

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICORDIA DE
VITÓRIA - EMESCAM

DANIELLI MAIA FIOROT
MONISE CASAGRANDE ARAGÃO

CRIPCOCOCOSE HUMANA: REVISÃO DE LITERATURA

VITÓRIA
2019

DANIELLI MAIA FIOROT
MONISE CASAGRANDE ARAGÃO

CRÍPTOCOCOSE HUMANA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória –
EMESCAM, como requisito parcial para
obtenção do grau de médico.

Orientadora: Dra. Maria das Graças Silva
Mattede

Coorientador: Dr. Moacir Soprani

VITÓRIA
2019

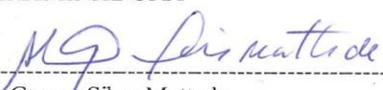
DANIELLI MAIA FIOROT
MONISE CASAGRANDE ARAGÃO

CRIOCOCOSE HUMANA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 19 de dezembro de 2019

COMISSÃO EXAMINADORA



Dra. Maria das Graças Silva Mattede
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
ORIENTADORA



Dr. Moacir Soprani
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
COORIENTADOR



Dra. Regina Célia Tonini
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
AVALIADORA

“Dedicamos esse trabalho aos nossos pais queridos, que nos apoiaram durante toda a trajetória acadêmica e a Deus, que foi um verdadeiro guia nessa jornada. Sem a sua infinita sabedoria, jamais teríamos conseguido.”

Agradecemos a todos os professores que nos influenciaram na nossa formação. Em especial à professora Maria das Graças Silva Mattede, nossa orientadora, com quem compartilhamos nossas dúvidas e angústias a respeito do tema.

*“Grandes realizações são possíveis
quando se dá importância aos pequenos
começos.”*

Lao-Tsé

RESUMO

Introdução: A criptococose é uma doença oportunista que acomete o homem. O agente etiológico pertence ao gênero *Cryptococcus*, representado por duas espécies patogênicas, *Cryptococcus neoformans* de distribuição cosmopolita, acomete mais frequentemente os indivíduos imunossuprimidos e *Cryptococcus gattii*, mais frequente em áreas tropicais e subtropicais, acometendo indivíduos imunocompetentes. Acomete principalmente o sistema nervoso central, causando meningite e em menor proporção, os pulmões e órgãos como pele, olhos, próstata e osso, entre outros, causando diferenciadas micoses sistêmicas. O diagnóstico clínico inclui avaliação do paciente e a confirmação da doença é realizada por exames laboratoriais. **Objetivo:** Analisar as características gerais da criptococose, as principais diferenças entre as suas espécies e descrever o diagnóstico e tratamento da doença. **Metodologia:** Revisão de literatura descritiva, utilizando-se trabalhos científicos das bases de dados da área da saúde, informações do Ministério da saúde e livros textos. **Discussão:** Faz-se de grande importância a atenção dos profissionais da saúde voltada para o diagnóstico da criptococose, pois o diagnóstico laboratorial inclui exame direto de fácil evidênciação do fungo em tinta nanquim que confirma se criptococose. Porém necessita-se a confirmação da espécie, corroborada por provas bioquímicas laboratoriais. A sorologia reafirma a presença da doença e auxilia o procedimento clínico para o tratamento, que difere de acordo com o agente etiológico e a titulação. **Considerações finais:** O diagnóstico laboratorial é imprescindível para o tratamento correto da criptococose, em todos os pacientes, independentemente dos fatores de risco do hospedeiro e ajuda em um melhor prognóstico da doença.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*. *Cryptococcus gattii*. Criptococose.

ABSTRACT

Introduction: Cryptococcosis is an opportunistic disease that affects men. The etiological agent belongs to the genus *Cryptococcus*, represented by two pathogenic species, *Cryptococcus neoformans* of cosmopolitan distribution. It most commonly affects immunosuppressed individuals and *Cryptococcus gattii*, more frequently in tropical and subtropical areas, affecting immunocompetent individuals. It mainly affects the central nervous system, causing meningitis and to a lesser extent, the lungs and organs such as skin, eyes, prostate and bone, among others, causing different systemic mycoses. Clinical diagnosis includes patient evaluation and confirmation of the disease is made by laboratory tests. **Objective:** To analyze the general characteristics of cryptococcosis, the main differences among its species and describe the diagnosis and treatment of the disease. **Methodology:** Review of descriptive literature, using scientific papers from health databases, information from the Ministry of Health and textbooks. **Discussion:** The attention of health professionals focused on the diagnosis of cryptococcosis is of great importance, since the laboratory diagnosis includes direct examination of easy evidence of the fungus in ink ink confirming that cryptococcosis. However, confirmation of the species is required, supported by laboratory biochemical tests. Serology reaffirms the presence of the disease and assists the clinical procedure for treatment, which differs according to etiological agent and titration. **Final considerations:** Laboratory diagnosis is essential for the correct treatment of cryptococcosis in all patients, regardless of the risk factors of the host and helps in a better prognosis of the disease.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*. *Cryptococcus gattii*. Cryptococcosis.

LISTAS DE FIGURAS

	Página
Figura 1 - Ciclo de transmissão da levedura <i>Cryptococcus</i>	20
Figura 2 - Diferentes micrografias e composições mostrando a cápsula polissacarídica de <i>C. neoformans</i> .	22
Figura 3 - Nódulo pulmonar solitário, em paciente assintomático, com criptococose pulmonar isolada.	24
Figura 4 - Tomografia Computadorizada crânio-axial revelando criptococoma no lobo temporal direito e múltiplos nódulos dispersos pelo parênquima cerebral.	25
Figura 5 - Coloração da tinta nanquim. Levedura encapsulada vista na preparação da tinta nanquim do líquido cefalorraquidiano em um paciente com meningite criptocócica.	27
Figura 6 - Crescimento de colônias brancas a creme de aspecto liso ou mucóide, características da microscopia do gênero <i>Cryptococcus</i> .	28

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Principais subdivisões dentro das espécies <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gattii</i> .	18
Tabela 2 - Fatores de risco para infecção por <i>Cryptococcus</i> .	20

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AmBd - Desoxicolato de Anfotericina B
ARV - Antirretroviral
CrAg - Antígeno Criptocócico
CrAg LFA – Imunocromatografia por Lateral-Flow-Assay
EIA – Imunoensaio enzimático
FCZ - Fluconazol
5-FC - 5-fluorocitosina
GalXM - Galactoxilomanano
GXM – Glucuronoxilomanano
HIC – Hipertensão Intracraniana
HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana
IDSA - Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas
IPR - Taxas de Proliferação Intracelular
LA – Imunocromatografia de Partículas de Látex
LAmB – Anfotericina B lipossômica
LCR - Líquor Cefalorraquidiano
MLST - Análise de Tipagem de Sequenciamento Multiloculado
MS - Ministério da Saúde
SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SNC - Sistema Nervoso Central
TARV - Terapia Antirretroviral

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivo Geral	15
1.1.2 Objetivos Específicos	15
1.2 JUSTIFICATIVA	16
2. METODOLOGIA UTILIZADA NA PESQUISA	17
3. REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 AGENTES ETIOLÓGICOS	18
3.2 EPIDEMIOLOGIA	18
3.3 HABITAT	19
3.4 PATOGÊNESE	19
3.5 VIRULÊNCIA	21
3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	23
3.6.1 Infecção Pulmonar	23
3.6.2 Infecção do Sistema Nervoso Central	24
3.7 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA CRIPTOCOCOSE	26
3.7.1 Exame Direto em Microscopia 400x	26
3.7.2 Cultura do <i>Cryptococcus</i> spp.	27
3.7.3 Citologia e Histopatologia	28
3.7.4 Sorologia	29
3.7.5 Diagnóstico Complementar	30
3.7.6 Diagnóstico Diferencial	30
3.8 TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE	30
3.8.1 Tratamento em Pacientes Imunodeprimidos	31
3.8.2 Tratamento nos pacientes imunocompetentes	32
3.8.3 Tratamento para o gerenciamento da pressão intracraniana	32
3.8.2 Tratamento na Infecção Persistente e Recidivada	33
3.8.3 Tratamento da Criptococose não Meníngea	33
3.9 TRIAGEM E PROFILAXIA	33
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

A criptococose é uma micose profunda, com comportamento oportunista, causada por fungos pertencentes ao gênero *Cryptococcus*. É também conhecida como torulose, doença de *Busse - Buschke* e blastomicose europeia. Afeta principalmente o Sistema Nervoso Central (SNC), causando meningite e meningoencefalite. Em menor proporção, afeta os pulmões e órgãos como pele, olhos, próstata e osso, entre outros.^{1,2}

É uma doença infecciosa, mundialmente distribuída, com grande variedade de apresentações clínicas e com múltiplos mecanismos de virulência que permitem ao gênero *Cryptococcus* infectar e disseminar com elevado índice de mortalidade para o hospedeiro humano. As leveduras encapsuladas patogênicas do gênero *Cryptococcus* que causam doenças em humanos com maior frequência são: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*.^{3,4}

Embora o *C. neoformans* e o *C. gattii* compartilhem muitas características de uma levedura altamente evoluída, existem importantes diferenças entre as espécies e linhagens em relação à distribuição geográfica, nichos ambientais, predileção do hospedeiro e manifestações clínicas que devem ser enfatizadas. A natureza saprófita do *Cryptococcus* spp. é um fato bem estabelecido e sua infecção ocorre pela exposição dos blastoconídios ou basidiósporos de uma fonte exógena e a doença para o hospedeiro se torna acidental no ciclo de vida do fungo, o que pode ser considerado de micose por implantação.^{2,4}

O gênero *Cryptococcus neoformans* tem distribuição mundial, é causador de mais de 90% dos casos de criptococose e está relacionado com solos contaminados com dejetos de aves, principalmente de pombos, e solos ricos em nitrogênio, tendo maior incidência em imunocomprometidos. O *Cryptococcus gattii* é mais frequente em climas tropicais e subtropicais, está associado a várias espécies arbóreas como eucaliptos e madeiras apodrecidas e acomete indivíduos imunocompetentes.^{3,5}

O *C. neoformans* foi identificado pela primeira vez como um patógeno no final do Século 19. No entanto, a criptococose humana só se tornou reconhecida como uma grande ameaça à saúde com o início da pandemia de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) na década de 1980, durante a qual essas infecções fúngicas se tornaram uma doença definidora de AIDS em pacientes com função de células T severamente reduzida.³

Nas últimas décadas se tornou a causa mais importante de meningite fúngica no mundo. Conforme as populações vulneráveis se expandem, a meningite criptocócica tem apresentado em média 1 milhão de novas infecções por ano e significativa

morbimortalidade. Na África subsaariana, a criptococose meníngea é o tipo mais comum de meningite em adultos infectados pelo HIV.^{2,4}

Desde a sua identificação taxonômica, a criptococose tem sido atribuída a uma única espécie de fungo, o *Cryptococcus neoformans*. No entanto, melhores métodos moleculares levaram a uma variedade do patógeno, *Cryptococcus neoformans* variedade *gattii*, sendo classificado como espécie distinta, *Cryptococcus gattii*, em 2002.

Porém, as duas espécies, *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans*, provavelmente divergiram de um ancestral saprófita ambiental em torno de 30 a 40 milhões de anos atrás. Para *C. neoformans*, extensos dados genéticos indicam agora uma origem comum na África Subsaariana. A observação de que a maioria das populações de *C. neoformans* não africanas é quase clonal, apoia um modelo em que populações africanas recombinantes de criptococos ocasionalmente se dispersam para outras partes do globo. Análises indicam que quase todos esses eventos ocorreram nos últimos 5.000 anos, sugerindo o potencial envolvimento de migrações humanas ou aviárias nesse processo, visto que os blastoconídios permanecem viáveis no trato gastrointestinal das aves.³

A origem e diversidade de *C. gattii* provaram ser ainda mais desafiadoras. Há um consenso crescente de que as origens evolutivas dessa espécie estão na Austrália e na América do Sul, pois a maioria das linhagens dispersas de *C. gattii* é quase clonal, mas sempre se agrupa com australianas e sul-americanas durante análises filogenéticas, com uma origem estimada nos últimos 50.000 anos.³

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão de literatura, referente aos aspectos clínicos e laboratoriais de diagnóstico e de tratamento da criptococose humana.

1.1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos desse estudo consistem em:

Descrever as principais características da criptococose em humanos;

Identificar os principais agentes causadores da criptococose, suas características gerais e manifestações clínicas;

Ampliar o conhecimento sobre o diagnóstico clínico, laboratorial e o tratamento das doenças causadas pelo gênero *Cryptococcus*.

1.2 JUSTIFICATIVA

A criptococose é uma das doenças fúngicas considerada oportunista e significativa na medicina. As espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus* encontram-se dispersas no ambiente em forma de propágulos e, constantemente, indivíduos estão sujeitos a uma exposição cotidiana, podendo inalá-los. Recentemente identificaram-se múltiplos mecanismos de virulência que permite aos criptococos infectar e disseminar, podendo levar o hospedeiro humano a óbito.^{2, 3, 4} Sendo assim é de grande importância o estudo da criptococose, aprofundando o estudo no diagnóstico clínico e laboratorial para auxiliar no tratamento, para melhorar o manejo e a condução de casos clínicos desta doença.

2. METODOLOGIA UTILIZADA NA PESQUISA

Revisão bibliográfica descritiva e qualitativa sobre aspectos clínicos e laboratoriais para o diagnóstico e tratamento da criptococose. Os artigos científicos foram obtidos de bancos de dados dos seguintes: PubMed, SciELO, CAPES, livros e informações online do Ministério da Saúde (MS).

Foram selecionados 28 trabalhos, sendo 7 da língua portuguesa e 21 na língua inglesa. As palavras-chave utilizadas para a busca de informações foram obtidas dos descritores de ciência da saúde (DeCS) da biblioteca virtual em saúde: *Cryptococcus neoformans*. *Cryptococcus gattii*. Criptococose.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 AGENTES ETIOLÓGICOS

Análises baseadas no sequenciamento do genoma completo dos criptococos destacaram a complexa história evolutiva desse fungo e levaram a uma proposta para dividir ainda mais o *C. neoformans* em duas espécies (*C. neoformans* e *Cryptococcus deneoformans*) e o *C. gattii* num total de cinco espécies (*C. gattii*, *Cryptococcus bacillisporus*, *Cryptococcus deuterogattii*, *Cryptococcus tetragattii* e *Cryptococcus decagattii*). Entretanto, ainda não foram descritas comparações biológicas detalhadas entre as várias espécies, portanto abordaremos a distinção mais simples entre as duas espécies de *C. gattii* e *C. neoformans* ao longo desta revisão.³

Tabela 1 - Principais subdivisões dentro das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*.

Espécies	Variedade	Tipo molecular	AFLP	Nome da espécie proposta
<i>C. neoformans</i>	var. <i>grubii</i>	VNI VNII VNB	AFLP1	<i>C. neoformans</i>
	var. <i>neoformans</i>	VNIV	AFLP2	<i>C. deneoformans</i>
	Híbrido AD	VNII	AFLP3	<i>C. neoformans</i> x <i>C. deneoformans</i> hybrid
<i>C. gattii</i>		VGI	AFLP4	<i>C. gattii</i>
		VGII (sub-genótipos a, b e c)	AFLP6	<i>C. deuterogattii</i>
		Subgenótipos de VGIII (a, b e c)	AFLP5	<i>C. bacillisporus</i>
		VGIV	AFLP7	<i>C. tetragattii</i>
		VGIV / VGIIIc	AFLP10	<i>C. decagattii</i>

Fonte: Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar; 30(1): 179–206. PubMed; PMID: 26897067.⁴

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A criptococose foi considerada uma infecção incomum antes da pandemia da AIDS. A incidência da doença aumentou significativamente em meados da década de 1980, com o HIV/AIDS sendo responsável por mais de 80% dos casos de criptococose em todo o mundo. Em 2008, estimou-se que aproximadamente 957.900 casos/ano de meningoencefalite criptocócica ocorreram em todo o mundo, resultando em mais de 600.000 mortes. As regiões com maior número de casos estimados em 2006 foram a África Subsaariana (720.000 casos), seguido pelo Sul e Sudeste Asiático (120.000 casos)

A incidência de meningoencefalite criptocócica caiu com a ampla disponibilidade de medicamentos antirretrovirais, com uma estimativa de 223.100 casos por ano em todo o mundo, resultando em 181.100 mortes anuais em 2014. No entanto, a doença criptocócica continua a ser uma das principais causas de mortalidade no mundo em desenvolvimento, onde o acesso à TARV é limitado e a prevalência do HIV permanece alta.

Foi relatado que a letalidade da criptococose meníngea na América Latina varia de 13% a 73%, valores muito altos em comparação aos países industrializados, mas semelhantes aos registrados na África Subsaariana. No Brasil, entre as micoses sistêmicas, a criptococose causa o maior número de mortes em pacientes com HIV.

3.3 HABITAT

No ambiente, os criptococos residem em diversos nichos ecológicos. Ambos, *C. neoformans* e *C. gattii*, são abundantes em material em decomposição dentro de cavidades de várias espécies de árvores, embora *C. gattii* tenha sido sugerido para favorecer árvores com cutículas de cera. No entanto, o aumento da vigilância já identificou reservatórios ambientais para *C. gattii* no norte dos EUA, no Canadá e no norte da Europa, indicando que essa espécie também pode ter um alcance ecológico mais amplo do que o anteriormente reconhecido.³

C. neoformans é encontrado em todo o mundo em associação com excrementos de certas aves, como pombos, catadores ambientais, ameba e cominhos, e em uma variedade de espécies de árvores em suas cavidades. *C. gattii* é comumente associado a várias espécies de eucaliptos.⁴

3.4 PATOGÊNESE

A infecção por *C. neoformans* ocorre por inalação de células de levedura dessecadas ou blastoconídios do ambiente, durante a infância. No entanto, a doença é rara. Na maioria, a infecção leva a um estado de latência, muito provavelmente nos pulmões, onde a levedura reside em um granuloma, geralmente sem evidência de doença clínica. A inoculação traumática em tecidos também foi descrita e pode ocorrer com pouca frequência, além disso a levedura pode entrar potencialmente através do trato gastrointestinal, embora essa entrada seja menos consistente.^{4,7}

Figura 1 - Ciclo de transmissão da levedura *Cryptococcus*

Fonte: Ministério da Saúde. Guia de Bolso: Doenças Infecciosas e Parasitárias. Brasília-DF, 2010. ¹³

Em alguns hospedeiros, predominantemente aqueles com comprometimento imunológico subjacente, o estado de transição de latência para um estado de doença ocorre, à medida que a carga fúngica aumenta. Embora a reativação seja uma das principais causas de doença criptocócica, a doença também pode ocorrer com a infecção primária. A criptococose é mais comumente uma doença disseminada, caracterizada por meningoencefalite, mas também podem ocorrer pneumonia e lesões de pele. ^{4, 7, 8}

A Criptococose associada ao HIV pode ser anunciada pela identificação do antígeno criptocócico (CrAg) no sangue, além da identificação de níveis séricos de células T CD4 abaixo de 100 células/ μ l. ^{7, 8}

Além disso existem alguns fatores de risco para a infecção por *Cryptococcus*, descritos na tabela 2.

Tabela 2 – Fatores de risco para infecção por *Cryptococcus*

Infecção pelo HIV	Doenças reumatológicas ^{um} lúpus eritematoso sistêmico artrite reumatóide
Terapias corticosteróides e / ou imunossupressoras	Linfopenia CD4 ⁺ idiopática
Transplante de órgão sólido ^a	Doença hepática crônica (descompensada) ^b
Distúrbios malignos e linfoproliferativos ^{a, b}	Insuficiência renal e / ou diálise peritoneal
Sarcoidose	Síndrome de hiper-IgM ou síndrome de hiper-IgE
Tratamento com anticorpos monoclonais (etanercept, infliximab, alemtuzumab)	Diabetes mellitus ^c
Anticorpos Anti-GM-CSF	-

Fonte: Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016 Mar; 30(1): 179–206. PubMed; PMID: 26897067. ⁴

3.5 VIRULÊNCIA

Em condições de laboratório, ambas as células de levedura e blastoconídios podem iniciar a infecção e causar doenças em modelos animais. Devido ao tamanho menor dos esporos, eles podem ser mais eficientemente aerossolizados na natureza e entrar mais eficientemente nos tubos brônquicos e nos espaços alveolares dentro dos pulmões.⁹

A capacidade de persistir dentro das células do hospedeiro é um importante atributo de virulência. Em um sentido evolutivo, isso está provavelmente ligado à interação entre *Cryptococcus* sp., seu nicho ambiental e outros organismos (ameba, nematóides, insetos, plantas e outros fungos). No entanto, a virulência no hospedeiro humano é proporcional a capacidade de sobrevivência e expulsão não-lítica após fagocitose por macrófagos.^{4, 8, 9}

O *Cryptococcus* é um patógeno intracelular facultativo, e a proliferação dentro de macrófagos e a formação de mitocôndrias tubulares tem sido correlacionada com a virulência. Aumento das taxas de proliferação intracelular (IPR) foram associados com a regulação positiva na degradação e síntese de proteínas, metabolismo de carboidratos, resposta ao estresse, metabolismo de nucleotídeos, fusão vesicular e transporte. Os macrófagos estão implicados tanto na disseminação do *Cryptococcus* pelos pulmões quanto no transporte de *Cryptococcus* através da barreira hematoencefálica para o sistema nervoso central.^{8, 9}

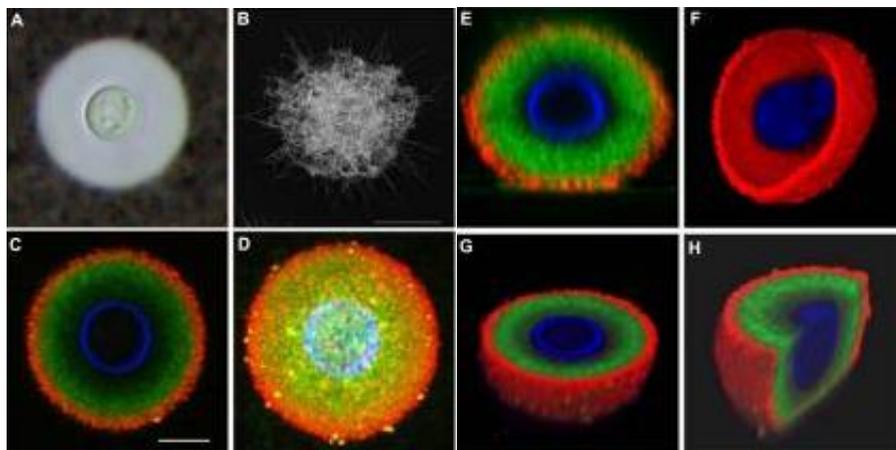
O determinante central da virulência para *C. neoformans* é sua cápsula polissacarídica, embora estas sejam comumente encontradas entre bactérias, existem algumas espécies de fungos encapsulados. A cápsula do *C. neoformans* tem sido extensivamente estudada, desempenhando, no ambiente, um papel na proteção do fungo contra algumas condições de estresse, como a desidratação e radicais livres.^{10, 11}

A estrutura da cápsula é complexa e, curiosamente, varia de acordo com as condições ambientais. Está organizado em fibras ramificadas que se ligam à parede celular por meio de ligações não covalentes. O material exopolissacarídeo contém dois tipos principais de polissacarídeos, glucuronoxilomanano (GXM) e galactoxilomanano (GalXM). GXM compreende cerca de 90-95% da massa e GalXM cerca de 5-8%. Existem outros componentes secundários, que são manoproteínas e estruturas semelhantes à quitina, mas sua função e papel na estrutura da cápsula ainda são desconhecidos. Uma descoberta intrigante é que a estrutura da cápsula é muito variável, dependendo da tensão (e do

ambiente). Também muda durante o curso de uma infecção. A partir desses critérios, os cinco sorotipos diferentes foram definidos para classificar as Linhagens de *C. neoformans*, dependendo da reatividade da cápsula com diferentes soros policlonais de coelho.^{10, 11}

Há abundante evidência experimental de que a cápsula é necessária para a virulência criptocócica em hospedeiros imunologicamente normais. No entanto, não é necessário para a vida regular da levedura, uma vez que os mutantes acapsulares podem sobreviver e se replicar *in vitro*, mas sua ausência resulta em defeitos de virulência. Isto é em parte devido a duas razões principais. Primeiro, a cápsula tem alguns efeitos protetores durante a infecção, por inibição da fagocitose. A explicação mais plausível para essa prevenção é que a maioria dos epítomos que se ligam aos receptores de macrófagos estão na parede celular, e a presença da cápsula os oculta da célula fagocítica. A segunda função da cápsula durante a infecção é seu papel como um verdadeiro fator de virulência. A maioria dos dados foi focada no GXM, que pode inibir a migração de neutrófilos de diferentes maneiras, inibindo a saída de leucócitos dos vasos sanguíneos e a ligação de leucócitos ao endotélio.^{10, 11}

Figura 2: Diferentes micrografias e composições mostrando a cápsula polissacarídica de *C. neoformans*.



- A) Suspensão das células em nanquim; B) microscopia eletrônica de varredura; CH) Imunofluorescência usando mAbs específicos para a cápsula (fluorescência verde e vermelha) mostrando também a localização da parede celular (fluorescência azul). D) composição da imagem 3D de uma célula de *C. neoformans* marcada com dois mAbs diferentes para a cápsula. Em azul, a parede celular. E) Vista lateral de uma seção da célula mostrada em D. FH) Seções mostrando as 3 dimensões da cápsula, visualizadas após coloração com mAbs (verde e vermelho).

Fonte: Maxson et al, 2007b.

3.6 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

C. neoformans e *C. gattii* têm uma grande predileção por estabelecer doença clínica nos pulmões e no SNC. Outros locais de infecção menos frequentes incluem pele, próstata, olhos, ossos e articulações. No entanto, deve ser enfatizado que esta levedura pode disseminar amplamente e infectar a maioria dos órgãos em pacientes gravemente imunossuprimidos e, portanto, tem a capacidade de aparecer em qualquer local do corpo humano.⁴

Acredita-se que os casos naturalmente adquiridos de criptococose começam com a inalação de células fúngicas do ambiente. Dentro do pulmão, *Cryptococcus* spp. pode causar pneumonia em pacientes imunossuprimidos, mas em hospedeiros imunocompetentes as células fúngicas são depuradas pelo sistema imunológico ou estabelecem uma infecção latente assintomática. Na imunossupressão subsequente, essa infecção latente pode se disseminar para outros tecidos, principalmente o SNC.³

Uma vez estabelecida no SNC, a criptococose causa uma infecção avassaladora das meninges e do tecido cerebral, apresentando cefaleia e febre, com duração aproximada de duas semanas além de náuseas, vômitos, comprometimento dos nervos cranianos e diminuição da acuidade visual devido à hipertensão intracraniana. Sem tratamento rápido e eficaz, são observadas alterações mentais, convulsões e uma diminuição do estado de consciência levando ao coma, podendo ser fatal.²

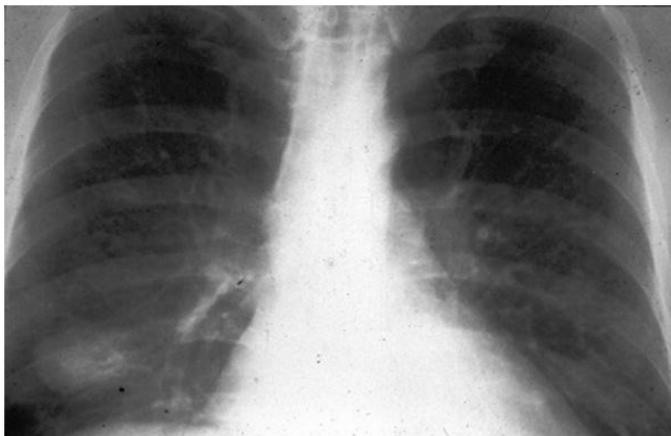
As investigações intensivas, ainda não esclareceram se a reativação e disseminação da infecção pulmonar latente a longo prazo é uma causa mais importante de criptococose em pacientes do que uma nova aquisição do meio ambiente, mas experimentos em modelos animais indicam que ambas as vias podem causar doença letal.³

3.6.1 Infecção pulmonar

O trato respiratório serve como o mais importante portal de entrada para as espécies de *Cryptococcus*. As manifestações clínicas da criptococose pulmonar variam desde a colonização assintomática das vias aéreas ou um nódulo pulmonar simples, evidenciada em uma radiografia de tórax, até uma pneumonia com risco de vida quando presente a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).⁴

Em um hospedeiro normal, uma infecção pulmonar assintomática e isolada pode ocorrer em cerca de um terço dos pacientes acometidos e a radiografia de tórax anormal com a história do doente, colabora com o diagnóstico. De fato, os achados radiológicos mais comuns da criptococose incluem nódulos não-calcificados únicos e múltiplos bem definidos e infiltrados pulmonares (Figura 3), embora possam também ser observados derrames pleurais, linfadenopatia hilar e cavitação pulmonar.⁴

Figura 3 – Nódulo pulmonar solitário em um paciente assintomático, com infecção pulmonar isolada.



Fonte: *Courtesy of J. R. Perfect, MD, Durham, NC.*⁴

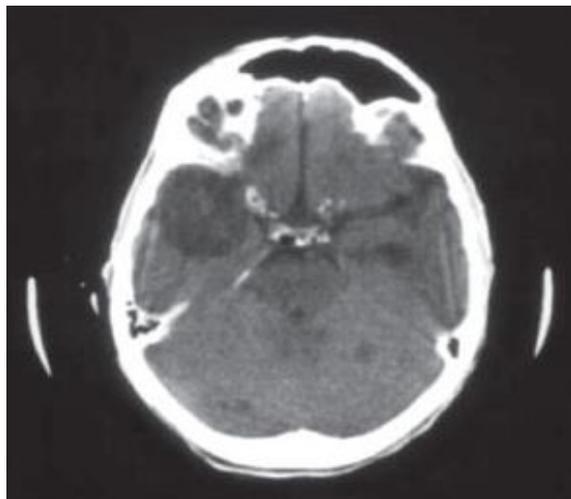
Pacientes com criptococose pulmonar também podem apresentar sintomas agudos de pneumonia. Em um paciente imunocomprometido, no entanto, a pneumonia criptocócica geralmente é sintomática e, em alguns casos, pode progredir rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo, mesmo na ausência de envolvimento do SNC.⁴

3.6.2 Infecção do sistema nervoso central

As manifestações clínicas da criptococose do SNC incluem sinais e sintomas como cefaleia, febre, neuropatias cranianas, letargia, perda de memória e sinais de irritação meníngea. Os sintomas geralmente se desenvolvem ao longo de um período de várias semanas. Nos doentes gravemente imunocomprometidos e infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) com criptococose no SNC, a carga de organismos fúngicos é geralmente

elevada e pode atingir níveis de mais de 1 milhão de leveduras por mililitro de líquido cefalorraquidiano (LCR).^{2,4}

Figura 4 – Tomografia Computadorizada crânio-axial revelando criptococoma no lobo temporal direito e múltiplos nódulos dispersos pelo parênquima cerebral.



Fonte: Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017 Aug.¹²

Embora a gravidade da doença seja determinada principalmente por fatores imunológicos do hospedeiro, diferentes espécies de *Cryptococcus* podem produzir manifestações clínicas únicas, que podem ter implicações na identificação laboratorial e manejo clínico. Por exemplo, em certas áreas do mundo, observou-se que *C gattii* causa criptocomas cerebrais e/ou hidrocefalia obstrutiva com ou sem grandes lesões de massa pulmonar com mais frequência do que *C neoformans*. Esses pacientes com envolvimento cerebral parenquimatoso podem ter uma pressão intracraniana alta e apresentar neuropatias cranianas.⁴

Estima-se que a incidência global de meningite criptocócica seja substancial em 223.100 casos por ano, resultando em 181.100 mortes anuais em 2014. A África Subsaariana continua a ter a maior incidência desta doença, e a meningite criptocócica causa 15% de mortes relacionadas à AIDS em todo o mundo. Assim, a criptococose continua a ser a segunda causa mais comum de mortalidade relacionada à AIDS, apresentando números inferiores apenas para a tuberculose.¹²

3.7 DIAGNOSTICO LABORATORIAL DA CRIPTOCOCOSE

De acordo com as normas do Ministério da Saúde, o diagnóstico da criptococose é feito de forma clínica e laboratorial, pelo emprego do exame direto com tinta nanquim, que permite a visualização da cápsula e a presença de gemulação nos materiais clínicos. Esta técnica é consagrada para o diagnóstico das meningites criptocócicas através do exame do Líquido Cefalorraquidiano (LCR), podendo também isolar este agente da urina ou de supurações, em ágar *Sabouraud* - glicose 2%. A sorologia, a histopatologia e a radiografia de tórax podem ajudar no diagnóstico.¹³

Uma punção lombar é necessária para obter LCR para testes confirmatórios para fazer o diagnóstico de meningoencefalite criptocócica. O perfil do LCR classicamente demonstra uma baixa contagem de glóbulos brancos (por exemplo, <50 células / microL) com uma predominância mononuclear. A proteína pode ser ligeiramente elevada, enquanto as concentrações de glicose são comumente baixas. Aproximadamente 25 a 30 por cento dos pacientes com meningoencefalite criptocócica comprovada na cultura têm um perfil de LCR normal.

A criptococose, nas fases avançadas da doença, é uma micose de fácil diagnóstico, pois apresenta grande quantidade de elementos fúngicos no líquido e nas lesões, presença de cápsula polissacarídica característica, diagnóstico imunológico e coloração tecidual específica em exames histopatológicos.¹⁴

O diagnóstico definitivo de criptococose é feito pelo isolamento de *Cryptococcus* de uma amostra clínica ou detecção direta do fungo por meio de coloração com tinta nanquim de fluidos corporais. Existem vários outros métodos utilizados para o diagnóstico de criptococose, incluindo histopatologia de tecidos infectados e métodos sorológicos. Os métodos moleculares, embora disponíveis e amplamente utilizados para fins de pesquisa, não são usados atualmente na prática clínica de rotina pelo fato da facilidade de visualização do fungo no exame direto.⁴

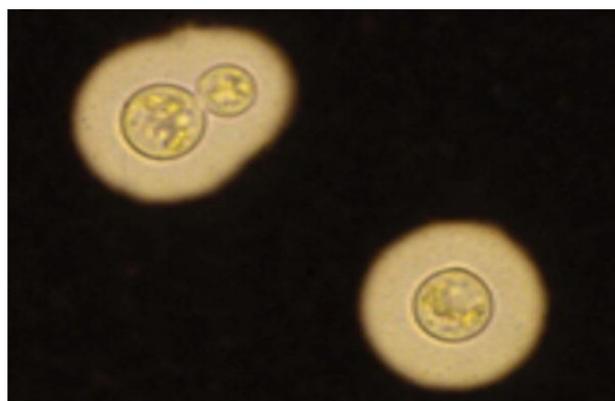
3.7.1 Exame direto em microscopia 400x

O método mais rápido para o diagnóstico da meningite criptocócica é o exame microscópico direto do LCR para leveduras encapsuladas pela preparação da tinta nanquim em microscopia 400x. O *Cryptococcus* pode ser visualizado como uma célula de levedura

encapsulada globular com ou sem brotamento, variando em tamanho de 5 a 20 μm de diâmetro, tipo coloração negativa que evidencia a presença de cápsula, quando impede o corante negro de penetrar na célula do fungo, que favorece ao observador, a dimensão e o tamanho da cápsula em algumas situações, formando verdadeiros sincícios, que dificulta a fagocitose no hospedeiro (Figura 5).¹⁵

A levedura pode ser vista no escarro, lavado brônquico, LCR, pus de abscesso, urina, aspirados de medula óssea e de gânglios, fragmentos de tecidos, com grande sensibilidade. No LCR, a microscopia é positiva quando há 10³ ou 10⁴ UFC/ml de células fúngicas, não sendo preditora de evolução. O exame do líquido através da tinta Nanquim demonstra, em contraste negativo, as leveduras encapsuladas com uma sensibilidade em torno de 80%, especialmente nos pacientes com aids, e em torno de 50% dos pacientes não infectados pelo HIV. A centrifugação do LCR por 10 minutos aumenta a sensibilidade.¹⁴

Figura 5 – Levedura encapsulada vista na preparação da tinta Nanquim do líquido cefalorraquidiano em um paciente com meningite criptocócica



Fonte: NESSER et al., 2011.

3.7.2 Cultura do *Cryptococcus* spp.

O gênero *Cryptococcus* pode ser cultivado prontamente a partir de amostras biológicas, como LCR, fluido corporal, expectoração e biópsia da pele, em meios de cultura fúngicos e bacterianos de rotina. Em adultos com meningite criptocócica associada ao HIV, o LCR e as hemoculturas são positivos em até 90% e 70% dos pacientes, respectivamente.

As colônias são geralmente observadas em placas de ágar *Sabouraud* - glicose após 48 a 72 horas de incubação a 30 - 35 °C denominada de temperatura ambiental (T.A.) em condições aeróbicas e aparecerão como colônias opacas, branco a creme que podem se tornar alaranjadas ou marrons após incubação prolongada.

A aparência mucoide da colônia está relacionada ao tamanho da cápsula ao redor das leveduras. Apesar do crescimento relativamente rápido para a maioria das cepas, as culturas devem ser mantidas por até 4 semanas, particularmente para pacientes que estão em tratamento antifúngico.¹⁶

Figura 6 – Características coloniais do *Cryptococcus* spp.



Fonte: NESSER et al., 2011.

3.7.3 Citologia e histopatologia

Em relação à citologia e histopatologia o *Cryptococcus* pode ser identificado pela coloração histológica de tecidos do pulmão, pele, medula óssea, cérebro e outros órgãos. O organismo é observado como uma levedura que se reproduz por brotamentos de base estreita. A levedura é melhor identificada por manchas especiais que rotulam a cápsula de polissacarídeo, incluindo manchas de mucicarmina, ácido periódico de Schiff e azul de Alcian. A mancha de Fontana-Masson identifica melanina na parede celular do fungo. Outras manchas de fungos, como o Calcofluor, que liga a quitina fúngica, ou a prata da metenamina Gomori, que mancha a parede celular dos fungos, também são usadas para identificar o organismo a partir de amostras clínicas.^{4, 17}

3.7.4 Sorologia

O diagnóstico de criptococose melhorou significativamente com o desenvolvimento de testes sorológicos para o antígeno capsular polissacarídeo criptocócico (CrAg), que é produzido durante a infecção.¹⁸

A detecção do CrAg de *Cryptococcus* spp. no soro, urina e no líquido cefalorraquidiano tem sido bastante utilizada, sendo um dos principais testes sorológicos realizados na rotina micológica. A detecção desse antígeno envolve diferentes técnicas – Imunoensaio Enzimático (EIA), Aglutinação de partículas de Látex (LA) e Imunocromatografia por Lateral-Flow-Assay (CrAg LFA). O LA utiliza partículas de látex revestidas com anticorpos policlonais para a cápsula criptocócica. A sensibilidade e a especificidade desses testes de aglutinação para CrAg encontram-se entre 93-100% e 93-98%, respectivamente. A detecção de antígeno capsular polissacarídeo de *Cryptococcus* pela aglutinação do látex, pode ser realizada no sangue, urina, lavado brônquico alveolar e no LCR. No entanto, na prática, a detecção de antígeno é mais comumente realizada em amostras de LCR e soro.

Os resultados da pesquisa de CrAg são positivos no LCR e soro em mais de 90% dos pacientes com meningite criptocócica, já em infecções fora do SNC fornecem menor positividade do teste. A pesquisa de antígeno trata-se de teste acurado, simples, rápido e disponível no comércio. Títulos de 1:4 no LA sugerem fortemente que a infecção por *Cryptococcus* e títulos superiores a 8 indicam doença em atividade. A sensibilidade chega a 90% em pacientes com Aids, pois em geral possuem títulos elevados.

Os testes de ELISA foram desenvolvidos para detecção tanto de antígenos como de anticorpos. O teste de ELISA detecta antígenos em títulos mais baixos e mais precocemente na infecção criptocócica. No entanto, o teste é mais demorado. Os anticorpos em geral, não estão presentes durante a infecção ativa e podem aparecer durante o tratamento e com a recuperação do paciente. Atualmente foi desenvolvido um ensaio imunocromatográfico para pesquisa de CrAg no soro, urina e LCR, conhecido como Lateral-FlowImmunoassay (CrAg LFA). O CrAg LFA é um teste altamente sensível, rápido, com baixo custo e de fácil execução, portanto, uma alternativa acessível e segura para diagnóstico de criptococose em indivíduos com suspeita de infecção por *Cryptococcus* spp.^{4, 18, 19}

3.7.5 Diagnóstico complementar

Também é importante que associado aos achados clínico-laboratoriais sejam realizados exames de imagem, como radiografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, pois os mesmos possibilitam que o clínico constate o tipo e a extensão da lesão.

11

3.7.6 Diagnóstico diferencial

Devido ao fato da criptococose apresentar sintomas clínicos semelhantes a toxoplasmose, tuberculose, meningoencefalite, sífilis, sarcoidose, histoplasmose e linfomas, recomenda-se a realização de exames clínicos e laboratoriais específicos para essas doenças para facilitar suas exclusões. ¹¹

3.8 TRATAMENTO DA CRIPTOCOCOSE

A seguir serão apresentados os antifúngicos utilizados para o tratamento e controle da Criptococose, considerando que o tratamento padrão para a meningite criptocócica em todos os pacientes, independentemente dos fatores de risco do hospedeiro, é um regime de três estágios: Indução, consolidação e manutenção. ^{4,8}

O desoxicolato de anfotericina B (AmBd) é um ótimo tratamento para infecções criptocócicas graves, incluindo meningoencefalite. Recomenda-se uma dose de indução padrão de 0,7 a 1 mg/kg/dia. A anfotericina B lipossômica (LAmB), na dose de 3-6 mg/kg/dia, tornou-se uma alternativa preferida com resultados semelhantes e menos nefrotoxicidade, ideal para indução primária em pacientes com risco de disfunção renal.

A 5-flucitosina (5-FC) é usada combinada com AmBd como terapia de primeira linha na meningite criptocócica ou criptococose pulmonar grave na dose de 100 mg/kg/dia. Essa combinação representa o regime fungicida mais potente, com esterilização mais rápida no LCR e está associada a menor mortalidade e ao menor número de recidivas. Infelizmente, ainda não existem estudos comparativos com o 5-FC combinado com formulações lipídicas de anfotericina B em oposição ao AmBd. ⁴

Na América Latina, devido à indisponibilidade do 5-FC e ao alto custo das preparações de LAmB, um regime alternativo é recomendado pelas Diretrizes da Sociedade de Doenças Infecciosas (IDSA) para países com recursos limitados, com um bom nível de evidência

(AI), consiste em AmBd 0,7 mg/kg/dia associado ao Fluconazol (FCZ) 800 mg/dia para a fase de indução de duas semanas; seguido de FCZ 800 mg/dia durante oito semanas para a fase de consolidação. Um esquema alternativo para a fase de indução é o uso de AmBd sozinho, em uma dose maior que 1 mg/kg/dia.^{20, 21}

A monoterapia com fluconazol para meningite não é recomendada para indução, devido ao insucesso e taxas de recaída mais altas, bem como taxas de resistência aumentadas na recaída. No entanto, em áreas sem acesso ao AmBd, devem ser iniciadas doses altas (≥ 1200 mg/dia) de fluconazol.^{4, 22}

3.8.1 Tratamento em pacientes imunodeprimidos

Em pacientes infectados pelo HIV, o tratamento inicial de indução geralmente começa com terapia combinada, conforme descrito anteriormente, seguido pelo tratamento de consolidação com fluconazol (400-800 mg/dia) por 8 semanas em pacientes que demonstraram resposta favorável. Após a consolidação, a supressão a longo prazo é iniciada com fluconazol oral (200-400 mg/dia). Essa abordagem reduziu as taxas de recaída de aproximadamente 40% para menos de 5% em pacientes gravemente imunossuprimidos.^{4, 21, 23, 24}

A profilaxia secundária é interrompida após 1 a 2 anos de terapia antifúngica em pacientes que respondem à TARV com um aumento na contagem de células CD4 + para mais de 100 células/ μ L e uma diminuição da carga viral do HIV para níveis indetectáveis por pelo menos 3 meses. Atualmente, recomenda-se retardar o início da TARV em pacientes com meningite criptocócica por um período mínimo de 4 semanas após o início da terapia antifúngica. Observou-se uma melhora na sobrevida em pacientes com meningite criptocócica nos quais o início da TARV foi adiado após o diagnóstico, em comparação com a TARV imediata (dentro de 1 a 2 semanas).^{4, 21, 23, 25}

Os pacientes receptores de transplante de órgãos com infecção criptocócica no SNC são tratados de maneira semelhante aos pacientes infectados pelo HIV, embora haja uma preferência pela LamBd para limitar a nefrotoxicidade. Um curso mais longo de terapia de indução é indicado se as culturas do LCR permanecerem positivas em 2 semanas, devido a um aumento da mortalidade em 6 meses.

As taxas de recaída entre os receptores de transplante de órgãos são menores do que na doença associada ao HIV, de modo que um curso mais curto de terapia de manutenção pode

ser seguido após a consolidação padrão, mas geralmente esses pacientes são tratados por 1 ano.^{4, 24, 26, 27}

3.8.2 Tratamento nos pacientes imunocompetentes

Para esse grupo de pacientes, há recomendações para terapia de indução mais longa (≥ 4 semanas) em pacientes com piores prognósticos da doença. No entanto, em pacientes com bons fatores prognósticos e excelente resposta de indução antifúngica, a terapia de indução de 2 semanas pode ser bem-sucedida. A terapia deve ser estendida ainda mais se o 5-FC não for incluído (ou houver exposição limitada a esse medicamento) no regime de indução. Recomendações para consolidação e manutenção são paralelas às dos pacientes infectados pelo HIV e refletem altas taxas de recaída (30%) no primeiro ano antes da introdução de estratégias antifúngicas de consolidação e manutenção. Critérios para interromper o tratamento nesses pacientes incluem resolução dos sintomas e pelo menos 1 ano de terapia antifúngica supressora.⁴

3.8.3 Tratamento para o gerenciamento da pressão intracraniana

A hipertensão intracraniana (HIC) corresponde à carga fúngica do LCR, potencialmente mediada pela obstrução da saída do LCR por formas de levedura agrupadas, mesmo durante o tratamento precoce, e está associada ao aumento da morbimortalidade. O manejo da HIC, juntamente com a otimização da terapia antifúngica é extremamente importante na meningoencefalite criptocócica. Se houver déficits neurológicos focais, a imagem intracraniana deve ser realizada antes da punção lombar. As opções de tratamento para o gerenciamento da pressão intracraniana agudamente elevada incluem punções lombares repetidas (diariamente até que a pressão e os sintomas sejam estáveis por >2 dias), inserção do dreno lombar, ventriculostomia ou derivação ventriculoperitoneal, se ocorrer hidrocefalia obstrutiva. A consulta neurocirúrgica precoce tem sido recomendada em casos de meningoencefalite devido a *C. gattii*, onde a inflamação do SNC é frequentemente grave. O uso corticosteróides (a menos que haja suspeita de IRIS ou em casos de infecção grave por *C. gattii*), manitol e acetazolamida geralmente não são recomendados. Se a colocação do shunt for necessária, a esterilização do LCR não é necessária antes da inserção, o que pode ser realizado após o início da terapia antifúngica apropriada.⁴

3.8.4 Tratamento na infecção persistente e recidivada

Tratando-se de infecção persistente e recidivada, a doença foi definida como culturas positivas no LCR após 1 mês de terapia antifúngica, enquanto a recidiva requer novos sinais e sintomas clínicos e culturas positivas após melhora inicial e esterilização por fungos. Marcadores substitutos, incluindo parâmetros bioquímicos, coloração com tinta nanquim e títulos de antígeno criptocócico, são insuficientes para definir a recidiva ou alterar a terapia antifúngica.

As recomendações gerais para o manejo nesses casos persistentes ou recidivados incluem a retomada da terapia de indução, geralmente por um período mais longo e com doses aumentadas, se toleráveis, e a realização de testes comparativos de suscetibilidade a antifúngicos.^{3,4}

3.8.5 Tratamento da criptococose não meníngea

A criptococose não meníngea pode ocorrer em pacientes imunocompetentes ou em imunossuprimidos. Nos imunocompetentes, a colonização das vias aéreas apresenta baixo risco de doença invasiva e o tratamento pode ser adiado. Na maioria dos casos o tratamento é realizado com o fluconazol, nos quais o *Cryptococcus* está isolado. Em pacientes imunossuprimidos com criptococose pulmonar isolada o tratamento é recomendado para evitar a disseminação e este grupo de pacientes deve ser avaliado quanto a doenças sistêmicas para otimizar o tratamento. Nos pacientes em que a criptococemia é identificada, no qual os sintomas são graves ou o exame do LCR revela envolvimento assintomático do SNC, recomenda-se o tratamento da meningite criptocócica.^{21,24}

Os criptocomas cerebrais podem ser tratados com terapia antifúngica prolongada sem a necessidade de remoção cirúrgica, a não ser que seja identificado massa ou obstrução. Recomenda-se uma fase de indução mais longa com AmBd e 5-FC, seguida de 6 a 18 meses de terapia de consolidação com fluconazol (400 – 800 mg/ dia).^{4,21}

3.9 TRIAGEM E PROFILAXIA

A profilaxia com fluconazol demonstrou ser eficaz na prevenção de criptococose em pacientes com AIDS avançada em áreas endêmicas; no entanto, a profilaxia universal é relativamente ineficaz em termos de custo, não oferece um benefício de sobrevida e pode

aumentar o aparecimento de cepas resistentes ao medicamento.^{20, 23}

Dado que a mortalidade por meningite criptocócica permanece alta, estratégias alternativas de gerenciamento foram avaliadas e implementadas em ambientes com recursos limitados, especificamente uma abordagem de "triagem e tratamento" usando o teste de antígeno criptocócico sérico (CrAg) seguido de terapia preventiva com fluconazol em pacientes positivos para CrAg. O CrAg é um marcador precoce da doença criptocócica e é altamente preditivo de meningite criptocócica. Essa abordagem está associada a uma menor incidência de meningite criptocócica e melhora da sobrevivência entre pacientes com doença avançada pelo HIV e foi implementada com sucesso em vários ambientes com recursos limitados.⁴

A Organização Mundial da Saúde agora recomenda a implementação de triagem de CrAg e terapia preventiva com fluconazol em adultos sem TARV, com uma contagem de CD4 inferior a 100 células/mm³ antes de iniciar a TARV em situações endêmicas. A triagem de rotina para infecção criptocócica e/ou profilaxia não é recomendada em receptores de transplante de órgão sólido, mesmo quando a imunossupressão é aumentada em pacientes com infecção tratada previamente.^{4, 21, 24}

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as observações da literatura pode-se considerar que:

O *C. neoformans* é onipresente no meio ambiente e a exposição é muito comum, embora a doença clinicamente aparente seja rara, exceto em pacientes com comprometimento imunológico. O HIV/AIDS é a condição predisponente mais comum para a doença criptocócica disseminada, mas a doença também ocorre em pacientes com outros tipos de imunodeficiência, inclusive devido às drogas imunossupressoras usadas no transplante de órgãos sólidos.

O *C. gattii* é mais do que um patógeno oportunista, pois abriga mecanismos distintos voltados para evadir, subverter e manipular o sistema imunológico do hospedeiro, enquanto mantém o crescimento intracelular. É provável que o *Cryptococcus gattii* tenha uma distribuição geográfica mais ampla do que a que é atualmente apreciada com base na contínua expansão de relatórios clínicos e ambientais em todo o mundo.

A prevalência de *C. gattii* foi negligenciada porque a maioria dos laboratórios clínicos não distinguiu *C. gattii* de *C. neoformans*. Devido à crescente documentação de *C. gattii* em regiões anteriormente não documentadas, diferenças observadas na sensibilidade à droga e no desfecho da doença, os clínicos devem buscar diagnósticos específicos da espécie para todos os casos que apresentam criptococose. As análises de ágar-CGB e MLST são métodos rápidos, baratos e confiáveis de distinguir *C. gattii* de *C. neoformans* e devem ser incorporadas nos procedimentos de testes clínicos padrão para criptococose

Observa-se, portanto, de grande importância ter a atenção dos profissionais da saúde voltada para a incidência e a gravidade de infecções micóticas, como a criptococose, através de um diagnóstico precoce, para um melhor prognóstico para os pacientes, visando prevenir a infecção ou submeter a um tratamento correto e adequado à doença fúngica.

REFERÊNCIAS

1. Moraes RG; Leite IC; Goular EG. Parasitologia e Micologia humana 5.ed. Guanabara; 2008.
2. Firacative C, Lizarazo J, Zaragoza MTI, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018 Apr 5; 113(7): e170554. PubMed; PMID 29641639.
3. May RC, Stone NRH, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2016 Feb; 14(2): 106–117. PubMed; PMID: 26685750.
4. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016 Mar; 30(1): 179–206. PubMed; PMID: 26897067.
5. Queiroz JPAF, Sousa FDN, Lage RA, Izael MA, Santos AG. Criptococose - uma revisão bibliográfica. *Acta veterinaria brasílica*, v. 2, n. 2, p. 32-38, 2008.
6. Cuomo CA, Rhodes J, Desjardins CA. Advances in Cryptococcus genomics: insights into the evolution of pathogenesis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2018; 113(7): e170473. PubMed; PMID: 29513784.
7. Rohatgi S, Pirofski L. Host immunity to Cryptococcus neoformans. *Future Microbiol*. 2015; 10(4): 565–581. PubMed; PMID: 25865194.
8. Gibson JF, Johnston SA. Immunity to Cryptococcus neoformans and *C. gattii* during cryptococcosis. *Fungal Genet Biol*. 2015 May; 78: 76–86. PubMed; PMID: 25498576.
9. Springer DJ, Phadke S, Billmyre B, Heitman J. Cryptococcus gattii, no longer an accidental pathogen? *Curr Fungal Infect Rep*. 2012 Dec; 6(4): 245–256. PubMed; PMID: 23243480.
10. Zaragoza O, Rodrigues ML, Jesus M, Frases S, Dadachova E, Casadevall A. The capsule of the fungal pathogen Cryptococcus neoformans. *Adv Appl Microbiol*. 2009; 68: 133–216. doi: 10.1016/S0065-2164(09)01204-0. PubMed; PMID: 19426855
11. Zaragoza O. Basic principles of the virulence of Cryptococcus. *Virulence*. 2019 May 23. PubMed; PMID: 31119976
12. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, Denning DW, Loyse A, Boulware DR. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017 Aug; 17(8): 873–881. PubMed; PMID: 28483415.
13. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Bolso: Doenças Infecciosas e Parasitárias. Brasília-DF, 2010.

14. Kon AS, Grumach AS, Colombo AL, Penalva ACO, et al. CONSENSO EM CRIPTOCOCOSE. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41(5):524-544, set-out, 2008.
15. Diamond RD, Bennett JE. Fatores prognósticos na meningite criptocócica. Um estudo em 111 casos. *Ann Intern Med.* 1974; 80: 176-81
16. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. Volume 2013, Artigo ID 471363, 22 páginas.
17. Shibuya K, Coulson WF, Wollman JS, et al. Histopathology of cryptococcosis and other fungal infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Infect Dis.* 2001; 5: 78-85.
18. Williams D, Kiiza T., Kwizera R. et al. Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. *Clin Infect Dis.* 2015.
19. Machado HAS. Mestrado em medicina tropical: prevalência do antígeno criptocócico utilizando lateral flow assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS. Ministério da saúde. Fundação Oswaldo Cruz/PI. Instituto Oswaldo Cruz. Teresina/PI. Novembro/2015.
20. Moretti ML, Resende MR, MS de Lazéra, Colombo AL, Shikanai-Yasuda MA. Consenso em criptococose - 2008. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008;
21. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 50 (3): 291-322.
22. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 2009;
23. Van der Horst CM, Saag MS, Cloud GA, et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with the acquired immunodeficiency syndrome. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group and AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med.* 1997; 337: 15–21.
24. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with cryptococcus neoformans infection. *Transplantação.* 2005; 80: 1033-9.
25. Bratton E, El Hussein N, Chastain C, et al. Comparison and Temporal Trends of Three Groups with Cryptococcosis: HIV-Infected, Solid Organ Transplant, and HIV-Negative/Non-Transplant. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e43582.
26. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early Antiretroviral Therapy Reduces AIDS Progression/Death in Individuals with Acute Opportunistic Infections: A Multicenter Randomized Strategy Trial. *PLoS One.* 2009; 4(5): e5575. [PubMed](#).

27. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med*. 2011; 365 (16): 1492. [PubMed](#).
28. Gary M Cox, MD John R Perfect, MD. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of *Cryptococcus neoformans* meningoencephalitis in HIV-infected patients. Jun 14, 2018.