

***Cryptococcus* spp. em Pacientes com HIV/SIDA: Revisão da Literatura**

***Cryptococcus* spp. in Patients with HIV/AIDS: Literature Review**

Railane Letícia Gomes Almeida^a; Eleuza Rodrigues Machado^{ab}

^aFaculdade Anhanguera de Brasília, DF, Brasil

^bUniversidade de Brasília, DF, Brasil

Resumo

Cryptococcus spp. é considerado o terceiro agente oportunista em paciente com HIV/SIDA. Objetivo: Revisar dados da literatura sobre o agente etiológico da criptococose, fatores de risco, manifestações clínicas e sintomas, diagnóstico, meios de cultivos, e o tratamento do *Cryptococcus* spp. especialmente em pacientes portadores de HIV/SIDA. Metodologia: As bases consultadas para seleção dos artigos científicos foram MEDLINE, LILACS, SCIELO, PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde do Ministério da Saúde, Google Acadêmicos e livros, no período de 2000 a 2013. Resultados: Entraram na revisão dois livros e 70 artigos relacionados com o tema. Conclusões: A criptococose é uma doença fúngica de importância na saúde pública, especialmente em pacientes imunodeprimidos. Portanto, é importante que medidas sanitárias e políticas públicas sejam adotadas para o controle de pombos nos centros urbanos para evitar contaminação de pessoas, e reduza a infecções em portadores de HIV/SIDA.

Palavras-chave: *Cryptococcus* spp. Criptococose. HIV/SIDA.

Abstract

Cryptococcus spp. is the third most opportunistic agent in HIV/AIDS patients. The objective of the present research was to review the literature pertaining to risk factors, clinical signs and symptoms, diagnosis, culture media, and treatment of *Cryptococcus* spp. as an etiological agent, especially in patients with HIV / AIDS. Methodology: The following databases were reviewed: MEDLINE, LILACS, SciELO, PubMed, Virtual Health Library of the Brazilian Ministry of Health, Google and academic books, during the period from 2000 to 2013. Results: A total of two books and 70 articles related to the topic were analyzed. Conclusions: Cryptococcosis is a fungal disease of importance in public health, especially in immunocompromised patients. For this reason it is important that public health measures and policies be adopted to control pigeons, carriers of the disease, in urban areas, thus preventing human contamination and reducing infections in patients with HIV.

Keywords: *Cryptococcus* spp. Cryptococcosis. HIV/AIDS.

1 Introdução

A criptococose é uma doença fúngica e oportunista (QUEIROZ *et al.*, 2008; CHAYA *et al.*, 2013), causada pelo fungo da classe Blastomycetes e família Cryptococcaceae. O gênero *Cryptococcus* apresenta duas espécies patogênicas: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (CONTIN *et al.*, 2011; CHAYA *et al.*, 2013; LEONGSON *et al.*, 2013).

Antigamente o *Cryptococcus* spp. era considerado um agente de pouca importância clínica, porém, atualmente essa doença tem ganhado importância por causar micoses sistêmicas. Tal importância só foi observada após surgimento e descoberta do Vírus da Imunodeficiência Adquirida (HIV), na década de 80. Assim, os principais grupos de risco para infecção e desenvolvimento da criptococose são pacientes imunodeprimidos, especialmente os portadores de HIV/SIDA (ANVISA, 2004; MOREIRA *et al.*, 2006; LEONGSON *et al.*, 2013).

No ambiente natural urbano o *C. neoformans* var. *neoformans* pode ser encontrado em excretas de aves, principalmente pombos, sendo assim considerado um agente cosmopolita e oportunista. No homem, é encontrado

frequentemente nos líquidos biológicos, na urina e no sangue, causando grande mortalidade e morbidade, devido acometer pessoas imunodebilitadas (PASCHOAL *et al.*, 2007; SILVA, CAPUANO, 2008; LITVINTSEVA *et al.*, 2012). Comumente o *C. neoformans* var. *gattii* é observado no ambiente rural, na floração dos eucaliptos, ocos e troncos de árvores. Nesse ambiente pode acometer indivíduos saudáveis (CHANG *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2012; LEONGSON *et al.*, 2013). Nesse caso, o fungo se instala nos pulmões, podendo ser evidenciando no escarro. As duas variações de *Cryptococcus* têm afinidade e tropismo pelo o sistema nervoso central (FILIÚ *et al.*, 2002; CONTIN *et al.*, 2011; NIGAM *et al.*, 2012).

Até o momento cinco sorotipos do *Cryptococcus neoformans* foram descritos, sendo eles A, B, C, D e AD. O sorotipo A que corresponde à variedade *grubii* foi descrita recentemente (PEDROSO *et al.*, 2007; QUEIROZ *et al.*, 2008). Porém, os sorotipos A, D e AD são da variedade *neoformans* (PEDROSO *et al.*, 2007), enquanto que os sorotipos B e C são da variação *gattii* (BARRETO DE OLIVEIRA *et al.*, 2004). Os sorotipos A e D são os principais agentes infectantes encontrados em pessoas imunodeprimidas, sendo cerca de 90% pertencentes à

variante *neoformans*, a variedade *gattii* é prevalente em regiões tropicais e subtropicais, enquanto que *C. neoformans* var. *neoformans* apresenta distribuição mundial (MOREIRA *et al.*, 2006; QUEIROZ *et al.*, 2008).

A infecção do indivíduo ocorre pela inalação de esporos ou de leveduras secas do *Cryptococcus*. Esse fungo é dimorfo e encapsulado por polissacarídeos. As manifestações clínicas da doença nos pacientes variam de acordo com o estado imunológico desse indivíduo, podendo apresentar disseminação hematogênica ou linfática (SOUZA *et al.*, 2006; BALTASAR; RIBEIRO, 2008), que se não diagnosticada e tratada adequadamente pode levar o indivíduo a óbito (NIGAM *et al.*, 2012).

Dados da literatura revelam que a criptococose é a micose sistêmica mais frequente em pacientes com HIV, e está relacionada com elevado número de óbitos. Nesses pacientes com HIV/SIDA, o fungo induz o desenvolvimento de meningite, com mortalidade variável de 10% a 73% dos casos positivos (LEIMANN; KOIFMAN, 2008; RIBEIRO *et al.*, 2009; BUTLER *et al.*, 2012).

O diagnóstico da criptococose é simples, devido ao fungo possuir estruturas características e de fácil visualização microscópica, usando a coloração com tinta de nanquim, ou seja, tinta da China. As estruturas comuns do *Cryptococcus neoformans* que permitem a identificação são cápsulas de formas regulares e arredondadas com brotamentos únicos ou múltiplos, com ausência de hifas ou pseudo-hifas (MORETTI *et al.*, 2008; CONTIN *et al.*, 2011).

Os materiais biológicos usados para o diagnóstico são: o líquido, urina, escarro, amostras de tecidos e de secreções (PEDROSO; CANDIDO, 2006; PANTOJA; SILVEIRA; SILVA, 2009; CONTIN *et al.*, 2011).

Nos pacientes assintomáticos é muito importante a confirmação da infecção por *Cryptococcus*, antes de iniciar o tratamento. É indispensável à associação entre dados clínicos e resultados laboratoriais, somente após exames confirmatórios com o encontro do fungo ou de reações sorológicas positivas antígenos-anticorpos específicos para *Cryptococcus* spp deverá iniciar o tratamento (MORETTI *et al.*, 2008; TROPE *et al.*, 2008).

No tratamento de infecções cutâneas e pulmonares são administrados os medicamentos, fluconazol e itraconazol (SAAG *et al.*, 2000; LACAZ *et al.*, 2002; YOO *et al.*, 2011). Nos casos de disseminação dessa micose é necessário o uso de Anfotericina B sozinha ou em associação com 5-flucitosina (QUEIROZ *et al.*, 2008; PATEL *et al.*, 2010; YOO *et al.*, 2011).

Pacientes co-infectados com *Cryptococcus neoformans* e o vírus HIV/SIDA vão a óbito com frequência, sendo o índice elevado mundialmente. Para que haja redução da mortalidade é necessário que a população conheça essa doença fúngica e seja informada sobre os agentes etiológicos da criptococose, das formas de infecção, do habitat natural desse fungo, sobre os sinais clínicos e sintomas da doença, as formas de

prevenção e principalmente da necessidade do tratamento específico e precoce. Assim, por essa revisão da literatura foi observada a importância do conhecimento da criptococose pelos profissionais da saúde e pela comunidade, visando sempre à divulgação dessa doença, para que medidas de prevenção e redução de óbitos sejam elaboradas e divulgadas pelos agentes de saúde, principalmente entre os indivíduos portadores de HIV/SIDA.

No artigo foi realizada uma revisão da literatura sobre o agente etiológico da criptococose, os fatores de risco, as manifestações clínicas e sintomas da doença, o diagnóstico, os meios de cultivos usados na identificação do patógeno, e o tratamento indicado para cada paciente, enfatizando pacientes portadores de HIV/SIDA co-infectados por *Cryptococcus neoformans*.

2 Desenvolvimento

2.1 Revisão de literatura

Tratou-se de uma pesquisa de revisão bibliográfica. Foram utilizadas na escrita do artigo informações obtidas de livros impressos e artigos científicos indexados nas fontes de dados: MEDLINE, LILACS, SCIELO, PUBMED, Biblioteca Virtual da Saúde do Ministério da Saúde (BVSMS) e Google Acadêmico, publicados entre os anos de 2000 a 2013.

Os indicadores usados nas pesquisas dos artigos científicos foram: Infecções oportunistas/fúngicas; HIV/SIDA; *Cryptococcus* spp; *Cryptococcus neoformans*; epidemiologia; Criptococose.

2.1.1 Critério para inclusão e exclusão dos artigos na amostra

Nesta revisão foram incluídos artigos científicos com publicações dos últimos treze anos e um mês, no período de janeiro de 2000 a janeiro 2013, e que estavam relacionadas com infecção por HIV/SIDA, epidemiologia da doença, diagnósticos, meios de cultivos do fungo, as formas de tratamento e prevenção, infecções fúngicas, criptococose.

Foram excluídos da revisão os artigos que não estavam relacionados com o tema proposto, e que estavam fora do período estabelecido para serem usados na publicação.

2.1.2 Coleta das amostras

No período de julho a dezembro de 2012 e janeiro de 2013 foram realizadas as pesquisas e leituras dos artigos científicos publicados no período 2000 a 2013, e que estavam relacionados com o tema proposto, sobre co-infecção entre *Cryptococcus neoformans* e infecções por HIV/SIDA. Após a primeira leitura foram escolhidos os artigos relevantes sobre o tema proposto e realizado a escrita da revisão.

2.2 Retorno à comunidade acadêmica

Espera-se com essa revisão bibliográfica divulgar no meio acadêmico a doença criptococose, e mostrar a importância

dessa doença fúngica entre os pacientes portadores de HIV/SIDA. Conhecendo essa patologia os profissionais de saúde, poderão realizar educação em saúde melhorando o diagnóstico, tratamento e redução do número de óbitos de pacientes portadores de HIV/SIDA por essa infecção oportunista.

2.3 Resultados

Foram encontrados 181 artigos sobre o fungo *Cryptococcus* spp. Desses artigos, 87 estavam relacionados com a co-infecção do fungo em pacientes com HIV/SIDA. Dos 70 que entraram na revisão, quatorze estavam relacionados com o agente etiológico, treze com a epidemiologia, seis com o diagnóstico, cinco com o tratamento, dois com criptococose pulmonar, sete com a criptococose disseminada/SNC, dezesseis com a criptococose /HIV, dois criptococose cutânea, um com a criptococose ocular, dois com a criptococose prostática, um criptococose em transplantado renal, e um com criptococose palpebral.

2.3.1 Agente etiológico

Sanfelice (1895) isolou na Itália, pela primeira vez o fungo do gênero *Cryptococcus* em suco de frutas em deterioração. Porém, o primeiro caso de criptococose diagnosticado no homem ocorreu na Alemanha, e foi descrito por Busse e Buschke em 1894 (VERONESE *et al.*, 2009).

Existem aproximadamente 34 espécies do gênero *Cryptococcus*, porém o homem pode ser infectado pelo *Cryptococcus neoformans* e suas variações (PEREIRA; BARROS, 2012). *Cryptococcus neoformans* é um Basidiomiceto, em forma de levedura, que apresenta formas arredondadas e/ou ovaladas. Ele é recoberto com cápsula de polissacarídeos e seu tamanho varia de 3 a 8 µm de diâmetro (LI *et al.*, 2012; PEREIRA, BARROS; 2012). Esse fungo se reproduz de forma assexuada (CASALI *et al.*, 2001). *Cryptococcus neoformans* está dividido em três variedades: *C. neoformans* var. *neoformans*, *C. neoformans* var. *grubii*, e *C. neoformans* var. *gattii*. Cada variedade desse fungo apresenta um ou mais sorotipos, conforme descrito na Tabela 1 (ENACHE-ANGOULVANT *et al.*, 2007; QUEIROZ *et al.*, 2008; GAZZONI *et al.*, 2010; PEREIRA, BARROS; 2012).

Tabela 1: *Cryptococcus neoformans* e os sorotipos de cada uma das variedades do fungo.

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

Fonte: Almeida (2012).

A cápsula de polissacarídeos é considerada uns dos fatores de virulência, que impede os macrófagos, neutrófilos e monócitos façam fagocitose, impossibilitando a indução

de resposta imune no hospedeiro (QUEIROZ *et al.*, 2008; PEREIRA; BARROS, 2012).

A levedura é constantemente encontrada nas excretas de pombos (*Columba livia*), galinhas, árvores vivas e em decomposição, ou em ocós e troncos (FILIÚ *et al.*, 2002; LI *et al.*, 2012). No Brasil, o *C. neoformans* var. *gattii* foi isolado em árvores de regiões tropicais, como no oiti (*Moquilea tomelosa*), cássia rosa (*Cassia grandis*), ficus (*Ficus microcarpa*), entre outras (LAZÉRA *et al.*, 2000; FILIÚ *et al.*, 2002).

Nos últimos anos, dados da literatura relatam sobre a falta e as dificuldades de gestão de políticas públicas com relação à problemática de pombos conviverem no mesmo espaço geográfico com o homem nos grandes centros urbanos, pois o acúmulo de excretas em praças, monumentos públicos, edifícios e casas favorecem a proliferação de doenças oportunistas na população humana, dentre elas a criptococose (NUNES, 2003).

Pesquisas realizadas mostram que as variedades de *Cryptococcus neoformans*, variam nas diferentes áreas ambientais, epidemiologia, fenótipos e genótipos (CHANG *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2012).

No continente asiático predominam as infecções causadas por *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, sorotipo A, que infectam indivíduos imunocompetentes e imunodeprimidos em especial, apresentando altos índices de casos de co-infecção com o HIV/SIDA (PAN *et al.*, 2012).

2.3.2 Agente etiológico

Criptococose é uma doença cosmopolita, sendo a espécie *Cryptococcus neoformans* descrita em todos os continentes, porém, o *Cryptococcus gattii* foi encontrado causando infecções em diferentes países tropicais e subtropicais, no período de 1999 a 2004, especialmente em pessoas que trabalham com eucaliptos tanto nas plantações, como em importações dessa madeira da Austrália para a Ilha de Vancouver. Com a redução de portadores de HIV nos países desenvolvidos, devido o tratamento antirretroviral (TARV), também o número de casos de criptococose nesses países diminuiu. Porém, mesmo reduzindo o número de casos nos países ricos, ainda existem cerca de um milhão de pessoas que se infectam todos os anos, principalmente nos países da África (WARKENTIEN; CRUM-CIANFLONE, 2010).

Criptococose é também conhecida como torulose, blastomicose européia, e doença de Busse-Buschke. É uma micose sistêmica, oportunista e com fase subaguda ou crônica (DARZÉ *et al.*, 2000; MORETTI *et al.*, 2008).

Em um estudo realizado na Ásia mostrou que após a epidemia da SIDA, elevou-se o índice de criptococose em portadores de HIV. Assim, para cada 1.000 portadores de HIV existem cerca de 120 pessoas acometidas com criptococose, induzida pelo *C. neoformans* var. *grubii*, sorotipo A. No estudo mostraram também casos positivos para essa doença em indivíduos imunocompetentes (PAN *et al.*, 2012).

No sul da África a variedade *grubii* está associada com árvores e aves da região. Nesse local, medidas de prevenção estão sendo estudadas com intuito de evitar uma possível epidemia (LITVINTSEVA *et al.*, 2011).

No ano de 2012, foi observado aumento de casos de infecções por *C. gattii* na Europa. Para averiguar se o *C. gattii* era de fato natural da Europa ou se esse agente estaria sendo adquirido pela população em viagens ao exterior, foram investigados 40 pacientes, desses 24 (60%) tinham adquirido o fungo fora da Europa, e 16 (40%) provavelmente adquiriram dentro da Europa, pois não haviam viajado para o exterior. Assim, concluíram que as infecções desses pacientes eram crônicas, e que o fungo estava em fase de latência no organismo, só tornando sintomáticos vários anos posteriores (HAGEN *et al.*, 2012).

Pesquisadores da América do Norte estudam os meios de diagnósticos precoces da criptococose, com intuito de impedir ou minimizar possíveis surtos de infecção por *C. gattii*, por ser endêmico e o principal patógeno no noroeste e oeste da América do Norte. Procuraram aprimorar os métodos de cultura e identificar a espécie envolvida nos casos de doença. Os departamentos de Saúde Pública e os Centros de Controle e Prevenção de Doenças em Atlanta, EUA trabalharam em

parceria para obter respostas para as interrogações sobre o *C. gattii*, devido ao sorotipo B, que aparece com maior frequência clinicamente e ambientalmente em relação ao sorotipo C (DATTA *et al.*, 2009; MARR, 2012).

Os sinais e sintomas induzidos pelo *Cryptococcus neoformans* variam de acordo com o local onde a infecção se instala como mostrado na Tabela 2. O pulmão é o órgão mais acometido. Assim, do total de casos diagnosticados, 1/3 são assintomáticos, e dos 26% dos indivíduos sintomáticos, os sintomas apresentados foram febre, 54% tossiam, e 18% desses tinham escarro mucóide e sanguinolento. Dados da literatura relatam também casos de criptococose ocular, criptococose óssea ou osteoarticular, e prostatite criptocócica (PINTO-RIBEIRO *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2008; MORETTI *et al.*, 2008; CHAI; TEOH, 2012). Também, tem sido mostrado que esse fungo apresenta tropismo pelo sistema nervoso central (SNC), com acometimento das meninges (FERNANDES *et al.*, 2000; SOUZA *et al.*, 2006; BUTLER *et al.*, 2012). A criptococose é considerada a terceira causa de infecção em paciente transplantado de órgão sólido, porém, é incomum em crianças e raro seu aparecimento durante a gestação (FERNANDES *et al.*, 2000; GIANVECCHIO, 2004; QUEIROZ *et al.*, 2008; SOARES *et al.*, 2011).

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

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

Fonte: Almeida (2013).

Em vários estudos foram relatados que a próstata pode ser considerada um local reservatório de levedura do *Cryptococcus* spp. (BIVANCO; MACHADO; MARTINS, 2006). Tal fato está relacionado com recidivas presentes nos homens, e maiores dificuldades para a cura da infecção. O número de casos de criptococose no gênero masculino varia de 62,3% e 70%, e atinge pessoas principalmente na faixa de 30 a 60 anos, e portadores de HIV/SIDA (MOREIRA *et al.*, 2006; LEIMANN; KOIFMAN, 2008; WADA *et al.*, 2008; MONTEIRO *et al.*, 2011; SOARES *et al.*, 2011).

2.3.3 Fatores de risco para desenvolvimento da criptococose

Com relação aos fatores de risco para a criptococose, na pesquisa realizada na cidade de Caratinga, MG em 2011

evidenciaram a presença de *Cryptococcus neoformans* no meio ambiente presente em excretas de aves, especialmente de pombos. Os autores chamam a atenção dos riscos de contaminação do homem por esse fungo na forma de levedura e pela inalação dos esporos. Os autores ainda comentam que os principais dispersores do *C. neoformans* são os pombos criados em grande número nos centros urbanos, portanto, é necessário o estabelecimento de medidas políticas de controle dessas aves no meio urbano (REOLON; PEREZ; MEZZARI, 2004; CAMPOS; BARONI, 2010; CONTIN *et al.*, 2011).

A infecção por *Cryptococcus* pode ser adquirida por quaisquer indivíduos saudáveis ou não, porém, as pessoas mais suscetíveis a criptococose são os portadores de HIV/

SIDA. No estudo realizado em 2006, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, os autores mostraram que vários grupos de pacientes que possuem sistema imune comprometido podem adquirir esse fungo, mas os índices variam entre os tipos de infecções. Assim, de 96 pacientes participantes do estudo, os mais acometidos foram os portadores de SIDA (81,3%), seguidos dos pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico (4,2%), indivíduos com neoplasias (2,1%), cirrose hepática (1%), insuficiência renal crônica (1%). Do total de pacientes examinados 9,4% não tinham fatores de risco, e 1% dos casos, os dados eram desconhecidos (MOREIRA *et al.*, 2006).

O etilismo é um fator de risco em pacientes com HIV/SIDA co-infectados por fungos, sendo responsáveis por casos de óbito. Os altos índices de óbito estão relacionados a fatores como: o tipo de tratamento destinado a criptococose sistêmica, o tratamento antirretroviral, o elevado custo das drogas usadas pelo paciente, à alta toxicidade e dos efeitos colaterais dos medicamentos (LEIMANN; KOIFMAN, 2008; RIBEIRO *et al.*, 2009).

Além dos pacientes com HIV/SIDA, casos de criptococose foram descritos em pacientes com Diabetes mellitus, leucemia, linfoma, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, transplantados, doença de Hodgkin, e em uso de terapias imunossupressoras (DARZÉ *et al.*, 2000; FILIÚ *et al.*, 2002; LINDENBERG *et al.*, 2008; CONTIN *et al.*, 2011).

2.3.4 Diagnóstico e meios de cultivo

Para a realização do diagnóstico correto da criptococose é importante que os profissionais trabalhem e se comuniquem constantemente sobre a suspeita dessa doença. A falta de interação entre os profissionais pode ocasionar falhas pré-analíticas, analíticas e pós-analíticas, ocasionando erros como dados incompletos, coleta inadequada do material a ser analisado, armazenamento, transporte impróprio, processamento inadequado na pesquisa do agente etiológico e na pesquisa da resposta do hospedeiro (XAVIER; OLIVEIRA; SEVERO, 2009).

Na pesquisa do *Cryptococcus* spp usando exame direto, usam-se amostra do líquido, urina, escarro, aspirado da medula óssea, gânglios, e fragmentos de tecidos. Nesses materiais a coloração indicada é a nanquim, permitindo a visualização de estruturas arredondadas germinantes e com cápsula (MORETTI *et al.*, 2008; FRIEDMAN; KONGTHAVONSAKUL; OBERDORFER, 2012). No diagnóstico direto são usados com frequência quatro testes: Exame micológico direto e cultivo com encontro de formas evolutivas características do fungo, exames para detecção de antígenos como prova do látex e ELISA sanduíche GM-D glucana, e para a detecção do DNA fúngico a reação de cadeia da polimerase. Também, é utilizado o exame histopatológico cujos cortes são corados pelo Grocott, Mucicarmin de Mayer, ou Fontana-Masson (XAVIER; OLIVEIRA; SEVERO, 2009).

No exame direto as amostras são preparadas com tinta nanquim, tinta da China, ou nigrosina, evidenciando a cápsula polissacarídica, leveduras redondas ou ovaladas com brotamentos únicos, podendo apresentar brotamentos múltiplos. 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 as amostras de urina e líquido, devem ser centrifugadas antes da leitura do sedimento (PEDROSO; CANDIDO, 2006), para concentrar as formas evolutivas do fungo.

O meio de cultivo mais utilizado para identificação do *Cryptococcus* spp. é o Ágar Sabouraud-dextrose, no qual a amostra inoculada é observada entre dois dias e três dias após a incubação a 30 °C e 35 °C, no qual são observadas as colônias de coloração creme e mucoides (PINTO JUNIOR *et al.*, 2006; PEDROSO *et al.*, 2007; SEVERO; GAZZONI; SEVERO, 2009). No Ágar Níger as colônias se apresentam na coloração marrom, devido ao meio conter substratos fenólicos apresentando atividade fenoloxidase (FERNANDES *et al.*, 2000).

A diferenciação bioquímica das variedades *gattii* e *neoformans* é determinada no meio L-canavanina-glicina-azul de bromotimol (CGB), o grupo do sorotipo B e C, cresce no meio canavanina, utilizando a glicina apresentando coloração azul cobalto no meio, enquanto os sorotipos A, D e AD não altera a coloração do meio (TRABULSI; ALTERTHUM, 2004).

A confirmação pode ser dada também, usando o Ágar uréia, sendo uma alçada da amostra inoculada em ágar inclinado, e incubada a 30 °C durante sete dias (CONTIN *et al.*, 2011). Antes da inoculação o meio apresenta cor amarela e incolor. Se o meio tornar-se rosa durante ou após os sete dias, significa que houve a hidrólise da ureia, confirmando assim a positividade para *C. neoformans* (GOMES *et al.*, 2010; NIGAM *et al.*, 2012).

Para o diagnóstico indireto existem três testes comumente utilizados e recomendados: exame de imagem como Raios-X e tomografia computadorizada. Nas pesquisas de anticorpos usam a imunodifusão, ELISA e o exame histopatológico corado pela Hematoxilina & Eosina (XAVIER; OLIVEIRA; SEVERO, 2009).

Devido à falta de especificidade das manifestações clínicas na neurocriptococose, o diagnóstico tardio permite a evolução da doença para óbito. Os exames clínicos e laboratoriais da neurocriptococose consistem no exame do líquido cefalorraquidiano (LCR). A pesquisa do fungo em exames de cultura geralmente é de longa duração, portanto, não indicado para essa modalidade da doença, sendo recomendada a pesquisa de antígenos no soro ou LCR, por ter sensibilidade de 99%, quando é usado o teste de aglutinação em partícula de látex (PINTO, 2010).

2.3.5 Tratamento da criptococose

Os antifúngicos utilizados para o tratamento de infecções por *Cryptococcus neoformans* são o itraconazol, fluconazol, voriconazol, Anfotericina B, e a 5-flucitosina (MARTINEZ, 2006; CICHON *et al.*, 2011).

O tratamento é iniciado assim que se confirma a criptococose, sendo dividida e caracterizada pelos pesquisadores em três fases: fase de indução, consolidação e de manutenção (SAAG *et al.*, 2000). A fase de indução compreende um período aproximado de seis a doze meses para infecção pulmonar, e de duas a dez semanas para 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 da fase de consolidação para a fase de manutenção (PAPPALARDO; MELHEM, 2003).

Os azólicos fluconazol, itraconazol e o voriconazol não são indicados pelos pesquisadores como tratamento inicial em pacientes com HIV com disseminação (SAAG *et al.*, 2000). A anfotericina B lipossomal é indicada para transplantados renais e pacientes que tenham a função renal debilitada, devido possuir menos toxicidade (FILIPPIN; SOUZA, 2006).

A terapêutica para a criptococose pulmonar é iniciada com o uso oral de fluconazol ou itraconazol de 200 a 400 mg/dia/via oral, por um período de três a dose meses, que é o tempo determinado para obter-se uma boa resposta de cura para o paciente. A escolha da anfotericina B ocorre quando o paciente não responde ao tratamento com o fluconazol, ou quando o quadro clínico evolui para uma micose disseminada e meningocócica (BARBOSA *et al.*, 2006; MORETTI *et al.*, 2008).

A fase de indução na neurocriptococose é iniciada com anfotericina B, na dose de 0,7 a 1 mg/Kg/dia associada com 5-fluocitosina 100 mg/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-flutossina apresentam melhora significativa quando comparado com outros pacientes que iniciam o tratamento com anfotericina B associada ao fluconazol, ou com a terapia composta por três antifúngicos (MOFENSON *et al.*, 2009).

Quando o fungo não é encontrado presente no LCR, na segunda semana do tratamento primário, a fase de consolidação é iniciada com fluconazol 400 mg/dia/via oral (VO) por um período de dez semanas. Após esse tempo, com a melhora do quadro clínico do paciente a dosagem desse medicamento é reduzida para 200 mg/dia/VO (SAAG *et al.*, 2000). A manutenção do tratamento dura entre doze meses a vinte e quatro meses. Nos pacientes que apresentarem CD4⁺ > 100 a 200 células/mm³ tratamento é mantido por mais seis meses. Quando o paciente estiver realizando o tratamento antirretroviral é recomendada a suspensão da manutenção, porém, naqueles pacientes que tem o número de células

CD4⁺ < 100 células/mm³, a manutenção deve ser reiniciada (VIBHAGOOD *et al.*, 2003; BERSON *et al.*, 2004).

2.3.6 Criptococose em pacientes com HIV/ SIDA

A criptococose em pacientes com HIV/SIDA tem aumentado nos últimas décadas. Em todos os continentes muitos casos mostrando a co-infecção entre essas doenças têm sido diagnosticado e descrito na literatura. Esse fato mostra a importância de se conhecer bem as áreas endêmicas para o *Cryptococcus* spp. pelos profissionais da saúde, para que possam realizar um diagnóstico confirmatório dos casos suspeitos e realizarem o tratamento precoce desses pacientes.

Em 2012, foi realizado um estudo no norte da Índia, onde os autores relataram que a maioria dos casos de meningite criptocócica pode ser uma das manifestações de apresentação da SIDA, principalmente em países em desenvolvimento. No estudo mostraram uma incidência 12,9% dessa infecção em portadores de HIV (NIGAM *et al.*, 2012).

Na pesquisa desenvolvida na capital de Camarões averiguaram a prevalência de co-infecção entre pacientes com HIV/ SIDA e *C. neoformans* em 105 pacientes que apresentavam sintomas de criptococose. Do total de indivíduos examinados, 40 (66,66%) eram homens e 14 deles estavam positivos. Das 65 (33,33%) mulheres estudadas, sete estavam com criptococose. No estudo mostraram uma prevalência de 7,14% da doença. Também, os autores chamaram atenção e recomendam que a investigação da criptococose seja rotineira em pacientes com HIV/SIDA (DZOYEM *et al.*, 2012).

Em 2009, no estudo realizado por PARK e colaboradores mostraram que a incidência anual da meningite por *Cryptococcus* no mundo em pacientes com HIV/SIDA, varia entre as diferentes áreas do mundo, sendo o local mais crítico a África Subsaariana com 720.000 casos, seguido de América do Norte/Sul e Caribe com 70.000 casos, 133.600 casos na Ásia Leste/ Sul e Sudeste, na Europa e Ásia Central 27.700 casos, e na África do norte e Oriente Médio houve 6.500 casos (PARK *et al.*, 2009).

Segundo a literatura é muito importante que pacientes com HIV/SIDA co-infectados com *Cryptococcus* spp., tanto pulmonar como no sistema nervoso central, ou cutâneo recebam tratamento adequado, específico, e direcionado para o local acometido. Os autores comentam que o diagnóstico rápido e a terapêutica com anfotericina B associada com 5-flucitosina são indispensáveis para a doença disseminada. Eles sugerem ainda que esse tratamento precisa ser administrado em todas as fases da doença: indução, consolidação e manutenção em conjunto com o tratamento antirretroviral (PERFECT *et al.*, 2010; YOO *et al.*, 2010; NIGAM *et al.* 2012).

A falta de tratamento adequado favorece as recidivas dos pacientes com a criptococose e HIV. Assim, em uma pesquisa realizada na cidade de Santiago, no Chile, foi demonstrado que na falta de anfotericina B no tratamento de pacientes

portador de HIV em criptococose cutânea, o fluconazol pode ser usado na terapêutica, mas não é adequada como terapia primária (QUIAN *et al.*, 2012).

Em outras pesquisas tem sido comentado que a falta de medicamento específico, diagnóstico e tratamento inadequados são fatores que contribuem para um prognóstico ruim desses pacientes, elevando a mortalidade e morbidade em portadores de HIV/SIDA. Nesses estudos, os autores chamam atenção para a necessidade do desenvolvimento de estratégias para o controle da criptococose no mundo, objetivando a redução dessa doença mundialmente, principalmente em países em desenvolvimento onde o número de casos é elevado (LIU; PERLIN; XUE, 2012; OSAZUWA *et al.*, 2012; QUIAN *et al.* 2012).

O número de casos de criptococose aumentou após o surgimento do HIV/SIDA na década de 80. Os portadores de HIV são mais susceptíveis a doenças oportunistas, portanto, são mais acometidos com a criptococose. Com o TARV foi observado em países desenvolvidos que a criptococose possui um índice menor nos pacientes que fazem o tratamento adequado para a SIDA, porém, essa doença nos países em desenvolvimento como Chile, onde a anfotericina B não é usada nesses pacientes por não ser disponibilizado para os pacientes pelos órgãos de saúde, as taxas de infecção pelo *Cryptococcus* spp. são elevadas (QUIAN *et al.*, 2012).

3 Conclusão

Pesquisas publicadas nos últimos anos mostram a importância do conhecimento do agente da criptococose, com intuito de compreender as características morfológicas do patógeno, a epidemiologia, a genética e seus habitats. Mostram também, que mudanças de habitat e a epidemiologia da variedade *gattii* têm sido constantemente encontradas como causa de infecção em pacientes imunossuprimidos, em árvores de praças de centros urbanos.

A distribuição epidemiológica da criptococose é mundial, com características distintas de acordo com sua variedade e sorotipo.

A criptococose é uma doença que pode ser assintomática ou sintomática. O sítio principal da infecção é o pulmão, as principais manifestações são febre, tosse produtiva, dor torácica, e perda de peso. Quando ocorre disseminação da doença para o SNC é considerada como prognóstico ruim em pacientes com HIV/SIDA, principalmente se houver falhas e demora no diagnóstico e falta de aderência do paciente ao tratamento antirretroviral. É raro, mas pode ocorrer a criptococose cutânea, podendo ser confundida com a doença viral molusco contagioso.

O exame direto com coloração de tinta de nanquim é de fácil execução, rápido e barato permitindo a visualização de estruturas características do *Cryptococcus* spp. Porém, o padrão-ouro para o diagnóstico da criptococose é a associação do exame histopatológico com a cultura.

Anfotericina B, é um medicamento fungicida que em

associação a 5-flucitosina vem desempenhando cura rápida, porém, não se devem descartar as fases de consolidação e manutenção da doença por medicamentos azólicos e tratamento antirretroviral.

Medidas sanitárias e elaboração de políticas públicas vêm sendo estudadas e sugeridas para diminuição, prevenção e controle dessa infecção fúngica em centros urbanos, devido à criação de pombos em áreas públicas que favorecem a proliferação e manutenção do fungo.

Sugere-se que os profissionais de saúde conheçam a doença, as técnicas de sensibilidade, e de isolamento do fungo, para que possam identificar o gênero e a espécie, que em conjunto com pesquisas possam contribuir no diagnóstico e tratamentos específicos da infecção, impedindo a evolução do paciente a óbito, em especial os pacientes infectados com HIV/SIDA.

Os profissionais da saúde, especializados na coleta de material, docência e pesquisa, imagenologia, micologia, patologia clínica, sanitária e na saúde pública devem ser aptos para diagnosticar e investigar a criptococose. Na coleta do material, cabe ao Biomédico a responsabilidade de observar se a amostra está devidamente identificada, estéril e apropriada para o exame. Cabe ao Médico auxiliado pelo Enfermeiro coletar o líquido cefalorraquidiano, líquidos cavitórios ou aspirados de gânglios. Assim, todos os profissionais trabalhando junto e fazendo educação em saúde poderão orientar a população, em especial os imunocomprometidos sobre a doença criptococose.

Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Módulo VII: Detecção e Identificação dos Fungos de importância Médica, 2004. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/med/microbiologia/mod_7_2004.pdf>. Acesso em: 21 nov. 2012.
- BALTAZAR, L.M.; RIBEIRO, M.A. Primeiro isolamento ambiental de *Cryptococcus gattii* no Estado do Espírito Santo. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.41, n.5, p. 449-453, 2008.
- BARBOSA, A.T.F. *et al.* Criptococose pulmonar isolada em paciente imunocompetente. *J. Bras. Pneumol.*, v.32, n.5, p.476-480, 2006.
- BARRETO de OLIVEIRA, M.T. *et al.* *Cryptococcus neoformans* Shows a Remarkable Genotypic Diversity in Brazil. *J. Clin. Microbiol.*, v. 42, n.3, p.1356-1359, 2004.
- BENSON, C.A. *et al.* Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR - Morbidity and Mortality Weekly Report*, v.53, n.15, p.1-112, 2004.
- BUTLER, E.K. *et al.* Long term 5-year survival of persons with cryptococcal meningitis or asymptomatic subclinical antigenemia in Uganda. *PLoS One*, v.7, n.12, 2012.
- BIVANCO, F.C.; MACHADO, C.A.S.; MARTINS, E.L. Criptococose cutânea. *Arqu. Médicos ABC*, v.31, n.2, p.102-109, 2006.
- CAMPOS F.L.; BARONI F.A. Isolados de *Cryptococcus neoformans*, *C. gattii* e *C. laurentii* produtores de protease e fosfolipase. *Rev. Patol. Trop.*, v.39, n.2, p.83-89, 2010.

- CASALI, A.K. *et al.* *Cryptococcus neoformans*: Aspectos moleculares e epidemiológicos. *Biotechnol. Ciênc. Desenvol.*, v.20, p.34-37, 2001.
- CHAI, S.M.; TEOH, S.C. Ocular cryptococcosis as a presenting manifestation of cryptococcal meningitis in a patient with HIV. *Int. J. STD Aids*, v.23, n.5, p.377-378, 2012.
- CHANG, M. R. *et al.* Prostatic cryptococcosis: a case report. *J. Venomous Anim. Toxins including. Trop. Dis.*, v.14, n. 2, p.378-385, 2008.
- CHAYA, R. *et al.* Disseminated Cryptococcosis presenting as cellulitis in a renal transplant recipient. *J. Infec. Devel. Countries*, v. 60, n.1, p.60-63, 2013.
- 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.
- CONTIN, J.T. *et al.* Ocorrência de *Cryptococcus neoformans* em fezes de pombos na cidade de Caratinga, MG-Brasil. *Rev. Méd.*, v.21, n.1, p.19-24, 2010.
- DARZÉ, C. *et al.* Características clínicas laboratoriais de 104 casos de meningoencefalite criptocócica. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.33, n.1, p.21-26, 2000.
- DATTA, K. *et al.* Spread of *Cryptococcus gattii* into Pacific Northwest Region of the United States. *Emerging Infectious Diseases*, v.15, n.8, p.1185-1191, 2009.
- DZOYEM, J. P. *et al.* Prevalence of cryptococcosis among HIV-infected patients in Yaounde, Cameroon. *African Health Sci.*, v.12, n.2, p.129-133, 2012.
- ENACHE-ANGOULVANT, A. *et al.* Molecular Identification of *Cryptococcus neoformans* Serotypes. *J. Clin. Microbiol.*, v.45, n.4, p.1261-1265, 2007.
- FERNANDES O.F.L. *et al.* *Cryptococcus neoformans* isolados de pacientes com AIDS. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.33, n.1, p.75-78, 2000.
- FILIPPIN, F.B.; SOUZA, L.C. Eficiência terapêutica das formulações lipídicas de anfotericina B. *Rev. Bras. Ciênc. Farmac.*, v.42, n.2, p.167-194, 2006.
- FILIÚ, W.F.O. *et al.* Cativoiro de aves como fonte de *Cryptococcus neoformans* na cidade de Campo Grande, Mato Grosso de Sul, Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.35, n.6, p.591-595, 2002.
- FRIEDMAN, D.; KONGTHAVONSAKUL, K.; OBERDORFER, P. Disseminated cryptococcosis in an HIV-positive boy. *BMJ Case Reports*, 2012, doi:10.1136/bcr-2012-007036.
- GAZZONI A.F. *et al.* Unusual morphologies of *Cryptococcus* spp. in tissue specimens: report of 10 cases. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.53, n.3, p.145-149, 2010.
- GIANVECCHIO, R.P. Meningite por Criptococo: relato de caso. *Rev. Paul. Ped.*, v.22, n.4, p.234-238, 2004.
- GOMES, F.S. *et al.* Quimiotipagem e caracterização fenotípica de *Cryptococcus* isolados em Belém, Estado do Pará, Brasil. *Rev. Panamamaz. Saúde*, v.1, n.4, p.43-49, 2010.
- HAGEN, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infec. Dis.*, v.18, n.10, p. 618-1624, 2012.
- LACAZ, C.S. *et al.* Primary cutaneous cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* serotype b, in an immunocompetent patient. *Rev. Inst. Med. Trop.*, v.44, n.4, p.225-228, 2002.
- LAZÉRA, *et al.* Possible primary ecological niche of *Cryptococcus neoformans*. *Med. Mycol.*, v.38, n.5, p. 379-383, 2009.
- LEIMANN, B.C.Q.; KOIFMAN, R.J. Cryptococcal meningitis in Rio de Janeiro State, Brazil, 1994-2004. *Cad. Saúde Pública*, v.24, n.11, p.2582-2592, 2008.
- LEONGSON, K. *et al.* Altered immune response differentially enhances susceptibility to *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* infection in mice expressing the HIV-1 transgene. *Infec. Immunity*, v.8, n.1, p.-e54387, 2013.
- LI, A.S. *et al.* Ecological surveys of the *Cryptococcus* species complex in China. *Chinese Med. J.*, v.125, n.3, p.511-516, 2012.
- LINDENBERG, A.S. *et al.* Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v.50, n.2, p.75-78, 2008.
- LITVINTSEVA, A.P. *et al.* Evidence that the Human Pathogenic Fungus *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* May Have Evolved in Africa. *Plos One*, v.6, n.5, p.1-13, 2011.
- LIU, T.B.; PERLIN, D.S.; XUE, C. Molecular mechanisms of cryptococcal meningitis. *Virulence*, v.3, n.2, p.173-181, 2012.
- MARR, K.A. *Cryptococcus gattii* as an important fungal pathogen of western North America. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, v.10, n.6, p. 637-643, jun. 2012.
- MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. *J. Bras. Pneumol.*, v.32, n.5, p.449-460, 2006.
- 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.
- MONTERIO, D.U. *et al.* Prevalência de *Candida* e *Cryptococcus* em hemoculturas oriundas de pacientes do Hospital Universitário de Santa Maria, RS (HUSM) no ano de 2006. *Rev. Saúde*, v.37, n.2, p.81-88. 2011.
- MOREIRA, T.A. *et al.* Criptococose: estudo clínico epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.39, n.3, p.255-258, 2006.
- MORETTI, M. L. *et al.* Consenso em criptococose: 2008. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.41, n.5, p.524-544, 2008.
- NIGAM C. *et al.* Central Nervous System Cryptococcosis among a Cohort of HIV Infected Patients from a University Hospital of North India. *J. Clin. Diagnostic Res.*, v.6, n.8, p.1385-1387, 2012.
- NUNES, V.F.P. Pombos urbanos: o desafio de controle. *Biológico*, v.65, n.1/2, p.89-92, 2003.
- OSAZUWA, F. *et al.* Screening for cryptococcal antigenemia in anti-retroviral naïve AIDS Patients in Benin City, Nigeria. *Oman Med. J.*, v.27, n.3, p.228-231, 2012.
- PAN, W. *et al.* Resistance of Asian *Cryptococcus neoformans* serotype a is confined to few microsatellite genotypes. *Plos One*, v.7, n.3, p.1-9, 2012.
- PANTOJA, M.G.L.; SILVEIRA, D.M.R.; SILVA, L.D. Criptococose disseminada em paciente imunocompetente: relato de caso. *Rev. Paraense Med.*, v.23, n.3, p.1-6, 2009.
- 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.
- 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, 2003.
- PASCHOAL, R.C. *et al.* *Cryptococcus neoformans* varieties isolated from patients with aids referred to a hospital of São Paulo

- city during 1996-1999. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, v.66, n.1, p.81-84, 2007.
- PATEL, A.K. *et al.* Management of cryptococcal meningitis in HIV-infected patients: Experience from western India. *Indian J. Sexually Transmitted Dis. AIDS*, v.31, n.1, p.22-26, 2010.
- PEDROSO, R.S.; CANDIDO, R.C. Diagnóstico laboratorial da criptococose. *NewLab*, v.77, p.94-102, 2006.
- PEDROSO, R.S. *et al.* Avaliação da produção de melanina por espécies de *Cryptococcus* em quatro diferentes meios de cultura. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.40, n.5, p.566-568, 2007.
- PERFECT, R. J. *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Guidelines for Management of Cryptococcosis*, v.50, n.1, p.291-322, 2012.
- 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 JUNIOR, V.L. *et al.* Criptococose associada à AIDS: a importância do cultivo da urina no seu diagnóstico. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.39, n.2, p.230-232, 2006.
- PINTO, L.I.S. A criptococose meningea em doentes com infecção VIH.. *Repositório Aberto. Faculdade de Medicina do Porto*, 2010.
- QUEIROZ, J.P.A.F. *et al.* Criptococose: uma revisão bibliográfica. *Acta Vet. Bras.*, v.2, n.2, p.32-38, 2008.
- QUIAN, J. *et al.* Meningitis por *Cryptococcus neoformans* em niños y adolescentes infectados por virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev. Chilena Infectol.*, v.29, n.5, p.554-557, 2012.
- REOLON, A.; PEREZ, L.R.R.; MEZZARI, A. Prevalência de *Cryptococcus neoformans* nos pombos urbanos da cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v.40, n.5, p.29-33, 2004.
- RIBEIRO, L.C. *et al.* Micoses sistêmicas: fatores associados ao óbito em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2005-2008. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, v.42, n.6, p.698-705, 2009.
- 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.C. Capítulo 3: criptococose pulmonar. *J. Bras. Pneumonia*, v.35, n.11, p.1136-1144, 2009.
- SILVA, J.O.; CAPUANO, D.M. Ocorrência de *Cryptococcus* spp e de parasitas de interesse em saúde pública, nos excretas de pombos na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, v.67, n.2, p.137-141, 2008.
- 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, M.B. *et al.* Criptococose palpebral: relato de caso. *Arqu. Bras. Oftalmol.*, v.69, n.2, p.265-267, 2006.
- TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. *Microbiologia*. São Paulo: Atheneu, 2004.
- TROPE, B.M. *et al.* Paniculite criptocócica em transplantado renal. *An. Bras. Dermatol.*, v.83, n.3, p.233-236, 2008.
- VERONESE, R. *Tratado de infectologia*. São Paulo: Atheneu, 2009.
- VIBHAGOO, A. *et al.* Discontinuation of secondary prophylaxis for cryptococcal meningitis in human immunodeficiency virus-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy: a prospective, multicenter, randomized study. *Clin. Infectious Dis.*, v.36, n.10, p.1329-1331, 2003.
- WADA, R. *et al.* Granulomatous prostatitis due to *Cryptococcus neoformans*: diagnostic usefulness of special stains and molecular analysis of 18S rDNA. *Prostate Cancer Prostat. Dis.*, v.11, n.2, p.203-206, 2008.
- WARKENTIEN, T.; CRUM-CIANFLONE, N.F. An update on cryptococcosis among HIV-Infected Persons. *Int. J. STD AIDS*, v.21, n.10, p.679-684, 2010.
- XAVIER, M.O.; OLIVEIRA, F.M.; SEVERO, L.C. Diagnóstico das micoses pulmonares. *J. Bras. Pneumol.*, v.35, n.9, p.907-919, 2009.
- YOO, S.D. *et al.* The prevalence and clinical course of HIV-associated pulmonary cryptococcosis in Uganda. *J. Acquired Immune Defic. Syndromes*, v.53, n.3, p.269-274, 2011.