

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E MICROBIOLOGIA

CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM MICROBIOLOGIA

**CRÍPTOCOCOSE:
UMA REVISÃO**

NATÁLIA ANÍCIO CARDOSO

Belo Horizonte

2013

NATÁLIA ANÍCIO CARDOSO

**CRÍPTOCOCOSE :
UMA REVISÃO**

Monografia apresentada ao Programa de Pós-graduação da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, como pré-requisito para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia.

Orientadora: ProfªDrª Viviane Alves Gouveia

Belo Horizonte

2013

AGRADECIMENTOS

À Deus, por ter me dado forças, garra e perseverança para vencer mais este desafio.

Aos meus pais, Maria de Lourdes e Dilson, primeiramente pelo amor incondicional, e por acreditar e respeitar minhas decisões, nunca deixando que as dificuldades acabassem com os meus sonhos. Sem vocês jamais teria chegado até aqui. Amo vocês.

À minha tia Dorinha, por me acolher em sua casa durante todo o período da pós-graduação, sendo uma segunda mãe para mim.

Aos meus amigos e colegas da Especialização, por tornarem finais de semana mais divertidos, e principalmente a Dayane, pela amizade e elo formado.

À todos os professores da Especialização que contribuíram para complementar ainda mais os meus conhecimentos.

À minha orientadora, Professora Doutora Viviane Alves Gouveia, pela paciência, ajudas, críticas e sugestões que contribuíram para que melhor resultado final pudesse ser obtido.

À todos que colaboraram direta ou indiretamente com a execução deste trabalho. Muito Obrigada!

“Deleita-te também no Senhor,e ele te concederá o que deseja o teu coração”

Salmo 37:4

RESUMO

A criptococose é uma doença oportunista que acomete o homem. O agente etiológico pertence ao gênero *Cryptococcus*, representado por duas espécies patogênicas *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*. A primeira espécie possui distribuição cosmopolita, porém acomete mais frequentemente os indivíduos imunossuprimidos, e a segunda espécie é mais frequente em áreas tropicais e subtropicais, acometendo indivíduos imunocompetentes. A transmissão da doença ocorre pela inalação das células fúngicas, sendo os principais órgãos comprometidos o pulmão, devido à porta de entrada, e o Sistema Nervoso Central, devido ao neurotropismo do agente. Contudo, a doença apresenta manifestações clínicas em outros órgãos como resultado da disseminação hemato-linfática. Em um primeiro momento, a infecção fica limitada ao sistema respiratório, podendo assumir formas agudas, subagudas e crônicas. Em um estágio secundário, resultante da disseminação para o Sistema Nervoso Central, pode causar a neurocriptococose. A célula fúngica apresenta-se nos tecidos humanos como uma levedura encapsulada, uma característica distintiva deste fungo quando comparado a outras leveduras patogênicas. O diagnóstico realizado inclui avaliação clínica e confirmação por testes laboratoriais. Nos últimos anos, a criptococose está sendo diagnosticada com maior frequência, fato este relacionado a terapia imunossupressora, prolongamento da vida de soros positivos e pacientes submetidos à transplante de órgãos sólidos, constituindo, nestes dois últimos casos, uma das infecções fúngicas sistêmicas de maior morbidade e mortalidade.

Palavras-chave: Criptococose, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, imunossuprimido, infecção fúngica

ABSTRACT

The cryptococcosis is a human disease whose etiologic agent is the gender *Cryptococcus*, represented by two pathogenic species *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*. The first specie, even it has a cosmopolitan distribution, frequently affects more the immunosuppressed individuals; and the second specie is more common in tropical and subtropical areas, affecting immunocompetent individuals. The disease transmission occurs by inhaling fungal cells, being the lung (due to the entrance door) and the Central Nervous System (due to the agent's neurotropism) the more compromised organs. However, the disease also leads to clinical manifestations in other organs as a result of blood-lymphatic spreading. At first, the infection is limited to the respiratory system, and may be acute, subacute and chronic. Lately, it can spread to the central nervous system and cause the neurocryptococcosis. In human tissues, fungal cell is presented as a yeast encapsulated, a distinctive condition when compared to other pathogenic yeasts. The diagnosis includes clinical evaluation and confirmation by laboratory testing. In recent years, the number of cryptococcosis diagnosis has increased due to: immunosuppressive therapy, HIV-positive individuals' life's expectation augment and solid organ transplanted patients, constituting these last two cases the systemic fungal infections with higher rates of morbidity and mortality.

Key-word: Cryptococcosis, *Cryptococcus neoformans*, *Cryptococcus gattii*, immunosuppressed, fungal infection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Ciclo de transmissão da levedura <i>Cryptococcus</i>	19
FIGURA 2 – Coloração Tinta Nanquim – Observação da evidência da cápsula.....	23
FIGURA 3 – Crescimento de colônias brancas a creme de aspecto liso ou mucóide, características da macroscopia do gênero <i>Cryptococcus</i>	24
FIGURA 4 – Identificação de <i>Cryptococcus gatti</i> e <i>Cryptococcus neoformans</i> em meio CGB.....	25

LISTA DE ABREVEATURAS E SIGLAS

ABTO - Associação Brasileira de Transplante de Órgãos

AIDS - Acquired Immunodeficiency Syndrome (Síndrome de imunodeficiência adquirida)

CDC - Centro para Controle e Prevenção de Doenças

CGB - L-canavanina-glicina-azul de bromotimol

FM - Fontana Masson

GMS - Gomori-Grocott

HIV - Human Immunodeficiency Virus Infection (Vírus da imunodeficiência adquirida)

Kg - quilograma

LCR - Líquido Céfalorraquidiano

MAT_a - a-mating-type

MAT_α - α-mating-type

MF_a - feromônio

μL - microlitro

μm - micrometro

mg - miligrama

MM - Mucicarmim de Meyer

MS - Ministério da Saúde

PAS - Periodic Acid - Schiff (Ácido Periódico Schiff)

SNC - Sistema Nervoso Central

TOS - Transplante de Órgãos Sólidos

var. - variedade

°C - grau Celcius

% - porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	12
2.1. Objetivos específicos	12
3. JUSTIFICATIVA	13
4. METODOLOGIA	14
5. <i>Cryptococcus neoformans</i> E <i>Cryptococcus gattii</i>	15
5.1. Histórico	15
5.2.Taxonomia.....	15
5.3. Morfologia.....	17
5.4. Ciclo de Vida	17
5.5. Patogenia	18
5.6. Manifestações clínicas	20
5.7. Virulência.....	21
5.8.Diagnóstico.....	23
5.9. Tratamento	26
6. EPIDEMIOLOGIA DA CRIPTOCOCOSE NO BRASIL	29
6.1. <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>Cryptococcus gatti</i> em Imunossuprimidos	30
6.1.1. Portadores de HIV	30
6.1.2. Transplantados.....	32
7.CONCLUSÕES	34
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

As doenças fúngicas, principalmente as micoses oportunistas, têm aumentado significativamente na população nos últimos anos. Muitas eram consideradas esporádicas, entretanto, com a pandemia da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), o aumento no número de transplantes de órgãos sólidos (TOS) e as terapias imunossupressoras, expandiu-se o estado de imunossupressão dos indivíduos, favorecendo assim o aumento no número de diagnósticos positivos das infecções fúngicas oportunistas (GARCIA et al., 2010).

A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) se expande mundialmente desde o ano de 1981, quando foi primeiramente relatada pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos (GRADO et al., 2002). Apesar do emprego de terapias anti-retrovirais, que permitem o prolongamento da vida dos pacientes, várias regiões tem sido mais afetadas pelo vírus, isso acontece devido, principalmente, à falta de informação sobre a AIDS e ao acesso limitado aos recursos de saúde, resultando em grandes populações com a imunidade comprometida, condições favoráveis às infecções fúngicas oportunistas (BONOLO et al., 2007).

O avanço nos resultados dos transplantes de órgãos sólidos, nas últimas décadas, veio acompanhado com o aumento do estado de imunossupressão dos pacientes transplantados, devido à utilização de potentes agentes antimicrobianos, antivirais e drogas imunossupressoras. Essa estratégia terapêutica favoreceu a instalação de micoses oportunistas, tornando-a principal causa de infecção relacionada à mortalidade em pacientes transplantados (PAYA, 1993).

A criptococose é uma micose que acomete principalmente pessoas imunossuprimidas (MOREIRA et al., 2006). Estudos mostram que esta micose, após a pandemia da AIDS, tornou-se uma importante infecção oportunista devido ao aumento das taxas de mortalidade e morbidade em pacientes soropositivos, sendo mais de 80% dos casos de criptococose no mundo associado a AIDS (PAPPALARDO & MELHEM, 2003). No Brasil, esta infecção, mesmo com as terapias anti-retrovirais, continua a ser uma doença fatal relacionada a AIDS.

Mundialmente, a criptococose é considerada a terceira causa de infecção fúngica invasiva no TOS, sendo a segunda causa em transplante renal. Estudos mostram que doenças criptocócicas acometem 18 - 65% dos pacientes sujeitos a TOS e que são HIV negativos (GARCIA et al., 2010).

Esta doença é uma micose classificada como infecção sistêmica causada por um fungo Basidiomiceto do gênero *Cryptococcus*, que se apresenta nos tecidos do hospedeiro como levedura encapsulada, o que a torna a única entre os fungos patogênicos (SEVERO et al., 2009). O gênero *Cryptococcus* consiste em duas espécies consideradas patogênicas para animais e seres humanos: *Cryptococcus neoformans*, que tem distribuição mundial e está relacionado com solos contaminados com dejetos, principalmente de pombos, e tem maior incidência em imunocomprometidos, e *Cryptococcus gattii*, que é mais frequentemente associado a climas tropicais e subtropicais e com eucaliptos e madeiras apodrecidas, e acomete a indivíduos imunocompetentes (QUEIROZ et al., 2008).

As espécies patogênicas têm como porta de entrada o sistema respiratório. Propágulos, leveduras desidratadas ou basidiósporos disseminados no ar são inalados e se instalam no pulmão (SEVERO et al., 2009). A partir deste sítio, pode ocorrer disseminação, por via hematogênica ou linfática, a outros órgãos do organismo, como tecido cutâneo, órgãos internos e o Sistema Nervoso Central (SNC), pelo qual a levedura apresenta tropismo positivo. O SNC e o trato respiratório são os órgãos que apresentam o maior número de manifestações clínicas na criptococose (MOREIRA et al., 2006). No SNC é onde se observa a forma clínica mais comum da doença, a meningoencefalite (PAPPALARDO & MELHEM, 2003). O *Cryptococcus neoformans* possui ampla distribuição no ambiente, contudo, há uma baixa incidência da patologia, isso ocorre porque mesmo com uma alta probabilidade de inalação de esporos, as manifestações clínicas da doença são mais frequentes entre os imunossuprimidos.

2. OBJETIVO

O objetivo geral do presente trabalho é revisar o conhecimento atual sobre criptococose.

2.1. Objetivos específicos

- Descrever as características gerais da criptococose;
- Relatar a epidemiologia da criptococose em imunossuprimidos no Brasil.

3. JUSTIFICATIVA

A criptococose é uma das doenças fúngicas considerada oportunista 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. Contudo, em pessoas imunocompetentes, o fungo não consegue desenvolver a doença, sendo eliminados pelo sistema imunológico do sujeito. Entretanto, com o aumento da sobrevivência de pacientes HIV positivos e dos sucessos dos transplantes, o número de pacientes mais susceptíveis em adquirir doenças oportunistas, incluindo a criptococose, aumentou significativamente. Estes pacientes, soros positivos e transplantados, quando possuem associado em seu organismo o fungo, observa-se um elevado número de óbitos, devido a complicações que esta micose causa, por ser uma doença grave. Sendo assim é de grande importância o estudo da ocorrência da criptococose na sociedade, analisando a sua epidemiologia no Brasil.

4. METODOLOGIA

Nesta revisão bibliográfica sobre a criptococose em imunossuprimidos no Brasil foram realizados levantamentos de artigos científicos em base de coletas de dados no NCBI (PUBMED), PORTAL CAPES, SCIELO, informações online da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO), Ministério de Saúde (MS), entre outros.

A busca foi realizada utilizando os descritores: criptococose, imunossuprimidos, AIDS associada à criptococose e TOS associado à criptococose.

A seleção dos artigos foi realizada em conformidade com o assunto proposto, descartando os estudos que, apesar de constarem no resultado da busca, não condizem com o objetivo do trabalho.

5. *Cryptococcus neoformans* E *Cryptococcus gattii*

5.1. Histórico

A criptococose é uma micose sistêmica causada por espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus*. O primeiro caso de criptococose foi relatado, tanto por Busse quanto por Buschke, patologista e cirurgião, respectivamente, em uma mulher de 31 anos com lesão óssea. Busse (1885) isolou o fungo e o denominou de *Saccharomyces* sp., e posteriormente, Buschke (1886) deu prosseguimento a este estudo (LACAZ et al., 2002).

Em 1894, foi isolado pela primeira vez, em sucos de algumas frutas, o *Cryptococcus neoformans* por Francesco Sanfelice, porém, foi nomeado, em 1895, como *Saccharomyces neoformans*. Contudo, no ano de 1901, Vuillemin verificou que a levedura não formava ascósporos e nem realizava fermentação, sendo incorreto usar o termo *Saccharomyces*, sendo então nomeada *Cryptococcus*. Posteriormente, Stoddard & Cutler, 1916, isolaram uma levedura, com características similares, quando estudavam amostras de lesões cutâneas ou nervosas, e a nomearam como *Torula histolytica* (LACAZ et al., 2002).

Durante esses anos de estudos, foram isoladas várias leveduras que foram nomeadas diferencialmente, como pertencentes aos gêneros *Saccharomyces*, *Cryptococcus* e *Torula*, entretanto, em 1935, Benham, revisou todos os isolados e através das características morfológicas e patogênicas verificou que todas pertenciam ao mesmo gênero e espécie, *Cryptococcus neoformans* (LAZERA et al., 2004).

Foi na década de 50 que se estabeleceu a terminologia da doença, criptococose, e da levedura, *Cryptococcus neoformans*. Nesta mesma época, também foi definido o nicho ecológico do fungo, podendo este ser isolado do solo, substratos orgânicos, excretas de aves, principalmente de pombos (KWON-CHUNG & BENNETT, 1992).

O gênero *Cryptococcus* compreende em um fungo Basidiomiceto pertencente à classe *Basidiomycetes* e à família *Cryptococcaceae*. O fungo apresenta-se em fase assexuada, ou anamórfica, representada pelas espécies de leveduras *Cryptococcus*

neoformans e *Cryptococcus gattii*, e fase sexuada, ou teleomórfica, respectivamente representadas pela *Filobasidiella neoformans* e *Filobasidiella bacillispora* (KWON-CHUNG et al., 1982). Esta última variedade só é obtida através do cultivo *in vitro* em meios e condições apropriadas. Já na fase anamórfica, a levedura encontra-se encapsulada no ambiente e nos tecidos do hospedeiro, tornando-a única entre os fungos patogênicos. A levedura pode ser encontrada com ou sem brotamento único ou múltiplo, geralmente capsulada, sem hifas ou pseudo-hifas, arredondada ou ovalada com aproximadamente 5 a 10 μm (SEVERO e al., 2009).

5.2 Taxonomia

Segundo FRANZOT et al., 1999, o *Cryptococcus neoformans* compreendia em três variedades: variedade *neoformans*, variedade *grubii* e variedade *gattii*. Porém, recentemente, *Cryptococcus gattii* foi considerada uma espécie à parte, sendo atualmente, a divisão do gênero *Cryptococcus* classificada basicamente em duas espécies patogênicas relacionadas: *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (KWON-CHUNG et al., 2002).

Uma série de trabalhos sorológicos, como reações de aglutinação dos antígenos dos polissacarídeos capsulares e sequenciamento genômico das duas espécies, permitiu verificar a natureza polissacarídica da cápsula classificando as espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus* em 5 sorotipos capsulares de A a D (FRANZOT et al., 1999). As linhagens com os sorotipos A, D e o híbrido AD pertencem à espécie *Cryptococcus neoformans*, sendo o sorotipo A nomeada *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* e o sorotipo D *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*. Estes sorotipos A e D são os que estão mais relacionados com infecção humana e a grande maioria acomete imunossuprimidos. Já as linhagens dos sorotipos B e C pertencem ao *Cryptococcus gattii*, sendo mais prevalentes em regiões tropicais e subtropicais e estão mais relacionadas com pacientes imunocompetentes. Além dessa classificação, as espécies patogênicas podem se dividirem em 8 genótipos moleculares, sendo quatro tipos moleculares de cada espécie, *Cryptococcus neoformans* (VNI a VNIV) e *Cryptococcus gattii* (VGI a VGIV)

(MEYER et al., 2003). O genótipo VNI é predominante em pacientes HIV positivos, enquanto o genótipo VGII, nos HIV negativos (MARTINS, 2011).

5.3. Morfologia

Como mencionado anteriormente, o gênero *Cryptococcus* é a fase assexuada do gênero *Filobasidiella*, sendo representado por estruturas leveduriformes, em vida parasitária ou ambiental. A morfologia desta levedura não apresenta muita diversidade. São únicas dentre os fungos que infectam o homem por apresentarem a presença de uma cápsula polissacarídica, uma estrutura dinâmica que circunda a parede celular do fungo, considerada um elemento importante para auxiliar a identificação durante o diagnóstico, além de contribuir para a virulência da infecção. Aproximadamente 90% da cápsula é composta dos polissacarídeos glicuronoxilomanana, galactoxilomanana e mananoproteínas. O tamanho da cápsula depende das condições de crescimento oferecidas ao fungo, sendo que, no ambiente, as leveduras apresentam cápsulas pequenas e durante o parasitismo apresentam cápsulas mais espessas (MITCHELL & PERFECT, 1995). A levedura é haplóide, possui formato ovóide ou arredondado com aproximadamente 5 a 10 µm de diâmetro. A reprodução ocorre de forma assexuada por brotamento, podendo este ser único ou múltiplo, nos quais os brotos permanecem unidos ou não a célula-mãe. No cultivo do fungo em ágar Sabouraud dextrose, com antibacteriano e sem ciclo-heximida, observa-se, em ambas as espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus*, formação de colônias semelhantes, com coloração de branca a creme e aspecto liso ou mucóide (LAZERA et al., 2004).

5.4. Ciclo de Vida

O ciclo de vida de um Basidiomiceto consiste em uma reprodução sexuada, fase micelar, e assexuada, fase leveduriforme.

Na fase sexuada, há dois “tipos sexuais” ou “mating-types”, MAT α e MATa, os quais são complementares (LENGELER et al., 2001). O locus *mating-type* regula o ciclo sexual nesta fase, podendo ser diferente em células de *mating-type* opostos. Para o encontro das células *mating-type*, é essencial a limitação de nutrientes no local, pois a célula MATa produz ferormônio MFa e, como resposta a esta substância, a célula MAT α forma o tubo de conjugação. Assim, duas hifas unicelulares, septadas e com *mating-types* opostos encontram-se e fundem-se formando uma hifa dicariótica, na qual posteriormente ocorre cariogamia, meiose e mitose formando quatro basidiósporos, que germinam em leveduras, sendo estas disseminadas no ambiente (LIN & HEITMAN, 2006). Estudos mostram que mais de 95% dos isolados de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* correspondem ao tipo MAT α (PAPPALARDO & MELHEM, 2003)

A forma leveduriforme, fase assexuada, possui parede celular multilaminar com três camadas, sendo a externa e interna eletro-transparentes e a mediana eletro-densa. Nesta fase a reprodução ocorrer por brotamento, onde o broto, que deriva da célula-mãe, se desprende da mesma através de uma zona de constrição formada na parede celular sem apresentação de anéis de quitina, podendo permanecer junto ou não da célula-mãe (KNOW-CHUNG & BENNETT, 1992).

5.5. Patogenia

A patogenia pode ser induzida pelas características do estabelecimento de infecção, capacidade de sobreviver no hospedeiro, e fatores de virulência que alteram o grau de patogenicidade (REOLON et al., 2004).

Os propágulos, com diâmetro < 1 μ m, disseminados no meio ambiente, são inalados pelo hospedeiro (figura 1), através do trato respiratório, penetram e se instalam nos alvéolos pulmonares. Ao chegar ao pulmão, os basidiósporos se transformam em leveduras encapsuladas, na temperatura de 37°C. Neste órgão, as leveduras podem permanecer latentes dentro de um complexo linfonodal pulmonar primário desenvolvido pelo hospedeiro, podem morrer ou, com um evento de

imunossupressão, serem reativadas e causar a doença (CASADEVALL & PERFECT, 1998). No caso de indivíduos imunossuprimidos, ocorre formação nodular com característica gelatinosa devido à redução ou ausência da reação inflamatória, podendo ocorrer disseminação. Em imunocompetente ou doenças crônicas, há reação granulomatosa composta por macrófagos, linfócitos células gigantes multinucleadas, associado ao controle da infecção (KOMMERS et al., 2005).

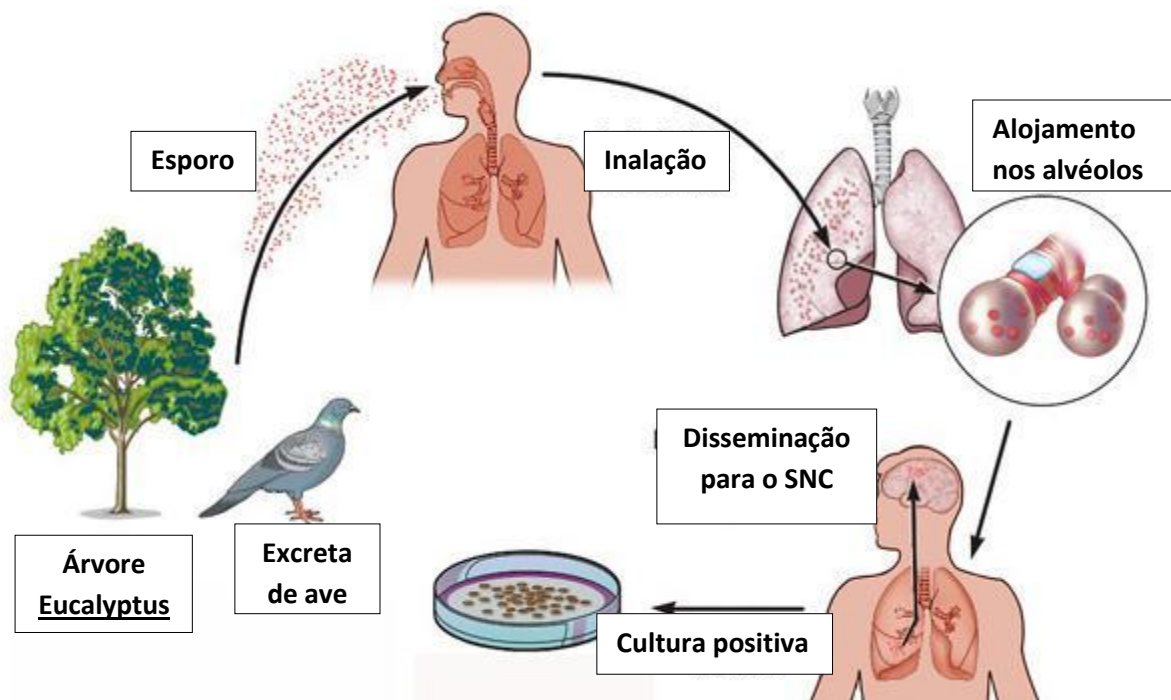


Figura 1 – Ciclo de transmissão da levedura *Cryptococcus* (adaptado <<http://criptococosenaenfermagem.blogspot.com/>>).

Inicialmente, as leveduras causam uma infecção pulmonar assintomática autolimitada, porém, em hospedeiros imunossuprimidos, tais como soros positivos e transplantados, ou que receberam uma grande quantidade do inóculo, pode haver desenvolvimento de sintomas pulmonares (CASADEVALL & PERFECT, 1998).

A ocorrência de infecções primárias ou secundárias podem provocar disseminação para outros órgãos, via hemato-linfática. A disseminação da infecção e o quadro clínico do paciente estão relacionados à imunidade do hospedeiro, sendo o cérebro, o órgão com maior tropismo. Assim, observa-se que os órgãos que possuem maior manifestação da doença são o pulmão e o Sistema Nervoso Central (COHEN, 1982).

5.6. Manifestações clínicas

O homem apresenta uma notável resistência ao desenvolvimento de sintomas da criptococose, no entanto, esta resistência pode diminuir devido ao uso prolongado de imunossuppressores e associação a outras doenças que tornam o paciente susceptível às infecções oportunistas. As espécies patogênicas podem causar doença em qualquer órgão humano, e sua disseminação pode ocorrer para múltiplos órgãos desde que o paciente esteja imunossuprimido, contudo, os órgãos que são mais acometidos são pele, olhos, ossos, próstata, trato urinário, sangue, Sistema Nervoso Central e trato respiratório, sendo os dois últimos os de maior propensão a serem sítios alvos da doença (JOHSON, 2000).

As manifestações clínicas causadas por *Cryptococcus neoformans* são diferentes das causadas por *Cryptococcus gattii*. Na grande maioria das infecções causadas por *Cryptococcus neoformans*, os pacientes acometidos são os imunocomprometidos, em contrapartida, o *Cryptococcus gattii*, mais virulento, está associado a pacientes imunocompetentes, entretanto, pode ocorrer ocasionalmente em pacientes imunodeprimidos. Pacientes infectados por esta espécie são submetidos a tratamentos antifúngicos prolongados e adquirem sequelas neurológicas que exigem intervenções neurocirúrgicas, por apresentarem meningite mais prolongada e resposta inflamatória mais intensa, com maiores morbidade e mortalidade (CHEN et al., 2000).

A criptococose pulmonar pode ter manifestações assintomáticas ou sintomáticas. Na assintomática, ocorre um provável comprometimento pulmonar, sem sintomatologia clínica ou sinais menores que podem passar despercebidos. Já no quadro sintomático, sinais e sintomas semelhantes da gripe podem se manifestar, como tosse e expectoração mucosa, dor torácica, hemoptise e febre (NADROUS et al., 2003).

Nos pacientes imunocompetentes, o acometimento pulmonar é subclínico, quase sempre assintomático ou tipo gripal, com manifestações inespecíficas, sendo descoberto em exames radiológicos rotineiros. Em indivíduos imunocomprometidos, a doença adquire caráter sistêmico e de alta gravidade, sendo mais frequente manifestações no Sistema Nervoso Central do que nos pulmões (NADROUS et al., 2003).

Ambas as espécies do gênero *Cryptococcus* possuem tropismo pelo Sistema Nervoso Central, cujo resultado é a neurocriptococose, podendo causar meningite aguda, subaguda ou crônica ou meningoencefalite (comprometimento cerebral difuso associado com meningite) grave. Os sinais e sintomas podem durar semanas ou meses, com períodos alternados de exarcebação e remissão, são eles: febre, cefaléia, neuropatia craniana, alteração da consciência, perda de memória, letargia, sinais de irritação meníngea e coma (PERFECT & CASADEVALL, 2002).

A progressão da infecção pulmonar irá depender da disseminação e da resposta celular do hospedeiro. A partir do foco pulmonar ou do Sistema Nervoso Central, a levedura pode se disseminar para outros órgãos por via sanguínea ou via linfática, acometendo olhos, fígado, rins, baço, gânglios linfáticos, supra-renais, pele e ossos, próstata, sendo esta última fonte residual de levedura (SEVERO et al., 2009).

A criptococose pode também ter manifestação cutânea, observadas em 10 a 15% dos pacientes, sendo um comprometimento primário que resulta na inoculação traumática, causando nódulos cutâneos, celulite, granulomas, fístulas, lesões e ulcerações únicas ou múltiplas, dentre outras (PERFECT & CASADEVALL, 2002).

5.7. Virulência

As espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus* apresentam como principais fatores de virulência: a cápsula, melanina e termotolerância.

A cápsula polissacarídica confere, durante a infecção, resistência à fagocitose de leucócitos, isto permite uma baixa resposta imunológica devido à redução da apresentação dos antígenos aos linfócitos T e tolerância imunológica. A liberação dos polissacarídeos capsulares no interior dos fagossomos dos macrófagos resulta na morte do mesmo, já que a cápsula atua como agressor intracelular e os polissacarídeos como componentes citotóxicos (STEENBERGEN & CASADEVALL, 2003). Acredita-se que há uma relação direta entre a quantidade de polissacarídeo no soro com a severidade e disseminação da infecção (VECCHIARELLI, 2000).

Além disso, a cápsula impossibilita a ação do complemento ao impedir a ligação aos receptores CR3 dos leucócitos (STEENBERGEN & CASADEVALL, 2003).

A melanina, retida na parede celular da levedura, protege contra danos oxidativos causados por radiação ionizantes, agentes antifúngicos, além de conferir resistência ao fungo contra ataque das células imunológicas, como fagócitos. O Sistema Imunológico não possui enzimas capazes de hidrolisar a melanina, conferindo ação antifagocitária, e os anticorpos não conseguem reconhecê-la (STEENBERGEN & CASADEVALL, 2003).

Uma importante condição que leva o fungo causar doenças em humanos é sua capacidade de crescer em condições fisiológicas (37°C) existentes no sítio de infecção, ou seja, ser termotolerante (LAZÉRA et al., 2004).

O neurotropismo ligado ao gênero *Cryptococcus* ocorre devido à capacidade do fungo de assimilar neurotransmissores, tais como dopamina, epinefrina, catecolaminas, como substratos para produzir melanina (CHANG et al., 2004). O líquido é um excelente meio de cultura rico em nutrientes, como tiamina, glutamina, ácido glutâmico, carboidratos e minerais, e o tecido cerebral possui baixa resposta inflamatória, conferindo a este local um sítio alvo preferencial (COHEN, 1982).

Outro fator de virulência é a mobilização do ferro pela levedura. O ferro é importante para a regulação do Sistema Imune, como também para nutrição de microrganismos, assim, este elemento se torna limitado durante a infecção, pois a levedura necessita deste micronutriente para manter o metabolismo, e quando há ausência deste metal, o fungo sofre alterações metabólicas, principalmente funções mitocondriais (GONZALES et al., 2007).

As enzimas urease, fosfolipase e proteinase são também consideradas fatores de virulência de *Cryptococcus neoformans*. Enquanto a fosfolipase é capaz de degradar e desestabilizar a membrana celular do hospedeiro através da hidrólise de cadeia de ésteres (STEENBERGEN & CASADEVALL, 2003), a proteinase ocasiona danos teciduais e fornece nutrientes para o fungo e proteção contra o Sistema Imune (CASADEVALL & PERFECT, 1998).

5.8. Diagnóstico

A criptococose é a doença que está sendo cada vez mais diagnosticada na prática clínica. As espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus* diferem das demais leveduras por crescerem a 37°C (WILLIAMSON, 1997) e possuírem cápsula de polissacarídeos.

O diagnóstico mais utilizado, prático e barato, é o exame microscópico direto, onde é realizada a pesquisa direta da levedura encapsulada, como no sedimento do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) em suspensão, utilizando uma técnica de contraste, que consiste na coloração pelo uso da Tinta da China ou Tinta Nanquim para identificação (figura 2), já que a cápsula não se cora pelo uso de diversos corantes e é assim contrastada. Pequena quantidade da amostra biológica, bem como líquor, sangue, secreção brônquica, medula óssea, lesão cutânea, é misturada, em volume igual, com este corante em uma lâmina, e é colocada uma lamínula sobre o material. Através desta coloração, é possível visualizar, pela microscopia (objetiva de 40X), a coloração negativa da cápsula, onde o fundo do esfregaço adquire tons negros e a cápsula fica clara e brilhante(MITCHEL&PERFECT, 1995).

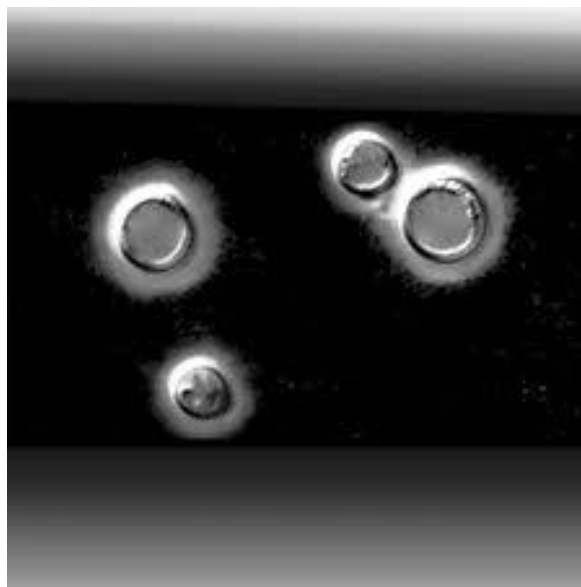


Figura 2 – Coloração Tinta Nanquim – Observação da evidência da cápsula (NASSER, 2011).

Outra prova realizada é da urease. Nesta prova, a reação positiva junto com análise morfológica ajuda identificar o gênero *Cryptococcus* (LAZÉRA et al., 2004).

Em um laboratório de rotina, também é realizado o isolamento do fungo em meio de cultura clássico (figura 3), como ágar Sabouraud dextrose, com antibiótico para impedir o crescimento de bactérias e sem ciclo-heximida, com incubação entre 30°C a 37°C em condições aeróbicas durante 48 a 72 horas. Neste meio, ambas as espécies do gênero *Cryptococcus* formam colônias de grande semelhança, apresentam coloração de branca a creme, com aspecto liso ou mucóide, sendo impossível realizar a identificação por métodos macro e micro morfológicos (LACAZ et al., 2002). As colônias sugestivas são examinadas pela técnica de tinta Nanquim, o que só evidencia a presença de leveduras encapsuladas (LAZÉRA et al., 2004). As cápsulas das leveduras observadas na cultura são maiores que na análise direta da amostra.



Figura 3 – Crescimento de colônias brancas a creme de aspecto liso ou mucóide, características da microscopia do gênero *Cryptococcus* (NESSER et al., 2011).

Para a diferenciação das espécies *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, pode ser realizado a cultura da levedura em meio CGB, ou seja, ágar L-canavanina-glicina-azul de bromotimol, com pH 5,8 de coloração amarelo esverdeado (KWON-CHUNG et al., 1982). As cepas do *Cryptococcus gattii* são resistentes à L-canavanina, podendo metabolizá-la em produtos não tóxicos, além

disso, utilizam a glicina como única fonte de carbono e de nitrogênio produzindo amônia que eleva o pH do meio, alterando a cor do indicador (figura 4A). Em oposição a estas cepas, a espécie *Cryptococcus neoformans* é sensível a L-canavanina e não utiliza a glicina, não crescendo no meio (figura 4B)(KWON-CHUNG et al., 1982).

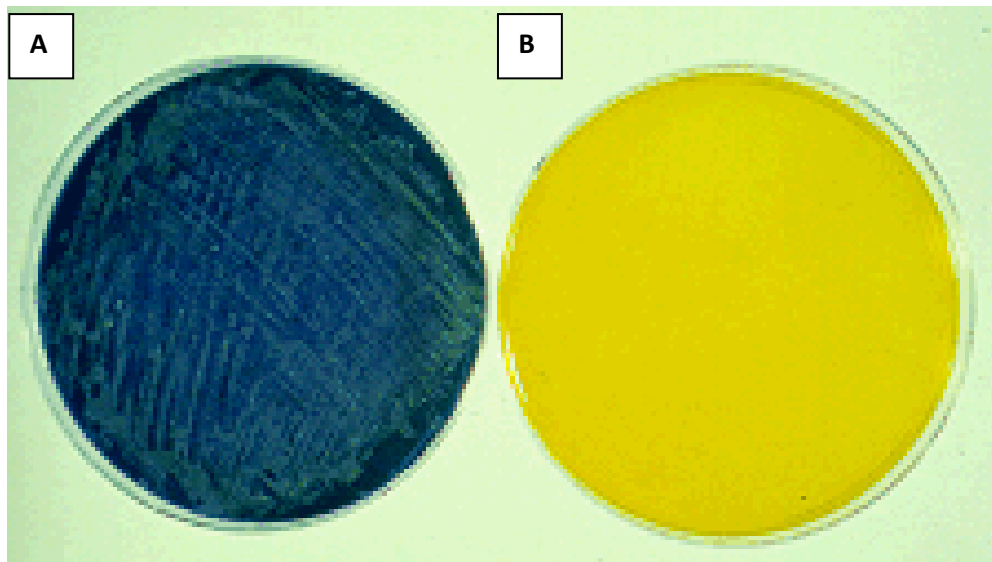


Figura 4 – Identificação de *Cryptococcus gattii* (A) e *Cryptococcus neoformans* (B) em meio CGB. (KWON-CHUNG et al., 1982).

A técnica sorológica, criptolátex, está sendo bastante utilizada para o diagnóstico. Esta técnica possui 95% de sensibilidade e especificidade e consiste em pesquisar, no líquido e no soro, antígenos solúveis do polissacarídeo capsular através da aglutinação destes antígenos, quando presente, com partículas de látex revestidas com anticorpos policlonais (LACAZ et al., 2002). Esse método é o mais indicado para o diagnóstico, pois essa prova apresenta, geralmente, alta sensibilidade e especificidade. Pode ser utilizado o controle de tratamento e para detectar recidivas. Porém, este teste pode ser negativo em casos de criptococose pulmonar, recomendando realizar a cultura do fungo (STEVENS, 2002).

Ultimamente, as técnicas moleculares vêm sendo aplicadas para identificar as espécies de *Cryptococcus gattii* e *Cryptococcus neoformans* em amostras biológicas, utilizando a detecção de sequências gênicas específicas, por se tratarem de métodos mais sensíveis e específicos (RODRIGUES et al., 2006). O PCR é uma técnica de grande valor para o diagnóstico de neurocriptococose, com

sensibilidade de 92,9% que é superior quando comparada com a cultura do fungo, que apresenta 85,7%, e a prova da tinta Nanquim, com 76,8% (WHEAT, 2002).

A coloração histológica também é uma opção para identificação da levedura encapsulada. A coloração com Mucicarmim de Meyer (MM) possibilita diferenciar *Cryptococcus neoformans* de outros fungos através da evidência da cápsula em vermelho e da apresentação da cápsula de células leveduriformes com aspecto radiado. A coloração de Fontana Masson (FM) permite evidenciar o depósito de melanina na parede da levedura. O método Gomori-Grocott (GMS), que evidencia características morfológicas, como parede celular, brotamentos, halos claros perinucleares circulantes, e o método Ácido Periódico Schiff (PAS) são os mais utilizados (LACAZ et al., 2002).

A radiografia do tórax é um diagnóstico auxiliar e pode ajudarno diagnóstico da doença, podendo evidenciar comprometimento do pulmão, com nódulos isolados ou múltiplos, unilaterais, massas de localização subpleural e consolidação com broncograma aéreo, como também achados menos frequentes como presença de linfadenopatia hilar e opacidade reticulonodular difusa, derrame pleural ou cavitações, achados que mimetizam metástase pulmonar e lesões endobrônquicas resultando em obstrução das vias aéreas (COHEN, 1982).

5.9. Tratamento

Para a escolha da terapia é necessário saber a forma clínica da doença, a disponibilidade da droga, bem como a extensão da doença, principalmente se o Sistema Nervoso Central foi acometido, e a relação custo-benefício (BOSWELL, 1998). Já em casos de criptococose pulmonar, é importante garantir que não ocorreu disseminação da doença, para que seja realizado um tratamento mais efetivo para neurocriptococose. Além disso, a relação custo-benefício deve ser considerada, principalmente em pacientes com longos tratamentos ou que estejam em manutenção e supressão a prazo prolongado (PERFECT et al., 2010).

A escolha do tratamento pelo médico irá depender do sítio de infecção e da imunidade do indivíduo. Os antifúngicos mais utilizados para o tratamento da

criptococose são a Anfotericina B, a 5-Fluorocitosina e o Fluconazol, este de forma isolada ou em associação, devido resistência a monoterapia. É necessário o uso apropriado dos medicamentos em busca de sucesso terapêutico, diminuição da mortalidade e prevenção de recidivas (PERFECT et al., 2010).

O uso da Anfotericina B, com posologia 0,5 – 1,0 mg/kg/dia com dose diária máxima de 500mg, deve ser prolongado até que duas culturas do líquido, consecutivas e com o intervalo de um mês, sejam negativas. A dose de manutenção, em pacientes com AIDS, deve ser feita concomitantemente com o Fluconazol (6mg/dia 1x/ dia, até 300mg/dia). Em casos de dose de ataque, usar, por 45 dias, a Anfotericina B (1,0 mg/kg/dia) juntamente com Fluconazol (6mg/dia 1x/ dia, até 400mg/dia) ou até as culturas negativarem. Em casos onde não é possível o uso da Anfotericina B, recomenda-se o uso do Fluconazol (6-12mg/dia 1x/ dia, até 400-800mg/dia). Se houver casos em que é recomendado suspender a Anfotericina B devido aos seus efeitos colaterais, tais como febre, hipocalcemia, calafrios, vômitos, náuseas, cefaleia, tremores, anemia, insuficiência renal, flebotrombose, arritmia cardíaca e até parada cardíaca, deve ser usado, se disponível, a Anfotericina lipossomal (BOSWELL, 1998)

Se for diagnosticado no paciente criptococose pulmonar isolada, o tratamento é realizado utilizando Fluconazol ou Itraconazol (200-400mg/dia, 6-12 semanas), devendo ser mantido em pacientes soros positivos. Já em casos de disseminação ao SNC, não deve utilizar o Itraconazol devido a sua dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica (BOSWELL, 1998)

O planejamento terapêutico para pacientes transplantados deve ser mais cuidadoso, devido ao uso de drogas imunossupressoras por estes, isso porque, aumenta a possibilidade de interações medicamentosas e efeitos colaterais, como, por exemplo, a nefrotoxicidade intrínseca da Anfotericina B e a associação do Fluconazol com o Tacrolimus (imunossupressor), aumentando o nível sérico deste (PAPPAS et al., 2001).

O tratamento realizado para *Cryptococcus gattii* é diferente daquele para *Cryptococcus neoformans*, sendo que para o primeiro requer um tratamento mais prolongado e o uso de uma maior dose de Anfotericina B, além do frequente processo cirúrgico (KWON-CHUNG et al., 2002), dessa forma as sequelas são mais frequentes e há uma maior mortalidade.

Não é recomendado a profilaxia com agentes antifúngicos devido a infrequência da doença, a possibilidade de interação medicamentosa, desenvolvimento de resistência antifúngica e custo do tratamento. No entanto, esta profilaxia é recomendada a indivíduos que apresentam linfócitos T CD4+ inferior a 50 células/ μ L, sendo a droga de escolha o Fluconazol (100-200mg/dia). Já pacientes curados, a profilaxia deve ocorrer visando evitar recidivas até que os níveis de linfócitos T CD4+ sejam superiores de 200 células/ μ L por mais de 6 meses (CASASEVALL & PERFECT, 1998).

O uso correto do antifúngico prolonga a vida com a diminuição da mortalidade, porém a terapia tem que ser constante e prolongada para evitar recidivas (PERFECT et al., 2010).

6. EPIDEMIOLOGIA DA CRIPTOCOCOSE NO BRASIL

A criptococose é uma infecção fúngica, sistêmica e oportunista sendo responsável pela morbidade e mortalidade de pacientes, principalmente imunossuprimidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Vários estudos epidemiológicos estão sendo realizados para melhor entender a biologia das espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus*. Normalmente, nota-se um predomínio das linhagens de *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, sorotipo A, ao analisar amostras ambientais e clínicas (LACAZ et al., 2002).

O *Cryptococcus neoformans* tem distribuição cosmopolita, sendo associado a ocos de árvores (*Syzygium jambolana*), e à excretas de aves, principalmente pombos, onde pode permanecer viável por mais de dois anos tornando-se um reservatório de basidiósporos possíveis de inalação. O *Cryptococcus gattii* foi encontrado, inicialmente em regiões tropicais e subtropicais, associado principalmente com eucaliptos (*Eucalyptus camaldulensis*), como folhas, sementes, flores e cascas, oriundos da Austrália (CASADEVALL & PERFECT, 1998).

A criptococose não possui predisposição por sexo ou raça, contudo, estudos revelam uma incidência maior em indivíduos adultos do sexo masculino entre 30 e 60 anos, sendo muito raro o acometimento em crianças. Contudo, há pesquisas que relatam alta frequência da doença nesta faixa etária nas regiões Norte e Nordeste do país, acreditando ser um fator ligado à desnutrição ou ao imunocomprometimento das crianças (SEVERO et al., 2009).

O *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans*, sorotipo D, possui uma maior frequência em países pertencentes a zonas frias, como países europeus e Estados Unidos, por ser menos termotolerante. Já os sorotipos B e C, *Cryptococcus gattii*, acomete áreas tropicais e subtropicais, tais como Austrália, sudoeste da Ásia, América e África Central (LIN & HEITMAN, 2006), porém, esta espécie representa apenas 1% dos casos em todo mundo (MARTINS et al., 2011).

Estudos revelam que, no Brasil, a prevalência de casos de criptococose humana, 95% dos casos, acomete o sorotipo A, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii*, seguidos depois dos sorotipos B, D e AD (NISHIKAWA et al., 2003). Este predomínio ocorre principalmente devido ao nicho ecológico urbano do *Cryptococcus neoformans*, excretas de pombos, e a população HIV soropositiva,

também urbana. O sorotipo A, com ampla distribuição, é mais prevalente nas regiões Centro-Oeste, Sul e Sudeste do país, enquanto há predomínio do sorotipo B no Norte e Nordeste. O Nordeste brasileiro é considerado a região mais endêmica da espécie *Cryptococcus gattii* da América do Sul, sendo representada por 62,7% a 91,2% dos casos (NISHIKAWA et al., 2003).

Como o sucesso do transplante e das medicações imunossupressoras, aumenta o número de indivíduos não infectados pelo HIV que adquirem a doença, correspondendo uma porcentagem entre 25 a 65% (PAPPAS et al., 2001).

O ser humano está o tempo todo exposto a ambientes contaminados por *Cryptococcus neoformans*, entretanto, a doença não evolui neles devido à baixa patogenicidade da variedade neoformans, que é oportunista (CASDEVALL & PERFECT, 1998).

Infelizmente, a estimativa da incidência e prevalência desta infecção fúngica ainda é limitado, já que se trata de uma doença de não notificação compulsória no país (MARTINS et al., 2011).

O Brasil, nos últimos tempos, tem se destacado na produção de artigos científicos referentes ao gênero *Cryptococcus*, se classificado em terceiro lugar, ficando atrás apenas dos Estados Unidos da América e Itália. Aproximadamente 75% dos artigos com pelo menos um autor brasileiro teve autoria brasileira, indicando que o estudo originou e se desenvolveu no Brasil (ALBUQUERQUE & RODRIGUES, 2012).

6.1. *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus Gatti* em Imunossuprimidos

6.1.1. Portadores de HIV

Anterior a AIDS, a criptococose acometia, esporadicamente, pacientes com doenças com outras causas de imunodepressão, tais como linfomas, sarcoidose, hemopatias diversas, diabetes mellitus, doença de Hodgkin, lúpus (KWON-CHUNG & BENNETT, 1992). Com a AIDS, a criptococose se tornou mais frequente, sendo

considerada a quarta causa de infecções oportunistas que acometem pacientes portadores de HIV. No Brasil, o crescente número de infecções causadas por este fungo aumenta com o número de pacientes portadores de HIV. Esta micose é considerada a doença oportunista que causa maior morbidade e mortalidade em pacientes soropositivos (LACAZ et al., 2002).

O vírus da AIDS é um retrovírus que, ao entrar em contato com o hospedeiro, infecta as células T CD4+, comprometendo o sistema imunológico do paciente, responsável pela defesa do corpo. Com o comprometimento dos Linfócitos T, a pessoa fica mais susceptível a adquirir vários tipos de infecções e doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Com a pandemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV), a incidência da criptococose aumentou, sendo 80% dos casos da doença no mundo associados a pacientes infectados pelo HIV. No Brasil, no período de 1980-2002, foram diagnosticados com criptococose 6% dos mais de 215 mil pacientes com AIDS (MARTINS et al., 2011).

Anterior aos anti-retrovirais, a criptococose foi considerada a maior infecção oportunista e a maior causa de morte em pacientes soropositivos, entretanto, com o início da terapia anti-retroviral, a incidência da doença nestes pacientes diminuiu drasticamente, porém a incidência de indivíduos soronegativos não se alterou (HAJJED et al., 1999).

Infelizmente, há países com epidemias onde o controle do vírus é precário devido ao limitado acesso aos medicamentos e a assistência a saúde, sendo alta a incidência e mortalidade causadas pela criptococose. Contudo, no Brasil, a doença continua sendo fatal quando relacionada a AIDS (BONOLO et al., 2007).

Os pacientes infectados com HIV apresentam envolvimento maior no SNC e extrapulmonar, sendo que mais de 90% dos pacientes aidéticos que apresentavam diagnóstico positivo de criptococose pulmonar já tinham acometimento do SNC. Além disso, nestes pacientes a levedura é encontrada em altas taxas no organismo do paciente e há pouca resposta inflamatória (COHEN, 1982).

Observam-se diferenças quanto ao resultado do diagnóstico laboratorial em pacientes aidéticos e não aidéticos. Nos primeiros, detectam-se, no exame direto e cultura, a presença de leveduras, enquanto nos não aidéticos, o predomínio de polimorfonucleares, neutrófilos, pleocitose. Essa diferença ocorre devido as modificações imunes causadas no SNC pelo vírus da AIDS, onde há mais infecção

pelo fungo do que resposta inflamatória, o que não ocorre nos indivíduos sem AIDS predominando resposta inflamatória (COHEN, 1982).

Na AIDS, o baixo envolvimento pulmonar, pode ser resultado de falhas no diagnóstico e dificuldade na realização de testes com maior sensibilidade como tomografia computadorizada e biopsia pulmonar (GRADO, 2002).

6.2.2. Transplantados

O programa de transplante no Brasil vem crescendo nos últimos anos, pelo número de transplantes realizadose pelo investimento público na especialização das suas equipes, com conseqüente aumento do número de equipes habilitadas. Segundo dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), no período de 2002 a setembro 2012, ocorreram 77.637 transplantes de tecidos sólidos no Brasil, onde o transplante de rins ocupou o primeiro lugar, perfazendo 74,3% do total de procedimentos (ABTO, 2012).

Em tempos passados, a realização de transplantes de órgãos era considerada uma técnica arriscada, onde poucos sobreviviam a este procedimento, devido principalmente à rejeição pelo Sistema Imunológico do receptor. Felizmente, atualmente, os pacientes transplantados estão com uma excelente sobrevida após cirurgia, sendo o transplante considerado uma opção terapêutica a muitas doenças humanas (PASTEL & PAYA, 1997). Esta sobrevida é resultado do aprimoramento cirúrgico, uso de profilaxia antibacteriana e antifúngica, uso dos imunossuppressores e uma seleção mais rigorosa de doadores através de exames imunológicos (PAYA, 1993).

O aumento da expectativa de vida dos pacientes com TOS os tornou mais susceptíveis a infecções oportunistas. Com o uso profilático de antifúngicos, ocorreu um declínio em infecções fúngicas invasivas mais comuns como *Candida* e *Aspergillus*, porém, as infecções causadas pelo gênero *Cryptococcus* ainda permanecem em grande evidência nesses pacientes, tornando a criptococosea principal causa de infecção relacionada à mortalidade nestes pacientes (SINGH et al., 2008).

A infecção criptocócica nos pacientes submetidos a TOS possui desenvolvimento tardio, ocorre geralmente de seis meses a um ano após o transplante. As primeiras manifestações clínicas, principalmente em transplantados renais, ocorrem em média três anos após o transplante (PAPPAS et al., 2001).

Em 2010, no Brasil, dos pacientes com criptococose, 72% apresentaram comprometimento do SNC, sendo este o primeiro órgão mais afetado, seguido do pulmão e pele. A doença apresentou disseminação em 40-60% dos pacientes transplantados. A mortalidade relacionada a criptococose é dependente ao grau de comprometimento, sendo entre 27 a 50%, nos casos de fungemia, disseminação e meningite criptocócica e menor no comprometimento pulmonar (DROMER et al. 2007).

Estudos revelam que a criptococose é a terceira causa de infecção fúngica em TOS no mundo, pertence aos 18 a 65% dos pacientes soronegativos para HIV que possuem criptococose (PAPPAS et al., 2001), e esta micose representa 8% das infecções fúngicas invasivas em transplantados (PAPPAS et al., 2010).

7. CONCLUSÕES

A expressão criptococose é usada para definir a infecção fúngica causada pela levedura encapsulada pertencente à espécies patogênicas do gênero *Cryptococcus*. Este é um fungo oportunista que pode causar infecção fúngica em indivíduos, principalmente com o sistema imunológico comprometido, já que o principal fator predisponente para infecção pelo fungo é o comprometimento da imunidade celular. É considerada, mundialmente, uma das micoses sistêmicas mais importantes.

Nas últimas décadas, o número de casos com pacientes com criptococose aumentou significativamente decorrente da epidemia da AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e dos avanços na medicina que prolongam a vida de muitos pacientes que se submeteram a transplantes.

Assim, é 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 e um prognóstico melhor para os pacientes, visando prevenir a infecção ou submeter a um tratamento correto e adequado à doença fúngica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABTO – **Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. Registro Brasileiro de transplantes, 2012.

ALBUQUERQUE, P.C.; RODRIGUES, M. **Research trends on pathogenic *Cryptococcus* species in the last 20 years: a global analysis with focus on Brazil**. Future Medicine Ltd, v.7, n.3, p.319-329, 2012.

BONOLO, P. F.; GOMES, R. R. F. M.; GUIMARÃES, D. C. **Adesão à terapia anti-retroviral (HIV/aids): fatores associados e medidas da adesão**. Epidemiol. Serv. Saúde, v.16, n.4, Brasília, 2007.

BOSWELL, G. W.; BUELL, D.; BEKERSKY, I. **Ambisome (Liposomal amphotericin B): A comparative review**. J ClinPharmacol, v. 38, n. 7, p.583-592, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais**, 2012.

CASADEVALL, A.; PERFECT, J.R. ***Cryptococcus neoformans***. American society for Microbiology Press, 1ª Ed., Washington, DC, 1998.

CHANG, Y.C.; STINS, M.F.; MCCAFFERY, M.J.; MILLER, G.F.; PARE, D.R.; TAPEN DAM, T.D.; PAUL-SATYASEE, M.; KIM, K.S.; KYUNG J.; KWON-CHUNG, K.J. **Cryptococcal yeast cells invade the central nervous system via transcellular penetration of the blood-brain barrier**. Infection and Immunity, v.72, p. 4985-4995, 2004.

CHEN, S.; SORRELL, T.; NIMMO, G.; SPEED, B.; CURRIE, B.; ELLIS, D.; et al. **Epidemiology and host and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand**. Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis, v.31, p. 499-508, 2000.

COHEN J. **The pathogenesis of cryptococcosis**. J Infect, v. 5, p. 109-116, 1982.

DROMER F.; MATHOULINP.; LAUNAY O.; LORTHOLARY O. **Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis**. The Crypto A/D Study. PLoS Med, v. 4, p. 1-12, 2007.

FRANZOT, S. P.; SALKIN, I.F.; CASADEVALL, A. ***Cryptococcus neoformans* var. *grubii*: separate varietal status for *Cryptococcus neoformans* serotype A isolates**. Journal of Clinical Microbiology, v. 37, p. 838-840, 1999.

GARCIA, M. R.; SOTILLI, J. A.; PINTO, G. L. F.; SEVERO, C. B.; BARCELLOS, V. A.; SEVERO, L. C. **Criptococose em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos.** 2010.

GONZALES, A.; RESTREPO, A., CANO, L.E. **Role of iron in the nitric oxide-mediated fungicidal mechanism conidia.** Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, v. 49, p. 11-16, 2007.

GRADO, L. J.; YURGEL, L. S.; MACHADO, D. C.; SILVA, C. L.; MENEZES, M.; PICOLLI, C. **Manifestações estomatológicas, contagem de linfócitos T-CD4⁺ e carga viral de crianças brasileiras e norte-americanas infectadas pelo HIV.** PesquiOdontol Bras, v. 16, n. 1, p. 18-25, 2002.

HAIJEH R.A.; CONN L.A.; STEPHENS D.S.; BAUGHMAN W.; HAMILL R, GRAVISS E.; et al. **Cryptococcus: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons.** Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis, v.179, p.449-454, 1999.

JOHNSON, R. A. **HIV disease: Mucocutaneous fungal infections in HIV disease.** ClinDermatol, v. 18, n. 4, p.411-422, 2000.

KOMMERS, G.D.; SOUZA, T.M.; SOUTO, M.A.M.; LA CORTE, F.D.; BARROS, C.S.L. **Criptococose pulmonar granulomatosa em um equino.** Ciência Rural, v. 35, p. 938-940, 2005.

KWON-CHUNG, K.J.; BENNETT, J.E. **Cryptococcosis.** Medical Mycology. Philadelphia: Lea &Febiger, v.16, p. 397-446. 1992.

KWON-CHUNG, K. J.; POLACHECK, I.; BENNETT, J. E. **Improved diagnostic medium for separation of *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* (serotype A and D) and *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* (serotype B and C).** Journal of Clinical Microbiology, v. 15, p. 535-537, 1982.

KWON-CHUNG, K. J.; BOEKHOUT, T.; FELL, J. W.; DIAZ, M. **Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* and *C. bacillisporus* (*Basidiomycota, Hymenomyces, Remellomycetidae*).** Taxon, v. 51, p. 804-806, 2002.

LACAZ, C.S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C.; HEINS-VACCARI, E.M.; MELO, N.T. **Tratado de Micologia Médica,** Editora Sarvier, 9ª Ed., p. 1120, São Paulo, 2002.

LAZÉRA, M.S.; IGREJA, R.P.; WANKE, B. Criptococose. In: SIDRIM, J.J.C., ROCHA, M.F.G. **Micologia Médica: Á luz de autores contemporâneos.** Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2004.

LENGELER, K.B.; COX, G.M.; HEITMAN, J. **Serotype AD strains of *Cryptococcus neoformans* are diploid or aneuploid and are heterozygous at the mating-type locus.** Infection and Immunity, v. 69, p. 115-122, 2001.

LIN, X., HEITMAN, J. **The biology of the *Cryptococcus neoformans* species complex.** Annual Review of Microbiology, v. 60, p.69-115, 2006.

MARTINS, L.M.S.et al. **Genotypes of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* as agents of endemic cryptococcosis in Teresina, Piauí (northeastern Brazil)** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v.106, n.6, Rio de Janeiro, 2011.

MEYER, W.; CASTANEDA, A.; JACKSON, S.; HUYNH, M.; CASTANEDA, E. **Molecular typing of Ibero American *Cryptococcus neoformans* isolates.** Emerging Infectious Disease, v. 9, p. 189-195, 2003.

MITCHEL, T. G.; PERFECT, J. R. **Cryptococcosis in the era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*.** Clinical Microbiology Reviews, v.8, p. 515-548, 1995.

MOREIRA, T. A.; FERREIRA, M. S.; RIBAS, R. M.; BORGES, A. S. **Criptococose: estudo clínico-epidemiológico, laboratorial e das variedades do fungo em 96 pacientes.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 39, n. 3, p. 255-258, 2006.

NADROUS H.F.; ANTONIOS V.S.; TERRELL C.L.; RYU J.H. **Pulmonary cryptococcosis in nonimmunocompromised patients.** Chest. v.124, p. 2143-2147, 2003.

NESSER N.; FILHO N.N.; VIEIRA A.G. **Criptococose cutânea primária em paciente imunocompetente.** Anais Brasileiros Dermatologia, v. 86, Rio de Janeiro, 2011.

NISHIKAWA M.M.; LAZERA M.S.; BARBOSA G.G.; TRILLES L.; BALASSIANO B.R.; MACEDO R.C.; et al. **Serotyping of 467 *Cryptococcus neoformans* isolates from clinical and environmental sources in Brazil: analysis of host and regional patterns.** J. Clin Microbiology, v. 41, p. 73-77, 2003.

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

PAPPAS P.G.; ALEXANDER B.D.; ANDES D.R.; HADLEY S.; KAUFFMAN C.A.; FREIFELD A.; et al. **Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-associated infection surveillance network (TRANSNET).** Clin Infect Dis. v. 50, p. 1101-1111, 2010.

PAPPAS P.G.; PERFECT J.R.; CLOUD G.A.; LARSEN R.A.; PANKEY G.A.; LANCASTER D.J.; et al. **Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy.** Clin Infect Dis. v. 33, p. 690-699, 2001.

PAYA, C. V. **Fungal Infections in Solid-Organ Transplantation.** Clin infect dis. v. 16, p. 677-888, 1993.

- PASTEL R.;PAYA C.V. **Infections in solid-organ transplant recipients.** ClinMicrobiol Rev. p. 86-124, 1997.
- PERFECT J.R.; CASADEVALL A. **Cryptococcosis.** Infect Dis Clin North Am. v. 16, p. 837-874, 2002.
- PERFECT J.R.; WILLIAN E.D.; DROMER F.; GOLDMAN D.L.; GRAYBILL J.R.; HAMILL R.J.; et al. **Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America.** Clin Infect Dis. v. 50, p. 291-322, 2010.
- QUEIROZ, J. P. A. F.; SOUSA, F. D. N.; LAGE, R. A.; IZAEL, M. A.; SANTOS, A. G. **Criptococose - Uma revisão bibliográfica.** Acta VeterinariaBrasilica, v. 2, n. 2, p. 32-38, 2008.
- REOLON, A.; PEREZ, L.R.R.; MEZZARI, A. **Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in urban pigeons of Porto Alegre (RS), Brazil.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v.40, p.293-298, 2004.
- RODRIGUES, J.J.; SILVA, R.C.; SIQUEIRA, M.M. **Doenças Infeciosas, diagnóstico molecular.** Guanabara Koogan, p. 16-40, Rio de Janeiro, 2006.
- SEVERO, C. B.; GAZZONI, A. F.; SEVERO, L. C. **CAPITULO 3 – Criptococose pulmonar.**J. BRAS PNEUMOL, v. 35, n.11, p. 1136-1144, 2009.
- SINGH N.; DROMER. F.; PERFECT J.R.; LORTHOLARY O. **Cryptococcosis in solid organ transplant recipients: current State-of-the-science.** Clin Infect Dis. v. 47, p. 1321-1327, 2008.
- STEENBERGEN, J.N.; CASADEVALL, A.**The origin and maintenance of virulence for the human pathogenic fungus *Cryptococcus neoformans*.** Microbes and Infection, v. 5, p. 667-675, 2003.
- STEVENS, D. A. **Diagnosis of fungal infections: Current status.** J Antimicrob Chemother, Sup. 1, v. 49, p.11-19, 2002.
- UNA: **Critococose**, 2009. Disponível em <<http://criptococosenaenfermagem.blogspot.com/>>.Acesso em: 04Jan 2013.
- VECCHIARELLI, A. **Immunoregulation by capsular components of *Cryptococcus neoformans*.** Medical Mycology, v. 38, p.407-417, 2000.
- WILLIAMSON, P. R. **Lacase and melanin in the pathogenesis of *Cryptococcus neoformans*.** Frontiers in Bioscience, v. 2, p. 99-107, 1997.
- WHEAT, L. J.; GOLDMAN, M.; SAROSI, G. **State-of-the-art review of pulmonary fungal infections.** Semin Respir Infect, v. 17, n. 2, p.158-181, 2002.