZ *et al.*, 2008; MORAES *et al.*, 2018; PEREIRA; BARROS, 2012).

#### 4.6 Sintomatologia da meningite criptocócica

Devido a variabilidade clínica e patológica, a resposta a meningite criptocócica depende do estado imunológico do paciente. As células do *Cryptococcus* presentes no LCR podem provocar desde uma resposta inflamatória trivial, mesmo com grande número de organismo nos espaços subaracnóideas e periventricular (pacientes com depressão de imunidade), até meningite crônica acentuada. A evolução clínica pode manter-se por meses ou anos, ou pode ser fulminante, levando a óbito em duas semanas (MORRIS, 1992). Os sinais e sintomas induzidos pelo *C. neoformans* variam de acordo com o local onde a infecção se instala (Tabela 2) (ALMEIDA *et al.*, 2013).

**Tabela 2:** Principais sintomas e sinais clínicos induzidos pelo *Cryptococcus spp.*, segundo local de infecção no organismo do hospedeiro.

Local da infecção	Manifestações do <i>Cryptococcus spp.</i>	
	Sintomas e sinais iniciais	Sintomas e sinais avançados
<b>Sistema Nervoso Central (SNC)</b>	Febre Mal estar Cefaleia constante Rigidez de nuca Vômito	Alterações visuais (acuidade, turvação, fotofobia e diplopia) Alterações mentais (delírio, desorientação, alucinação) Agitação
<b>Pulmão</b>	Febre Tosse Mucoide Dispneia Suor noturno	Emagrecimento Fraqueza Insuficiência respiratória
<b>Pele</b>	Celulite Pápulas Abscessos	Nódulos subcutâneos Lesões periarticulares

**Fonte:** Almeida (2012).

No comprometimento do SNC, a meningoencefalite é a forma clínica mais comumente diagnosticada, ocorrendo em mais ou menos 80% dos casos, sob forma isolada ou associada ao acometimento pulmonar (ROZENBAUM *et al.*, 1994). Apresenta-se mais frequentemente como meningite ou meningoencefalite aguda ou subaguda, entretanto, lesões focais únicas ou múltiplas no SNC, simulando neoplasias, associadas ou não ao quadro meníngeo, são observadas nos hospedeiros imunocompetentes. Esta última apresentação tem sido associada ao *C. gattii* (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

Em pacientes imunodeprimidos, com AIDS ou outras doenças imunossupressoras, a meningoencefalite ocorre de modo agudo, principalmente em pacientes do sexo masculino, com carga fúngica elevada, predomínio do sorotipo A e ampla variação de sinais clínicos, inclusive ausência de sinais meníngeos (CHUCK *et al.*, 1989; MITCHEL; PERFECT, 1995).

Em indivíduos infectados pelo HIV, as febres prolongadas e de difícil diagnóstico são frequentes. Doenças como a meningite criptocócica, que geralmente apresentam-se com envolvimento de órgãos e sistemas, pode apresentar-se com febre prolongada

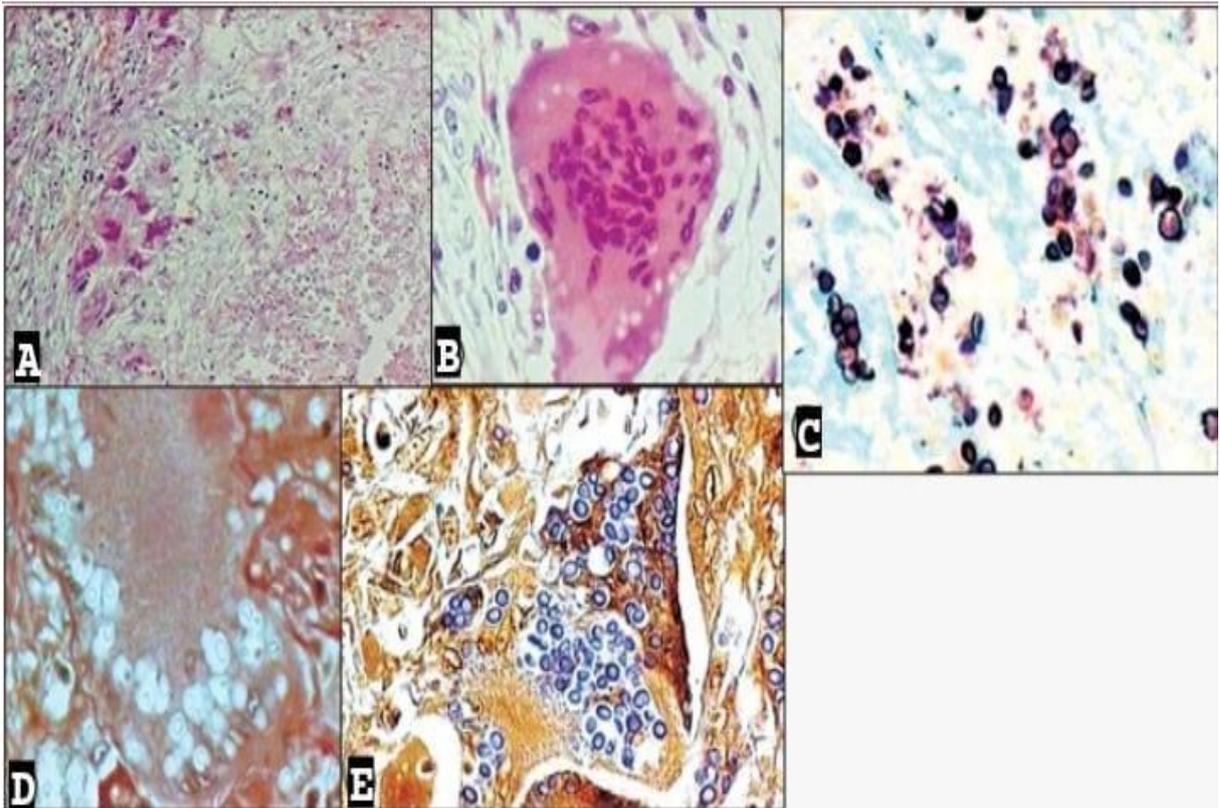
e sintomas inespecíficos no paciente com imunossupressão, especialmente em estágios mais avançados da AIDS (SILVA, R, 2004). O tempo mediano entre o início dos sintomas e o diagnóstico da doença é, em geral, de 30 dias. Por este motivo é recomendada a inclusão da pesquisa de antígeno para o *C. neoformans* na investigação do paciente com AIDS e febre prolongada (SILVA, J, 2004).

Em pacientes imunocompetentes, o quadro clínico resultante da inflamação do sistema nervoso é exuberante: sinais meníngeos (náuseas, vômitos, rigidez na nuca); sinais de meningoencefalite em 1/3 dos pacientes na admissão (alteração da consciência, déficit de memória, linguagem e cognição); acometimento de pares cranianos (estrabismo, diplopia, paralisia facial). Déficit visual ou amaurose de caráter temporário ou definitivo ao longo da evolução e tratamento, refletem lesão do I par craniano (oftálmico). Há grande pleomorfismo clínico na meningoencefalite criptocócica podendo a demência ser a única manifestação da doença (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

#### 4.7 Diagnóstico e achados laboratoriais da Meningite Criptocócica

A meningite criptocócica é considerada de fácil diagnóstico por apresentar marcado tropismo neurológico, abundância de elementos fúngicos no líquido e nas lesões, presença de células capsuladas características, diagnóstico imunológico e exame histopatológico através de colorações teciduais específicas (MORAES & VITAL, 2013). Pode ser feito a partir de amostras de líquido, sangue, medula óssea, tecidos, secreções (trato respiratório, nasal, oral, nasofaringe), pus e aspirados (subcutâneo, ganglionar, cerebral, mucosa e outros) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

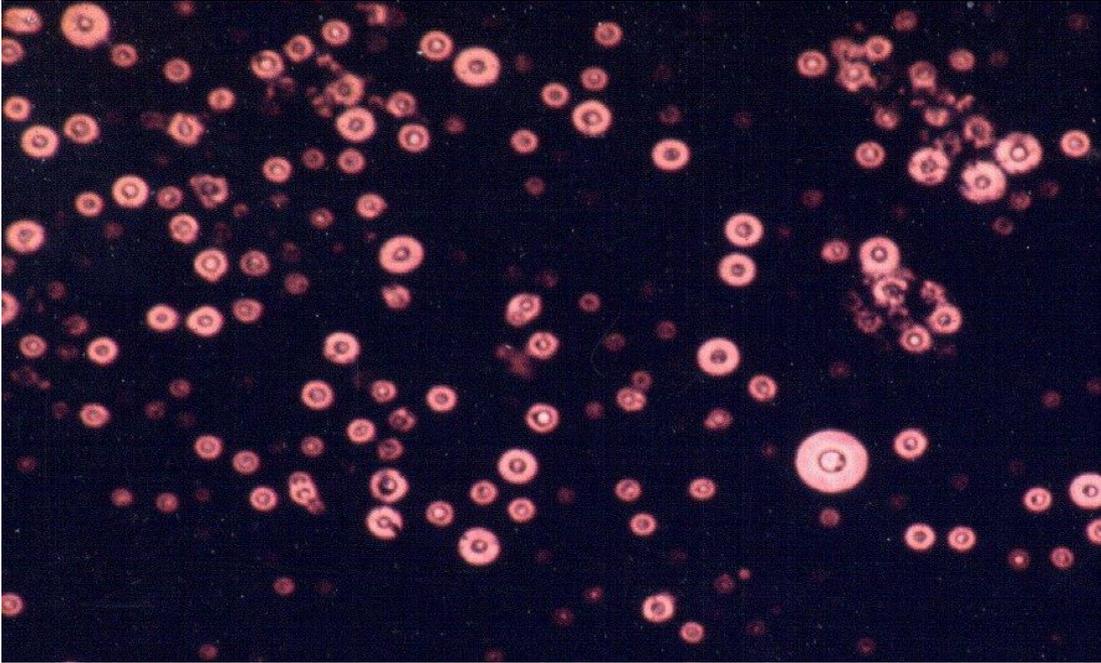
No diagnóstico direto são usados com frequência três testes: exame micológico direto e cultivo com encontro de formas evolutivas características do fungo, exames para detecção de antígenos como prova de látex e ELISA sanduíche e, para a detecção do DNA fúngico, a reação de cadeia da polimerase (PCR). Também é utilizado o exame histopatológico cujos cortes são corados pelo Grocott-Methenamine silver (GMS), Mucicarmin de Mayer (MM), Fontana-Masson (FM) e hematoxilina-eosina (HE) (figura 4) (XAVIER; OLIVEIRA; SEVERO, 2009).



**Figura 4:** *Cryptococcus* em cortes hispatológicos corados por H.E (A e B), GMS (C), MM (D) e FM (E).

**Fonte:** Gazzoni; Pegas; Severo, 2008.

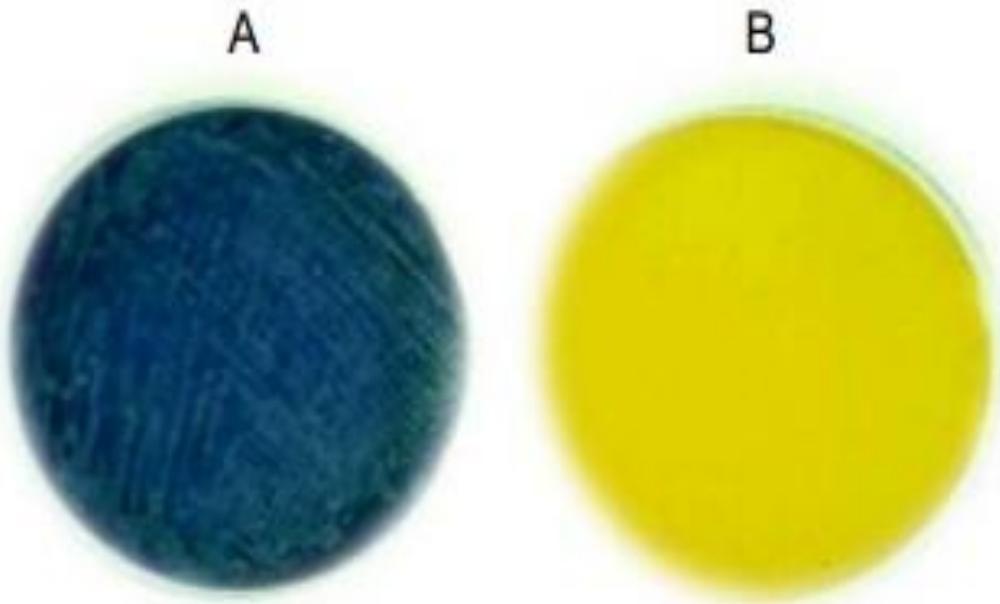
No exame micológico, a pesquisa de espécies de *Cryptococcus* é realizado através do exame direto, usando-se amostras de líquido, urina, escarro, aspirado da medula óssea, gânglios e fragmentos de tecidos. Nesses materiais é utilizada a tinta nanquim, permitindo a visualização de estruturas arredondadas, germulantes e com cápsula, contrastadas pelo fundo negro proporcionado pela tinta (figura 5) (MORETTI *et al.*, 2008; FRIEDMAN; KONGTHAVONSAKUL; OBERDORFER, 2012). Normalmente acrescentam KOH a 10% para eliminação de elementos e células que possam induzir ao erro nas amostras de escarro. Assim, deve-se dar preferência para amostras novas e com menor tempo de refrigeração, considerando que amostras refrigeradas podem atenuar a cápsula de polissacarídeos e amostras de urina e líquido devem ser centrifugadas antes da leitura do sedimento (PEDROSO; CANDIDO, 2006).



**Figura 5:** *C. neoformans* no líquido contrastado com tinta Nanquim.

**Fonte:** Queiroz; Paes, 2021.

O Exame micológico através da cultura é o exame comprobatório da doença. O gênero *Cryptococcus* cresce bem em vários meios de cultura que não contenha cicloheximida: ágar sangue, ágar Sabouraud e ágar infusão de cérebro-coração. Podem crescer em temperaturas entre 25°C e 37°C, mas cresce melhor a 30°C, com termotolerância máxima de 40°C. Colônias mucoides podem ser observadas em 48h de incubação (LACAZ 2002; CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008). A diferenciação bioquímica do *C. gattii* e do *C. neoformans* é determinada no meio L-canavanina-glicina-azul de bromotilmol (CGB). *C. gattii*, além de ser resistente à canavanina, é capaz de utilizar a glicina como única fonte de carbono. Dessa forma, isolados dessa espécie são capazes de crescer no meio CGB, modificando a coloração do meio para azul cobalto (Figura 06-A). Diferentemente, isolados de *C. neoformans* não utilizam a glicina como única fonte de carbono, além de serem sensíveis à canavanina. Portanto, não são capazes de crescer nesse meio, mantendo sua coloração inicial (Figura 06-B) (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).



**Figura 6:** *C. gatti* (A) e *C. neoformans* (B) em meio CGB.

**Fonte:** University of Adelaide, 2023.

Macroscopicamente as colônias em ágar Sabouroud são brilhantes, tipicamente brancas acastanhadas, podendo ser amarelas, rosa claro ou marrom claro. Se o organismo for capsulado, as colônias apresentam-se mucoides e brilhantes, tomando o aspecto de “leite condensado” (figura 7) (NASSER N; NASSER Filho N; VIEIRA 2011).

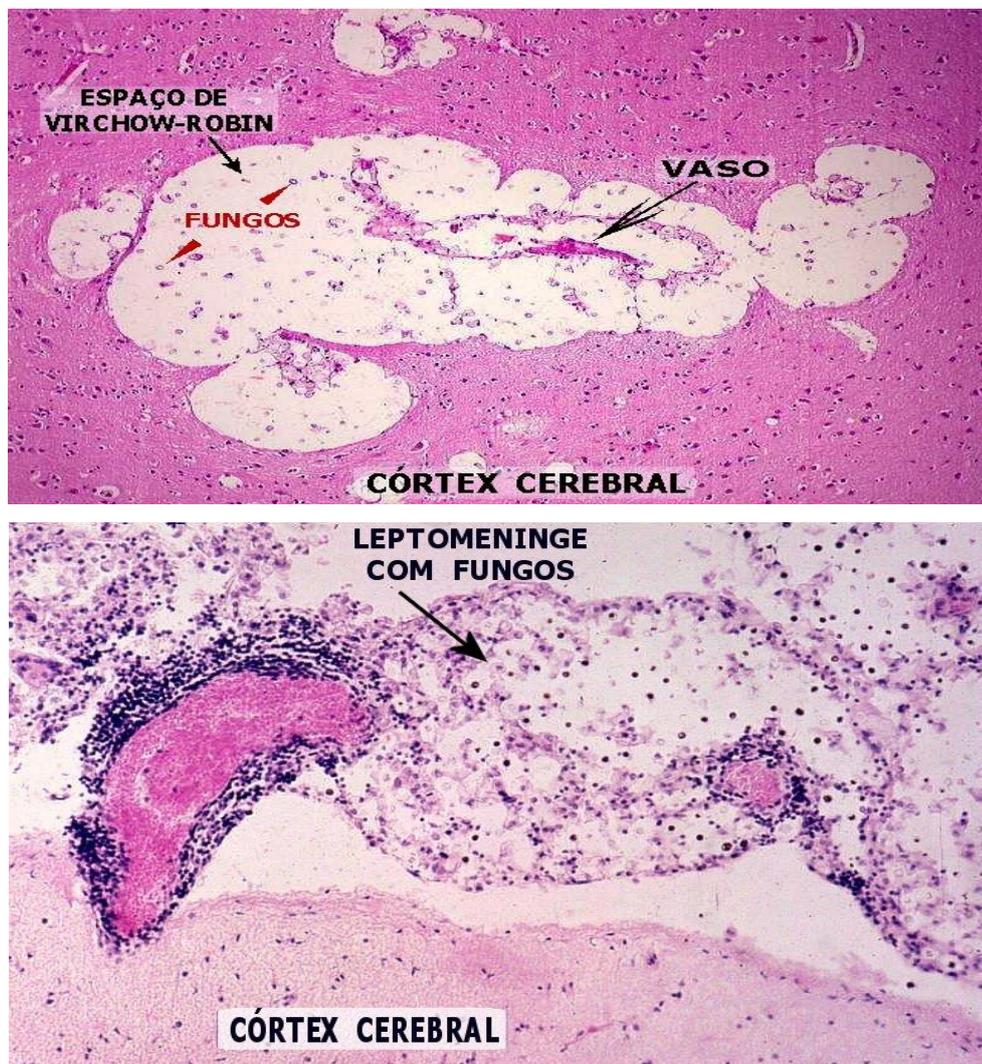


**Figura 7:** Crescimento de colônias com aspecto de “leite condensado” de *C. neoformans*.

**Fonte:** Nasser N; Nasser Filho N; Vieira, 2011.

O exame histopatológico permite o diagnóstico através da biópsia de diversos sítios orgânicos *“in vivo”*, como também através de amostras retirada em necropsias (pele, pulmão, linfonodo, fígado, meninges, tecido cerebral, entre outros) (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

Os fungos crescem abundantemente na leptomeninge, neste caso a reação inflamatória linfocitária perivascular discreta pode ou não estar presente (figura 8). A partir do espaço subaracnóideo os fungos penetram nos espaços periventriculares dentro do tecido nervoso formando pequenos cistos cheios de fungos (figura 8). Os vasos podem ser comprimidos, resultando em isquemia e edema cerebral. Os fungos ficam separados entre si pelas suas cápsulas. O crescimento é por brotamento simples (QUEIROZ; PAES, 2021).



**Figura 8:** Aspectos histológicos da criptococose cerebral.

**Fonte:** Queiroz; Paes, 2021.

O diagnóstico imunológico é realizado através da detecção de antígeno capsular polissacarídeo do *Cryptococcus* pela aglutinação do látex, pode ser realizada com amostras clínicas de sangue, urinas, lavado brônquio alveolar e no LCR. Trata-se de teste acurado, simples, rápido e disponível no comércio. A sensibilidade é de 95% e especificidade de 98%, podendo ser utilizada no controle de tratamento e na detecção de recidivas após o aparente sucesso terapêutico (BIVANCO *et al.*, 2006). Já os testes de ELISA foram desenvolvidos para detecção tanto de antígenos como anticorpos. O teste de ELISA detecta antígenos em títulos mais baixos e mais precocemente nas infecções criptocócicas. No entanto, o teste é mais demorado e laborioso. Os anticorpos em geral, não estão presentes durante a infecção ativa e podem aparecer durante o tratamento e com a recuperação do paciente (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008).

#### 4.8 Tratamento da Meningite Criptocócica

O tratamento é iniciado assim que se confirma a criptococose, sendo dividida e caracterizada pelos pesquisadores em três fases: fase de indução, consolidação e manutenção (tabela 3) (SAAG *et al.*, 2000). A fase de indução compreende um período aproximado de seis a doze meses para a infecção pulmonar, e de duas a dez semanas para a infecção disseminada (MORETTI, *et al.*, 2008). Após o LCR encontrar-se estéril é iniciada a fase da manutenção, tendo como critério dois resultados negativos para que haja a mudança de fase de consolidação para a fase de manutenção (PAPPALARDO; MELHEM, 2003). Os antifúngicos utilizados para o tratamento de infecções por *C. neoformans* são o itraconazol, fluconazol, voriconazol, anfotericina-B e a 5-flucitosina (5-FC) (MARTINEZ, 2006; CICHON *et al.*, 2011).

A fase de indução tem por objetivo a negativação ou redução efetiva da carga fúngica, tendo como período mínimo de tratamento duas semanas (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008). É iniciada com anfotericina B, na dose de 0,7 a 1mg/kg/dia, dividida em quatro doses, sendo administrado por duas semanas. Os pacientes que fazem o tratamento inicial com a associação da anfotericina B e 5-FC apresentam melhora significativa quando comparado com outros pacientes que iniciam o tratamento com anfotericina B associada com fluconazol, ou com a terapia composta por apenas um ou três antifúngicos (MOFENSON *et al.*, 2009).

A fase de consolidação compreende manutenção de negatividade micológica e

normalização de parâmetros clínicos e laboratoriais por, pelo menos, oito semanas (CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE, 2008). Essa fase é iniciada com fluconazol 400mg/dia via oral (VO) por um período de dez semanas. Após esse, com a melhora do quadro clínico do paciente, a dosagem desse medicamento é reduzida para 200mg/dia VO. (SAAG *et al.*, 2000).

**Tabela 3:** Esquema de tratamento tradicional para a meningite criptocócica.

Fases do tratamento	Tratamento da meningite criptocócica	
	Medicamentos	Duração do tratamento
<b>Indução</b>	Anfotericina B + 5-flucitosina	Duas semanas
<b>Consolidação</b>	Fluconazol 400mg/dia via oral	Dez semanas
<b>Manutenção</b>	Fluconazol 200mg/dia via oral	Doze meses

**Fonte:** Autoria própria.

A terapia de manutenção tem sido preconizada pelo alto risco de recidiva nos pacientes com acentuada imunossupressão e em pacientes com AIDS enquanto os linfócitos T CD4+ estiverem em níveis inferiores a 100 cels/mm<sup>3</sup> e dura entre 12 meses a 24 meses (BENSON *et al.*, 2004).

No Brasil, o SUS disponibiliza no componente básico da assistência farmacêutica o fluconazol (100mg e 150mg cápsula; 10mg/ml para suspensão oral) e itraconazol (100mg cápsula e 10mg/ml solução oral). No componente estratégico tem anfotericina B (50mg injetável) e suas formas lipídicas (complexo lipídico 100mg e lipossomal 50mg injetáveis), fluconazol (100mg cápsula e 2mg/ml injetável) e itraconazol (100mg cápsula) (BRASIL, 2012).

A anfotericina B é um antifúngico do grupo dos polienos e sua atividade

farmacológica depende principalmente de sua ligação com ergosterol na membrana da célula fúngica. Essa interação parece formar poros ou canais que aumentam a permeabilidade e permite o extravasamento intracelular, causando a destruição celular (GOODMAN; GILMAN, 2012). Esta droga é considerada como terapia de escolha para o tratamento da meningite criptocócica, podendo também ser utilizada nas outras formas da criptococose. Porém, essa droga apresenta diversos efeitos colaterais, entre eles, a nefrotoxicidade, o que limita seu uso, mas novas formulações lipídicas (lipossomal, dispersão coloidal e complexo lipídico) já estão disponíveis na clínica e apresentam menor toxicidade (MENDES, 2009).

A 5-FC é uma pirimidina fluorada que prejudica a síntese de DNA na célula fúngica. Sua ação é seletiva para estas células, pois as células de mamíferos não têm a citosina desaminase, enzima responsável por desencadear o metabolismo da 5-FC (GOODMAN; GILMAN, 2012). O uso desse fármaco deve ser monitorado, pois o mesmo é tóxico para medula óssea. Além disso, deve ser sempre utilizado em associação com outro fármaco, pois isoladamente pode causar resistência (MENDES, 2009).

O fluconazol e o itraconazol pertencem a classe dos triazólicos, fármacos envolvidos na inibição da 14-alfa-esterol desmetilase, enzima responsável pela biossíntese do ergosterol da célula fúngica, comprometendo assim a sua fluidez, estabilidade, crescimento e divisão (BRODY *et al.*, 2006; GOODMAN; GILMAN, 2012). O voriconazol é um triazol de última geração, com espectro de ação mais amplo, de maior potência, mas com custo elevado. Este fármaco vem sendo utilizado na clínica em casos por *C. neoformans* (MENDES, 2009; PASA, 2011).

## 5 DISCUSSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Consenso em Criptococose (2008) atesta a criptococose como uma das mais importantes infecções fúngicas que ocorre no Brasil, onde as consequências clínicas causadas pelo agente fúngico do gênero *Cryptococcus* ainda são um desafio na prática médica.

Os locais onde o *Cryptococcus spp.* pode ser detectado são descritos por vários autores, sendo citados com maior frequência ambientes que possuem presença de pombos. De acordo com Baroni *et al.*, (2006), excretas dessas aves, encontradas em grande número nos centros urbanos, são de maior interesse em saúde pública. Segundo os autores, além da grande capacidade de adaptação e de sua proliferação, o principal problema é de que o fungo permanece viável nas fezes secas durante muitos anos, tornando-se um reservatório de partículas infectantes passíveis de inalação.

Queiroz *et al.*, (2008) relatam que além de excretas de pombos, o *C. neoformans* (*var. neoformans* e *var. gatti*) pode ser encontrado em fezes de morcegos e resto de colmeia de vespas comunitárias, assim como em *Eucalyptus camaldulensis* e *Eucalyptus tereticornis* (ELLIS; PFEIFFER, 1990).

Kwon-Chung *et al.* (2002) através de pesquisas envolvendo ecologia, epidemiologia, fisiologia e genética, elevaram o *C. neoformans var. gatti* a uma nova espécie: *Cryptococcus gatti*. A partir dessas informações, antigas variedades são reconhecidas atualmente como espécie e variedades do complexo *C. neoformans*: *C. neoformans var. neoformans*, *C. gatti* e *C. neoformans var. grubii*. (BYRNES *et al.*, 2010; ALBUQUERQUE; RODRIGUES, 2012).

O *C. neoformans* é indicado como agente etiológico predominante na criptococose, todavia outros autores relatam, também, a ocorrência de outras espécies como *C. laurentii* e *C. albidus*, porém com menos frequência (MCCURDY; MORROW, 2001; AVERBUCH *et al.*, 2002; LEE *et al.*, 2004).

Com relação ao diagnóstico, Larsson *et al.* (2003); Bivanco *et al.* (2006) e Queiroz *et al.* (2008) afirmam que várias amostras como escarro, lavado brônquico, líquido, secreção de lesões cutaneomucosas, urina, macerados de tecidos de biópsia e sangue periférico, podem ser utilizados para a pesquisa direta da levedura. Porém segundo Corrêa *et al.* (2002) e Moreira *et al.* (2006), o LCR é tido como a amostra ideal, já que o principal agente etiológico (*C. neoformans*) apresenta tropismo pelo

SNC.

Kommers *et al.* (2005) relatam que a pesquisa de *C. neoformans* feita com microscopia através da tinta nanquim auxilia um diagnóstico rápido e barato, sendo importante especialmente na suspeita de meningite criptocócica, onde a base para a visualização das leveduras por este método é que a cápsula afasta as partículas da tinta formando um halo claro ao redor da mesma. Contudo, o autor admite que o diagnóstico da criptococose torna-se mais difícil quando se trata de células acapsuladas.

Silva (2004) ressalta a importância de uma rápida identificação do patógeno pelos métodos diagnósticos, tendo em vista que a eficácia do tratamento é aumentada quando realizado no estágio inicial da doença. Em contrapartida, Moreira *et al.*, (2006), afirmam que a maioria dos estudos envolvendo espécies de *Cryptococcus* e criptococose ressaltam mais os aspectos clínicos e terapêuticos, contudo a epidemiologia e a identificação das espécies do complexo *C. neoformans* também são importantes para um melhor diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

No âmbito de tratamento, Zanini *et al.* (2001) e Bianic; Harrison (2004), reiteraram que os principais fármacos citados para o tratamento da criptococose são anfotericina B associada a 5-FC, ou anfotericina B associada ao fluconazol, podendo ser administrados via endovenosa e/ou oral.

Todavia, de acordo com Kanafani; Perfect (2008), apesar dos avanços nas intervenções preventivas, diagnósticas e terapêuticas, infecções fúngicas invasivas causam significativa morbidade e mortalidade em pacientes imunocomprometidos. O espectro de patógenos, agentes de infecções fúngicas, em imunodeprimidos está crescendo, no entanto, as opções terapêuticas disponíveis são limitadas, e dentro deste contexto, o aumento da resistência antifúngica está se tornando problema de saúde pública.

## 6 CONCLUSÃO

Diante da pesquisa realizada, conclui-se que, do ponto de vista epidemiológico, de forma geral o *C. neoformans* está ligado a quadros clínicos de infecção oportunista associada a condições de imunodepressão do paciente, enquanto o *C. gatti* está ligado a pacientes imunocompetentes. Todavia existe exceções e esses quadros podem se inverter, com o *C. neoformans* causando infecções em pacientes imunocompetentes e o *C. gatti* afetando pacientes imunodeprimidos. Em relação a patogênese da meningite criptocócica, a infecção ocorre pela inalação do fungo, levando primariamente a uma infecção do sistema respiratório, que logo após pode se disseminar, ganhando corrente através de via hematogênica ou linfática, infectando, principalmente, o SNC, causando a meningoencefalite. De manifestações clínicas, o paciente pode apresentar inicialmente, febre, cefaleia, rigidez da nuca e vômito, agravando-se para alterações mentais e visuais, e agitação. O diagnóstico se dá por diversas maneiras, mas o que se mostrou mais rápido e barato, apesar de ter limitações, foi a microscopia através da tinta nanquim, onde o fungo é visualizado com clareza e de forma bem característica. A respeito do tratamento, o mais indicado é o uso de anfotericina B com a 5-flucitosina, comparado a terapias com apenas um medicamento ou com outras combinações.

É importante destacar a relevância de estudos para o desenvolvimento de novas estratégias para métodos terapêuticos e preventivos, e políticas públicas como ferramenta no controle da disseminação do agente etiológico, tendo em vista que a população de risco para esta doença (indivíduos imunodeprimidos) aumenta todos os anos.

## REFERÊNCIAS

- ABEGG, M.A.; CELLA, F.L.; FAGANELLO, J.; VALENTE, P.; SCHARANK, A.; Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii isolated from the excreta of psittaciformes in a southern Brazilian zoological garden. **Mycopathologia**, v. 161, p. 83-91, 2006.
- ALBUQUERQUE, P.C.; RODRIGUES, M.L. Research trends on pathogenic Cryptococcus species in the last 20 years: a global analysis with focus on Brazil. **Future Microbiol.** 7:319-329, 2012.
- ALMEIDA, J. C. Perfil clínico –Epidemiológico da criptococose em pacientes HIV positivos atendidos em uma unidade de referência em Belém do Pará, **Dissertação de mestrado**. Universidade Federal do Pará, p. 4-75. Belém, 2012.
- AVERBUCH, D.; et al. Fungemia in a cancer patient caused by fluconazole-resistant Cryptococcus laurentii. **Med Mycol**, v.40, p 479-484, 2002.
- BARONI, F.A.; PAULA, C.R.; SILVA, E.G.; VIANI, F.C.; RIVERA, I.N.G.; OLIVEIRA, M.T.B. & GAMBALE, W. - Cryptococcus neoformans strains isolated from church towers in Rio de Janeiro city, RJ, Brazil. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, 48(2):71-75, 2006.
- BENESOVÁ, P. *et al.* Cryptococcosis- a review of 13 autopsy cases from a 54- year period in a large hospital. **Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica** 115:177-183. 2007.
- BICANIC, T.; HARRISON, T. S. Cryptococcal meningitis. **British Medical Bulletin**, v. 72, n. 1, p. 99-118, Apr. 2004.
- BIVANCO, F.C.; MACHADO, C.A.S.; MARTINS, E.L. Criptococose cutânea. **Arqu. Médicos ABC**, v.31, n.2, p.102-109, 2006.
- BOEKHOUT T, THEELEN B, DIAZ M et al. Hybrid genotypes in the pathogenic yeast Cryptococcus neoformans. **Microbiology**; 147(4): 891–907. 2001.
- BOGLIOLO, L. **Patologia Geral**. 7 rd edição. Rio de Janeiro, Guanabara Kogan. 2006. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Meningite por outras etiologias. In: **Guia de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, cap. 1, p. 65-68. 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância e Epidemiológica da Criptococose - Brasília/ DF**, p. 1-18, 2012.
- BRODY, T. M.; LARNER, J.; MINNEMAN, K. P.; WECKER, L. **Farmacologia Humana**. 4a ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2006.
- BYRNES, E. J.; HEITMAN, J. Cryptococcus gattii outbreak expands into the Northwestern United States with fatal consequences. **Biol Rep**, v. 17, n. 1, p. 62, aug, 2009.

CARDOSO, M.P. Comparison between clinical diagnoses and autopsy findings in a pediatric intensive care unit in São Paulo, Brazil. **Pediatric Critical Care Medicine**. 7:423-7. 2006.

CASADEVALL, A. and PERFECT, J.R. *Cryptococcus neoformans*. **ASM Press**, Washington DC. 1998.

CASALI, A. K .et al. Molecular typing of clinical and environmental *Cryptococcus neoformans* isolates in Brazilian state Rio Grande do Sul. **FEMS Yeast Research**, Amsterdam, v.3, p.405- 415, 2003.

CASALI, A.K. et al. *Cryptococcus neoformans*: Aspectos moleculares e epidemiológicos. **Biotechnol. Ciênc. Desenvol.**, v.20, p.34-37, 2001.

CAVALCANTI, M. A. S. Criptococose e seu agente no Meio Norte, estados do Piauí e Maranhão, Brasil. **Tese de Doutorado, Fundação Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro) e Universidade Federal do Piauí (Teresina)**, 1995.

CHAMILOS, G., *et al.* Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). **Haematologica** 91(7): 986-989. 2006.

CHUCK SL, SANDE MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. **New England Journal of Medicine**. 321, 794-799. 1989.

CICHON, M. et al. Isolamento de *Cryptococcus neoformans* de amostras ambientais de Curitiba e região metropolitana (Paraná, Brasil) e testes de suscetibilidade frente a drogas antifúngicas. **Rev. Bras. Anál. Clín.**, v.43, n.3, p.176-179, 2011.

CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** 41(5):524-544, set-out, 2008.

CORRÊA, M. do. P. S. C.; OLIVEIRA, E. C.; DUARTE, R. R. B. S.; PARDAL, P. P. O.; OLIVEIRA, F. de. M.; SEVERO, L. C. Criptococose em crianças no Estado do Pará, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 32, n. 5, p. 505-508, set-out, 1999.

CORTI, M., VILLAFANE1, M.F., NEGRONI, RICARDO; ARECHAVALA, A.; MAIOLO, E. Magnetic resonance imaging findings in AIDS patients with central nervous system cryptococcosis. **Rev Iberoam Micol**, v.25, p 211-214, 2008.

DILHUYDY, M.S.; et al. Cutaneous cryptococosis with alemtuzumab in a patient treated for chronic lymphocytic leukaemia. **British J Haematol**, v.137, p 490, 2007.

DILLON, RF; LASCANO, CD; RIERA, F.; ALBIERO, E. Cutaneous Cryptococosis in a patient with Behçet's disease and colon cancer, **Reumatol Clin**, v.7, p 147–148, 2011.

DONHUIJSEN, K., PETERSEN, P., SCHMID, K.W. Trend reversal in the frequency of mycoses in hematological neoplasias. **Deutsches Arzteblatt**

**International**.105(28–29): 501–6. 2008.

EGHWRUDJAKPOR, O. P.; ALLISON, A. B. Neurocryptococcosis in a 10-year-old immunocompetent girl. **Acta Neurochir**.v.151, p.711–712, 2009.

ELLIS, D. H., PFFEIFER, T.J. Natural Habitat of *Cryptococcus neoformans* var. *gattii*. **Journal Clinical Microbiology**, v. 28, p. 1942-1644, 1990a.

FARIAS, J.L. **Patologia Geral: Fundamentos das Doenças com Aplicações Clínicas**, 4 rd edição. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2006.

FERNANDES, O. de. F. L.; COSTA, T. R.; COSTA, M. R.; SOARES, A. J.; PEREIRA, A. J. S. C.; SILVA, M. do. R. R. *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. **Rev Soc Bras Med Trop**, Brasília, v. 33, n.1, p. 75-78, jan-fev, 2000.

FILIÚ, W. F. O. et al. Cativeiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p. 591-595, 2002.

FIORILLO, A.M.; LIMA, R.H.P.; MARTINEZ, R. et al. - Meningite criptocócica: aspectos clínicos, evolutivos e histopatológicos segundo a condição predisponente. **Rev. Soc. bras. Med. trop.**, 23: 19-25, 1990.

FRIEDMAN, D.; KONGTHAVONSAKUL, K.; OBERDORFER, P. Disseminated cryptococcosis in an HIV-positive boy. **BMJ Case Reports**, 2012.

FRIES BC, COX GM. Cryptococcosis in AIDS. In: *Cryptococcus: From Human Pathogen to Model Yeast*. Heitman J, Kozel TR, Kwon-Chung KJ, Perfect JR, Casadevall A (Eds). **American Society for Microbiology**, Washington, DC, USA, p 515–526, 2011.

FRIGERI, M.F., et al. Criptococose cerebral - Relato do caso e revisão bibliográfica. **Revista Científica da Associação de Medicina de Caxias do Sul (Amecs)** 10(1): 67-70. 2001.

GAGO, S.; ZARAGOZA, O.; CUESTA, I.; TUDELA-RODRÍGUEZ, J. L.; CUENCAESTRELLA, M.; BUITRAGO, M. J. High-Resolution Melting Analysis for Identification of the *Cryptococcus neoformans*-*Cryptococcus gattii* Complex. **Journal of Clinical Microbiology**.v.49, p.3663-3666, 2011.

GAZZONI, A. F.; PEGAS, K. L.; SEVERO, L. C. Técnicas histopatológicas no diagnóstico de criptococose por *Cryptococcus* deficiente de cápsula: relato de caso. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Porto Alegre, v. 41, n.1, p. 76-78, jan-fev, 2008.

GIANVECCHIO, R.P. Meningite por Criptococo: relato de caso. **Rev. Paul. Ped.**, v.22, n.4, p.234-238, 2004.

GOIÁS. SECRETARIA DE SAUDE. **Micoses Sistêmicas**. 2019. Disponível em: <https://www.saude.go.gov.br/component/content/article/337-suvisa/7428-micoses-sist?Itemid=101>. Acesso em: 06 abr. 2023.

GOODMAN & GILMAN. **The pharmacological basis of therapeutics**. 12<sup>a</sup> ed. Artmed, 2012.

HONSHO, C. S. et al. Criptococose sistêmica generalizada em cão após corticoterapia imunossupressora. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.55, n.2, p.1-9, abr.2003.

HULL, C. M.; HEITMAN, J. Genetics of *Cryptococcus neoformans*. **Annual Review of Genetics**, v. 36, p. 557-615, 2002.

IDNURM, A. et al. Deciphering the model pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, p. 753-764, Oct. 2005.

JHA, A., SAYAMI, G., SHRESTHA R. Histopathological diagnosis of cryptococcal encephalitis in an immunocompetent female presenting with a posterior fossa mass and obstructive hydrocephalus. **Nepal Journal of Neuroscience** 2(2): 46-148. 2005.

KANAFANI, Z.A.; PERFECT, J.R. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. **Clin Infect Dis**, v.46, p 120-128, 2008.

KOMMERS, G. D. et al. Criptococose pulmonar granulomatosa em um equino. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.35, n.4, p.938-940, jul-ago, 2005.

KUMAR, P.; SARAN, R. K.; GONDAL, R.; MALHOTRA, V. Smear morphology of cryptococcosis presenting as a subcutaneous swelling in healthy adults: a report of three cases. **Cytopathology**. v.16, n.3, p.143-6, jun.2005.

KURZAI O, *et al.* Postmortem isolation of *Pseudotaeniolina globosa* from a patient with aortic aneurysm. **Mycoses** 46(3-4):141-4. 2003.

KWON-CHUNG, K.J. & BENNETT, J.E. - **Medical mycology**. Philadelphia, Lea & Febiger. 866p. ill. ISBN: 0-8121-1463-9, 1992.

LACAZ, C.S. PORTO, E., MARTINS, J.E.C.; HEINS-VACCARI, E.M.; MELO, N.T. **Tratado de Micologia Médica**. 9<sup>rd</sup> edição. São Paulo, Sarvier 2002.

LARSSON, C.E.; *et al.* Canine ocular cryptococcosis: a case report. **Arq Bras Med Vet Zootec**, v.55, p 533-538, 2003.

LAZERA, M. S.; CAVALCANTI, M. A. S.; TRILLES, L.; NISHIKAWA, M. M.; WANKE, B. *Cryptococcus neoformans* var. *gatti* – evidence for a natural habitat related to decaying wood in a pottery tree hollow. **Med Mycol**, v. 36, p. 119-122, 1998.

LEE, Y.A. *et al.* First report of *Cryptococcus albidus* – induced disseminated cryptococcosis in a renal transplant recipient. **Korean J Intern Med**, v.19, p 53-57, 2004.

LIN, X.; HEITMAN, J. The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex. **Annual Review of Microbiology**, v. 60, p. 69-105, May. 2006.

MACEDO, D.P.C., *et al.* Invasive aspergillosis associated with systemic lupus erythematosus and cardiac postoperative complication. **Brazilian Journal of Microbiology** 40:180-183. 2009.

MARTÍNEZ, A. F. Cryptococcosis and cryptococcal meningitis — new predictors and clinical outcomes at a united states academic medical center. **Mycoses**, v. 61, n. 5, p. 314–320, 2018.

MCCURDY, L.H.; MORROW, J.D. Ventriculitis due to *Cryptococcus uniguttulatus*. **South Med J**, v.94, p 65-66, 2001.

MELO N.T., *et al.* Quimiotipagem do *Cryptococcus neoformans*. Revisão de Literatura. Novos dados epidemiológicos sobre a criptococose. Nossa experiência com o emprego do meio C.G.B. no estudo daquela levedura. **Rev Inst Med Trop**, v.35, p 469-478, 1993.

MENDES, F. E. S. Correlação entre a susceptibilidade *in vitro* e a atividade *in vivo* do fluconazol em modelo murinho de infecção cerebral causada por *Cryptococcus gattii*. **Dissertação (Programa de Mestrado em Ciências Biológicas)**. Universidade Vale Do Rio Doce, Governador Valadares, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa nacional de doenças sexualmente transmissíveis**. Ministério da Saúde, Brasília, Ano I:44, 1999.

MITCHELL, T.G.; PERFECT, J.R. Cryptococcosis in the era of AIDS: 100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. **Clin. Microbiol. Rev.**, Washington, DC, v.8, n.4, p.515-548, Oct.1995.

MOFENSON, L.M. *et al.* Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. **MMWR Recomm Rep.**, v.58, n.11, p.1-166, sep. 2009.

MORAES, Mônica França; VITAL, Liliana Patrícia. MENINGITE POR CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS—DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. **Atlas de Ciências da Saúde** (ISSN 2448-3753), v. 1, n. 4, 2013.

MOREAS GYB, *et al.* Fisiopatologia da criptococose em pacientes com HIV/aids e o papel do biomédico *physiopathology of cryptococosis in patients with HIV/aids and the role of biomedical*. **Revista Saúde em Foco**, 2018.

MOREIRA, T. de. A.; FERREIRA, M. S.; RIBAS, R. M.; BORGES, A. S. Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. **Rev Soc Bras Med Trop**, Brasília, v. 39, n. 3, p. 255-258, mai-jun, 2006.

MORETTI, M. L. et al. Consenso em criptococose: 2008. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v.41, n.5, p.524-544, 2008.

MORRIS, E.; CHANDNA, V.K.; GLIATTO, J.M. et al. Localised subcutaneous cryptococcal granuloma in a horse. **Equine Vet. J.**, v.25, p.166-168, 1992.

NASSER N, NASSER Filho N, VIEIRA AG. Criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente. **A Bras Dermatol.** 86(6):1178-80. 2011.

NISHIKAWA, M. M.; LAZÉRA, M. S.; BARBOSA, G. G.; TRILLES, L.; BALASSIANO, B. R.; MACEDO, R. C.; BEZERRA, C. C.; PÉREZ, M. A.; CARDARELLI, P.; WANKE, B. Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns. **J Clin Microb**, v. 41, p. 73-77, 2003.

NUNEZ M, PEACOCK JE Jr, CHIN R Jr. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. **Chest.** 118(2):527-34; 2000.

PAPPALARDO, M. C. S. M.; MELHEM, M. S. C. Cryptococcosis: a review of the brazilian experience for the disease. **Rev Inst Med Trop**, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 299-305, nov-dec, 2003.

PARK, B.J., *et al.* Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. **Aids**, v.23, n.4, p.525-530, 2009.

PASA, C. R. Tipagem molecular e suscetibilidade antifúngica de *Cryptococcus* isolados de pacientes em Hospital Universitário com investigação domiciliar. **Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento)**. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, 2011.

PEDROSO, R.S.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. **NewLab**, v.77, p.94-102, 2006.

PEREIRA, T.; BARROS, R. *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. Perspectivas sobre a eco-epidemiologia e novos nichos ecológicos. **Facider. Rev. Cient.**, v.1, n.1, p.1-21, 2012.

PINTO LIS. A criptococose meníngea em doentes com infecção HIV. Faculdade de Medicina do Porto. **Revista Arquivos de Medicina**, 2010.

PRADO, M.; SILVA, M. B. da.; LAURENTI, R.; TRAVASSOS, L. R.; ABORDA, C. P. Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 104, n. 3, p. 513-521, may, 2009.

QUEIROZ, J.P.A.F. et al. Criptococose: uma revisão bibliográfica. **Acta Vet. Bras.**, v.2, n.2, p.32-38, 2008.

QUEIROZ, Luciano S.; PAES, Rogério Augusto. **Anatomia Patológica, Neuropatologia e Neuroimagem**: anapat-unicamp. ANAPAT-UNICAMP. 2021. Disponível em: <https://anapat.unicamp.br/neupimportal.html>. Acesso em: 06 abr. 2023.

RECIMA 21. 3º CONGRESSO INTERDISCIPLINAR DA ÁREA MÉDICA. **Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar - Issn 2675-6218**, [S.L.], v. 3, n. 1, p. 3122555, 22 dez. 2022.

REIS-FILHO JB, NEVES AC, ZYMBERG ST, OLIVEIRA RMC. O líquido cefalorraquidiano inicial nas meningencefalites por *Cryptococcus neoformans*. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** 27:173-178, 1985.

REOLON, A.; PEREZ, R. L. L.; MEZZARI, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, p. 293-298, 2004.

ROOBINS E COTRAN. **Bases patológicas das doenças**. Vinay Kumar, et al.; tradução de Patrícia Dias Fernandes, et al. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

ROSS, E. L.; WEINSTEIN, M. C; SCHACKMAN, B. R; SAX, P. E; PALTIEL, A. D; WALENSKY, R. P; KENNETH A. FREEDBERG, K. A; LOSINA, E. The Clinical Role and Cost-Effectiveness of Long-Acting Antiretroviral Therapy. **Clinical Infectious Diseases**, n.7, v.60, 2015.

ROZEMBAUM, R.; GONÇALVES, A. J. Clinical epidemiological study of 171 cases of cryptococcosis. **Clin Infect Dis**, v. 18, p. 369-80, 1994.

SAAG, M.S. et al. Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease. **Clin. Infect. Dis.**, v.30, n.4, p.710-718, 2000.

SEVERO, C.B.; GAZZONI, A.F.; SEVERO, L. **Capítulo 3 – Criptococose pulmonar**. **J Bras Pneumol**. Porto Alegre, v.35, n.11, p.1136-1144, 2009.

SIDRIM, J.J.C.; ROCHA, M.F.G. **Micologia Médica à Luz de Autores Contemporâneos**. 2004.

SILVA, J. O.; CAPUANO, D. M. Ocorrência de *Cryptococcus* spp e de parasitas de interesse em saúde pública, nas excretas de pombos na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. **Revista do Instituto Adolf Lutz**, v. 67, p. 137-141, 2004.

SILVA, Rafael Mariano Gislon da. Meningite por *Cryptococcus neoformans* como causa de febre prolongada em paciente com AIDS. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 123-123, abr. 2004.

SOARES, L.R. et al. Meningite criptocócica na gravidez: revisão de aspectos terapêuticos. **Feminina - Fed. Bras. Soc.Ginecol. Obstetr.**, v.39, n.6, p.325-328, 2011.

SOUZA, S.L.S., FEITOZA, P.V.S., ARAÚJO, J.R., ANDRADE, R.V., FERREIRA, L.C.L. Causas de óbito em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida, necropsiados na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 41(3):247-251. 2008.

TEIXEIRA, Deivyson. **Fonte da Coluna da Hora ativada na Praça do Ferreira**. 2012. Disponível em: <https://www.opovo.com.br/noticias/brasil/2021/04/02/voce-sabia--pombos-nao-sao-nativos-do-brasil--foram-trazidos-para-ca--conheca-a-historia.html>. Acesso em: 06 abr. 2023.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. UNIVERSITY OF ADELAIDE: Mycology. **Mycology**. 2023. Disponível em: <https://www.adelaide.edu.au/mycology/>. Acesso em: 06 abr. 2023.

VILCHEZ, R.A.; FUNG, J.; KUSNE, S. Cryptococcosis in Organ Transplant Recipients: Na Overview. **American Journal of Transplantation**, Copenhagen, vol.2, n.7, p.575-580, ago. 2002.

ZANINI, M., MARTINS, E.L., LACAZ, C.S. Úlcera como primeira manifestação de criptococose sistêmica em paciente aidético. **Med Cutan Iber Lat Am**, v.29, p 92-6, 2001.

ZHU, F. et al. Drug discovery prospect from untapped species: indications from approved natural product drugs. **PLoS One**, v. 7, Id. e39782, 2012.